



Choix du nombre d'embryons à transférer en FIV : évaluation des pratiques professionnelles au CHU de Caen

Lucile Gautier

► To cite this version:

Lucile Gautier. Choix du nombre d'embryons à transférer en FIV : évaluation des pratiques professionnelles au CHU de Caen. Gynécologie et obstétrique. 2015. dumas-01186641

HAL Id: dumas-01186641

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01186641>

Submitted on 25 Aug 2015

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.

AVERTISSEMENT

Afin de respecter le cadre légal, nous vous remercions de ne pas reproduire ni diffuser ce document et d'en faire un usage strictement personnel, dans le cadre de vos études.

En effet, ce mémoire est le fruit d'un long travail et demeure la propriété intellectuelle de son auteur, quels que soient les moyens de sa diffusion. Toute contrefaçon, plagiat ou reproduction illicite peut donc donner lieu à une poursuite pénale.

Enfin, nous vous rappelons que le respect du droit moral de l'auteur implique la rédaction d'une citation bibliographique pour toute utilisation du contenu intellectuel de ce mémoire.

Le respect du droit d'auteur est le garant de l'accessibilité du plus grand nombre aux travaux de chacun, au sein d'une communauté universitaire la plus élargie possible !

Pour en savoir plus :

Le Code de la Propriété Intellectuelle :

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006069414>

Le site du Centre Français d'exploitation du droit de Copie :

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

Ecole de Sages-femmes
Université de Caen Basse-Normandie

Choix du nombre d'embryons à transférer en
FIV : évaluation des pratiques
professionnelles au CHU de Caen

Mémoire présenté et soutenu par Lucile Gautier

Sous la direction du Docteur Claire de Vienne

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Sage-femme

Promotion 2011 - 2015

Ecole de Sages-femmes
Université de Caen Basse-Normandie

Choix du nombre d'embryons à transférer en
FIV : évaluation des pratiques
professionnelles au CHU de Caen

Mémoire présenté et soutenu par Lucile Gautier

Sous la direction du Docteur Claire de Vienne

Promotion 2011 - 2015

REMERCIEMENTS

Je remercie,

Mme Claire de Vienne, ma directrice de mémoire et également gynécologue obstétricien et médecine de la reproduction au CHU de Caen. Merci pour son aide précieuse et sa disponibilité tout au long de ces deux années, ainsi que l'éclairage indispensable qu'elle m'a apporté sur les pratiques dans le service d'aide médicale à la procréation.

Mme Claire Bouet, sage-femme enseignante à l'école de Caen, pour les corrections qu'elle a apportées à mon travail au cours de sa réalisation, ainsi que ses conseils avisés, son enthousiasme et tout son soutien.

Mr Rémy De Mil, interne en sciences humaines à l'unité de biostatistiques et de recherche clinique du CHU de Caen, pour son aide apportée dans l'urgence, sa patience, sa disponibilité et le temps consacré à mon travail.

Ma famille, pour les nombreuses relectures effectuées avant chaque rendu d'avancement, mais aussi pour leur soutien indispensable durant ce parcours parfois difficile, que ce diplôme leur rende au centuple tout ce qu'ils m'ont apporté.

A Kevin, merci d'être là chaque jour, pour le meilleur.

Constance Cuilleret, Julie Gasnier, Margaux Lecomte, Pauline Morvan, Justine Muller et Pauline Tafforeau pour ces quatre années que vous avez rendues inoubliables.

Merci à toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à la concrétisation de ce travail.

ABREVIATIONS

AMP : assistance médicale à la procréation

CHU : centre hospitalier universitaire

EPP : évaluation des pratiques professionnelles

FIV : fécondation *in-vitro*

HAS : haute autorité de santé

ICSI : injection intra-cytoplasmique de sperme

RR : risque relatif

SA : semaines d'aménorrhées

TEC : transfert d'embryons congelés

TED : transfert embryonnaire double

TEF : transfert d'embryons frais

TEU : transfert embryonnaire unique

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION

AVANT-PROPOS.....	1
PREMIERE PARTIE	2
1. Rappels historiques.....	2
2. L'AMP : remède à l'infertilité, mais au risque de grossesses multiples	2
3. Grossesses multiples : risques pour les mères et les enfants	3
3.1. Risques maternels.....	3
3.2. Risques fœtaux et néonataux.....	5
4. Les jumeaux : impact économique	6
4.1. Prix du parcours FIV.....	6
4.2. Coût des grossesses multiples <i>versus</i> singletons.....	7
4.3. Prise en charge de la naissance.....	7
4.4. Dépenses globales.....	7
DEUXIEME PARTIE	9
1. Evolution des pratiques professionnelles : vers le transfert d'un embryon unique	9
2. Critères d'inclusion des femmes dans le groupe de « bon » pronostic	10
2.1. L'âge.....	10
2.2. Le rang de la tentative.....	10
2.3. La qualité embryonnaire.....	11
3. L'essor du TEU	12
3.1. A travers le monde.....	12
3.2. Au CHU de Caen.....	13
TROISIEME PARTIE	15
1. Evaluation des pratiques professionnelles	15
1.1. Méthodologie.....	15
1.2. Critères retenus au CHU de Caen.....	15
1.3. Application du protocole.....	16
1.4. Résultats du premier tour.....	16
2. Etude	17

II. MATERIELS ET METHODE

1. Type d'étude	19
2. Lieu et durée	19
3. Critères d'inclusion ou d'exclusion.....	19
4. Outils de recueil.....	20
5. Type d'analyse de données.....	20
6. Accord de recherche	20

III. RESULTATS

1. La population.....	21
2. Résultats dans les deux groupes	22
2.1. Groupe de bon pronostic (A).....	22
2.2. Groupe de mauvais pronostic (B).....	22
3. Taux de grossesses et jumeaux entre les deux groupes	23
3.1. Lorsque le protocole est suivi.....	23
3.2. Lorsque le protocole n'est pas suivi.....	23
4. Résultats en fonction de nombre de critères absents	23
5. Résultats en fonction du type de critères absents	24
5.1. L'âge.....	24
5.2. Le rang de la tentative.....	24
5.3. Le nombre de top-embryons.....	25
6. Résultats des deux tours	25
6.1. Groupes A, après TEF + TEC, protocole suivi.....	25
6.2. Groupes A, après TEF + TEC, protocole non suivi.....	25
6.3. Groupes B, après TEF+TEC, protocole suivi.....	26
6.4. Groupes B, après TEF + TEC, protocole non suivi.....	26
7. Observance du protocole	26

IV. ANALYSE ET DISCUSSION

1. Limites et points forts	27
1.1... Limites.....	27
1.2. Points forts.....	27
2. Analyse et discussion	27
2.1. Second tour.....	27
2.1.1. Population de bon pronostic.....	27
2.1.2. Population de mauvais pronostic.....	28
2.1.3. Populations de bon <i>versus</i> mauvais pronostic.....	29
2.2. Comparaison premier et deuxième tours.....	29
2.2.1. Populations de bon pronostic.....	29
2.2.2. Populations de mauvais pronostic.....	30
2.3. Observance du protocole.....	30
2.4. Autres observations.....	30
2.4.1. Influence du nombre de critères absents.....	30
2.4.2. Influence du type de critère absent.....	31
3. Propositions	31

V. CONCLUSION

CONCLUSION.....	32
-----------------	----

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

RESUME - MOTS CLES / SUMMARY - KEY WORDS

I. INTRODUCTION

AVANT-PROPOS

De nos jours, de plus en plus de couples ont recours à l'assistance médicale à la procréation pour concrétiser leur projet de parentalité. En effet, l'infertilité peut toucher aussi bien les hommes que les femmes. Des techniques efficaces se sont développées afin de permettre à ces personnes d'avoir des enfants. Le recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP) s'est considérablement développé depuis 30 ans, notamment en France. En 2008, l'AMP française a permis la naissance de plus de 20 000 enfants ^[1]. La proportion d'enfants conçus par la seule technique de fécondation *in vitro* (FIV) est désormais de 1,8% dans la population française. Elle augmente de manière linéaire depuis 30 ans ^[2].

Le transfert d'embryons est une autre technique mise à disposition des couples pour qui l'insémination intra-utérine a échoué. Dans ce travail, nous aborderons l'historique de l'assistance médicale à la procréation, ainsi que ses conséquences sur la santé des mères et des enfants. Puis nous nous pencherons plus particulièrement sur le développement et l'évolution de la pratique du transfert d'embryons frais et congelés. Enfin nous étudierons de manière spécifique les pratiques de transfert embryonnaire appliquées au centre hospitalier universitaire (CHU) de Caen.

