



HAL
open science

Évaluation des issues périnatales de grossesses obtenues par transfert d'embryons congelés versus embryons non congelés

Maylis Minjoulat-Rey

► **To cite this version:**

Maylis Minjoulat-Rey. Évaluation des issues périnatales de grossesses obtenues par transfert d'embryons congelés versus embryons non congelés. Gynécologie et obstétrique. 2014. dumas-01083530

HAL Id: dumas-01083530

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01083530>

Submitted on 17 Nov 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ECOLE DE SAGES-FEMMES DE CLERMONT-FERRAND
UNIVERSITE D'AUVERGNE - CLERMONT 1

Evaluation des issues périnatales de grossesses obtenues par transfert d'embryons congelés versus embryons non congelés

MEMOIRE PRESENTE ET SOUTENU LE

MINJOULAT-REY ép JAHAN Maylis

Née le 18 juillet 1991

DIPLOME D'ETAT DE SAGE-FEMME

Année 2014



UdA | Université d'Auvergne



MAÏEUTIQUE

ECOLE DE SAGES-FEMMES DE CLERMONT-FERRAND
UNIVERSITE D'AUVERGNE - CLERMONT 1

Evaluation des issues périnatales de
grossesses obtenues par transfert
d'embryons congelés versus
embryons non congelés

MEMOIRE PRESENTE ET SOUTENU LE

MINJOULAT-REY ép JAHAN

Née le 18 juillet 1991

DIPLOME D'ETAT DE SAGE-FEMME

Année 2014

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont accompagnées et soutenues dans la réalisation de ce mémoire.

Merci au Professeur Pouly pour sa disponibilité,

Merci à Mme Annick Viallon pour sa patience, son attention et son aide,

Merci aux membres de ma famille pour leur précieux soutien.

GLOSSAIRE

AMP- PMA : Assistance Médicale à la Procréation – Procréation Médicalement Assistée

CECOS : Centre de Conservation

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CSP : Code de la Santé Publique

DU – DIU : Diplôme Universitaire – Diplôme Inter Universitaire

FIV: Fécondation In Vitro

FSH: Folliculing Stimulating Hormone

GIFT : Transfert Intra Fallopien de Gamètes

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

IAD : Insémination Artificielle avec sperme du Donneur

ICSI : Intra Cytoplasmic Sperm Injection = injection intra cytoplasmique de spermatozoïde

IIU : Insémination Intra Utérine

IMG – ITG : Interruption médicale de grossesse – Interruption thérapeutique de grossesse

LH: Luteinizing Hormone

MFIU: Mort Fœtale In Utéro

PPN : Petit Poids de Naissance

SA : Semaines d'Aménorrhée

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCTION | 2 |
| 1 REVUE DE LA LITTERATURE | 2 |
| 1.1 Techniques utilisées | 2 |
| 1.2 Historique | 5 |
| 1.3 Contexte légal | 7 |
| 1.4 Sage-femme et AMP | 10 |
| 1.5 Etat des lieux | 13 |
| 2 MATERIEL ET METHODES | 17 |
| 2.1 Objectifs de la recherche | 17 |
| 2.2 Patients | 17 |
| 2.3 Méthodes | 19 |
| 3 RESULTATS | 21 |
| 3.1 Description de la population étudiée | 21 |
| 3.2 Résultats principaux | 26 |
| 3.3 Résultats secondaires | 31 |
| 4 DISCUSSION | 37 |
| 4.1 Limites de l'étude | 37 |
| 4.2 Analyse des résultats | 38 |
| 4.3 Projet d'action | 46 |
| CONCLUSION | 48 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | |

INTRODUCTION

Plusieurs études ont évalué le bénéfice apporté par les techniques diverses proposées. Cependant la comparaison entre les embryons congelés et frais, si elle a pu être faite à plusieurs reprises dans d'autres pays, a peu été effectuée en France, et a pu montrer des résultats divergents.

Or le centre d'assistance médicale à la procréation du CHU Estaing enregistre une importante activité : depuis son ouverture en 1987, 30000 cycles d'AMP ont été effectués, avec près de 5500 naissances.. Il nous a semblé judicieux d'évaluer une partie des résultats de ce centre, d'autant plus que les compétences des sages-femmes leur donnent un rôle à jouer dans l'évaluation de centres d'AMP.

Le but de cette étude est de comparer les issues périnatales de grossesses issues de transferts d'embryons congelés, considérés comme le premier groupe, à celles des embryons non congelés ou frais, considérés comme le deuxième groupe, afin de mettre en évidence une éventuelle différence, et ainsi adapter la prise en charge des patientes en demande d'enfants afin de leur proposer le meilleur choix pour elles et leur enfant.

L'objectif principal consiste à comparer les issues néonatales dans les deux groupes telles que la mortalité fœtale ou néonatale, le taux de prématurité, et le taux d'enfants ayant un petit poids de naissance (PPN) défini comme un poids inférieur à 2500g.

L'objectif secondaire est d'évaluer dans les deux groupes le taux de complications : voie d'accouchement, malformations, apgar bas et hospitalisation à la naissance.

La revue de la littérature permettra de placer notre étude dans son contexte, de comprendre quelle est la place de la sage-femme en AMP et quel est son rôle au sein de cette activité, enfin de faire le point sur les études déjà effectuées. La discussion sera l'occasion d'analyser les résultats, avant de conclure en proposant quelques pistes de recherche.

REVUE DE LA LITTERATURE

1 Revue de la littérature

1.1 Techniques utilisées

1.1.1 Obtention de l'embryon

Lorsqu'un diagnostic d'infertilité féminine ou masculine est posé, plusieurs techniques peuvent être présentées au couple en désir d'enfant.

Une induction d'ovulation peut être proposée, permettant de rétablir une ovulation en cas d'anovulation, ou une normo-ovulation en cas de dysovulation. Certains couples parviennent à obtenir une grossesse par cette simple correction de l'ovulation.

Cette technique est aussi utilisée si une technique plus invasive est nécessaire, comme l'insémination intra utérine (IIU), la fécondation in vitro (FIV) ou l'injection intra cytoplasmique (ICSI), afin de déclencher l'ovulation au moment voulu.

Dans le cas d'une simple induction d'ovulation, ou pour une insémination intra-utérine, l'induction d'ovulation monofolliculaire est privilégiée afin de réduire le risque de grossesses multiples. En revanche, dans le cas d'une FIV ou d'une ICSI, une induction d'ovulation multifolliculaire permet de prélever par ponction un nombre suffisant de follicules et de recueillir assez d'ovocytes.

Pour les IIU, le sperme du conjoint ou du donneur est capacité (ce qui lui permet de retrouver un pouvoir fécondant) et injecté directement dans l'utérus sous contrôle échographique deux heures avant l'ovulation. La fécondation se fait dans les trompes. Cette technique s'adresse plus à des couples ne présentant pas de causes de stérilité franche mais plutôt des facteurs d'hypofertilité.

La fécondation in vitro consiste à reproduire en laboratoire la fécondation et les étapes précoces du développement de l'ovocyte fécondé. La rencontre des gamètes est organisée dans un milieu de culture, afin d'obtenir un ou plusieurs embryons, déposés dans l'utérus de la femme au moment opportun. Cette technique proposée à l'origine en

réponse à la stérilité tubaire définitive est désormais très facilement proposée pour des indications assez larges d'infertilité féminine ou masculine.

Enfin, l'injection intra cytoplasmique du sperme du conjoint (ICSI) est caractérisée par l'injection directe d'un spermatozoïde à l'intérieur de l'ovocyte, forçant ainsi la fécondation des gamètes. L'ICSI est classiquement indiquée dans les infertilités masculines sévères, et souvent après échec de FIV.

Les deux techniques qui présentent un intérêt dans cette étude sont la FIV et l'ICSI, puisqu'elles permettent d'obtenir des embryons en laboratoire qui sont transférés secondairement. [1,2]

1.1.2 Transfert de l'embryon et choix de la congélation

A la suite de ces techniques, un nombre donné d'embryons est obtenu, en fonction du nombre d'ovocytes ponctionnés et du succès de leur fécondation par les gamètes mâles.

Au bout de quatre à cinq jours en général, les embryons les plus réguliers et les mieux développés sont choisis tandis que les autres sont supprimés. Un à deux de ces embryons sont alors transférés dans l'utérus de la femme. Quant aux embryons surnuméraires, le couple peut choisir de les conserver en les congelant, ou cryopréservant, à condition que ces embryons respectent des conditions requises pour la congélation. Ainsi lorsque le couple souhaite renouveler la démarche, que ce soit à la suite d'un échec de transfert d'embryon frais ou à la suite d'une grossesse, le nombre souhaité d'embryons est décongelé et transféré, s'ils ont résisté à la congélation et décongélation.

Le transfert d'embryons congelés est une technique qui, si elle semble montrer de bons résultats, reste délicate. En effet, l'embryon a de fortes chances d'être partiellement voire complètement lysé lors de la décongélation, il y a donc un stock d'embryons transférables moins importants que lorsque l'embryon est frais. L'embryon peut être transféré si au moins 50% de ses blastomères sont intacts, par convention, fixant un niveau de qualité minimale de l'embryon pour le transfert.

L'Agence de Biomédecine a publié une « Listes des procédés biologiques régulièrement utilisés en AMP et des techniques visant à améliorer les procédés biologiques autorisés » dans laquelle est précisé que :

« La congélation/décongélation dite « lente » est appliquée depuis plus de vingt ans en routine dans les laboratoires d'AMP (Trounson et al., 1983 ; Zeilmaker et al., 1984) ; Les premières naissances obtenues après congélation de l'embryon chez l'humain ont été publiées en 1984 (Zeilmaker et al, 1992), après une large expérimentation animale.

Cette technique a été adoptée en routine, comme corollaire de la FIV avec stimulation ovarienne, afin de préserver les embryons dits « surnuméraires » pour un éventuel transfert différé. Les premiers enfants nés après congélation/décongélation lente embryonnaire ont été rapportés en 1984 par Zeilmaker et al. Les suivis des naissances et des enfants nés après transfert intra-utérin d'embryon(s) congelé(s)/décongelé(s) montrent qu'ils sont en bonne santé et une absence d'augmentation de malformations néonatales, comparé à la population générale (Wennerholm, 2000 ; Wennerholm et al., 2009). » [3]

Elle précise ensuite les « Procédure, modes opératoires, étapes critiques » de la congélation embryonnaire :

« Le principe de la congélation lente est une déshydratation lente et progressive de l'embryon par l'utilisation de cryoprotecteurs à faible concentration et par l'application d'une descente en température lente et contrôlée.

Les principales étapes sont :

- 3. Au laboratoire, exposition des zygotes ou embryons à une solution de congélation contenant des cryoprotecteurs,*
- 4. Conditionnement des zygotes ou embryons dans des dispositifs spécifiques (par exemple paillettes),*
- 5. Refroidissement des zygotes et embryons soit de façon progressive dans des congélateurs programmables (congélation lente),*

6. Rangement des zygotes et embryons dans des containers d'azote liquide ou tout autre système permettant le maintien de basses températures ($\leq - 150^{\circ}\text{C}$), pour une conservation de longue durée. » [3]

Les indications de conservation d'embryons congelés sont multiples. La plus fréquente est la possibilité de renouveler une tentative de transfert à la suite d'un échec de transfert d'embryons frais, ou pour une deuxième grossesse. Mais il existe d'autres indications de congélation embryonnaire : les utérus hypoplasiques ne pouvant accepter plus d'un embryon, les hyperstimulations ovariennes chez des femmes n'ayant pas forcément le projet d'une grossesse dans l'immédiat, la préservation de la capacité reproductrice avant une chimiothérapie ou une radiothérapie, le don d'embryon et un transfert immédiat impossible à cause d'un endomètre insuffisamment prêt à recevoir un embryon...

Pour que l'endomètre puisse accueillir un embryon, il y a plusieurs façons de procéder : soit transférer l'embryon au moment le plus propice d'un cycle naturel, si les cycles de la femme sont de bonne qualité, soit effectuer une stimulation légère afin de programmer l'ovulation et contrôler l'aspect de l'utérus, soit provoquer des cycles artificiels, grâce à de l'œstradiol et de la progestérone, qui pourront être associés à d'autres substituts hormonaux tels que de la GnRH par exemple. Lorsque l'utérus est prêt à recevoir les embryons, ils sont transférés, généralement trois à cinq jours après l'ovulation. Le transfert est un acte facile à réaliser, sous contrôle échographique. Cependant si les échecs de transferts sont extrêmement rares, il faut encore tenir compte des échecs de nidations qui sont bien plus élevés, puisque seuls 20% environ vont s'implanter.

1.2 Historique

L'Assistance médicale à la Procréation est une technologie qui se développe depuis plus d'un siècle puisque les premières inséminations artificielles datent de la fin du XIX^{ème} siècle. Cependant elle a beaucoup évolué, surtout depuis la deuxième moitié du XX^{ème} siècle.

En 1972, furent congelés pour la première fois avec succès des embryons murins, par cryopréservation.

Cette opération fut réussie chez l'homme avec la naissance du premier « bébé éprouvette », le 25 juillet 1978, Louise Brown, en Angleterre, grâce aux travaux de Robert Edwards, assisté de Patrick Steptoe, gynécologue-obstétricien. La première FIV française fut, quant à elle, réalisée en 1982 avec la naissance d'Amandine, par le Professeur René Frydman à l'hôpital Antoine-Béclère à Clamart, avec l'aide du biologiste Jacques Testard.

Le 11 avril 1984, à Melbourne, le premier transfert d'embryon congelé réussit avec la naissance de Zoé Leyland, , grâce aux Drs Linda Mohr et Alan Trounson, biologistes au Queen Victoria Hospital. Zoé est née d'un embryon formé en éprouvette et conservé deux mois à -196°C dans de l'azote liquide. Deux ans plus tard, cette technique arrivait en France, à l'hôpital Antoine-Béclère, de Clamart.

Il y eut ensuite le premier bébé ICSI en Belgique en 1992 au Centre de médecine reproductive de l'hôpital universitaire néerlandophone de Bruxelles sous la direction du professeur André Van Steirteghem. Cette naissance était le fruit d'une erreur de manipulation. En effet il fallait procéder à l'injection de plusieurs spermatozoïdes dans l'espace périvitellin de l'ovocyte (SUZI) mais l'aiguille, ayant été poussée trop loin, perfora la membrane de l'ovocyte, introduisant un spermatozoïde dans le cytoplasme de celui-ci. La technique se développa et arriva en France en 1994 avec la naissance d'Audrey, à l'Hôpital Américain de Paris, grâce à l'équipe du Pr Jacques Testard.

Enfin, en 1998, il y eut la première grossesse issue de vitrification d'embryon, à Bruxelles, et, à la suite de l'autorisation de vitrification en France en 2010, il y eut le huit août 2011, la naissance de deux jumelles issues de cette technologie, Jérémie et Keren, encore une fois à l'hôpital Antoine-Béclère à Clamart avec le Professeur Frydman comme chef du pôle gynécologie-obstétrique.

En 2010, Robert Edwards fut récompensé par le prix Nobel de physiologie et de médecine. Il est surnommé le « père de la fécondation in vitro ».