PREMIERE PARTIE

1. Rappels historiques

En 1678 les premières observations de spermatozoïdes au microscope sont documentées. L'homme entre alors dans l'aire de l'aide à la parentalité. C'est en 1790 qu'ont lieu les premières inséminations artificielles. Le premier grand tournant de l'histoire de l'AMP est la naissance en 1978 de Louise Brown, premier bébé conçu par fécondation in vitro (FIV) en Angleterre ^[3]. En France, c'est en 1982 que naissent les premiers bébés issus de la FIV, Amandine et Alexia ^[4].

Les années 1980 marquent l'essor des techniques d'AMP. On y voit se développer la pratique de la stimulation ovarienne, de la FIV, du transfert d'embryons et de la cryoconservation. Ainsi naissent les premiers enfants issus du transfert d'embryons congelés en 1984 et de l'injection intra-cytoplasmique d'un spermatozoïde (ICSI) en 1992 ^[4]. Il en découle aussi l'augmentation du taux de grossesses et de naissances multiples avec les risques qu'elles induisent.

2. L'AMP : remède à l'infertilité, mais au risque de grossesses multiples

Actuellement, les chances de mettre au monde un enfant lors d'un cycle de FIV sont en moyenne de 23% ^[1], proche du taux de succès de 25% observé dans la population générale pour des couples de 25 ans concevant naturellement ^[5].

Au commencement de l'assistance médicale à la procréation, avant l'apparition de la cryoconservation, tous les embryons étaient transférés frais. Ainsi, il n'était pas rare que 5 à 6 embryons soient transférés en même temps. Ces transferts pluri-embryonnaires et les inductions d'ovulation mal gérées en vue d'inséminations, ont eu pour conséquence directe

l'augmentation du taux de grossesses via AMP, mais aussi celui des grossesses gémellaires ou de rang supérieur ^[6].

En 1998, les patientes suivant un parcours FIV présentaient un risque de grossesse gémellaire multiplié par 20 et un risque de grossesse triple ou de rang supérieur multiplié par 400 ^[7].

Dans la population générale de France métropolitaine, il est observé une augmentation constante du taux des grossesses gémellaires entre les années 1980 et 2000. En 30 ans, le taux des naissances de jumeaux passe d'environ 10 à presque 16 pour mille, soit une augmentation de près de 80% entre 1972 et 2006. Pour les naissances triples, l'inflation est plus prononcée : de 1 pour 10 000 dans les années 70, un pic de 5 pour 10 000 est atteint à la fin des années 80.

Durant cette période, les pratiques évoluent. Le développement de la cryoconservation permet de transférer moins d'embryons et de conserver les surnuméraires en vue de transferts ultérieurs. Le transfert systématique de trois embryons est peu à peu abandonné en faveur de deux, ce qui a pour conséquence immédiate la baisse du taux des grossesses triples ^[8].

En 2003, 31% des grossesses gémellaires étaient issues de la fécondation in vitro ^[9]. L'assistance médicale à la procréation apparaît donc comme la cause principale de l'augmentation des grossesses et naissances multiples depuis 1970. En 2005, 20% des naissances issues de FIV ou ICSI sont gémellaires ^[8].

Ces grossesses et naissances multiples présentent des risques pour la santé des mères, des fœtus et des enfants.

3. Grossesses multiples : risques pour les mères et les enfants

3.1. Risques maternels

Les grossesses multiples ne sont pas sans danger pour la santé des femmes. Selon The ESHRE Capri Workshop Group en 2000 ^[10], la durée d'hospitalisation des femmes enceintes de singleton est en moyenne de 12 jours contre 30 (soit un mois complet) pour les jumeaux, et près de 57 jours pour les triplés.

La rupture prématurée des membranes est une des causes d'hospitalisation des femmes enceintes. Ce pendant, alors qu'elle ne concerne que 3% des grossesses uniques, près de 8% des femmes enceintes de jumeaux (risque relatif (RR) x2,6) et 13% des grossesses triples (RR x4) y sont sujettes ^[10].

L'étude menée par Kjellberg en 2006 ^[11] montre que lors du transfert de deux embryons, il survient plus de naissances multiples : 34,5% contre 1% si transfert embryonnaire unique (TEU). On observe 15,5% de mises en travail prématurées spontanées chez ces patientes, contre seulement 1,6% suite au TEU. Le risque relatif est multiplié par 9,7.

De par la complexité et les risques engendrés par la naissance de jumeaux ou triplés, le taux de césariennes est lui aussi accru au sein de ces populations. Dans une étude de 2000, le taux de femmes césarisées atteint 26% pour les singletons (moyenne élevée), 57% pour les jumeaux et 89,5% pour les triplés ^[10].

L'étude menée par Grivell et Dodd en 2011 ^[11] montre que la césarienne n'est pas sans risque pour la santé des femmes. En outre, 9% des femmes présentent une hémorragie de la délivrance supérieure à 1 000 ml au décours de l'intervention, avec nécessité de transfuser chez 1% d'entre elles. De plus, il existe une majoration du risque thromboembolique veineux chez ces femmes traitées par injection préventive d'héparine de bas poids moléculaire durant les six premières semaines du *post-partum*. De manière générale, la morbi-mortalité est augmentée dans cette population. De plus, la césarienne peut engendrer des difficultés d'adaptation à la vie extra-utérine des nouveau-nés, surtout lorsqu'elle est pratiquée en urgence et de façon prématurée.

La survenue d'hémorragie du *post-partum* est plus courante chez les femmes accouchant de plusieurs enfants : 16,4% lors d'un transfert embryonnaire unique (grossesses simples) contre 27,5% si transfert double (grossesses multiples) ^[12].

Les items abordés précédemment ainsi que la survenue accrue d'hypertension gravidique multiplient par 3 la morbi-mortalité maternelle durant la grossesse, l'accouchement et le *post-partum* chez les femmes enceintes de jumeaux ou plus ^[8].

Il en va de même pour l'état psychique maternel. En effet, les naissances multiples, avec les interrogations qu'elles suscitent, sont anxiogènes. Il y a donc une augmentation du risque de dépression pendant la grossesse. Une fatigue importante, la séparation à la naissance en raison des hospitalisations fréquentes en néonatalogie, ainsi qu'un isolement social plus marqué lors

du retour à la maison majorent le risque d'affections psychologiques dans le *post-partum*. Ces facteurs ne sont pas sans impact sur le bien-être psychique des femmes et favorisent la survenue du *baby-blues* et de la dépression du *post-partum*, pouvant engendrer une altération du lien mère-enfants^[8].

Tous ces items montrent que les grossesses et naissances multiples sont plus à risque de complications pour la mère. Il en est de même pour les enfants.

3.2. Risques fœtaux et néonataux

La prématurité est le risque majeur pour les enfants issus de grossesses multiples. En France en 2003, le taux de grands prématurés (<32 semaines d'aménorrhées (SA)) était sept fois supérieur chez les jumeaux. Il naît 9 fois plus de prématurés entre 32 et 36 SA chez les jumeaux que chez les singletons. Au total, plus de 44% des jumeaux sont nés prématurément (tous termes confondus), soit presque 9 fois plus que pour les singletons^[8]. On observe près de 92% de naissances prématurées pour les triplés^[13].

Souvent associée à la prématurité, l'hypotrophie (ou faible poids de naissance) est courante lors des naissances multiples. En France en 2003, à terme égal, le taux d'enfants pesant moins de 2500 g à la naissance était 10 fois plus élevé chez les jumeaux^[13]. L'étude du ESHRE Capri workshop groupe a montré que plus de 70% des triplés et 46% des jumeaux naissaient hypotrophes, contre seulement 14% des singletons^[10].

La prématurité et l'hypotrophie entraînent une augmentation directe du taux d'enfants hospitalisés en néonatalogie à la naissance. Dans l'étude menée par Kjellberg^[12], près de deux fois plus d'enfants issus du transfert de deux embryons (34% versus 18% si transfert unique) sont hospitalisés après la naissance. L'augmentation du taux de grossesses multiples en est la cause principale. La durée d'hospitalisation de ces enfants est souvent plus longue, en relation avec le petit poids de naissance, la prématurité et les difficultés d'adaptation à la vie extra-utérine.

Corrélée à la prématurité et sa sévérité, la survenue de lésions cérébrales est cinq fois plus élevée chez les jumeaux^[14]. Une étude anglaise de 2008 montre que le risque relatif

d'anomalies congénitales cardio-vasculaires, neurologiques, génito-urinaires et squeletto-musculaires est jusqu'à 2,5 fois plus élevé chez les jumeaux^[15].

Il résulte des naissances multiples une survenue plus importante de morbi-mortalité néonatale, présente par le simple fait de la prématurité et du petit poids de naissance. S'y ajoute l'immaturation des systèmes, notamment respiratoire et digestif^[16,17], ayant pour conséquences des interventions chirurgicales souvent nécessaires. En 2007 en France et en Angleterre, on a observé 2,7 fois plus de mort-nés chez les jumeaux. La mortalité néonatale (de 0 à 27 jours de vie) était 6 fois plus importante et la mortalité infantile (de 0 à 364 jours de vie) était multipliée par 5^[8]. Le risque de décès *in-utero* des jumeaux s'élève à 13,5% et à 30% pour les triplés, contre 6% pour les singletons, soit respectivement un risque multiplié par 2,2 et 5^[10].

Il apparaît donc clairement que les grossesses multiples ont un impact sur la santé des mères et des enfants. Largement utilisée autrefois, la réduction embryonnaire n'est plus l'option de premier choix car elle présente des risques de fausses-couches et de complications. Il existe actuellement des thérapeutiques adaptées qui tentent de prendre en charge les complications engendrées par les grossesses multiples. Toutes ces interventions entraînent une élévation notable du coût de la grossesse, de l'accouchement et du *post-partum*.

4. Les jumeaux : impact économique

4.1. Prix du parcours FIV

Une étude menée en 2006 par A. Fiddelers^[18] détaille les coûts de chaque étape d'un parcours de FIV, des traitements jusqu'au *post-partum*. Il en ressort que la prise en charge d'une AMP avec transfert unique ou double est aussi coûteuse : 4431 et 4513 euros par couple. En effet, la méthode de stimulation ovarienne, le recueil de sperme, la FIV ou l'ICSI, et la conservation embryonnaire sont semblables.

Par contre, l'étude Néerlandaise réalisée par Lukassen^[19] explique que le coût d'un traitement FIV pour 1 naissance vivante est plus élevé lors du TEU que lors du transfert embryonnaire

double (TED) : 10 888 vs 7090 euros. Ceci s'explique par la nécessité d'un plus grand nombre de tentatives nécessaires lors du TEU pour aboutir à une grossesse.

4.2. Coût des grossesses multiples *versus* singletons

Le coût de la grossesse (comprenant traitements, soins, hospitalisations, arrêt de travail, congé maternité...) est nettement supérieur si on a recours au transfert double : 3252 *versus* 1520 euros si transfert unique. Cette prise en charge plus onéreuse est due au taux de grossesses gémellaires plus élevé dans le groupe recevant deux embryons (20% si TED contre 0% si TEU) ^[18].

4.3. Prise en charge de la naissance

Les coûts de l'accouchement et des 4 premières semaines du *post-partum* s'élèvent à 1382 euros par transfert simple contre 3159 par transfert double ^[18].

L'étude menée par Georgina M. Chambers indique qu'un accouchement de singleton issu d'AMP coûte 4818 euros contre 13 890 euros (x3) pour des jumeaux et 54 294 euros (x11) pour des triplés ou plus. L'analyse réalisée sur un an montre qu'une économie de 9,2 millions d'euros pourrait être réalisée uniquement lors de l'accouchement si tous les transferts multiples donnaient lieu à des naissances d'enfant unique ^[20].

4.4. Dépenses globales

Le TED majore la survenue du taux de jumeaux, plus sujets aux complications et handicaps. L'étude Néerlandaise montre que la prise en charge de ces complications et handicaps majore le coût global de la grossesse de 7 000 euros par enfant né vivant. De la FIV à la prise en charge du handicap, un TED coûte en moyenne 20 500 si naissance simple et 27 500 euros si

naissance gémellaire, contre 13 500 euros en moyenne pour une grossesse issue du TEU (majoritairement singleton). Ces dépenses prennent en considération le traitement FIV, la grossesse, l'accouchement, et les six premières semaines du *post-partum* ^[19].

Selon l'étude d'A. Fiddlers ^[18], le traitement FIV, la grossesse, l'accouchement et les quatre premières semaines du *post-partum* coûtent en moyenne 7334 euros lors d'un TEU *versus* 10924 euros par couple après TED soit 49% de plus (survenue accrue de grossesses gémellaires dans le deuxième groupe).

Une étude économique réalisée en Australie et en Nouvelle-Zélande a montré que la baisse du taux des grossesses multiples (après recours à l'AMP) de 18,8% en 2002 à 8,6% en 2008 à permis une économie de 47,6 millions de dollars, uniquement pour les naissances. Cette somme équivaut à 7042 cycles de traitement comprenant deux transferts (un frais et un congelé) d'embryon unique, soit la naissance de 2841 enfants ^[21].

Les grossesses multiples et les soins qu'elles engendrent sont à l'origine de dépenses conséquentes qui pourraient être évitées si moins d'embryons étaient transférés à chaque tentative. Ainsi, à dépenses égales, pourraient être réalisés plus de TEU, ce qui augmenterait nettement le taux de naissances vivantes.

Au début des années 2000, le constat de l'impact des grossesses multiples sur la santé des mères, des enfants, et sur les dépenses de santé, amène de nombreux pays à faire évoluer leurs pratiques de transfert embryonnaire en FIV.

DEUXIEME PARTIE

1. Evolution des pratiques professionnelles : vers le transfert d'un embryon unique

En 2000, la Société Européenne de Reproduction Humaine a émis un communiqué mettant en garde contre l'augmentation des grossesses gémellaires et incitait au recours du TEU ^[10].

Une étude hollandaise publiée en 2006 ^[22] a montré l'importance des critères de choix des patientes aptes à recevoir un unique embryon. En effet une première cohorte de femmes, sélectionnées au hasard, avait bénéficié soit d'un transfert embryonnaire unique soit d'un transfert embryonnaire double (frais). Résultats : avec le TEU le taux de grossesse était de 21% sans grossesse gémellaire, contre 40% chez les femmes ayant reçu deux embryons mais avec 21% de jumeaux. La deuxième cohorte de femmes était divisée en deux : d'une part les femmes jeunes avec au moins un embryon de bonne qualité (bon pronostic), et d'autre part celles ne présentant pas ces critères. Le premier groupe avait bénéficié du TEU et l'autre du TED (frais). Résultats : 33% de grossesses avec 3% de jumeaux dans le groupe de bon pronostic et 30% de grossesse avec 22% de jumeaux dans l'autre. On observe donc une augmentation du taux de grossesses simples lors du TEU chez des patientes sélectionnées par avance, mais avec une baisse du taux de grossesses global en comparaison au TED.

Le transfert embryonnaire unique n'est donc pas applicable à toutes les femmes, au risque de diminuer le taux de grossesses. Les pays acteurs du développement de cette pratique ont donc défini trois critères permettant de répartir les femmes en deux populations : celle de « bon » pronostic apte à bénéficier du transfert d'embryon unique, et celle de « moins bon » pronostic pour qui il est préférable de transférer deux embryons à chaque tentative. Le choix de ces critères est propre à chaque pays mais il existe une ligne conductrice.

2. Critères d'inclusion des femmes dans le groupe de « bon » pronostic

2.1. L'âge

Le premier critère étudié a été l'âge des patientes au moment de la tentative. En effet, chez les femmes jeunes, le taux de grossesses lors de la FIV est plus élevé. Un seuil compris entre 35 et 38 ans a été fixé par chaque pays.

Une étude anglaise menée en 2008 ^[23] montre que le transfert d'un embryon frais puis d'un embryon congelé (si échec de la première tentative) chez les femmes de moins de 37 ans apporte un taux de grossesse de 73% *versus* 67% chez les femmes recevant deux embryons frais puis deux congelés si nécessaire (*NB : dans cette étude on obtient des taux de grossesses très satisfaisants, peu représentatifs de la population générale*). Cela montre que le transfert unique chez la femme jeune permet d'obtenir un taux de grossesse satisfaisant. En revanche la même démarche chez des femmes plus âgées (> 37 ans) traduit une augmentation significative du taux de grossesse si deux embryons sont transférés à chaque tentative (68% de grossesse contre 29% si transferts uniques).