1.3 Contexte légal

L'Assistance Médicale à la Procréation est définie à l'article L.2141-1 du Code de la Santé Publique [4]

« L'assistance médicale à la procréation s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, la conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle. »

L'article L-2141-2, modifié par la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 33 poursuit :

« [...] L'assistance médicale à la procréation a pour objet de remédier à l'infertilité d'un couple ou d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité. Le caractère pathologique de l'infertilité doit être médicalement diagnostiqué.

L'homme et la femme formant le couple doivent être vivants, en âge de procréer et consentir préalablement au transfert des embryons ou à l'insémination. Font obstacle à l'insémination ou au transfert des embryons le décès d'un des membres du couple, le dépôt d'une requête en divorce ou en séparation de corps ou la cessation de la communauté de vie, ainsi que la révocation par écrit du consentement par l'homme ou la femme auprès du médecin chargé de mettre en œuvre l'assistance médicale à la procréation.[...] » [5]

La première loi de bioéthique française fut promulguée en 1994, à cause de l'évolution majeure des technologies, notamment en médecine reproductive avec les débuts de l'ICSI en France. En effet la fécondation in vitro était désormais une technique maîtrisée depuis 1982 en France. L'ICSI faisait ses débuts puisque la technique avait été découverte deux ans auparavant de façon fortuite. Dans les laboratoires, de grands stocks d'embryons surnuméraires étaient conservés, sans avoir forcément d'avenir car ne faisant pas toujours l'objet d'un projet parental. De plus, cela avait amené un bouleversement dans les mentalités, face à « une remise en question de notions que l'on croyait immuables » [6], et

« en introduisant une tierce personne dans le couple, ou en figeant la vie par le froid qui la place hors du temps, ils allaient rendre une série de situations naguère inimaginables et bouleverser l'idée même de filiation.[...] Ces méthodes se sont développées en dehors d'un cadre législatif ou réglementaire et les nombreux problèmes posés par ces techniques ont conduit les médecins à une réflexion éthique approfondie sur leur pratique. » [6]

Il s'avéra dès lors nécessaire de proposer un cadre, ainsi furent rédigées en 1994 les premières lois de bioéthique [3]. Trois lois furent votées, relatives au respect du corps humain, au traitement des données nominatives, et nous concernant plus particulièrement, la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal [7], qui a ensuite fait l'objet de révisions en 2004. Les lois de bioéthique de 1994 recouvraient

« [...]à la fois l'affirmation des principes généraux de protection de la personne humaine qui ont été introduits notamment dans le Code civil, les règles d'organisation de secteurs d'activités médicales en plein développement tels que ceux de l'assistance médicale à la procréation ou de greffes ainsi que des dispositions relevant du domaine de la santé publique ou de la protection des personnes se prêtant à des recherches médicales [...]» [8]

Les principales dispositions de la loi de 2004 sont :

- la création de l'Agence de Biomédecine, intervenant dans quatre domaines d'activité : la transplantation d'organes, de tissus et de cellules, la génétique humaine, l'embryologie et la procréation. En ce qui concerne ce dernier domaine, l'Agence de biomédecine gère donc les dons de gamètes et l'Assistance médicale à la procréation, dans le but de proposer une réglementation optimale, d'améliorer les compétences, de veiller au respect des normes sanitaires et biologiques,
- l'interdiction de la recherche sur les embryons, sauf dérogation spéciale,
- l'interdiction du clonage à visée reproductive,
- l'interdiction du diagnostic préimplantatoire sauf dérogation spéciale,

- l'inaccessibilité de l'assistance médicale à la procréation aux couples homosexuels et aux célibataires.

L'article R. 2141-1-1 du CSP [9] n'autorise l'inscription d'un procédé sur la liste des procédés biologiques utilisés en AMP que sous certaines conditions, ces procédés étant fixés par l'arrêté du 18 juin 2012 du Code de la Santé Publique [9].

L'article L.2141-1 du Code de la Santé Publique, modifié le 8 juillet 2011 par la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique, autorise la technique de congélation ultra-rapide des ovocytes, effectuée dans le monde depuis 1998 à Bruxelles. [10]. L'arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation pose le cadre de la fécondation in vitro, avec les conditions, les actes nécessaires, etc. [11]. Il est important de noter que lorsque le couple refuse la congélation embryonnaire, seuls deux ou trois embryons peuvent être transférés. Les modalités de transfert embryonnaire et de conservation sont aussi abordées dans ce texte. Les couples sont interrogés annuellement sur leur souhait concernant le devenir des embryons : poursuite d'un projet parental, pour une grossesse ultérieure, abandon à la science, destruction ou éventuellement le donner à « l'adoption » pour un autre couple. [12]

L'article L.2141-3 ajoute que

« [...] les membres du couple peuvent consentir par écrit à ce que soit tentée la fécondation d'un nombre d'ovocytes pouvant rendre nécessaire la conservation d'embryons, dans l'intention de réaliser ultérieurement leur projet parental.[...] ».

De plus,

« [...] un couple dont des embryons ont été conservés ne peut bénéficier d'une nouvelle tentative de fécondation in vitro avant le transfert de ceux-ci sauf si un problème de qualité affecte ces embryons. [...] » [13]

Notons qu'un embryon ne peut faire l'objet de recherches si les parents ont toujours un projet parental et qu'il s'agit donc d'un « embryon destiné à naître ».

Mais quel est le rôle de la sage-femme dans cette activité ?

1.4 Sage-femme et AMP

1.4.1 Sage-femme et législation

Les sages-femmes sont habilitées à participer aux actions d'Assistance Médicale à la Procréation. Leur rôle est encadré par le code de la Santé Publique.

Ainsi, l'article 4151-1 alinéa 4 précise que *« les sages-femmes sont autorisées à concourir aux activités d'assistance médicale à la procréation, dans des conditions fixées par décret »* [14]

L'article D.4151-20 du CSP propose une première définition des activités possibles :

« [...] les sages-femmes concourent aux activités cliniques d'assistance médicale à la procréation [...] ainsi qu'aux activités de dons de gamètes et d'accueil d'embryons. Elles exercent à ce titre au sein des centres d'assistance médicale à la procréation implantés dans les établissements de santé publics ou privés autorisés à pratiquer ces activités en application de l'article L. 2142-1.

Les sages-femmes libérales peuvent également concourir aux activités cliniques d'assistance médicale à la procréation lorsqu'elles interviennent en tant que tiers extérieur dans le cadre des dispositions du 2° de l'article R. 2142-3. [...]» [15].

En effet, certaines femmes se sentent davantage en confiance lorsqu'elles sont accompagnées par une personne compétente avec qui elles ont déjà établi un lien de confiance, et la sage-femme libérale peut y trouver sa place. De fait, la sage-femme peut suivre la femme au niveau gynécologique et obstétrical et être une des premières à intervenir dans le désir d'enfant. Aussi est-elle autorisée à suivre la femme au cours des étapes d'AMP, là où cette dernière peut avoir besoin du soutien d'une personne du métier déjà connue.

L'article D.4151-22 définit plus précisément ces compétences :

« [...] Les sages-femmes apportent aux couples les informations et l'accompagnement nécessaire à toutes les étapes de la mise en œuvre de la

procédure d'assistance médicale à la procréation, en lien avec les médecins du centre.

Avant et pendant la mise en œuvre de cette procédure, les sages-femmes peuvent, au cours de consultations spécifiques, effectuer les activités suivantes :

- programmation et mise en œuvre du protocole de prise en charge établi par le médecin pour chaque patiente

- éducation thérapeutique

- prescription et suivi des examens biologiques

- surveillance échographique de la réponse ovarienne au traitement, sous réserve que leur expérience et leur formation dans ce domaine aient été jugées suffisantes par les praticiens d'assistance médicale à la procréation intervenant dans le centre. Les sages-femmes pratiquent les échographies sur prescription d'un médecin et établissent un compte-rendu transmis à ce dernier.

Au cours de l'insémination artificielle, du prélèvement d'ovocytes et du transfert d'embryons, les sages-femmes peuvent apporter une collaboration technique aux opérateurs et contribuer à la surveillance postopératoire des patientes.

Les sages-femmes participent au suivi des tentatives ainsi qu'au recueil de données relatives aux issues de ces tentatives et, le cas échéant, aux grossesses obtenues, aux accouchements et à l'état de santé des mères et des nouveaux nés.[...] » [16].

La sage-femme est donc un acteur important auprès des couples. Elle est présente à toutes les étapes du processus. Elle apporte une aide au médecin dans les gestes techniques où elle l'assiste, soutient le couple, participe aux entretiens...

L'article D. 4151-23 spécifie que dans le cadre du don d'ovocytes ou d'embryon,

« [...] les sages-femmes peuvent contribuer à l'information et au suivi clinique, biologique et échographique de la donneuse d'ovocytes. Elles peuvent intervenir dans la procédure d'accueil d'embryon par un couple tiers en participant à l'entretien prévu au premier alinéa de l'article R. 2141-2.

Elles peuvent être chargées du suivi médical et de l'accompagnement de la femme recevant l'embryon. [...] ». [17]

Enfin, l'article D.4151-24 ajoute que « [...] lorsqu'elles exercent au sein d'un centre d'assistance médicale à la procréation, elles participent à l'évaluation des activités du centre. [...] » [18]. La sage-femme peut réaliser cette facette de la profession en participant à la tenue d'un fichier de données, en colligeant les informations relatives aux couples et nécessaires à ces évaluations, en se tenant au courant des dernières mises à jour et des évolutions des pratiques. C'est ce point qui nous a poussé à effectuer ce mémoire.

Ainsi, la sage-femme se révèle être un acteur privilégié dans le parcours des couples, et joue un rôle en collaboration avec le médecin sur le plan administratif, médical et psychologique auprès des couples.

1.4.2 Sage-femme et formation

Lors du cursus de formation initiale, le premier cycle comporte des cours sur la biologie de la reproduction tandis que le deuxième cycle comporte des cours sur la stérilité masculine et féminine avec des notions sur les étiologies et les explorations, les diagnostics et les traitements possibles, les techniques d'AMP alternatives, la bioéthique, la législation et le don de gamètes. Un cours de sexologie y est aussi associé, comprenant le rôle de la sage-femme en matière d'éducation sexuelle et de conseil conjugal, et enfin des cours de psychologie et d'éthique s'appuyant sur des situations rencontrées en gynécologie-obstétrique, notamment en Assistance Médicale à la Procréation.

Un stage en centre d'AMP peut être proposé en fonction des écoles. A Clermont-Ferrand, un stage de deux semaines est effectué en dernière année. Les objectifs de ce stage sont :

- assister aux consultations gynécologiques d'infertilité, aux surveillances échographiques de l'AMP avec le support dossier stérilité,
- appréhender le retentissement psychologique de la prise en charge médicale sur la femme et le couple, développer l'aspect relationnel en situation d'AMP,

- observer les différentes techniques de Procréation Médicalement Assistée (FIV, GIFT, IAD, ICSI, ...)
- appréhender les différents problèmes éthiques posés par ces techniques
- connaître les grands principes de la réglementation des centres d'AMP, du CECOS
- assister aux staffs de PMA, de stérilité

Des formations sont proposées dans le cadre de la formation continue. Ainsi peuvent être effectués un DIU « infertilité masculine et AMP », un DU « prise en charge pratique de l'infertilité conjugale », un DU « Assistance Médicale à la Procréation : prise en charge clinique, biologique et génétique » ou encore un DU de sexologie; l'Agence de Biomédecine propose une formation : « place de la sage-femme dans l'accompagnement en AMP »

Cependant un des DU permettant d'apporter le plus et d'agir au sein de ces centres est le DU d'échographie, s'effectuant sur un an. En effet, « *les sages-femmes sont habilitées à effectuer les échographies dans le cadre de la surveillance de la grossesse* » [19]

La circulaire DGS/SDO/OA n°38 du 29 juillet 1992 énonce que l'échographie est pratiquée par une sage-femme notamment pour « *l'identification du contenu utérin, le diagnostic de présentation, la localisation du placenta, la mensuration d'au moins deux paramètres tenant compte de l'âge embryo-foetal avec présentation d'un compte-rendu* ». [20]

1.5 Etat des lieux

Le transfert d'embryons s'inscrit dans l'histoire d'un couple, ce qu'il a vécu, son passé d'infertilité plus ou moins long, avec un désir d'enfant de plus en plus fort. Cependant, plusieurs facteurs peuvent intervenir, liés ou non à cette histoire de vie, et avoir un impact sur la démarche effectuée. Dans ces éléments, [21]: l'âge de la femme joue un rôle majeur, optimal entre 30 et 35 ans, la probabilité d'être enceinte décroît de façon exponentielle avec l'âge ; le nombre d'embryons transférés a aussi un impact car plus le nombre d'embryons transférés est élevé et plus les chances de succès sont élevées (10% pour un embryon à 33% pour cinq embryons, d'après une étude s'appuyant sur

58614 cas [22]), la présence d'un hydrosalpinx influence négativement les résultats, le fait d'avoir déjà eu une grossesse est au contraire plutôt positif. Le taux de FSH joue aussi un rôle important [23]. On note que la chance de réussite est maximale à la première tentative.

Le transfert embryonnaire se fait généralement à J2 post-ovulation. L'embryon est alors au stade quatre à huit cellules. Cependant le taux de succès d'implantation est peu élevé, environ 10%, puisque naturellement l'embryon se trouve encore dans les trompes à ce stade là. Une autre technique consiste à utiliser la culture prolongée, jusqu'à ce que l'embryon devienne blastocyste, cinq à six jours après la fécondation.

Plusieurs études concernant l'impact de la congélation sur les embryons puis sur les enfants ont été effectuées depuis l'avènement de ces techniques et, globalement, ces études tendent à montrer un impact plutôt positif de la congélation en termes de santé.