De plus, on observe une nette augmentation du taux des grossesses gémellaires chez les femmes plus âgées, même lors du transfert unique : 20,8% chez les 38-43ans contre 1,8% chez les 25-37ans. Ces résultats confirment l'importance de l'âge maternel dans la survenue de grossesses multiples, après transfert simple ou double.

2.2. Le rang de la tentative

Le nombre de tentatives est un facteur essentiel à la réussite de la FIV. Selon une étude anglaise de 1996, le taux de grossesse lors des deux premiers essais est plus élevé (respectivement 19 et 17%). Il décroît avec le nombre de transferts : 11% de réussite lors du cinquième transfert, 7,5% si rang de tentative supérieur ou égal à 10 ^[24].

En 2011, Elise de la Rochebrochard montre qu'un parcours FIV de premier rang aboutit dans 21% des cas à une naissance. Ce taux diminue à 19% pour les femmes qui débutent leur deuxième tentative, et à 16% lors du troisième rang. On observe donc une baisse progressive du taux de grossesses et de naissances avec le rang de la tentative (document non publié). Il semble donc préférable de réserver le transfert d'embryon unique sélectionné lors de la première tentative.

2.3. La qualité embryonnaire

L'embryon de « top qualité » se définit par un embryon présentant 4 cellules à 2 jours, et 7 à 8 cellules à 4 jours de culture. Le taux de fragmentation reste acceptable lorsqu'il est inférieur à 20%. Il ne doit pas y avoir de polynucléation et les cellules doivent être de même taille ^[25,26].

L'étude menée par Tiitinen en 2001 ^[25] montre que lors du transfert de deux embryons pris au hasard, le taux de grossesses s'élève à 40% avec 26% de jumeaux. Lors du transfert d'un embryon sélectionné le taux de grossesses reste stable à 39%, et le taux de jumeaux chute à 3%. De plus, le transfert d'un embryon au hasard sans sélection préalable fait chuter le taux de grossesses à 18% avec un taux de jumeaux à 8%. Il en est de même lors du transfert d'un embryon de mauvaise qualité, où le taux de grossesses atteint seulement 20% ^[27]. Il est donc impératif de sélectionner les embryons de meilleure qualité lors d'un transfert unique afin d'optimiser les chances de grossesse et réduire efficacement les grossesses multiples.

De nombreuses études ont été réalisées sur « l'âge » des embryons lors du transfert. Le taux d'implantation chez les femmes de bon pronostic est meilleur au stade blastocyste (embryon à 5 jours) ^[28]. Mais le taux d'embryons de bonne qualité obtenus à ce stade, après culture prolongée, est faible (< 25 %) ^[29]. Moins de 50% des cultures prolongées de top-embryons à J3 aboutissent à un top-blastocyste. Cela entraîne donc une diminution de la cohorte embryonnaire, ce qui peut exclure la femme du protocole de transfert unique. Il faut ajouter à cette observation que la culture prolongée est onéreuse. Le choix du transfert à J2 ou J3 dépend de nombreux facteurs, liés à la qualité embryonnaire, l'âge de la femme, les résultats des tentatives précédentes et la politique du centre.

Une fois ces trois critères pris en considération, il est alors possible de procéder au TEU en obtenant un taux de grossesse satisfaisant et une diminution de la gémellité. Il existe des variantes concernant les critères d'un pays à un autre.

3. L'essor du TEU

3.1. A travers le monde

En 2004, les sociétés savantes américaines encouragent le transfert embryonnaire unique chez les femmes de moins de 35 ans, qui pratiquent leur premier cycle de FIV, pour qui on obtient des embryons de bonne qualité à transférer frais et congelés. Leurs recommandations évoluent alors en faveur du TEU ^[30].

En Europe, les Finlandais réalisent en 2007 une étude portant sur le transfert embryonnaire unique, chez des femmes sélectionnées depuis le début des années 2000. Sa mise en place est corrélée à une baisse significative du taux des naissances multiples atteignant environ 25% en 2000 contre 5% en 2004, avec un taux de grossesses stable à 26% ^[31]. Les Suédois optent pour les critères suivants : âge maternel inférieur à 38 ans, au moins deux top embryons, première tentative ^[32]. En Europe les critères de sélection sont relativement identiques dans chaque pays.

En avril 2010, le Canada publie ses recommandations cliniques sur les critères choisis pour sélectionner les femmes aptes à suivre le protocole du transfert unique. Ainsi, les patientes âgées de moins de 36 ans, lors de leur première ou deuxième tentative de FIV, ayant au moins deux top-embryons présentent les critères nécessaires au parcours de transfert unique. Elles sont considérées comme des patientes de bon pronostic. Elles sont alors plus à risque de grossesses multiples si un transfert de plusieurs embryons a lieu à chaque tentative ^[27].

En France, il n'a pas été établi de recommandations nationales pour le transfert des embryons lors d'un parcours de FIV. Chaque centre d'AMP pratiquant les transferts embryonnaires applique donc ses propres critères.

3.2. Au CHU de Caen

De 2006 à 2010, le CHU de Caen pratiquait le transfert électif d'un embryon en se basant sur des faisceaux d'arguments, sans critères strictement définis.

En 2010, l'équipe d'AMP du CHU de Caen a mené une étude comparant les taux de grossesses et de naissances (simples et multiples) obtenus après application des critères anglais et canadiens qui sont les suivants :

- **Critères britanniques** : Age maternel < 37 ans / Première tentative / Plusieurs embryons de bonne qualité.
- **Critères canadiens** : Age maternel < 36 ans / Première ou deuxième tentative / Au moins 2 top-embryons

Cette comparaison a permis de souligner que le taux de grossesses après TEU chez les femmes lors de leur 1^{ère} ou 2^{ème} tentative était semblable. Un embryon sélectionné à J2 ou à J3 entraînait sensiblement le même taux de grossesses. En revanche, la qualité de cet embryon au moment du transfert était déterminante. En effet on obtenait seulement 23% de grossesses après transfert frais puis congelé d'un embryon de mauvaise qualité, contre 74% avec un top-embryon (résultats non publiés). Après analyse des résultats obtenus dans la cohorte canadienne et anglaise, l'équipe du CHU de Caen a retenu les critères canadiens. En effet, en ouvrant le transfert sélectif d'un embryon lors des deux premières tentatives, beaucoup plus de patientes entrent dans le groupe de bon pronostic. Les critères canadiens semblaient moins stricts que ceux pratiqués par les anglais avec des résultats similaires (50% des naissances après TEU frais +/- transfert embryonnaire congelé (TEC) chez les canadiens et 51% chez les anglais).

L'absence d'un des trois critères entraînait une diminution significative du taux de grossesse après TEF et TEC dans les deux groupes : en moyenne 30% contre 50% si les trois critères étaient présents. L'absence de deux critères se traduisait par un taux de grossesses à 9% dans la population suivant les critères canadiens. Cette observation prouve l'importance de la présence des trois critères, quel qu'ils soient, pour obtenir un taux de grossesse satisfaisant.

L'équipe du CHU de Caen s'est donc basée sur les critères canadiens afin de diminuer le taux des grossesses gémellaires issues de l'AMP dans la région. L'application de ces critères

standardisés a débuté en 2010. Une évaluation des pratiques professionnelles est en cours dans le service d'AMP afin d'évaluer le taux d'application du protocole, et de confirmer son efficacité sur la survenue des taux de grossesses sans gémellité. Cette étude entre dans le cadre de l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) débutée en 2011 au CHU de Caen.

TROISIEME PARTIE

1. Evaluation des pratiques professionnelles

1.1. Méthodologie

L'EPP au CHU de Caen est en cours depuis 2011 afin de faire valoir la pratique du transfert sélectif d'un embryon dans les populations de bon pronostic de façon uniforme. Elle consiste en l'analyse de la pratique selon une méthode élaborée ou validée par la Haute Autorité de Santé (HAS), en référence à des recommandations de bonnes pratiques. Elle est généralement effectuée lors de l'adoption d'une nouvelle démarche clinique et/ou thérapeutique dans le but de montrer son utilité et son efficacité. La réalisation d'évaluation des pratiques professionnelles est une obligation dans le domaine médical.

Il faut choisir une pratique professionnelle avec un fort potentiel d'amélioration, constituer un groupe de travail impliqué dans la pratique étudiée, faire une première analyse (1^{er} tour), mettre en place des actions d'amélioration et réaliser le deuxième tour afin d'évaluer à nouveau les résultats et de mettre en avant les progrès accomplis. Enfin, un éventuel troisième tour peut être entrepris afin de pérenniser la démarche (Annexe I).

1.2. Critères retenus au CHU de Caen

Les critères appliqués à Caen depuis 2010 pour appartenir au groupe de bon pronostic sont :

- Age maternel strictement inférieur à 36 ans
- Rang de la tentative inférieur ou égal à 2
- Au moins 2 top-embryons obtenus après FIV ou ICSI

Toute femme ne réunissant pas ces trois critères appartient au groupe de mauvais pronostic.

1.3. Application du protocole

Chez les femmes de bon pronostic le protocole se définit comme tel :

- Protocole correctement appliqué si un top-embryon transféré à frais et au moins un top-embryon congelé (avec le reste de la cohorte embryonnaire) pour transfert(s) ultérieur(s) si échec de l'essai frais
- Protocole non appliqué si plus d'un embryon (top ou non) transféré à frais

Dans le groupe de mauvais pronostic le protocole est défini comme suit :

- Protocole correctement appliqué si : deux embryons transférés à frais quelle que soit la cohorte embryonnaire, ou un seul embryon utile obtenu transféré à frais.
- Protocole non appliqué si > deux embryons frais transférés, ou un seul embryon frais transféré alors que réserve embryonnaire congelée disponible

Depuis sa mise en place, cette pratique est soumise à évaluation dans le but d'instaurer un protocole standardisé à long terme.

1.4. Résultats du premier tour

L'évaluation des pratiques professionnelles au CHU de Caen a débuté avec la mise en place d'un premier tour en 2011. La population étudiée était composée de toutes les femmes se présentant dans le service d'AMP pour transfert frais entre le 23 février et le premier juin 2011, ce qui correspond à 160 femmes au total. Les résultats sont les suivants :

La population était composée de 39 femmes de bon pronostic et de 141 patientes de mauvais pronostic.

Protocole correctement suivi dans 85% des cas avec :

- Taux de naissances satisfaisants par cycles (TEF+TEC) si le protocole est suivi :
 - o 51% de naissances (n = 18) dans la population de bon pronostic avec TEU à frais
 - o 25% de naissances (n = 25) dans la population de moins bon pronostic avec TED frais ou un seul embryon utile transféré à frais
- Taux de jumeaux de 11% (n = 2) si transfert de deux embryons dans la population de moins bon pronostic

Protocole non suivi dans 15% des cas :

- Plus d'embryons transférés dans 54% des cas : 100% de jumeaux (n = 2) si transfert de deux embryons dans la population de bon pronostic
- Moins d'embryons transférés dans 46% des cas : 27% de grossesses (n = 3) quand un embryon transféré chez les femmes de mauvais pronostic

Les résultats obtenus sont similaires à ceux des pays appliquant ces critères de sélection.

Après analyse de ce premier tour, il semblait utile d'essayer d'améliorer le taux d'observance du protocole. En effet, lorsque le protocole est suivi les résultats obtenus sont très satisfaisants. Les déviations au protocole entraînent une baisse du taux de grossesse avec une augmentation nette du taux de jumeaux, surtout dans les populations de bon pronostic.

Une information destinée à l'équipe médicale en charge de l'AMP a été réalisée afin de l'encourager à suivre au mieux le protocole, et rappeler les critères d'inclusion des femmes. Notre étude représente le deuxième tour de l'évaluation de l'EPP concernant la pratique du transfert embryonnaire unique débutée en 2011.

2. Etude

L'étude réalisée dans ce travail a pour but de souligner l'évolution des pratiques professionnelles depuis le premier tour et de mettre en avant d'éventuels points restant à améliorer ou des résultats permettant une nouvelle réflexion.

Les résultats du deuxième tour nous permettront de croiser les deux analyses et d'évaluer l'évolution des pratiques professionnelles au CHU de Caen entre 2011 et 2012.

On peut émettre l'hypothèse que si le protocole canadien est appliqué de manière optimale nous devrions trouver un taux de grossesse stable à 50% et seulement 2% de jumeaux dans la population de bon pronostic. De plus nous devrions obtenir des résultats similaires au premier tour et éventuellement un meilleur taux d'observance du protocole.

II. MATERIELS ET

METHODE

1. Type d'étude

C'est une étude rétrospective qui a été mise en place, dans le cadre d'une évaluation des pratiques professionnelles débutée en 2011.

2. Lieu et durée

L'étude a été réalisée dans le service d'Aide Médicale à la Procréation du CHU de Caen. Les dossiers retenus étaient ceux des femmes ayant eu recours à un transfert embryonnaire frais entre le 1^{er} septembre et le 31 décembre 2012. La durée a été fixée pour que la population de femmes soit similaire en nombre à celle étudiée lors du premier tour.

3. Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion :

- Toutes les femmes prises en charge dans le service d'AMP du CHU de Caen pour transfert d'embryon(s) frais aux dates mentionnées ci-dessus.

Critères d'exclusion :

- Issues de tentatives non renseignées dans le dossier et impossibilité de contacter les femmes (aucune patiente concernée)

La cohorte de femmes sélectionnées initialement a été divisée en deux groupes : bon ou mauvais pronostic. Cette répartition a été établie suivant la présence ou non des trois critères (cf : TROISIEME PARTIE ; 1.2).

4. Outils de recueil

L'outil de recueil est qualitatif. Les données ont été recueillies dans un tableur Excel® (Annexe II) à partir du serveur de données FIVETTE 4D® (et ponctuellement OBSTETRIQUE 4D® pour certaines issues de grossesses) mis à disposition dans le service d'AMP du CHU.

5. Type d'analyse de données

Un croisement des données au sein de l'étude puis une comparaison des résultats des premier et deuxième tours ont été réalisés à l'aide du test statistique Chi 2 et si besoin du test exact de Fisher (conditions de validité non satisfaites : effectifs < 5). Le risque de première espèce *alpha* considéré pour tous les tests est de 5%. Les différences sont donc significatives lorsque la *p value* est inférieure ou égale à 0,05. Lorsque la *p value* est comprise entre 0,05 et 0,1 on parle de tendance significative.

6. Accord de recherche

Préalablement à la mise en place de l'étude, un accord auprès du Docteur Claire de Vienne a été obtenu afin de consulter les dossiers dans le respect de l'anonymat des patientes (seul le numéro de dossier apparaît dans l'outil de recueil).

III. RESULTATS

1. La population

Pendant la période du 1^{er} septembre au 31 décembre 2012, 163 femmes ont bénéficié d'un transfert embryonnaire frais dans le service d'AMP du CHU de Caen.

Les patientes ont été réparties en deux groupes :

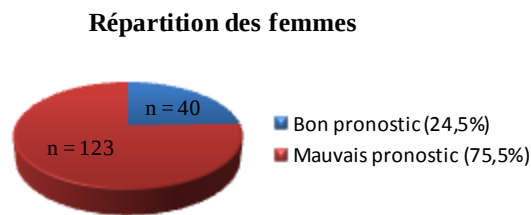


Figure 1 : Répartition des femmes selon leur appartenance au groupe de bon (A) ou de mauvais pronostic (B)

Age :

- 39% des patientes étaient âgées de moins de 36 ans (n = 63)
- 61% d'entre elles avaient plus de 36 ans (n = 100)

Rang de la tentative :

- 78,5% des femmes débutaient leur première ou deuxième tentative (n = 128)
- 21,5% débutaient leur troisième tentative ou plus (n = 35)

Cohorte embryonnaire :

- 42% des patientes obtenaient au moins 2 top-embryons (n = 68)
- 58% obtenaient moins de 2 top-embryons (n = 95)

Transferts congelés :

- 60% des femmes de bon pronostic ont bénéficié d'un transfert d'embryons congelés (n = 24)
- 20% des patientes de mauvais pronostic ont bénéficié d'un transfert d'embryons congelés (n = 25)

2. Résultats dans les deux groupes

2.1. Groupe de bon pronostic (A)

Tableau I : Grossesses et jumeaux dans le groupe A, protocole suivi *versus* non suivi.