Tout d'abord, plusieurs analyses mettent en évidence une différence entre les enfants issus d'une conception naturelle et ceux issus de l'assistance médicale à la procréation. Ainsi une étude Danoise présente un poids de naissance moyen inférieur de 65g pour les enfants issus de l'AMP, de même qu'un taux supérieur de petits poids de naissance et de prématurité. En comparant les enfants d'une même fratrie, les différences de ces critères dépendent aussi du type de conception. [24]

Une étude publiée en Finlande en 2010 par Pelkonen et all., réalisée sur une cohorte de plus de 6400 enfants nés entre 1995 et 2006, montre que l'état de santé des enfants nés après transfert d'embryon congelé est identique voire meilleur que celui des enfants nés par transfert d'embryons frais, en ce qui concerne le poids de naissance, la prématurité ainsi que la croissance fœtale. [25]

Une étude danoise réalisée la même année, sur une cohorte d'enfants nés aussi entre 1995 et 2006 et comparant grossesses spontanées avec embryons frais ou cryopréservés, relève également un taux de prématurité (avant 37SA) et de petit poids de naissance (inférieur à 2500g) supérieur parmi les embryons frais, ainsi qu'un poids de naissance moyen inférieur. [26]

Aflatoonian et all. publie dans une analyse réalisée sur 200 embryons congelés et 500 embryons frais en 2010 en Iran un taux d'interruptions spontanées de grossesse

supérieur pour les embryons congelés ainsi qu'un taux de naissances vivantes significativement inférieur pour ce même groupe, mais un taux identique de prématurité, de mortalité périnatale, de petit poids de naissance ou de malformations. Les embryons congelés étaient vitrifiés. L'âge maternel était supérieur dans le groupe des embryons frais. [27]

Une publication, effectuée en 2008 en Australie par Shih W. et son équipe sur les facteurs ayant un impact sur les petits poids de naissance, décrit un poids de naissance moyen inférieur pour les embryons frais et taux de petits poids de naissance supérieur. Cependant ces données sont comparables entre embryons congelés et grossesses spontanées, ce qui laisse à penser que ni la FIV ni l'ICSI ne joue de rôle majeur dans l'issue périnatale des embryons, mais bien plutôt d'autres facteurs inhérents à la femme : qualité des ovocytes, implantation de l'œuf, ... [28]

Une méta-analyse publiée aux Royaume-Unis en 2012 incluant 11 études conclue aussi à un meilleur devenir périnatal chez les enfants issus de transfert d'embryons congelés. [29]

Ces résultats ont fait l'objet d'une autre méta-analyse incluant des études entre 1984 et 2008, qui trouvait des résultats similaires, et tentait d'en expliquer les causes; celles-ci apparaissaient peu claires, il semblerait que l'âge des patientes, souvent inférieur chez les femmes ayant un transfert d'embryon congelé, ait un rôle, de même que la stimulation hormonale plus importante dans le groupe de femmes ayant un transfert d'embryons frais. [30]

Kansal et all. publie une étude en 2011 aux Etats-Unis, sur une cohorte de 1998 à 2006, incluant 340 grossesses, montrait un taux de prématurité, de petit poids de naissance, de retard de croissance et de mortalité périnatale inférieur pour les embryons congelés par rapport aux embryons frais. [31] Cependant le petit effectif étudié ne donne pas une base assez solide à cette étude.

Une étude menée sur plusieurs pays nordiques se montra en corrélation avec les résultats déjà observés concernant prématurité, petit poids de naissance... Cependant elle releva un risque accru de dépassement de terme, de macrosomie et de mortalité périnatale ainsi que d'enfants nés « gros pour l'âge gestationnel » pour les embryons congelés. Comparée aux grossesses spontanées, elle retrouva plus de prématurité,

d'hypotrophie, de macrosomie, de dépassement de terme, de mortalité périnatale, néonatale ou infantile parmi les embryons congelés. [32]

En Espagne, une méta-analyse publia un taux meilleur de grossesse en utilisant des embryons congelés, pouvant être du à un meilleur endometrium embryonnaire obtenu grâce aux préparations endométriales. [33]

En ce qui concerne des études françaises, une étude réalisée par Jacques Testard sur la base du fichier de données FivNat, comparait 93015 embryons frais avec 15567 embryons congelés. Dans le groupe des embryons congelés, on retrouvait un poids de naissance moyen supérieur, un taux de menaces d'accouchement prématuré inférieurs, mais aussi un taux de grossesses inférieure. Le professeur Testard proposa en explication le fait que l'âge maternel est souvent inférieur chez les femmes ayant un transfert d'embryons congelés, et souvent les grossesses obtenues par transfert d'embryon frais sont les premières grossesses, or on sait que la parité joue un rôle dans l'issue périnatale [34].

Une étude réalisée entre 1990 et 1994 par Salat-Baroux ne montra pas de différence entre les deux groupes (embryons frais et embryons congelés) en ce qui concerne terme de naissance, poids de naissance et taux d'implantation [35].

A Clermont-Ferrand, une étude a déjà été réalisée comparant le taux de transfert d'embryon unique ou doubles lors de première ou deuxième tentative [36].

L'Agence de Biomédecine évalue régulièrement les résultats des Centres d'AMP, mais au niveau national, elle ne prend pas en compte les différences entre les centres [37]. Elle publie également des rapports d'activité pour chaque région et a donc publié un rapport pour l'Auvergne en 2013, analysant les résultats de 2011 [38].

Cette étude permet donc d'analyser une autre partie des activités du centre d'AMP du CHU de Clermont-Ferrand, afin d'évaluer si le type d'embryon transféré, frais ou congelé, a un impact sur le devenir fœtal et néonatal, aussi bien en ce qui concerne le terme, poids de naissance et viabilité, qu'en ce qui concerne la voie d'accouchement, les malformations, l'adaptation à la vie extra utérine et l'hospitalisation néonatale.

MATERIEL ET METHODES

2 MATERIEL ET METHODES

2.1 Objectifs de la recherche

2.1.1 Objectif principal

L'objectif principal était d'évaluer les différences d'issues néonatales telles que le poids de naissance, le terme et la viabilité dans deux groupes. Le premier était constitué par les enfants issus de transfert d'embryon congelé, le second par des enfants issus de transfert d'embryon frais.

2.1.2 Objectif secondaire

L'objectif secondaire consistait à comparer les voies d'accouchement, mesurer le taux de malformations, d'Apgar bas à la naissance et d'hospitalisation néonatale dans les deux groupes définis précédemment.

2.2 Patients

2.2.1 Type d'étude

Cette étude était une étude observationnelle à visée étiologique de type cohorte historique.

2.2.2 Durée, période de l'étude

Le recueil de données a été effectué grâce à la base de données tenue par le Centre d'AMP du CHU de Clermont-Ferrand. Un premier recueil incomplet donnait accès à un trop faible nombre de cas (environ 450). Un second recueil a donc été réalisé sur des transferts d'embryon ayant eu lieu entre janvier 1996 et novembre 2013. En effet à partir de 1996 les données avaient été colligées avec plus de précision, et les techniques s'étaient améliorées par rapport au début.

2.2.3 Lieux de l'étude

Cette étude a été réalisée au Centre d'Assistance Médical à la Procréation du CHU de Clermont-Ferrand.

2.2.4 Population

2.2.4.1 Population cible

La population cible était les grossesses issues de transferts d'embryons congelés ou d'embryons frais effectués au centre d'AMP du CHU de Clermont-Ferrand.

2.2.4.2 Population de l'étude

La population de l'étude était constituée des enfants nés entre le 01 janvier 1996 et le 10 novembre 2013, issus de transferts effectués au centre d'AMP du CHU de Clermont-Ferrand.

2.2.5 Critères de sélection

2.2.5.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion retenus ont été :

- grossesses issues de transferts d'embryons, frais ou congelés, quelque soit la technique de fécondation employée,
- transfert effectué au Centre d'Assistance Médicale à la Procréation du CHU Estaing de Clermont-Ferrand.
- naissance ou expulsion entre le 01 janvier 1996 et 10 novembre 2013

2.2.5.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion ont été définis par :

- Grossesses spontanées,

- Absence de données sur l'issue périnatale de la grossesse, ou données incomplètes (concernant le terme de naissance, l'état de l'enfant, le poids...),
- Absence de données maternelles (date de naissance)

2.2.6 Recueil

Ont été recueillis 415 embryons congelés et 3017 embryons frais, soit 3512 embryons, nés entre le 02 janvier 1996 et le 05 novembre 2013.

2.2.7 Implications éthiques et réglementaires

Tous les enfants et les femmes ont été identifiés par un numéro, le fichier ayant été rendu anonyme.

Un numéro a été attribué pour chaque embryon, pour chaque tentative, pour chaque grossesse et pour chaque femme.

Cette étude était rétrospective, à partir de données déjà renseignées, il n'a pas été nécessaire de solliciter les patientes.

2.3 Méthodes

2.3.1 Critères de jugement

2.3.1.1 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal composite a été constitué par les complications néonatales telles que :

- le taux de décès fœtaux ou néonataux,
- le taux de prématurité (naissance avant 37SA),
- le taux d'enfants nés avec un petit poids de naissance défini comme un poids inférieur à 2500g.

Chaque critère a été analysé en fonction du type de grossesse (singleton, gémellaire ou triple) car cela nous a semblé un facteur majeur impliqué dans les différents résultats.

2.3.1.2 Critère de jugement secondaire

Le critère de jugement pour cet objectif également composite a été constitué par

- taux d'enfants nés par césarienne
- taux d'enfants présentant des malformations,
- taux d'enfants ayant un apgar bas à la naissance (< ou = à 7)
- taux d'enfants ayant été hospitalisés à la naissance.

Le type de grossesse aussi était pris en compte.

2.3.2 Analyse statistique

Les données ont été saisies puis analysées avec Microsoft Excel version 2007 et à l'aide du logiciel « R » [version 2.14.1].

Pour établir des liens entre les variables, nous avons utilisé le test de Fisher lorsque les variables ne présentaient que deux conditions (c'est-à-dire lorsqu'elles ne prenaient pas en compte le type de grossesse.) Cependant la comparaison au sein des sous-groupes prenant en compte le type de grossesse s'avérant trop compliqué pour notre niveau en statistiques, des Odds Ratio ont été calculés avec Excel.

L'intervalle de confiance à 95% a été calculé pour chaque Odd Ratio :

- Si l'intervalle de confiance incluait 1, le résultat n'était pas considéré comme significatif.
- Si l'intervalle de confiance excluait 1, le résultat était considéré comme significatif.

Les valeurs ont été présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages lorsqu'il s'agissait de variables quantitatives, et sous la forme de moyenne lorsqu'il s'agissait de variables quantitatives.

Lorsque nous avons voulu comparer des moyennes, nous avons utilisé le test de Student, avec une p-value fixée à 0,05 pour définir le seuil de significativité.

RESULTATS

3 Résultats

Dans nos tableaux, nous avons pris le parti d'appeler la première colonne « transfert total d'embryons ». Elle correspondait au transfert des embryons sans distinction du type d'embryon. Cette appellation a été abrégée en TTE. La colonne correspondant aux transferts d'embryons congelés a été appelée TEC tandis que la colonne correspondant au transfert d'embryons frais a été appelée TEF.

3.1 Description de la population étudiée

3.1.1 Sélection des embryons

Nous avons fait la différence entre :

- le nombre d'accouchements,
- le nombre d'embryons, de naissance ou d'enfants, qui étaient égaux,
- le nombre de femmes.

En effet certaines femmes avaient eu plusieurs grossesses avec transferts d'embryons, aussi pouvait-on n'avoir qu'une femme pour deux enfants.

Dans les grossesses multiples, il y avait deux ou trois enfants par grossesse, Un accouchement pouvait correspondre à la naissance de deux ou trois enfants.

Une femme ayant eu une première grossesse singleton puis une grossesse gémellaire avait donc eu trois enfants soit trois accouchements avec deux grossesses.

De plus, les résultats pouvaient beaucoup varier en fonction de la façon de compter. Prenons un exemple dans lequel nous avons considéré 100 grossesses, parmi lesquelles il y avait 75 grossesses simples et 25 grossesses gémellaires.

Il y avait donc 75% de grossesses simples et 25% de grossesses gémellaires.

Mais en comptant en nombre d'enfants, le résultat était 75 enfants issus de grossesses singletons et 50 enfants issus de grossesses gémellaires, soit 125 enfants au total.

Sur ces 125 enfants, 60% étaient issus de grossesses singletons et 40% étaient issus de grossesses gémellaires.

Dans cette étude, c'est le nombre d'embryons considéré aussi comme le nombre d'accouchements ou de naissances ou encore comme le nombre d'enfants qui a été compté.

Dans les tableaux, lorsqu'il était question de « singleton », « jumeaux » ou « triples », il s'agissait « d'enfants issus de grossesse » singleton, jumeaux ou triples et non de grossesse singleton, jumeaux ou triple.

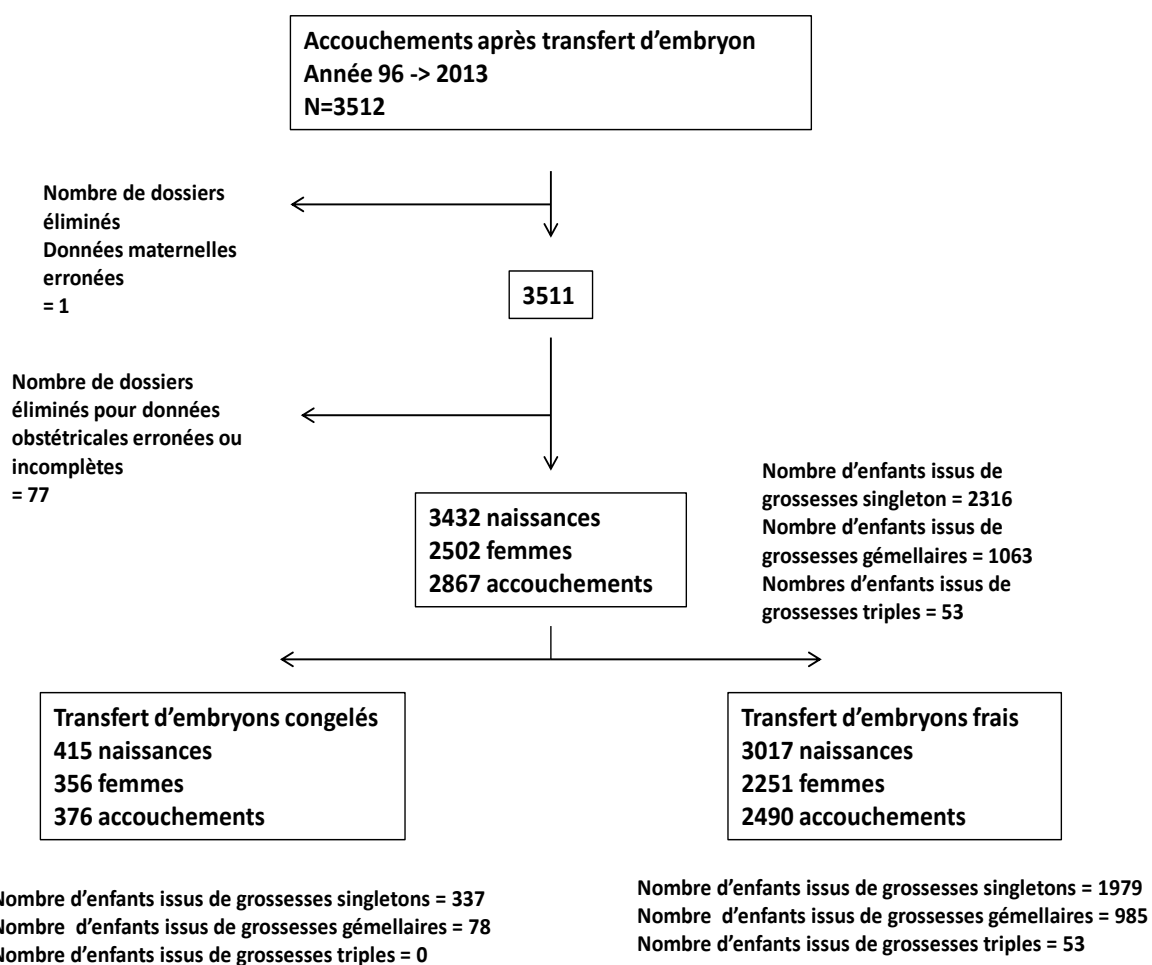


Figure 1 – Diagramme de flux sur la sélection des embryons

3.1.2 Description de la population

3.1.2.1 Age maternel

Les femmes de moins de 30 ans avaient eu proportionnellement plus de transferts d'embryons frais, alors que les embryons congelés étaient plus représentés chez les

femmes ayant entre 30 et 35 ans, et ce de façon significative. Cependant la différence était moindre, voire nulle, après 35 ans.