Groupe A								
		Protocole suivi						p
		Non		Oui		Total		
		Nombre	% colonne	Nombre	% colonne	Nombre	% colonne	
Grossesse après TEF	Non	4	67%	21	62%	25	62%	1
	Oui	2	33%	13	38%	15	38%	
	Total	6	100%	34	100%	40	100%	
Jumeaux après TEF	Non	2	100%	12	100%	14	100%	1
	Oui	0	0%	0	0%	0	0%	
	Total	2	100%	12	100%	14	100%	
Grossesse après TEF +TEC	Non	3	50%	14	41%	17	42%	1
	Oui	3	50%	20	59%	23	58%	
	Total	6	100%	34	100%	40	100,0%	
Jumeaux après TEF +TEC	Non	2	67%	12	100%	14	100%	0,2
	Oui	1	33%	0	0%	1	0%	
	Total	3	100%	12	100%	15	100%	

2.2. Groupe de mauvais pronostic (B)

Tableau II : Grossesses et jumeaux dans le groupe B, protocole suivi *versus* non suivi.

Groupe B								
		Protocole suivi						p
		Non		Oui		Total		
		Nombre	% colonne	Nombre	% colonne	Nombre	% colonne	
Grossesse après TEF	Non	9	75%	80	72%	89	72%	1
	Oui	3	25%	31	28%	34	28%	
	Total	12	100%	111	100%	123	100%	
Jumeaux après TEF	Non	3	100%	20	83%	23	85%	1
	Oui	0	0%	4	17%	4	15%	
	Total	3	100%	24	100%	27	100,0%	
Grossesse après TEF +TEC	Non	8	67%	76	68%	84	68%	1
	Oui	4	33%	35	32%	39	32%	
	Total	12	100%	111	100,0%	123	100,0%	
Jumeaux après TEF +TEC	Non	3	100%	21	82%	24	83%	1
	Oui	0	0%	5	19%	5	17%	
	Total	3	100%	26	100%	29	100%	

3. Taux de grossesses et jumeaux entre les deux groupes

3.1. Lorsque le protocole est suivi

Tableau III : Grossesses et jumeaux, après TEF + TEC, protocole suivi, groupe A versus B.

Protocole suivi								
		Groupe						p
		A		B		Total		
		Nombre	% colonne	Nombre	% colonne	Nombre	% colonne	
Grossesse après TEF + TEC	Non	14	41%	76	68%	90	62%	0,004
	Oui	20	59%	35	32%	55	38%	
	Total	34	100%	111	100%	145	100%	
Jumeaux après TEF + TEC	Non	12	100%	21	82%	33	87%	0,158
	Oui	0	0%	5	19%	5	13%	
	Total	12	100%	26	100%	38	100%	

3.2. Lorsque le protocole n'est pas suivi

Tableau IV : Grossesses et jumeaux, après TEF + TEC, protocole non suivi, groupe A versus B.

		Protocole non suivi						p
		Groupe						
		A		B		Total		
		Nombre	% colonne	Nombre	% colonne	Nombre	% colonne	
Grossesse au final	Non	3	50%	8	67%	11	61%	0,627
	Oui	3	50%	4	33%	7	39%	
	Total	6	100%	12	100%	18	100%	
Jumeaux au final	Non	2	100%	3	100%	5	100%	1
	Oui	0	0%	0	0%	0	0%	
	Total	2	100%	3	100%	5	100%	

4. Résultats en fonction du nombre de critères absents

Tableau V : Grossesses et jumeaux en fonction du nombre de critères absents dans le groupe B.

		Groupe B								p
		Nombre de critères absents								
		1		2		3		Total		
Nombre	% colonne	Nombre	% colonne	Nombre	% colonne	Nombre	% colonne			
Grossesse après TEF	Non	41	62%	37	84%	11	85%	89	72%	0,026
	Oui	25	38%	7	16%	2	15%	34	28%	
	Total	66	100,0%	44	100%	13	100%	123	100,0%	
Jumeaux après TEF	Non	17	81%	4	100%	2	100%	23	85%	1
	Oui	4	19%	0	0%	0	0%	4	15%	
	Total	21	100%	4	100%	2	100%	27	100%	
Grossesse au final	Non	37	56%	36	82%	11	85%	84	68%	0,07
	Oui	29	44%	8	18%	2	15%	39	32%	
	Total	66	100%	44	100%	13	100%	123	100%	
Jumeaux au final	Non	17	77%	5	100%	2	100%	24	83%	0,675
	Oui	5	23%	0	0%	0	0%	5	17%	
	Total	22	100%	5	100%	2	100%	29	100%	

5. Résultats en fonction du type de critère dans le groupe B

5.1. L'âge

Tableau VI : Grossesses et jumeaux en fonction de l'âge dans le groupe B.

		Groupe B						p
		Age inférieur à 36 ans						
		Oui		Non		Total		
		Nombre	% colonne	Nombre	% colonne	Nombre	% colonne	
Grossesse après TEF	Non	35	58%	54	86%	89	72%	0,001
	Oui	25	42%	9	14%	34	28%	
	Total	60	100%	63	100%	123	100%	
Jumeaux après TEF	Non	17	81%	6	100%	23	85%	0,545
	Oui	4	19%	0	0%	4	15%	
	Total	21	100%	6	100%	27	100%	
Grossesse au final	Non	33	55%	51	81%	84	68%	0,002
	Oui	27	45%	12	19%	39	32%	
	Total	60	100%	63	100%	123	100%	
Jumeaux au final	Non	17	81%	7	87%	24	83%	1
	Oui	4	19%	1	13%	5	17%	
	Total	21	100%	8	100%	29	100%	

5.2. Le rang de tentative

Tableau VII : Grossesses et jumeaux en fonction du rang de la tentative dans le groupe B.

		Groupe B						p
		1ère ou 2ème tentative						
		Oui		Non		Total		
		Nombre	% colonne	Nombre	% colonne	Nombre	% colonne	
Grossesse après TEF	Non	65	74%	24	69%	89	72%	0,554
	Oui	23	26%	11	31%	34	28%	
	Total	88	100%	35	100%	123	100%	
Jumeaux après TEF	Non	16	80%	7	100%	23	85%	0,545
	Oui	4	20%	0	0%	4	15%	
	Total	20	100%	7	100%	27	100%	
Grossesse au final	Non	62	70%	22	63%	84	68%	0,414
	Oui	26	30%	13	37%	39	32%	
	Total	88	100%	35	100%	123	100%	
Jumeaux au final	Non	16	76%	8	100%	24	83%	0,283
	Oui	5	24%	0	0%	5	17%	
	Total	21	100%	8	100%	29	100%	

5.3. Le nombre de top-embryons

Tableau VIII : Grossesses et jumeaux en fonction du nombre de top-embryons dans le groupe B.

		Groupe B						
		≥ 2 top embryos						p
		Oui		Non		Total		
		Nombre	% colonne	Nombre	% colonne	Nombre	% colonne	
Grossesse après TEF	Non	19	68%	70	74%	89	72%	0,545
	Oui	9	32%	25	26%	34	28%	
	Total	28	100%	95	100%	123	100%	
Jumeaux après TEF	Oui	0	0%	4	18%	4	15%	0,561
	Non	5	100%	18	82%	23	85%	
	Total	5	100%	22	100%	27	100%	
Grossesse au final	Non	15	54%	69	73%	84	68%	0,057
	Oui	13	46%	26	27%	39	32%	
	Total	28	100%	95	100%	123	100%	
Jumeaux au final	Non	6	86%	18	82%	24	83%	1
	Oui	1	14%	4	18%	5	17%	
	Total	7	100%	22	100%	29	100%	

6. Résultats des deux tours

6.1. Groupes A, après TEF + TEC, protocole suivi

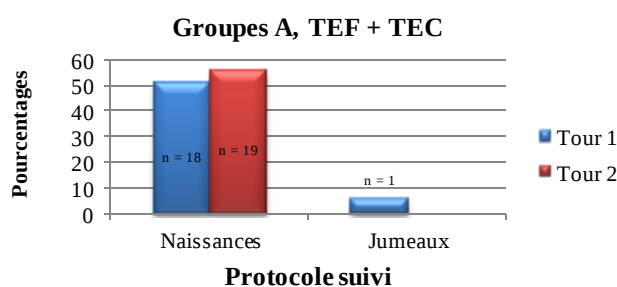


Figure 2 : Naissances et jumeaux après TEF+TEC, groupes A, tour 1 *versus* 2, protocole suivi.