Le plus grand nombre de transferts ayant abouti à une grossesse avaient été réalisés entre 30 et 35 ans.

TABLEAU I – COMPARAISON DE L'AGE MATERNEL EN FONCTION DU TYPE D'EMBRYON TRANSFERE

| Age maternel | TTE | TEC | TEF | OR | IC 95% |
|----------------|---------------|--------------|---------------|------|-------------|
| <30 | 874 (25,49%) | 87 (20,96%) | 787 (26,08%) | 0,75 | [0,58-0,96] |
| 31-34 | 1271 (37,03%) | 172 (41,45%) | 1099 (36,43%) | 1,23 | [1,01-1,52] |
| 35-39 | 1166 (33,97%) | 140 (33,73%) | 1026 (34,01%) | 0,99 | [0,79-1,23] |
| > ou = 40 | 121 (3,52%) | 16 (3,85%) | 105 (3,48%) | 1,11 | [0,65-1,90] |
| moyenne | 32,23 | 32,41 | 32,21 | | |

3.1.2.2 Type de grossesse

Dans l'ensemble, il y avait eu deux fois plus de grossesses singletons que de grossesses gémellaires. Cependant, cette différence était majeure pour les embryons congelés où il y avait quatre fois plus de grossesses singletons, et une absence de grossesses triples, contrairement aux transferts d'embryons frais où il y avait eu une proportion de près de deux tiers de grossesses singletons et près d'un tiers de grossesses gémellaires, avec en plus quelques grossesses triples.

TABLEAU II – COMPARAISON DU TYPE DE GROSSESSE (SINGLETON, GEMELLAIRES OU TRIPLES) DANS LES TRANSFERTS D'EMBRYONS CONGELES ET LES TRANSFERTS D'EMBRYONS FRAIS.

| Nombre d'enfants par type de grossesse | TTE | TEC | TEF | OR | IC 95% |
|--|---------------|---------------|---------------|------|-------------|
| singleton | 2306 (67,19%) | 337 (81,20 %) | 1979 (65,59%) | 2,26 | [1,73-2,90] |
| gémellaires | 1063 (30,97%) | 78 (18,79%) | 985 (32.65 %) | 0,47 | [0,36-0,61] |
| triples | 53 (1,54%) | - | 53 (1.76 %) | | |

3.1.2.3 Sexe

Ce tableau permettait de vérifier que le sexe n'influe pas sur les chances de réussite des transferts d'embryons.

Une répartition proche de 50% pour chaque sexe était bien observée.

TABLEAU III – DESCRIPTION DU SEXE EN FONCTION DU TYPE D'EMBRYON TRANSFERE

| Sexe | TTE | TEC | TEF |
|-----------------|---------------|--------------|---------------|
| Féminin | 1684 (49,07%) | 204 (49,16%) | 1480 (49,05%) |
| Masculin | 1730 (50,41%) | 210 (50,60%) | 1520 (50,38%) |
| inconnu | 8 (0,23%) | 0 | 8 (0,26%) |

3.1.2.4 Rang de tentative

TABLEAU IV - COMPARAISON DU TAUX DE GROSSESSE EN FONCTION DU RANG DE TENTATIVE ENTRE LES DIFFERENTS TYPES D'EMBRYONS TRANSFERES ET LES DIFFERENTS TYPES DE GROSSESSE POUR LES 4 PREMIERES TENTATIVES

| Rang de tentative | TTE | TEC | TEF | OR | IC 95% |
|-----------------------|--------------|--------------|---------------|------|-------------|
| 1ere tentative | 1603 (46,70) | 260 (62,65%) | 1343 (44,51%) | 2,09 | [1,69-2,58] |
| singletons | 1189 (51,34) | 210 (62,31%) | 979 (49,47%) | 1,69 | [1,33-2,14] |
| gémellaires | 393 (36,97%) | 50 (64,10%) | 343 (34,82%) | 3,34 | [2,07-5,41] |
| triples | 21 (39,63%) | | 21 (39,63) | | |
| 2ème tentative | 911 (26,54%) | 93 (22,41%) | 818 (27,11%) | 0,78 | [0,61-0,99] |
| singletons | 578 (24,96%) | 77 (22,85%) | 501 (25,52%) | 0,86 | [0,66-1,14] |
| gémellaires | 321 (30,20%) | 16 (20,51%) | 305 (30,96%) | 0,57 | [0,33-1,01] |
| triples | 12 (22,64%) | - | 12 (22,64%) | | |
| 3ème tentative | 485 (14,13%) | 33 (7,95%) | 452 (14,98%) | 0,49 | [0,34-0,71] |
| singletons | 277 (11,96%) | 27 (8,01%) | 250 (12,63%) | 0,60 | [0,40-0,91] |
| gémellaires | 199 (18,72%) | 6 (7,69%) | 193 (19,59%) | 0,34 | [0,15-0,80] |
| triples | 9 (16,98%) | - | 9 (16,94%) | | |
| 4ème tentative | 242 (7,05%) | 17 (2,59%) | 225 (7,46%) | 0,53 | [0,32-0,88] |
| singletons | 158 (6,82%) | 13 (3,86%) | 145 (7,33%) | 0,51 | [0,28-0,91] |
| gémellaires | 76 (7,15%) | 4 (5,13%) | 72 (7,31%) | 0,68 | [0,24-1,93] |
| triples | 8 (15,09%) | - | 8 (15,09%) | | |

TABLEAU V - COMPARAISON DU TAUX DE GROSSESSE EN FONCTION DU RANG DE TENTATIVE ENTRE LES DIFFERENTS TYPES D'EMBRYONS TRANSFERES ET LES DIFFERENTS TYPES DE GROSSESSE A PARTIR DE LA QUATRIEME TENTATIVE.

| Rang de tentative | TTE | TEC | TEF | OR | IC 95% |
|-----------------------|-------------|-----------|-------------|------|--------------|
| 5ème tentative | 107 (3,12%) | 3 (0,72%) | 104 (3,45%) | 0,20 | [0,06-0,65] |
| singletons | 63 (2,72%) | 3 (0,89%) | 60 (3,03%) | 0,28 | [0,09-0,92] |
| gémellaires | 44 (4,14%) | 0 (0%) | 44 (4,47%) | | |
| triples | 0 (0%) | - | 0 (0%) | | |
| 6ème tentative | 51 (1,49%) | 0 (0%) | 51 (1,69%) | | |
| singletons | 30 (1,29%) | 0 (0%) | 30 (1,51%) | | |
| gémellaires | 18 (1,69%) | 0 (0%) | 18 (1,83%) | | |
| triples | 3 (5,66%) | - | 3 (5,66%) | | |
| 7ème tentative | 15 (0,44%) | 2 (0,48%) | 6 (0,20%) | 2,43 | [0,49-12,08] |
| singletons | 7 (0,30%) | 0 (0%) | 7 (0,35%) | | |
| gémellaires | 8 (0,7%) | 2 (2,56%) | 6 (0,61%) | 4,29 | [0,85-21,64] |
| triples | 0 (0%) | - | 0 (0%) | | |
| 8ème tentative | 10 (0,29%) | 0 (0%) | 10 (0,33%) | | |
| singletons | 6 (0,26%) | 0 (0%) | 6 (0,30%) | | |
| gémellaires | 4 (0,38%) | 0 (0%) | 4 (0,41%) | | |
| triples | 0 (0%) | | 0 (0%) | | |

Une tentative était considérée comme un cycle aboutissant à un transfert d'embryon. Si un cycle était interrompu avant le transfert embryonnaire, quelque soit le stade d'abandon du cycle (par exemple, si l'endomètre de la femme n'était pas prêt à recevoir un ou des embryons), il n'était pas compté comme tentative. En cas de survenue d'une grossesse avec accouchement, le compteur était remis à zéro. Ceci n'était pas vrai pour les grossesses extra-utérines et les fausses-couches spontanées.

Le premier tableau était constitué des quatre premières tentatives (remboursées par la sécurité Sociale à 100%). Les autres n'étant pas prises en charge, elles avaient été traitées dans le tableau suivant.

Ces tableaux permettaient de mettre en évidence un taux de grossesse plus élevé à la première tentative lorsqu'il s'agissait d'embryons congelés, puisque plus de la moitié

des transferts d'embryons congelés avait abouti à un accouchement dès la première tentative. Environ 45% des transferts d'embryons frais avait abouti à un accouchement.

94,42% (3241/3432) des transferts avaient abouti à une grossesse dans les 4 premières tentatives.

3.2 Résultats principaux

Dans les analyses suivantes, les enfants ayant fait l'objet d'une IMG n'avaient pas été pris en compte, en revanche les enfants décédés in utéro spontanément y avaient été comptabilisés.

3.2.1 Décès

Les données concernant les décès semblaient montrer un taux de morts fœtales in utéro et de décès néonataux infantiles supérieur au sein du groupe des embryons congelés en ce qui concernait les grossesses singletons bien que cela ne soit pas significatif. En revanche, davantage d'enfants issus d'embryons congelés naissaient vivants, même si la différence était très faible. Les grossesses gémellaires n'avaient pas fait l'objet de décès au sein des embryons congelés alors que des morts fœtales in utéro et des décès néonataux avaient été observés pour les grossesses gémellaires issues d'embryons frais. Les grossesses triples avaient eu un taux de mortalité globale supérieur aux autres types de grossesse.

TABLEAU VI - COMPARAISON DES ISSUES DE GROSSESSES EN FONCTION DU TYPE D'EMBRYONS TRANSFERES ET DU TYPE DE GROSSESSE

| Issues des grossesses | TTE | TEC | TEF | OR | OR 95% |
|------------------------------------|---------------|--------------|---------------|------|--------------|
| MFIU | 9 (0,26%) | 2 (0,48%) | 7 (0,23%) | 2,08 | [0,4-10] |
| singleton | 6 (0,26%) | 2 (0,59%) | 4 (0,20%) | 2,94 | [0,54-16,10] |
| gémellaires | 3 (0,28%) | 0 | 3 (0,30%) | | |
| triples | 0 | - | 0 | | |
| IMG | 10 (0,29%) | 0 | 10 (0,33%) | - | |
| singleton | 4 (0,17%) | 0 | 4 (0,20%) | | |
| gémellaires | 4 (0,38%) | 0 | 4 (0,41%) | | |
| triples | 2 (3,77%) | - | 2 (3,77%) | | |
| Gr avec enfants nés vivants | 3413 (99,45%) | 413 (99,52%) | 3000 (99,44%) | 1,17 | [0,2-5,1] |
| singletons | 2306 (99,57%) | 335 (99,41%) | 1971 (99,59%) | 0,33 | [0,06-1,86] |
| gémellaires | 1056 (99,34%) | 78 (100%) | 978 (99,20%) | | |
| triple | 51 (96,23%) | - | 51 (96,23%) | | |

TABLEAU VII – COMPARAISON DES DECES POST NATAUX EN FONCTION DU TYPE D'EMBRYONS TRANSFERES ET DU TYPE DE GROSSESSE

| Décès post natus | TTE | TEC | TEF | OR | IC 95% |
|---------------------------------------|------------|-----------|-------------|------|---------------|
| décès périnatal | 31 (0,90%) | 0 | 31 (1,03%) | | |
| singletons | 8 (0,35%) | 0 | 8 (0,40%) | | |
| prématurité | 5 (62,5%) | 0 | 5 (62,5%) | | |
| hémorragie de Benkiser | 1 (12,5%) | 0 | 1 (12,5%) | | |
| CA persistant | 1 (12,5%) | 0 | 1 (12,5%) | | |
| détresse hémodynamique | 1 (12,5%) | 0 | 1 (12,5%) | | |
| gémellaires | 20 (1,89%) | 0 | 20 (2,04%) | | |
| prématurité | 18 (90,0%) | 0 | 18 (90,00%) | | |
| manque d'oxygénation | 1 (5,0%) | 0 | 1 (5,00%) | | |
| syndrome de Potter | 1 (5,0%) | 0 | 1 (5,00%) | | |
| triples | 3 (5,88%) | 0 | 3 (5,88%) | | |
| prématurité | 3 (100%) | 0 | 3 (5,88%) | | |
| décès néonatal précoce | 8 (0,23%) | 0 | 8 (0,27%) | | |
| singleton | 4 (0,17%) | 0 | 4 (0,20%) | | |
| gémellaire | 4 (0,38%) | 0 | 4 (0,41%) | | |
| triples | 0 (0%) | 0 | 0 (0%) | | |
| décès néonatal infantile | 6 (0,17%) | 1 (0,24%) | 5 (0,16%) | 1,45 | [0,17-12,44] |
| singleton | 3 (0,13%) | 1 (0,30%) | 2 (0,10%) | 3,65 | [0,34– 40,11] |
| insuffisance respiratoire 27SA | 1 | 1 | 0 | | |
| omphalocèle | 1 | 0 | 1 | | |
| mort subite du nourrisson | 1 | 0 | 1 | | |
| gémellaires | 3 (0,28%) | 0 | 3 (0,30%) | | |
| prématurité <27SA | 3 | 0 | 3 | | |
| triples | 0 (0%) | - | 0 (0%) | | |

3.2.2 Termes de naissance

TABLEAU VIII - COMPARAISON DES TERMES DE NAISSANCE EN FONCTION DU TYPE D'EMBRYONS TRANSFERES ET DU TYPE DE GROSSESSE

| Age gestationnel | TTE | TEC | TEF | OR | IC 95% |
|---------------------------------|---------------|-----------------|----------------|---------------|------------------------|
| <30 sa | 71 (2,07%) | 6 (1,44%) | 65 (2,16%) | 0,66 | [0,3-1,54] |
| singletons | 24 (1,04%) | 6 (1,78%) | 18 (0,91%) | 1,97 | [0,77-5,01] |
| gémellaires | 38 (3,59%) | 0 | 38 (3,87%) | - | |
| triples | 9 (17,65%) | 0 | 9 (17,65%) | | |
| 30-35 | 325 (9,50%) | 26 (6,26%) | 299(9,91%) | 0,61 | [0,4-0,9] |
| singletons | 89 (3,85%) | 10 (2,97%) | 79 (4,00%) | 0,73 | [0,37-1,43] |
| gémellaires | 212 (20,02%) | 16 (20,51%) | 196 (19,98%) | 1,03 | [0,58-1,83] |
| triples | 24 (47,06%) | - | 24 (47,06%) | | |
| 35-37 | 433 (12,65%) | 42 (10,12%) | 391 (12,96%) | 0,76 | [0,53-1,05] |
| singletons | 121 (5,23%) | 16 (3,85%) | 105 (5,32%) | 0,88 | [0,51-1,52] |
| gémellaires | 297 (28,04%) | 26 (33,33%) | 271 (27,62%) | 1,31 | [0,80-2,14] |
| triples | 15 (29,41%) | 0 | 15 (29,41%) | | |
| > 37 | 2592(75,74%) | 341 (82,17%) | 2252 (74,89%) | 1,56 | [1,18-2,01] |
| singleton | 2078 (89,88%) | 305 (90,50%) | 1773 (89,77%) | 1,08 | [0,73-1,61] |
| gémellaire | 512 (48,35%) | 36 (46,15%) | 476 (48,52%) | 0,91 | [0,57-1,44] |
| triple | 3 (5,88%) | - | 3 (5,88%) | | |
| prématurés | 829 (24,22%) | 74 (17,83%) | 755 (25,11%) | 0,65 | [0,49-0,84] |
| singleton | 234 (10,12%) | 32 (9,49%) | 202 (10,22%) | 0,92 | [0,62-1,36] |
| gémellaires | 547 (51,65%) | 42 (53,85 %) | 505 (51,48%) | 1,09 | [0,69-1,75] |
| triples | 48 (94,12%) | - | 48 (94,12%) | | |
| moyenne | 37,97 | 38 SA + 5j | 37 SA + 6j | t.test= -6,18 | p=1,23 ^e -9 |
| singleton | | 39+1 +/- 2SA+4j | 38+6 +/-6SA | | |
| gémellaire | | 36+4 +/- 2SA+1j | 36SA +/- 3SA | | |
| triples | | - | 33+2+/- 4SA+1j | | |
| âge gestationnel minimal | 21 SA + 6j | 22SA + 2j | 21 SA + 6j | | |
| singletons | 21 SA + 6j | 22 SA + 2j | 21 SA + 6j | | |
| gémellaires | 21 SA + 6j | 31 SA + 2j | 21 SA + 6j | | |
| triples | 22 SA + 5j | - | 22 SA + 5j | | |

Ce tableau présentait un taux global supérieur de prématurité au sein des grossesses issues d'embryons frais. Cependant rapporté au type de grossesse, on retrouvait légèrement plus de prématurité pour les embryons congelés issus de grossesses gémellaires, bien que cela ne soit pas significatif.

Nous avons relevé les pathologies majeures pouvant être facteurs de prématurité. Comme beaucoup de causes d'accouchements prématurés n'étaient pas renseignées, cette information était donnée à titre indicatif. En effet seuls 645 accouchements étaient bien complétés sur les 829.

- Prééclampsie : dix-huit enfants issus de quatorze grossesses étaient prématurés à cause d'une prééclampsie. Parmi les trois grossesses issues de transferts d'embryons congelés, on relevait deux grossesses singletons et deux grossesses gémellaires, soit quatre enfants nés entre 25 et 36 SA. Parmi les onze grossesses issues d'embryons frais, on relevait sept grossesses singletons et huit grossesses gémellaires soit quinze enfants, nés entre 25 et 36 SA aussi. (OR 2,82 [0,91-8,72])
- Dopplers pathologiques : ils étaient responsables de la prématurité de six enfants issus de quatre grossesses par transferts d'embryons frais, dont deux grossesses gémellaires, entre 30 et 34 SA.
- Diabète : vingt-quatre grossesses avaient été arrêtées pour cause de diabète, dont trois grossesses issues de transferts d'embryons congelés, avec une grossesse singleton et deux gémellaires, soit quatre enfants nés entre 31 et 36SA, et douze grossesses issues de transferts d'embryons frais, avec cinq grossesses singletons et sept grossesses gémellaires, aboutissant à la naissance de dix-neuf enfants entre 29 et 36SA. (OR 2,81 [1,02-7,75])
- Menaces d'accouchement prématuré : des menaces d'accouchement prématuré ont été la cause de la prématurité de trente-quatre enfants, dont deux enfants issus de grossesses gémellaires avec transfert d'embryons congelés (soit une grossesse) à 34 SA et trente-deux enfants issus de grossesses avec transfert d'embryon frais, dont treize grossesses singletons, douze grossesses gémellaires et une grossesse triple, nés entre 22 et 36 SA. (OR 0,63 [0,14-2,67]).

3.2.3 Poids de naissance

TABLEAU IX – COMPARAISON DES POIDS DE NAISSANCE EN FONCTION DU TYPE D'EMBRYONS TRANSFERES ET DU TYPE DE GROSSESSES.

| poids de naissance | TTE | TEC | TEC | OR | IC95% |
|---------------------------|---------------|--------------|---------------|-------|---------------|
| <1000 et > 0 | 53 (1,55%) | 4 (0,96%) | 49 (1,63%) | 0,58 | [0,21-1,64] |
| singletons | 12 (0,52%) | 4 (1,19%) | 18 (0,91%) | 1,31 | [0,44-3,88] |
| gémellaires | 25 (2,36%) | 0 (0%) | 25 (2,55%) | | |
| triples | 6 (11,76%) | - | 6 (11,76%) | | |
| 1000-1500 | 72 (2,10%) | 3 (0,72%) | 69 (2,29%) | 0,30 | [0,10-0,99] |
| singletons | 16 (0,69%) | 2 (0,59%) | 14 (0,70%) | 0,83 | [0,18-3,70] |
| gémellaires | 49 (4,63%) | 1 (1,28%) | 48 (4,89%) | 0,25 | [0,03-1,85] |
| triples | 7 (13,72%) | - | 7 (13,72%) | | |
| 1500-2000 | 223 (6,52%) | 8 (1,93%) | 215 (7,15%) | 0,25 | [0,12-0,52] |
| singletons | 56 (2,42%) | 3 (0,89%) | 53 (2,68%) | 0,33 | [0,10-1,05] |
| gémellaires | 152 (14,35%) | 5 (6,41%) | 147 (14,98%) | 0,39 | [0,15-0,98] |
| triples | 15 (29,41%) | - | 15 (29,41%) | | |
| 2000-2500 | 544 (15,90%) | 40 (9,64%) | 504 (16,76%) | 0,52 | [0,38-0,78] |
| singletons | 146 (6,31%) | 16 (4,75%) | 130 (6,58%) | 0,70 | [0,41-1,20] |
| gémellaires | 380 (35,88%) | 24 (30,78%) | 356 (36,29%) | 0,78 | [0,47-1,28] |
| triples | 18 (35,29%) | - | 18 (35,29%) | | |
| 2500-3000 | 905 (26,45%) | 83 (20,0%) | 822 (27,34%) | 0,66 | [0,51-0,86] |
| singletons | 558 (24,13%) | 52 (15,43%) | 506 (25,62%) | 0,53 | [0,39-0,72] |
| gémellaires | 342 (32,29%) | 31 (39,74%) | 31 (3,170%) | 20,21 | [11,34-36,01] |
| triples | 5 (9,80%) | - | 5 (9,80%) | | |
| >3000 | 1611 (47,08%) | 277 (66,75%) | 1334 (44,36%) | 2,50 | [2,02-3,12] |
| singletons | 1510 (65,31%) | 260 (77,15%) | 1250 (63,29%) | 1,96 | [1,48-2,57] |
| gémellaires | 101 (9,54%) | 17 (21,79%) | 84 (8,56%) | 2,98 | [1,66-5,33] |
| triples | 0 (0%) | - | 0 (0%) | | |
| non renseignés | 14 | 0 | 14 | | |
| singletons | 10 | 0 | 10 | | |
| gémellaires | 4 | 0 | 4 | | |
| triples | 0 | - | 0 | | |

TABLEAU X – COMPARAISON DU NOMBRE DE PETITS POIDS DE NAISSANCE ENTRE LES DEUX GROUPES, ET MOYENNES DES POIDS DE NAISSANCE

| Poids de naissance | TTE | TEC | TEF | OR | IC 95% |
|---|--------------|--------------|--------------|-----------------|------------------------|
| PPN < 2500g | 892 (26,07%) | 55 (13,25%) | 837 (27,83%) | 0,39 | [0,29-0,53] |
| singletons | 240 (10,38%) | 25 (7,42%) | 215 (10,88%) | 0,66 | [0,43-1,01] |
| gémellaires | 232 (21,91%) | 30 (38,46%) | 576 (58,71%) | 0,44 | [0,27-0,70] |
| triples | 46 (90,19%) | - | 46 (90,19%) | | |
| PPN chez les enfants nés à terme | 272 (10,49%) | 14 (4,10%) | 258 (11,46%) | 0,37 | [0,21-0,64] |
| singletons | 93 (4,47%) | 7 (2,29%) | 86 (4,85%) | 0,46 | [0,21-1,02] |
| gémellaires | 176 (34,37%) | 7 (19,44%) | 169 (35,50%) | 0,47 | [0,21-1,05] |
| triples | 3 (100%) | - | 3 (100%) | | |
| MOYENNE | 2851,9 | 3149,98 | 2810,97 | t.test = - 8,95 | p<2,2 ^e -16 |
| singletons | | 3274 +/- 626 | 3103 +/- 575 | | |
| gémellaires | | 2611 +/- 442 | 2328 +/- 558 | | |
| triples | | - | 1797 +/- 595 | | |

Ce tableau montrait que les enfants issus d'embryons congelés avaient un poids de naissance globalement plus élevé que les enfants issus d'embryons frais. Pour les enfants nés à terme, on retrouvait moins de petit poids de naissance pour ceux issus d'embryons congelés.

3.3 Résultats secondaires

3.3.1 Voies d'accouchement

A première vue, ce tableau affichait pour les embryons frais plus de voies basses spontanées, moins de voies basses instrumentales mais plus de césariennes que dans le groupe des enfants issus d'embryons congelés. Mais un tiers des voies d'accouchements n'était pas renseignées pour les embryons congelés contrairement aux embryons frais où elles étaient toujours renseignées.

Nous avons refait les calculs en ne comptant pas les non-renseignés. Nous avons pu alors observer significativement moins de voies basses spontanées au sein des embryons

congelés issus de grossesses singletons (OR 0,60 [0,46-0,80]) et un taux global de voies basses spontanées limite significatif en faveur des embryons frais (OR 0,78 [0,61-1,00]).

Le taux de voies basses instrumentales était significativement supérieur pour les enfants issus de transfert d'embryons congelés, aussi bien globalement (OR 2,08 [1,49-2,90]) que pour les grossesses singletons (OR 2,23 [1,54-3,21]). Cependant il n'y avait pas de différences significatives en ce qui concernait les césariennes.

TABLEAU XI - COMPARAISON DE LA VOIE D'ACCOUCHEMENT EN FONCTION DU TYPE D'EMBRYONS TRANSFERES ET DU NOMBRE D'ENFANTS PAR GROSSESSES.

| Voie d'accouchement | TTE | TEC | TEF | OR | IC 95% |
|---------------------|---------------|--------------|---------------|-------|---------------|
| VBS | 1644 (47,90%) | 122 (29,40%) | 1522 (50,45%) | 0,41 | [0,33-0,51] |
| singletons | 1328 (57,34%) | 110 (33,18%) | 1218 (61,55%) | 0,30 | [0,24-0,39] |
| gémellaires | 310 (29,16%) | 12 (15,38%) | 298 (33,19%) | 0,42 | [0,22-0,78] |
| triples | 6 (11,32%) | | 6 (11,32%) | | |
| VBI | 334 (9,73%) | 49 (11,81%) | 285 (9,45%) | 1,28 | [0,93-1,77] |
| singletons | 234 (10,10%) | 43 (14,54%) | 191 (14,40%) | 1,01 | [0,73-1,40] |
| gémellaires | 100 (9,41%) | 6 (7,69%) | 94 (9,54%) | 0,79 | [0,33-1,87] |
| triples | 0 (0%) | | 0 (0%) | | |
| Césarienne | 1269 (36,97%) | 104 (25,06%) | 1165 (38,61%) | 0,53 | [0,42-0,67] |
| singletons | 615 (26,54%) | 70 (20,77%) | 545 (27,54%) | 0,69 | [0,52-0,91] |
| gémellaires | 609 (57,29%) | 34 (43,59%) | 575 (58,38%) | 0,55 | [0,35-0,88] |
| triples | 45 (84,90%) | | 45 (84,90%) | | |
| NR | 185 (5,39%) | 140 (33,73%) | 45 (1,49%) | 33,62 | [35,50-48-05] |
| singletons | 139 (6,00%) | 114 (33,83%) | 25 (1,26%) | 39,96 | [25,36-62,94] |
| gémellaires | 44 (4,14%) | 26 (33,33%) | 18 (1,83%) | 26,86 | [13,85-52,10] |
| triples | 2 (3,77%) | | 2 (3,77%) | | |

3.3.2 Malformations et handicaps

Les interruptions médicales de grossesses avaient été prises en compte dans ces résultats.

TABLEAU XII – COMPARAISON DES MALFORMATIONS MAJEURES EN FONCTION DU TYPE D'EMBRYONS TRANSFERES ET DU TYPE DE GROSSESSES

| Type de malformation | TTE | TEC | TEF | OR | IC 95% |
|--|------------|------------|------------|------|--------------|
| Toutes malformations confondues | 99 (2,74%) | 10 (2,41%) | 89 (2,95%) | 0,81 | [0,42-1,57] |
| singletons | 56 (2,42%) | 8 (2,37%) | 48 (2,43%) | 0,98 | [0,46-2,09] |
| gémellaires | 34 (3,20%) | 2 (2,56%) | 32 (3,25%) | 0,78 | [0,18-3,32] |
| triples | 4 (7,55%) | - | 4 (7,55%) | | |
| Syndromiques (T21, T18...) | 6 (0,17%) | 0 (0%) | 6 (0,20%) | | |
| singletons | 3 (0,13%) | 0 (0%) | 3 (0,15%) | | |
| gémellaires | 3 (0,28%) | 0 (0%) | 3 | | |
| triples | 0 (0%) | - | 0 | | |
| Génétiques | 4 (0,12%) | 0 (0%) | 4 (0,13%) | | |
| singletons | 2 (0,09%) | 0 (0%) | 2 (0,10%) | | |
| gémellaires | 2 (0,19%) | 0 (0%) | 2 (0,20%) | | |
| triples | 0 (0%) | - | 0 (0%) | | |
| Système nerveux central | 3 (0,09%) | 0 (0%) | 3 (0,10%) | | |
| singletons | 2 (0,09%) | 0 (0%) | 2 (0,10%) | | |
| gémellaires | 1 (0,09%) | 0 (0%) | 1 (0,10%) | | |
| triples | 0 (0%) | - | 0 (0%) | | |
| Cardiaque | 16 (0,47%) | 1 (0,24%) | 15 (0,53%) | 0,45 | [0,06-3,42] |
| singletons | 8 (0,34%) | 1 (0,30%) | 7 (0,35%) | 0,84 | [0,10-6,84] |
| gémellaires | 7 (0,66%) | 0 (0%) | 7 (0,71%) | | |
| triples | 1 (1,89%) | - | 1 (1,89%) | | |
| Pulmonaires | 1 (0,03%) | 0 (0%) | 1 (0,03%) | | |
| singletons | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | | |
| gémellaires | 1 (0,09%) | 0 (0%) | 1 (0,10%) | | |
| triples | 0 (0%) | - | 0 (0%) | | |
| Urogénitales | 25 (0,73%) | 5 (1,20%) | 20 (0,66%) | 1,83 | [0,68-4,89] |
| singletons | 17 (0,73%) | 4 (3,01%) | 13 (0,66%) | 1,82 | [0,59-5,60] |
| gémellaires | 7 (0,66%) | 1 (1,28%) | 6 (0,61%) | 2,12 | [0,25-17,83] |
| triples | 1 (1,89%) | - | 1 (1,89%) | | |