6.2. Groupes A, après TEF + TEC, protocole non suivi

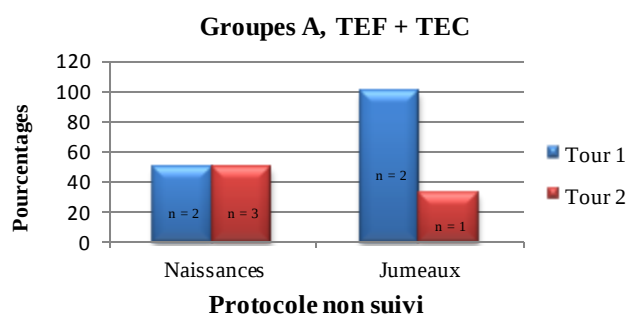


Figure 3 : Naissances et jumeaux après TEF+TEC, groupes A, tour 1 *versus* 2, protocole non suivi.

6.3. Groupes B, après TEF + TEC, protocole suivi

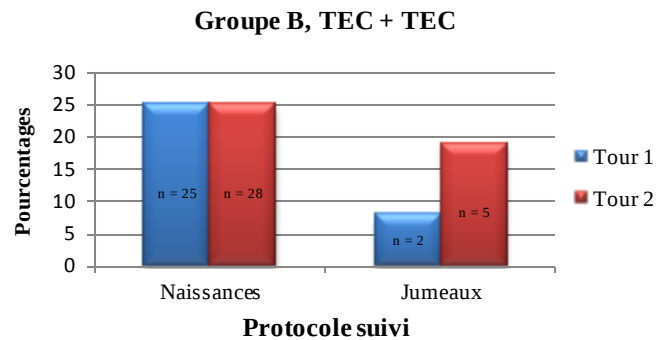


Figure 4 : Naissances et jumeaux après TEF+TEC, groupes B, tours 1 versus 2, protocole suivi.

6.4. Groupes B, après TEF + TEC, protocole non suivi

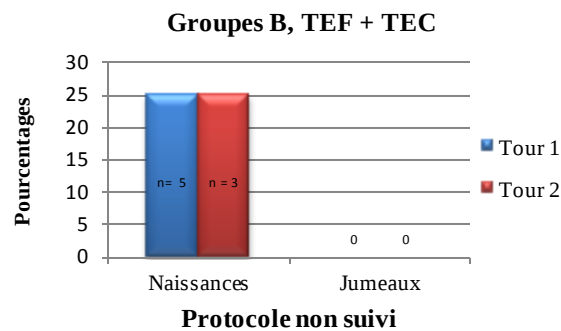


Figure 5 : Naissances et jumeaux après TEF+TEC, groupes B, tours 1 versus 2, protocole non suivi.

7. Observance du protocole

Lors du premier tour on avait atteint 90% d'observance pour les femmes de bon pronostic, et 83% chez les patientes de mauvais pronostic

Lors du deuxième tour, on a obtenu 85% d'observance du protocole chez les femmes de bon pronostic et 90% dans le groupe de mauvais pronostic.

IV. ANALYSE ET

DISCUSSION

1. Limites et points forts

1.1. Limites

La taille des échantillons, une fois les critères appliqués, peut être parfois réduite et donc peu représentative de la population générale.

1.2. Points forts

La réalisation préalable d'un premier tour a permis de fixer des objectifs et points d'amélioration facilement mis en avant lors de cette étude.

De plus, comme toutes les femmes se présentant pour un cycle de FIV ont été incluses dans l'étude, il n'y a pas de biais. On peut donc se donner une image globale représentative de l'application du TEU au CHU de Caen sur cette période.

2. Analyse et discussion

2.1. Second tour

2.1.1. Population de bon pronostic

La population de bon pronostic représente 24,5% (n = 40) de la population totale dans notre étude (n = 163) (Figure 1). Cette proportion est similaire à celle obtenue lors du premier tour qui s'élevait à 24,3% (n = 39 sur une population totale de 160 patientes).

Lorsque le protocole est suivi, on obtient 38% de grossesses lors du TEF et 59% après TEF + TEC. Les résultats sont donc très satisfaisants et sans aucune grossesse gémellaire.

Lorsque le protocole n'est pas suivi, on observe 33% de grossesses après TEF et 50% par cycle, ce qui reste tout à fait satisfaisant. Il survient 33% ($n = 1$ lors du TEC) de jumeaux par cycle ($p = 0,2$). Cela montre que ces femmes sont plus à risque de grossesses gémellaires, même lors du TEC. Cependant, l'échantillon ne compte que 6 patientes et 3 naissances, ce qui peut être peu représentatif (Tableau I).

Il n'est observé aucune différence significative quant au taux de grossesses, que le protocole soit suivi ou non.

2.1.2. Population de mauvais pronostic

La population de mauvais pronostic représente 75,5% ($n = 123$) de la population totale de notre étude ($n = 163$). Cette proportion est similaire à celle obtenue lors du premier tour qui s'élevait à 75,7% ($n = 121 / 160$ femmes au total) (Figure 1).

Dans la population de moins bon pronostic, lorsque le protocole est correctement suivi, on obtient 28% de grossesses ($n = 31$) à frais avec 17% de jumeaux ($n = 4$). Par cycle, le taux de grossesses s'élève à 32% ($n = 35$) avec 19% de naissances gémellaires ($n = 5$). On obtient donc un taux de grossesse satisfaisant mais le taux de jumeaux reste quant à lui élevé. Ces résultats confirment donc le risque accru de grossesses gémellaires lors du TED. De plus, on s'aperçoit que ces grossesses gémellaires surviennent dans 80% des cas à frais. Les femmes concernées ont alors moins de 36 ans, débutent leur première ou deuxième tentative, mais n'ont obtenu qu'un seul (25%) ou aucun (75%) top-embryon. Cette analyse confirme à nouveau qu'il y a plus de risque de grossesses gémellaires lors des premières tentatives chez les femmes jeunes (Tableau II).

Lorsque le protocole n'est pas suivi, il n'y a pas de différence significative en termes de grossesses. Dans cette situation, l'équipe médicale a opté pour le transfert d'un seul embryon dans 92% des cas. Il en résulte 25% de grossesses à frais ($n = 3$) et 33% par cycle. Il n'y a pas de jumeaux. Ces taux sont satisfaisants et tendent à confirmer la prise en compte d'autres facteurs dans la décision de TEU à frais chez les femmes de mauvais pronostic. Cependant, l'échantillon ne compte que 12 patientes, ce qui peut paraître peu représentatif (Tableau II).

2.1.3. Populations de bon versus mauvais pronostic

Le taux de grossesse par cycle, dans la population de bon pronostic, est significativement plus élevé (59%) que dans la population de mauvais pronostic (32%), lorsque le protocole est suivi ($p = 0,004$). Cela confirme donc l'impact de l'âge, du rang de la tentative et de la qualité embryonnaire sur la réussite d'un cycle de FIV/ICSI (Tableau III).

Lorsque le protocole n'est pas suivi, il ne survient de différence significative en termes de grossesses entre les deux populations (Tableau IV).

2.2. Comparaison premier et deuxième tours

2.2.1. Populations de bon pronostic

Au sein des deux tours, les taux de naissances sont similaires. En effet on obtient 51% ($n = 18$) de naissances par cycle lors de premier tour contre 56% ($n = 19$) lors du second dans les groupes de bon pronostic, protocole suivi. Il n'y a pas de naissances multiples dans cette population lors du second tour. On observe 6% ($n = 1$) de naissances gémellaires lors du premier tour ce qui reste très faible (Figure 2).

Lorsque le protocole n'est pas suivi, on observe 50% de grossesses dans chaque étude (respectivement $n = 2$ pour le premier tour et $n = 3$ pour le second). Il y a cependant une différence dans la survenue de jumeaux. Ainsi on obtient 100% de jumeaux lors du premier tour ($n = 2$) contre seulement 33% lors du second. On peut supposer qu'entre les deux tours, l'équipe d'AMP a décidé de prendre en compte d'autres facteurs prédictifs lors du TEF. Il en résulte le maintien du taux satisfaisant de naissances et une baisse du taux de jumeaux (qui reste néanmoins élevé). Les effectifs étant restreints, il est possible que ces résultats soient peu représentatifs (Figure 3).