TABLEAU XIII – COMPARAISON DES MALFORMATIONS PLUS MINEURES EN FONCTION
DU TYPE D'EMBRYON ET DU TYPE DE GROSSESSES

| Type de malformations | TTE | TEC | TEF | OR | IC 95% |
|---------------------------------|------------|-----------|------------|------|---------------|
| Hernies ombilicales | 2 (0,06%) | 0 (0%) | 2 (0,07%) | | |
| singletons | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | | |
| gémellaires | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | | |
| triples | 2 (3,78%) | - | 2 (3,78%) | | |
| Squelettiques et membres | 12 (0,35%) | 2 (0,48%) | 10 (0,33%) | 1,46 | [0,32-6,67] |
| singletons | 8 (0,34%) | 1 (0,30%) | 7 (0,35%) | 0,84 | [0,10-6,84] |
| gémellaires | 4 (0,38%) | 1 (1,28%) | 3 (0,30%) | 4,25 | [0,44-41,35%] |
| triples | 0 (0%) | - | 0 (0%) | | |
| Fentes Labio-Palatines | 5 (0,15%) | 0 | 5 (0,16%) | | |
| singletons | 3 (0,13%) | 0 | 3 (0,15%) | | |
| gémellaires | 2 (0,19%) | 0 | 2 (0,21%) | | |
| triples | 0 (0%) | - | 0 (0%) | | |
| Dermatologiques | 6 (0,17%) | 0 (0%) | 6 (0,20%) | | |
| singletons | 2 (0,09%) | 0 (0%) | 2 (0,10%) | | |
| gémellaires | 4 (0,38%) | 0 (0%) | 4 (0,41%) | | |
| triples | 0 (0%) | - | 0 (0%) | | |
| Thyroïdiennes | 1 (0,03%) | 0 (0%) | 1 (0,03%) | | |
| singletons | 1 (0,04%) | 0 (0%) | 1 (0,05%) | | |
| gémellaires | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | | |
| triples | 0 (0%) | - | 0 (0%) | | |
| Digestives | 10 (0,29%) | 2 (0,48%) | 8 (0,27%) | 1,82 | [0,68-4,89] |
| singletons | 8 (%) | 2 (0,59%) | 6 (0,30) | 1,82 | [0,59-5,60] |
| gémellaires | 2 (0,19%) | 0 (0%) | 2 (0,20%) | | |
| triples | 0 (0%) | - | 0 (0%) | | |
| Divers | 3 (0,09%) | 0 (0%) | 3 (0,10%) | | |
| singletons | 2 (0,09%) | 0 (0%) | 2 (0,10%) | | |
| gémellaires | 1 (0,09%) | 0 (0%) | 1 (0,10%) | | |
| triples | 0 (0%) | - | 0 (0%) | | |

Parmi les enfants ayant eu une malformation, il y avait eu six interruptions médicales de grossesse dans le groupe des embryons frais, ainsi que trois morts fœtales in utero et sept décès néonataux.

On constatait dans ce tableau que le transfert d'embryons frais semblait légèrement augmenter le risque de malformations toutes confondues mais ce n'était pas significatif. Néanmoins certaines malformations, notamment squelettiques et urogénitales, paraissaient augmentées en cas de transfert d'embryon congelé.

3.3.3 Apgar à 5 mn de vie

TABLEAU XIV – COMPARAISON DES SCORES D'APGAR A 5 MN DE VIE ENTRE LES DIFFERENTS GROUPES D'EMBRYONS ET DE GROSSESSES

| Apgar à 5 mn | TTE | TEC | TEF | OR | IC 95% |
|----------------|---------------|--------------|---------------|------|-------------|
| < Ou = 3 | 132 (3,9%) | 9 (2,18%) | 123 (4,1%) | 0,52 | [0,26-1,03] |
| singletons | 38 (1,65%) | 3 (0,89%) | 35 (1,77%) | 0,50 | [0,15-1,63] |
| gémellaires | 81 (7,67%) | 6 (7,69%) | 75 (7,63%) | 1,00 | [0,42-2,38] |
| triples | 13 (25,49%) | - | 13 (25,49%) | | |
| 4-7 | 158 (4,63%) | 14 (3,39%) | 144 (4,8%) | 0,70 | [0,38-1,22] |
| singletons | 67 (2,90%) | 10 (2,98%) | 57 (2,89%) | 1,03 | [0,52-2,04] |
| gémellaires | 83 (7,86%) | 4 (5,13%) | 79 (8,08%) | 0,61 | [0,22-1,73] |
| triples | 8 (15,69%) | - | 8 (15,69%) | | |
| 8-10 | 3051 (89,40%) | 382 (92,49%) | 2669 (88,97%) | 1,53 | [1,04-2,24] |
| singletons | 2185 (94,75%) | 319 (95,22%) | 1866 (94,67%) | 1,12 | [0,65-1,92] |
| gémellaires | 866 (82,01%) | 63 (80,77%) | 803 (82,11%) | 0,92 | [0,51-1,64] |
| triples | 30 (58,82%) | - | 30 (58,82%) | | |
| non renseignés | 42 (1,35%) | 8 (1,97%) | 34 (1,3%) | | |
| singletons | 16 (0,69%) | 3 (0,89%) | 13 (0,66%) | | |
| gémellaires | 26 (2,46%) | 5 (6,41%) | 21 (2,15%) | | |
| triples | 0 | - | 0 | | |

Significativement plus d'enfants issus de transferts d'embryons frais avaient un Apgar bas à la naissance c'est-à-dire inférieur ou égal à 7. La différence n'était pas significative pour les différents types de grossesse.

3.3.4 Hospitalisations

TABLEAU XV - COMPARAISON DU TYPE D'HOSPITALISATION EN FONCTION DU TYPE DE TRANSFERT D'EMBRYONS ET DU TYPE DE GROSSESSE

| Soins hospitaliers | TTE | TEC | TEF | OR | IC 95% |
|------------------------------|---------------|--------------|---------------|------|-------------|
| pas d'hospitalisation | 2746 (80,24%) | 355 (85,54%) | 2391 (79,51%) | 1,52 | [1,14-2,03] |
| singleton | 2057 (88,97%) | 297 (88,13%) | 1760 (89,11%) | 0,91 | [0,63-1,30] |
| gémellaires | 669 (63,17%) | 58 (74,36%) | 611 (62,28%) | 1,76 | [1,03-2,97] |
| triples | 20 (39,21%) | - | 20 (39,21%) | | |
| néonatalogie | 355 (10,32%) | 37 (8,91%) | 318 (10,57%) | 0,83 | [0,58-1,18] |
| singleton | 133 (5,75%) | 24 (7,12%) | 109 (3,62%) | 1,31 | [0,83-2,07] |
| gémellaires | 210 (19,83%) | 13 (16,66%) | 197 (20,08%) | 0,80 | [0,43-1,47] |
| triples | 12 (23,53%) | - | 12 (23,53%) | | |
| réanimation néonatale | 281 (8,21%) | 13 (3,13%) | 268 (8,91%) | 0,33 | [0,18-0,58] |
| singleton | 98 (4,24%) | 7 (2,08%) | 91 (3,03%) | 0,44 | [0,20-0,96] |
| gémellaires | 164 (15,49%) | 6 (7,69%) | 158 (16,11%) | 0,43 | [0,18-1,02] |
| triples | 19 (37,25%) | - | 19 (37,25%) | | |
| chirurgie | 3 (0,009%) | 1 (0,24%) | 2 (0,07%) | | |
| singletons | 3 (0,13%) | 1 (0,30%) | 2 (0,20%) | | |
| gémellaires | 0 | 0 | 0 | | |
| triples | 0 | - | 0 | | |
| non renseignés | 28 | 7 | 21 | | |
| singletons | 15 | 6 | 9 | | |
| gémellaires | 13 | 1 | 12 | | |
| triples | 0 | - | 0 | | |

Ce tableau affichait un taux global significativement supérieur d'enfants issus de transferts d'embryons congelés non hospitalisés à la naissance, et significatif uniquement pour les grossesses gémellaires en ce qui concernait les types de grossesses, et significativement inférieur pour les hospitalisations en réanimation en global mais non significatif pour les grossesses gémellaires.

DISCUSSION

4 Discussion

4.1 Limites de l'étude

4.1.1 Forces de l'étude

Bien que la pratique de la congélation embryonnaire soit une routine depuis une vingtaine d'années, cette étude a permis d'évaluer les résultats au sein d'un centre spécifique, ce qui n'avait jamais été fait au CHU Estaing pour ce sujet. Le nombre d'études déjà publiées sur le sujet ont autorisé l'appui sur les données déjà connues, permettant d'avoir un élément de comparaison solide.

Cependant peu d'études intégraient le type de grossesses (singletons, multiples...) dans leurs calculs, or cela a une grande influence sur les issues périnatales. C'est pourquoi nous avons voulu le prendre en compte dans notre étude.

Cette étude a été réalisée sur une période de sept ans, ce qui nous a permis d'obtenir des effectifs conséquents et d'avoir plus de résultats significatifs. Beaucoup d'études que nous avons pu lire ont en effet un nombre très inférieur de cas.

4.1.2 Faiblesses de l'étude

Compte tenu du grand nombre de résultats, l'analyse de certains critères qui auraient expliqué ou étayé certains résultats, tels que le terme des enfants hospitalisés, n'a pas été effectuée.

L'analyse de certains événements peu fréquents tels que la mortalité néonatale a souvent été non significative ; il aurait fallu un nombre encore supérieur de données, notamment d'embryons congelés, pour avoir une puissance supérieure pour ces données.

De plus certaines données ayant été mal renseignées, certaines comparaisons apparaissant significatives ne pouvaient être prises en compte, dans la mesure où certains effectifs étaient tronqués.

Le rang de grossesse aurait pu avoir un impact sur les résultats, mais il n'avait pas été relevé dans cette étude faute de renseignements à ce sujet, Les faits montrent que

généralement, lors d'une tentative de deuxième grossesse, ce sont des embryons congelés surnuméraires de la première grossesse qui sont utilisés. Or on sait que les risques changent en fonction du rang de grossesse. C'est pourquoi l'analyse pouvait être incomplète sur ce plan.

4.2 Analyse des résultats

4.2.1 Caractéristiques de la population étudiée

- **Age maternel**

On s'aperçoit que les embryons frais étaient transférés un peu plus tôt que les embryons congelés, dans la tranche des femmes ayant moins de 30 ans, alors que les embryons congelés étaient plus souvent transférés dans la tranche des femmes ayant entre 30 et 34 ans. Cela peut s'expliquer par le fait que les embryons frais sont en général les premiers transférés, puis ce sont les embryons congelés qui sont transférés, soit à la suite d'un échec de transfert, soit à la suite d'un premier accouchement. On retrouve cette différence dans la littérature [26]. L'âge moyen est assez proche de ce qui a pu être retrouvé ailleurs [39].

- **Type de grossesses**

Le type de grossesse a un impact très important sur les issues de grossesses, en ce qui concerne la prématurité et le petit poids de naissance. Nous avons relevé dans notre étude une différence significative du nombre de grossesses multiples au sein des embryons frais par rapport aux embryons congelés, ce qui peut expliquer que, lorsque le type de grossesse n'est pas pris en compte, les résultats semblent plus souvent défavorables aux embryons frais qu'aux embryons congelés. Malheureusement, nous n'avons pas eu beaucoup de résultats significatifs lorsque l'on tenait compte du type de grossesse.

- **Sexe**

Nous avons relevé le sexe des enfants, puisque celui-ci joue notamment sur le poids à la naissance. Cependant il n'y avait pas de différence entre les deux groupes. Nous n'en avons pas tenu compte dans nos analyses.

- **Rang de tentatives**

Nous avons pu observer un taux décroissant de grossesses proportionnellement aux nombres de tentatives. En effet, il est établi que plus le nombre de tentatives est grand, moins il y a de chances d'être enceinte. L'un des facteurs explicatifs est l'âge maternel qui augmente au fur et à mesure des tentatives, or l'âge est un facteur majeur d'échec de transfert d'embryon.

Le transfert d'embryons congelés avait plus souvent abouti à une grossesse dès la première tentative que les embryons frais (OR 2,09, IC [1,69-2,58]). Deux fois plus de grossesses gémellaires issues de transferts d'embryons congelés étaient observées à la première tentative par rapport aux embryons frais (64% des grossesses gémellaires issues d'embryons congelés étaient l'aboutissement d'une première tentative, contre 34,82% pour les embryons frais ; OR 3,34 [2,07-5,41]). Cela semble indiquer un succès supérieur d'implantation des embryons congelés, dès la première tentative.

4.2.2 Résultats de l'étude

4.2.2.1 Résultats principaux

- **Mortalité**

Dans notre analyse, nous avons constaté un taux plus élevé de morts fœtales in utéro dans le groupe des embryons congelés, mais ce n'était pas significatif. Aucun décès périnatal n'était relevé dans le groupe des embryons congelés contre 1,03% des embryons frais : 0,20% des grossesses singletons avec embryons frais ayant abouti à un décès périnatal, et 0,40% pour les grossesses gémellaires. La prématurité était la cause principale des décès, surtout au sein des grossesses gémellaires. Il n'y avait eu aucun décès néonatal précoce parmi les enfants issus d'embryons congelés, contre huit parmi les enfants issus d'embryons frais, majoritairement dus à la prématurité.

Un risque légèrement plus élevé de décès néonatal infantile était relevé pour les embryons congelés, mais cela n'était pas significatif. (OR 1,45,[0,17-12,44]). En effet les effectifs des enfants décédés après 6 jours étaient très faibles et ne permettaient pas une analyse rigoureuse.

Nous n'avons donc pas conclu à une différence entre les deux groupes.

Dans la littérature, les résultats sont semblables pour la mortalité périnatale. Sish relève une mortalité périnatale de 1,8% au sein des embryons frais et 1% au sein des embryons congelés ($p=0,027$) [28]. Maheshwari dispose aussi de résultats significatifs avec un risque relatif de 0,64 [0,43-0,97] pour les embryons congelés par rapport aux embryons frais [40]. Quant à Pelkonen, il observe une différence quasi nulle (OR ajusté 1,07, [0,58-1,97]) [25].

- **Age gestationnel**

On note dans cette analyse que le taux global d'enfants nés à terme et issus d'embryons congelés était supérieur au taux d'enfants issus d'embryons frais (OR 1,56, [1,18-2,01]). Si l'on rapportait ces résultats au type de grossesse, les résultats n'étaient pas significatifs et étaient très proches. Ils ne permettaient pas d'établir de différence formelle en fonction du type d'embryon, aussi bien en ce qui concernait les grossesses singletons que les grossesses gémellaires. Les résultats globaux s'expliquent par une proportion supérieure de grossesses gémellaires au sein des embryons frais, qui affichent un taux supérieur de prématurité (en ne faisant pas la distinction entre les types d'embryons puisque cela n'a pas d'impact sur ces résultats, l'analyse relève 51,65% de prématurité au sein des grossesses gémellaires, et seulement 10,12% pour les grossesses singletons).

Les âges gestationnels globaux étaient supérieurs dans le groupe des embryons issus d'embryons congelés (38SA+5J vs 37SA+6J). Cette différence était moindre lorsqu'elle était rapportée au type de grossesse, néanmoins les embryons congelés avaient un âge gestationnel très légèrement supérieur.

Nous pouvons retenir de notre analyse que les enfants issus de transferts d'embryons congelés naissent globalement plus à terme et ont un âge gestationnel supérieur, mais en tenant compte du type de grossesse, cette différence ne se vérifie plus, et permet donc de conclure à des résultats similaires. Le type d'embryon transféré ne semble donc pas avoir d'impact sur le terme de naissance.

Dans les études, des résultats rapportés ne sont pas toujours semblables. L'étude de cohorte réalisée par Maheshwari et all. [40] relève moins de prématurité chez les

embryons congelés singletons (OR 0,84 [0,78-0,90]) et lorsqu'on analyse les études incluses dans cette étude de cohorte, comme par exemple celle de Pelkonen (OR 0,83), une différence presque toujours significative dans le même sens est observée. Dans la même étude, Aflatoonian ne publie pas de résultats significatifs, avec cependant un taux global de prématurité de 11% dans le groupe des embryons congelés contre 18,9% pour les embryons frais [27]. Wikland pour sa part ne décrit pas de résultats significatifs ($p = 0,93$), avec une moyenne d'âges gestationnels de 40,3SA pour les embryons congelés et 40,1SA pour les embryons congelés [41].

- **Poids de naissance**

Globalement, les enfants issus de transferts d'embryons frais pesant moins de 3000g étaient proportionnellement plus nombreux. Cependant, rapportés au type de grossesse, les résultats n'étaient pas significatifs même s'ils étaient plutôt en faveur des embryons congelés.

Si l'on s'intéressait au taux de petits poids de naissance, une différence significative était observée, les enfants issus d'embryons frais avaient plus fréquemment un petit poids de naissance (OR 0,39 congelés versus frais). Cette différence allait dans le même sens pour les types de grossesse, mais n'était significative que pour les grossesses gémellaires. Enfin en analysant plus spécifiquement les enfants nés à terme et ayant un petit poids de naissance, on remarquait toujours une différence significative (OR 0,37) mais pour chaque type de grossesses, la différence n'était plus significative. En moyenne, les enfants issus d'embryons congelés étaient nés avec un poids de naissance supérieur (3149 g +/- 649 vs 2829g +/- 688), ce qui était significatif (t test = -8,95, $p < 2,2 \times 10^{-16}$). Au sein des grossesses singletons, une différence de poids d'environ 150g en moyenne, et de 300g pour les grossesses gémellaires, était observée. Quant aux grossesses triples, plus de la moitié naissaient avec un poids inférieur à 2000g, et 90% avaient un petit poids de naissance.

Une différence de 600g environ était notable entre les grossesses singletons et gémellaires lors de transferts d'embryons congelés, et cette différence était de 800g lors de transferts d'embryons frais. Cela permet d'appuyer le fait que les grossesses gémellaires avec transferts d'embryons frais sont un facteur majeur de petit poids de naissance.

Dans la littérature, des résultats similaires sont rapportés. Maheshwari relève 8,54% de petit poids de naissance dans le groupe des embryons congelés, contre 25,80% dans celui des frais (OR 0,69, [0,62-0,76]) sur l'ensemble des études étudiées dans sa méta-analyse [40]. Aflatoonian rapporte des poids moyen de naissance très inférieurs à ceux de notre étude (2715g vs 2614g) avec une différence non significative ($p = 0,17$). Il en est de même pour chaque type de grossesse. Il observe un taux de petits poids de naissance (33% et 35% pour les embryons congelés et les embryons frais) très supérieur à celui de cette étude. Cependant son étude se basant sur des effectifs plus réduits (200 embryons congelés, 400 frais), elle peut manquer de puissance [27]. Quant à Pelkonen, il publie une différence significative entre les deux groupes, les embryons congelés ayant moins de petit poids de naissance (OR 0,74 [0,62-0,88] [25]. Cependant très peu d'autres études analysent les différences au sein des types de grossesse. Wikland s'est intéressé aux grossesses singletons et trouve des poids moyens très supérieurs (3650g et 3510g), donc moins de petits poids de naissance avec cependant une différence mais non significative entre les deux groupes (p value 0,37). Néanmoins il n'inclue que les enfants nés et les morts fœtales à partir de 28SA, ce qui explique ces résultats et ne permet pas vraiment de les comparer à ceux de notre étude [41].

Wang et all trouve des résultats semblables aux nôtres. Il fait le lien entre petit poids de naissance et transfert d'embryon frais d'une part, et nulliparité d'autre part [42]. Nous n'avons pas pu analyser les poids de naissance en fonction du rang de naissance, cependant les embryons frais étant transférés en première intention, cela pourrait être une explication pertinente. Shih et all se sont intéressé, sur une cohorte très importante, aux facteurs ayant un impact sur le poids de naissance. L'étude cite l'impact de l'âge maternel, de la « subfertilité » ainsi que de l'administration de traitements différents pour préparer l'endomètre au transfert embryonnaire, ce qui affecteraient l'implantation placentaire [28].

Nous n'avons malheureusement pas relevé les pathologies maternelles pouvant avoir un impact sur le poids de naissance (comme l'hyper tension artérielle ou la prééclampsie).

4.2.2.2 Résultats secondaires

- **Voie d'accouchement**

Cet item ne peut faire l'objet d'une analyse pertinente. En effet les voies d'accouchement étaient renseignées pour quasiment tous les enfants issus de transferts d'embryons frais, mais 33% n'étaient pas renseignées pour les embryons issus de transferts d'embryons congelés. Cela incluait donc un biais très important faussant les analyses. Nous avons donc décidé de refaire les calculs en supprimant ceux qui n'étaient pas renseignés. Un biais persistait tout de même mais moins important si nous considérons que les non renseignés répondaient à la même répartition.

Suite à cette correction, une différence significative était observable pour les voies basses spontanées. Les enfants issus de transferts d'embryons frais naissaient plus souvent par cette voie mais uniquement lorsqu'il s'agissait de grossesse singleton, tandis que les enfants issus de transferts d'embryons congelés naissaient significativement plus par voie basse instrumentale, que ce soit sans distinction du type de grossesse ou au sein des grossesses singletons. [41]. Néanmoins aucune différence significative n'était observée pour les césariennes.

Pelkonen ne relève pas de différences significatives pour les césariennes. Maheshwari observe plus de césariennes dans le groupe des embryons congelés et cela est significatif, mais il ne prend en compte que les grossesses singletons dans son étude [40]. Wikland n'observe pas de résultats significatifs pour la césarienne, mais en observe pour les voies basses spontanées dans le groupe des embryons frais [41].

Il semblerait que les enfants issus d'embryons frais naissent plus souvent que les enfants issus d'embryons congelés par voie basse non instrumentale. Il est possible que le fait qu'ils soient plus souvent de plus petit poids soit un facteur intervenant. Mais il nous est plus difficile de mettre en évidence une différence en ce qui concerne les césariennes.

Nous n'avons pas voulu tenir compte des résultats retrouvés dans notre étude car ils ne sont pas fiables, et n'avons tiré aucune conclusion sur ce point.

- **Malformations**

Le taux de malformations, toutes confondues, était un peu inférieur pour les embryons congelés, mais cela n'était pas significatif (OR 0,81 [0,42-1,57]). Au regard de certains types de malformations, certaines étaient plus représentées dans le groupe des embryons

congelés (par exemple les malformations urogénitales) et pareillement rapporté au type de grossesse, cependant aucun résultat n'était significatif.

Les malformations les plus représentées dans notre étude étaient les malformations cardiaques et urogénitales.

Des proportions globalement supérieures de malformations étaient mises en évidence pour les grossesses gémellaires par rapport aux grossesses singletons (OR 1,35 [0,86-2,13]) bien que cela ne soit pas significatif, avec des différences visibles surtout pour les anomalies chromosomiques et génétiques.

Cependant, aucun résultat n'étant significatif, aucune augmentation de risque de malformation n'était mise en évidence pour un type d'embryon dans cette étude.

Ces résultats sont comparables à ceux publiés dans d'autres études. Une étude chinoise ayant spécifiquement étudié les malformations sur le sujet rapporte une différence non significative entre les deux groupes (OR 0,71 (0,46-1,09)), avec une plus grande prévalence pour les malformations cardiovasculaires (0,32% et 0,50% pour respectivement les embryons congelés et frais), musculo-squelettiques (0,16% et 0,19%) et faciales (0,19% et 0,17%). Il ne trouve pas non plus de différence entre les différents types de grossesse. [43]. Wikland, observe aussi un taux légèrement inférieur de malformations parmi les embryons congelés, cependant ce n'est pas non plus significatif [41]. Wadal et all retrouvent une différence significative dans le même sens que Wikland [44]. Pourtant la méta-analyse de Maheshwari note un RR de 1,05 mais non significatif [40].

- **Apgar**

Nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux Apgar à 5 mn pour évaluer l'adaptation à la vie extra-utérine des enfants. Une différence significative était visible en ce qui concernait les Apgar bas c'est-à-dire inférieurs ou égaux à 7 (OR 0,65 [0,45-0,96]). Ce résultat était assez symétrique de ceux concernant les hospitalisations, puisque les enfants ayant un apgar bas à la naissance sont plus fréquemment hospitalisés que ceux qui vont bien. Cependant il n'y avait pas de différence significative pour les Apgar très bas (inférieurs ou égaux à 3), même si l'on tenait compte du type de grossesse. En se rapportant au type de grossesse, la proportion d'enfants issus de grossesses

gémellaires ayant un Apgar très bas était similaire (7,69%TEC vs 7,63%TEF). La proportion d'enfants issus de grossesses singletons ayant un Apgar normal (supérieur à 8) dans les deux groupes était aussi semblable (95,22% TEC vs 94,67% TEF), et pour les grossesses gémellaires, les mêmes résultats étaient relevés (80,77% TEC vs 82,11% TEF), ce qui permet de dire que le taux d'enfants ayant un Apgar bas à la naissance est semblable dans les deux groupes.

Nous avons pu noter que les enfants issus de grossesses gémellaires avaient beaucoup plus fréquemment un Apgar très bas à la naissance (7,67% vs 1,65% pour les grossesses singletons sans distinction du type d'embryon)

Pelkonen observe une différence non significative pour les apgar inférieurs ou égaux à 6 à 1 mn [25]. Quant à Wikland il décrit plus d'Apgar bas inférieurs ou égaux à 7 pour les embryons congelés mais cela n'est pas significatif ($p=0,21$) [41]. Peu d'autres études se sont intéressées à l'Apgar à la naissance. Leurs résultats non significatifs sont aussi en lien avec le fait qu'ils ne trouvent pas de différence pour les hospitalisations.

- **Hospitalisations à la naissance**

Dans cette analyse, un nombre inférieur d'enfants issus d'embryons congelés ont été hospitalisés, et ce nombre était significatif (OR 1,52 [1,14-2,03]). Cependant cette différence était vraie surtout pour les grossesses gémellaires (OR 1,76, significatif), mais n'était pas significative pour les grossesses singletons (OR 0,91 [0,63-1,30]). Cela s'explique essentiellement par le taux plus important de petit poids de naissance chez les enfants issus de transferts d'embryons frais.

En ce qui concerne l'hospitalisation en unité de néonatalogie, la différence n'était pas significative, faisant penser qu'il n'y avait pas de différence majeure pour les enfants n'ayant que des problèmes mineurs. En revanche pour les hospitalisations en réanimation néonatale, les enfants issus de transferts d'embryons frais étaient bien plus représentés, et de façon significative (OR 0,33 [0,18-0,58]). Les chiffres étaient aussi significatifs pour les grossesses singletons, et presque significatifs pour les grossesses gémellaires (OR 0,43 [0,18-1,02]). On peut en conclure que les enfants issus d'embryons frais sont plus fréquemment hospitalisés en réanimation que les enfants issus d'embryons congelés, et que ces derniers font moins souvent l'objet d'une hospitalisation.

Or, dans certaines études les résultats divergent. Les études les plus importantes de la méta analyse de Maheshwari montrent un RR de 1,00 c'est-à-dire qu'il observe autant d'hospitalisation au sein des deux groupes [40], tandis que Wikland observe 13,9% d'hospitalisation pour les enfants issus d'embryons congelés contre 7,5% pour les frais ($p=0,40$) [41]. Pelkonen, quant à lui, a un OR à 0,95 non significatif [25]. Nous n'avons donc pu retrouver dans la littérature de divergence majeure entre les deux groupes.

Or, la méta-analyse de Maheshwari mentionne aussi moins de prématurité et moins de petits poids de naissance au sein des embryons congelés de façon significative, ce qui ne semble donc pas intervenir dans l'augmentation des hospitalisations. [40] Y aurait-il un autre facteur influençant ces résultats pour les enfants clermontois ?

4.3 Projet d'action

Tout d'abord, cette étude montre que la gémellité est un facteur de complications notamment au sein des embryons frais. Il faudrait donc recommander en première intention le transfert d'un unique embryon afin de limiter les risques liés aux grossesses multiples. Le transfert mono-embryonnaire est d'ailleurs ce qui est favorisé au CHU Estaing.

Il serait intéressant de comparer ces résultats à des grossesses spontanées, pour voir si les complications des grossesses issues de transferts d'embryons sont plus importantes que dans les grossesses spontanées. En fonction de ces complications, il serait possible de proposer une prise en charge adaptée. En effet, nous avons par exemple relevé dans notre étude que les enfants issus de ce groupe ont un poids de naissance plus faible en général, et le repos est spécialement indiqué lors d'une mauvaise prise pondérale fœtale, cela pourrait motiver des arrêts de travail plus précoces en cas de transfert d'embryons frais.

Cette étude pourrait permettre d'aider les couples dans leurs choix (nombre d'embryons transférés en fonction du type d'embryon par exemple) en leur apportant des données concrètes lors de la consultation préconceptionnelle.

Enfin, une des missions qui pourrait être proposée aux sages-femmes serait la prise en charge de ces couples au moment de consultation préconceptionnelle. Elles pourraient ensuite organiser le suivi de grossesse, prendre en charge et accompagner les couples en fonction de leurs choix et des données connues telles que les facteurs de risque personnels ou liés au type d'embryon transféré ou au nombre d'embryons transférés.

CONCLUSION

Notre étude comparant les issues périnatales des enfants issus de transferts d'embryons frais ou congelés a montré que la congélation embryonnaire ne semblait pas affecter le devenir fœtal et néonatal. Le poids de naissance, l'âge gestationnel ou la mortalité, ainsi que leur adaptation à la vie extra-utérine, leur taux d'hospitalisation ou le nombre de malformations étaient similaires voire même parfois meilleurs, notamment en ce qui concerne le poids de naissance et le transfert en unité de réanimation néonatale.

En effet nous avons pu observer un plus grand nombre de petits poids de naissance chez les enfants issus d'embryons frais, et plus particulièrement pour les grossesses gémellaires. Les grossesses gémellaires étant plus représentées dans ce groupe que dans celui des enfants issus de transferts d'embryons congelés, cela explique cette différence globale de poids. En revanche le taux de prématurité était assez proche dans les deux groupes lorsqu'on analysait les différents types de grossesses. Les enfants issus de transferts d'embryons frais avec grossesse gémellaire ne naissaient donc pas plus prématurément mais avaient un plus petit poids de naissance. De plus, le taux global d'enfants ayant un petit poids de naissance à terme était très supérieur pour les enfants issus de transferts d'embryons frais, que ce soit globalement ou pour les grossesses gémellaires. Mais cette différence n'était pas aussi importante pour les grossesses singletons. La mortalité ne semblait pas différente dans les deux groupes, ni le taux de malformations. Le taux d'enfants ayant un Apgar bas à la naissance était semblable en fonction du type de grossesses, mais les enfants issus de grossesses gémellaires avec transfert d'embryons frais avaient plus souvent un Apgar très bas, ce qui pouvait expliquer, en partie, le taux d'hospitalisation en réanimation, très supérieur pour les enfants issus de transferts d'embryons frais. Néanmoins cette différence était surtout significative pour les grossesses singletons. L'analyse de la voie d'accouchement n'a pu être exploitée compte tenu d'un manque d'informations trop important.

Pour résumer, la différence entre embryons congelés et frais est visible essentiellement au niveau du poids de naissance, et surtout dans les cas de grossesses gémellaires, ce type de grossesse étant de plus mauvais pronostic lors de transferts d'embryons frais.

Il serait désormais intéressant de comparer ces résultats avec les enfants issus de grossesses spontanées, afin d'évaluer l'impact global du transfert d'embryon, et ensuite permettre aux couples de choisir ce qui leur conviendra le mieux en toute connaissance de cause.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

5 Références

- [1] F.Olivennes. Fécondation in vitro. Dans : F.Olivennes, A.Hazout, R. Frydman, eds. AMP, l'Assistance médicale à la Procréation en pratique. 3^{ème} édition. Issy-les-Moulineaux, MASSON éditeur ; 2006. P118- 133.
- [2] M.Dumont-Hassan. Techniques particulières d'AMP (Transfert de blastocystes, éclosion assistée, ICSI). Dans : F.Olivennes, A.Hazout. R. Frydman, eds. AMP, l'Assistance médicale à la Procréation en pratique. 3^{ème} édition. Issy-les-Moulineaux, MASSON éditeur ; 2006. P141-157.
- [3] Agence de la Biomédecine. Listes des procédés biologiques régulièrement utilisés en AMP et des techniques visant à améliorer les procédés biologiques autorisés [consulté le 2014-03-21]. Disponible à partir de : URL : < http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/20131031_liste_procedes_amp_autorises.pdf>
- [4] Article L.2141-1 du Code de la Santé Publique [consulté le 2013-10-05]. Disponible à partir de : URL : <<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006687417&dateTexte=&categorieLien=cid>>
- [5] Article L.2141-2 du Code de la Santé Publique [consulté le 2013-10-05]. Disponible à partir de : URL :<<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006687419&dateTexte=&categorieLien=cid>>
- [6] R Frydman. Ethique et assistance médicale à la procréation. Dans : F.Olivennes, A.Hazout. R. Frydman, eds. AMP, l'Assistance médicale à la Procréation en pratique. 3^{ème} édition. Issy-les-Moulineaux, MASSON éditeur ; 2006. P217-220.

[7] République française. LOI no 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal. JORF n°175 du 30 juillet 1994 page 11060.

[8] Agence de Biomédecine. Crdp.ac-bordeaux.fr/sciences/bioethique/Lois_bioethique.pdf [consulté le 2013-10-30].
Disponible à partir de : URL :< http://crdp.ac-bordeaux.fr/sciences/bioethique/Lois_bioethique.pdf>

[9] Article R.2141-1-1 du Code de la Santé Publique. [consulté le 2013-10-30].
Disponible à partir de : URL :< <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000025518230&dateTexte=&categorieLien=cid>>

[10] République française. Arrêté du 18 juin 2012 fixant la liste des procédés biologiques utilisés en assistance médicale à la procréation. JORF n°0147 du 26 juin 2012, page.10418.

[11] République française. Arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation. JORF n°0211 du 11 septembre 2010 pages 16522-16527.

[12] Article L.2141-4 du Code de la Santé Publique. [Consulté le 2013-10-30].
Disponible à partir de : URL :< <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000024325538&cidTexte=LEGITEXT000006072665>>

[13] Article L.2141-3 du Code de la Santé Publique [consulté le 2013-10-30].
Disponible à partir de : URL :<

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006687421&dateTexte=&categorieLien=cid>>

[14] Article L.4151-1 du Code de la Santé Publique [consulté le 2014-10-30].

disponible à partir de : URL :

http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=267ED9E4A55F3F04B979CEEBCF922609.tpdjo12v_2?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000024325570&dateTexte=20140409&categorieLien=id#LEGIARTI000024325570>

[15] Article R.4151-20 du Code de la Santé Publique [consulté le 2014-10-30].

Disponible à partir de : URL :

http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=6E85537D28547F3BC750138320698560.tpdjo06v_1?idArticle=LEGIARTI000026202674&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20120725&categorieLien=id>

[16] Article D.4151-22 du Code de la Santé Publique [consulté le 2013-10-30].

disponible à partir de :URL :

http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=E394256502DAB1F907FF722C2D059AA1.tpdjo05v_1?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000026202725&dateTexte=20140409&categorieLien=id#LEGIARTI000026202725>

[17] Article D.4151-23 du Code de la Santé Publique [consulté le 2013-310-30].

Disponible à partir de : URL :<

http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=E394256502DAB1F907FF722C2D059AA1.tpdjo05v_1?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000026202751&dateTexte=20140409&categorieLien=id#LEGIARTI000026202751>

[18] Article D.4151-24 du Code de la Santé Publique [consulté le 2013-310-30].

Disponible à partir de : URL :<

http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=E394256502DAB1F907FF722C2D059AA1.tpdjo05v_1?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000026202794&dateTexte=20140409&categorieLien=id#LEGIARTI000026202794>

[19] Article.R.4127-318 du Code de la Santé Publique [consulté le 2013-310-30].

Disponible à partir de : URL :<

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000019412438&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20110528&oldAction=rechCodeArticle>>

[20] Ordre National des Sages-femmes. Ordre des sages-femmes - Conseil National La sage-femme peut-elle exercer dans de centres de procréation médicalement assistée ?

[consulté le 2013-11-05]. Disponible à partir de : URL :< http://ordre-sages-femmes.fr/NET/fr/document//2/partie_extranet/news_data/echographie/index.htm>

[21] fivfrance. Le transfert embryonnaire, l'endomètre, la nidation [consulté le 23/08/2013]. Disponible à partir de : <http://www.fivfrance.com/page_quest10.html>

[22] fivnat. Transfert d'embryons [consulté le 23/08/2013]. Disponible à partir de : <<http://fivnat.fr.pagesperso-orange.fr/etgptransfert.htm>>

[23] fivnat. Les facteurs pronostics en FIV (ICSI) [consulté le 23/08/2013]. Disponible à partir de : <<http://fivnat.fr.pagesperso-orange.fr/gpresfacpronostic.htm>>

[24] Henningsen AK, Pinborg A, Lidegaard Ø, Vestergaard C, Forman JL, Andersen AN. Perinatal outcome of singleton siblings born after assisted reproductive technology and spontaneous conception: Danish national sibling-cohort study. *Fertil Steril* 2011 ; 95 : 959-963.

[25] Pelkonen S, Koivunen R, Gissler M, Nuojuua-Huttunen S, Suikkari AM, Hydén-Granskog C et al. Perinatal outcome of children born after frozen and fresh embryo transfer: the Finnish cohort study 1995-2006. *Hum Reprod* 2010; 25 (pt 4) : 914- 923.

[26] Pinborg A, Loft A, Aaris Henningsen AK, Rasmussen S, Andersen AN. Infant outcome of 957 singletons born after frozen embryo replacement: the Danish National Cohort Study 1995-2006. *Fertil Steril* 2010 ; 94 (pt 4) : 1320- 1327

[27] Aflatoonian A, Mansoori Moghaddam F, Mashayekhy M, Mohamadian F. Comparison of early pregnancy and neonatal outcomes after frozen and fresh embryo transfer in ART cycles. *J Assist Reprod Genet* 2010 ; 27 : 695- 700.

[28] Shih W, Rushford DD, Bourne H, Garrett C, McBain JC, Healy DL, et al. Factors affecting low birthweight after assisted reproduction technology: difference between transfer of fresh and cryopreserved embryos suggests an adverse effect of oocyte collection. *Hum Reprod.* 2008;23:1644–1653.

[29] Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2012;98(2):368-377.

[30] Wennerholm UB, Soderstrom-Anttila V, Bergh C, Aittomaki K, Hazekamp J, Nygren KG, et al. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Hum Reprod.* 2009; 24:2158–2172.

- [31] Kansal Kalra S, Ratcliffe SJ, Milman L, Gracia CR, Coutifaris C, Barnhart KT. Perinatal morbidity after in vitro fertilization is lower with frozen embryo transfer. *Fertil Steril* 2011; 95 : 548- 553.
- [32] Wennerholm UB, Henningsen AK, Romundstad LB, Bergh C, Pinborg A et al. Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod* 2013 ;28(9) : 2545- 2553.
- [33] Roque M, Lattes K, Serra S, Solà I, Geber S, Carreras R et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013 ; 99 (1):156-162.
- [34] Testart J. Safety of embryo cryopreservation: Statistical facts and artefacts; Episcientific aspects of the epigenetic factors in artificial procreation; *Hum Reprod* 1998; 13(4) : 783– 788.
- [35] Salat-Baroux J, Mandelbaum J, Junca AM, Plachot M, Alvarez S, Alnot MO, et al. Human cryopreserved embryo after in vitro fertilization : immediate and long term follow up results. Discussion;. *Bull Acad Natl Med*. 1996; 180(1) : 83-91.
- [36] Gremeau AS, Brugnon F, Bouraoui Z, Peikhrishvili R, Janny L, Pouly JL. Outcome of elective single or double embryo transfer in first and second IVF/ICSI cycles. *Gynecol Obstet Fertil* 2011 ; 39 : 70-75.
- [37] Agence de Biomédecine. Evaluation des résultats des centres d'assistance médicale à la procréation pratiquant la fécondation in vitro en France .Rapport national des résultats [consulté le 2014-03-28]. Disponible à partir de : URL : <http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/nationalcomplet2011.pdf>

- [38] Agence de Biomédecine. Synthèse régionale de la région Auvergne [consulté le 2014-28-03]. Disponible à partir de : URL <http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/fiche_regionale_amp_auvergne_2011.pdf>
- [39] Ku PY, Lee RK, Lin SY, Lin MH, Hwu YM. Comparison of the clinical outcomes between fresh blastocyst and vitrified-thawed blastocyst transfer. *J Assist Reprod Genet* 2012 ;29(12):1353-1356.
- [40] Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012 ; 98 : 368-377.
- [41] Wikland M, Hardarson T, Hillensjö T, Westin C, Westlander G, Wood M et al. Obstetric outcomes after transfer of vitrified blastocysts. *Hum Reprod* 2010 ; 25(pt7) : 1699- 1707.
- [42] Wang YA, Sullivan EA, Black D, Dean J, Bryant J, Chapman M. Preterm birth and low birth weight after assisted reproductive technology-related pregnancy in Australia between 1996 and 2000. *Fertil Steril* 2005;83: 1650–1658.
- [43] Li HZ, Qiao J, Chi HB, Chen XN, Liu P, Ma CH, Comparison of the major malformation rate of children conceived from cryopreserved embryos and fresh embryos. *Chin Med J*. 2010 ; 123 (Pt 14) : 1893- 1897.

[44] I. Wada¹, M.C. Macnamee, K. Wick, J.M. Bradfield and P.R. Brinsden. Birth characteristics and perinatal outcome of babies conceived from cryopreserved embryos. Hum. Reprod. 1994; 9 (3): 543-546.

Introduction : Le transfert d'embryons congelés est pratiqué depuis 25 ans au CHU de Clermont-Ferrand, et les issues périnatales des enfants n'avaient pas encore été évaluées.

Matériel et Méthode : Une étude historique a été menée sur 3017 transferts d'embryons frais et 415 transferts d'embryons congelés au centre d'assistance médicale à la procréation du CHU Estaing furent inclus. Les données furent obtenues à partir de la base de données du centre du CHU Estaing.

Résultats et discussion : En ayant comparé les transferts d'embryons congelés (TEC) et frais (TEF), les âges gestationnels, les taux de prématurité et de mortalité étaient similaires aussi bien pour les grossesses singletons que gémellaires de même que le taux de malformations et l'adaptation néonatale. En revanche pour les TEC le poids de naissance moyen était supérieur de 171g pour les singletons et 283g pour les jumeaux ; le taux de petits poids de naissance (PPN) était inférieur (OR 0,66, IC 95% [0,43-1,01] pour les singletons, OR 0,44, IC 95% [0,27-0,70] pour les jumeaux) ; leur taux d'hospitalisation était inférieur, (OR 1,76 IC 95% [1,03-2,97] pour les jumeaux ; NS pour les singletons) particulièrement en réanimation (OR 0,44, IC 95% [0,20-0,96] pour les singletons, OR 0,43, IC 95% [0,18-1,02] pour les jumeaux).

Conclusion: Il semble que le transfert d'embryons congelés n'a pas d'impact négatif. Leur devenir périnatal est similaire voire meilleur que celui des embryons frais

Mots-clefs : *Transfert d'embryons congelés, transferts d'embryons frais, assistance médicale à la procréation, issues périnatales, issues néonatales*

Background: Transfer of cryopreserved blastocysts is practiced for 25 years in the center of medically assisted procreation of the CHU in Clermont-Ferrand, and perinatal issues haven't been evaluated yet.

Methods: A retrospective analysis was performed on 3017 fresh embryos transfers and 415 frozen embryos transfers (FET) at reproduction center of Estaing hospital, Clermont-Ferrand

Results: The comparison between FET and fresh embryo transfer revealed that gestational age, preterm and mortality rate were similar for singleton and twin pregnancies. However, concerning FET, the birthweight was 171g higher for singletons and 283h higher for twins; the lowbirthweight was lower (OR 0,66, IC 95% [0,43-1,01] for singletons, OR 0,44, IC 95% [0,27-0,70] for twins) ; the hospitalization rate was lower too (OR 1,76 IC 95% [1,03-2,97] for twins ; NS for singletons) especially in intensive care unit (OR 0,44, IC 95% [0,20-0,96] for singletons, OR 0,43, IC 95% [0,18-1,02] for twins).

Conclusions: It seems that TEC has no negative impact, the perinatal outcome is similar or even better.

Key-words: *cryopreserved embryo transfer, fresh embryo transfer, reproduction medically assisted, perinatal issue, neonatal issue*