2.2.2. Populations de mauvais pronostic

Dans les groupes B, si le protocole est suivi, on obtient 25% de naissances par cycle dans les deux études. Ce résultat concorde avec la moyenne nationale de 23% obtenue en France en 2003 ^[5], il est donc satisfaisant. Le taux de jumeaux est plus élevé au second tour (19%) qu'au premier (8%). Cela confirme le risque accru de jumeaux lors du TED (Figure 4).

Lorsque le protocole n'est pas suivi, on obtient 25% de grossesses dans les deux groupes avec absence de jumeaux, ce qui reste très satisfaisant. Cet écart au protocole ne concerne que 10% de la population du groupe B ce qui est faible (Figure 5).

2.3. Observance du protocole

Le taux d'observance du protocole reste sensiblement identique, avec 90% au premier tour chez les femmes de bon pronostic et 85% au second. On atteint 90% d'observance chez les patientes de mauvais pronostic lors du deuxième tour *versus* 83% au premier. Globalement, le protocole était respecté à 85% en 2011, et à 89% en 2012. On note donc une légère amélioration globale.

2.4. Autres observations

2.4.1. Influence du nombre de critères absents

Suivant le nombre de critères absents, les taux de grossesses à frais sont significativement différents ($p = 0,026$). En effet, on obtient 38% de grossesse si un seul critère manque (tous critères confondus), alors le taux diminue à 16% et 15% si deux ou trois critères sont absents. Il en est de même après TEF + TEC où le taux de grossesses s'élève à 44% si un critère est absent contre 18% et 15% lorsque deux ou trois critères ne sont pas présents ($p = 0,07$, soit une tendance significative). Cette observation permet de confirmer le rôle de ces trois critères dans la réussite des transferts (Tableau 5).

2.4.2. Influence du type de critères absents

L'âge intervient significativement ($p = 0,001$) dans l'issue du transfert. A frais, il y a plus de grossesses (42%) chez les femmes de moins de 36 ans que chez les plus âgées (14%). Il en est de même après TEF + TEC où l'on obtient respectivement 45% *versus* 19% de grossesses ($p = 0,002$). Aucune différence significative n'est établie quant à la survenue de jumeaux en fonction de l'âge (Tableau VI).

Le rang de la tentative n'a pas d'impact significatif sur le taux de grossesses et de jumeaux dans notre étude. On obtient 37% de grossesses par cycle chez les femmes débutant leur troisième tentative ou plus, contre 30% lorsque le rang de tentative est inférieur ou égal à deux ($p = 0,4$) (Tableau VII).

Enfin, le nombre de top-embryons à disposition intervient presque significativement ($p = 0,06$ tendance significative) sur le taux de grossesses qui s'élève à 46% par cycle lorsque qu'on en obtient au moins deux, contre seulement 27% si moins de deux top-embryons sont obtenus. On ne constate pas d'impact significatif sur les naissances gémellaires (Tableau VIII).

Sur l'étude, on observe 38% de grossesses ($n = 62$), 32% de naissances ($n = 53$) et 11 % de jumeaux ($n = 6$) protocole suivi ou non, les deux groupes confondus. Le taux de jumeaux obtenu est inférieur à la moyenne générale de 20% retrouvée dans l'étude de 2003 ^[8]. Les résultats généraux sont donc satisfaisants et confirment que l'application des critères de sélection et le suivi du protocole tendent à améliorer les taux de grossesses et naissances en faisant diminuer significativement le nombre de jumeaux.

3. Propositions

Les résultats obtenus permettraient de mettre fin à l'évaluation des pratiques professionnelles débutée en 2011. Ils confirment ceux obtenus au premier tour et prouvent que lorsque les critères sont respectés les taux de grossesses et de naissances sont satisfaisants, et les grossesses gémellaires diminuent de façon significative. Un protocole visant à standardiser ces critères de sélection et le transfert embryonnaire pourrait être mis en place au CHU de Caen.

V. CONCLUSION

CONCLUSION

Le transfert embryonnaire unique ne s'applique pas à toutes les femmes. En effet, chez les patientes de plus de 36 ans, débutant leur troisième tentative de FIV/ICSI, et pour qui l'on obtient moins de deux top-embryons, il est préférable de transférer deux embryons à la fois. Ces patientes sont considérées comme étant de moins bon pronostic. En revanche, les femmes âgées de moins de 36 ans, qui entament leur première ou deuxième tentative et pour qui l'on obtient au moins deux top-embryons entrent dans la catégorie de bon pronostic, aptes au TEU.

Lorsque ces critères d'application sont correctement observés, on obtient 59% de grossesses et 56% de naissances sans jumeaux chez les femmes de bon pronostic. Les taux de grossesses et naissances atteignent respectivement 32% et 25%, avec 18% de jumeaux chez les femmes de moins bon pronostic. Cela confirme donc l'efficacité du suivi du protocole en termes de survenue de grossesses, naissances et jumeaux. Il subsiste néanmoins un risque accru de naissances gémellaires lors du TED, même chez les femmes de mauvais pronostic. On peut en conclure que les femmes ne présentant pas les trois critères ont des chances de succès minimisées, même avec transfert double.

Lorsque le protocole n'est pas appliqué on obtient tout de même des résultats satisfaisants. Chez les patientes de bon pronostic, les taux de grossesses et naissances sont maintenus à 50%, sans jumeaux. Dans l'autre population on obtient 33% de grossesses et 25% de naissances sans jumeaux.

La confrontation des deux tours permet d'affirmer l'ancrage de la politique du TEU au CHU de Caen. Les résultats satisfaisants pourraient mettre fin à l'évaluation des pratiques professionnelles débutée en 2011 et de maintenir l'utilisation de ce protocole standardisé.

L'étude réalisée répond donc à l'hypothèse que lorsque le protocole est observé chez les femmes de bon pronostic, le taux de grossesse supérieur à 50% avec un taux de jumeaux inférieur à 2%. Cela confirme l'intérêt d'appliquer ces critères de sélection afin d'optimiser les chances de grossesse tout en minimisant au maximum le risque de grossesses gémellaires qui n'est pas sans risque pour la santé maternelle, fœtale et néonatale.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Agence de la Biomédecine. Rapport annuel 2009. Activités: données essentielles 2010.
- [2] La Rochebrochard (de) E. 200 000 enfants conçus par fécondation in vitro en France depuis 30 ans. *Population et Sociétés*. 2008 ; 451 : 1-4.
- [3] Clarke GN. A.R.T. and history, 1678-1978. *Hum Reprod*. 2006 Jul 21 ; 7 : 1645-50.
- [4] Kamel RM. Assisted reproductive technology after the birth of Louise Brown. *J Reprod Infertil*. 2013 Jul 14 ; 3 : 96-109.
- [5] Schwartz D. La notion de fécondabilité dans l'approche étiologique, diagnostique et thérapeutique de l'infécondité. *Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 1980 Sep ; 6 : 607-12.
- [6] Galeraud-Denis I, Denoual-Ziad C, et al. Transfert électif d'un embryon : le modèle scandinave. *Gynecol Obstet Ferti*. 2008 Nov ; 11 : 1147-50.
- [7] Martin PM, Welch HG. Probabilities for singleton and multiple pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998 ; 7 : 478-81.
- [8] Blondel B. Augmentation des naissances gémellaires et conséquences sur la santé. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2009 Dec ; 38 : 7-17.
- [9] Blondel B. & Kaminski, M. Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births. *Sem perinat*. 2002 Aug ; 26 : 239-49.
- [10] The ESHRE Capri Workshop Group. Multiple gestation pregnancy. *Hum Reprod*. 2000 Aug ; 15(8) : 1856-64.
- [11] Grivell MR, Dodd MJ. Short and long-term outcomes after cesarean section. *Expert Rev of Obstet Gynecol*. 2011 ; 6(2) : 205-215.
- [12] Kjellberg AT, Carlsson P, and al. Randomized single versus double embryo transfer : obstetric and paediatric outcome and a cost-effectiveness analysis. *Hum Reprod*. 2006 Jan ; 21(1) : 210-16.
- [13] Blondel B, Supernant K, and al. Enquête nationale périnatale 2003. Paris 2005. <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/perinat03/sommaire.htm>. Consulté le 11 mai 2014.

- [14] Pharoah POD. Risk of cerebral palsy in multiple pregnancies. *Clin perinatol*. 2006 Jun ; 33(2) : 301-13.
- [15] Glinianaia SV, Rankin J, and al. Congenital anomalies in twins : a register-based study. *Hum Reprod*. 2008 Jun ; 23(6) : 1306-11.
- [16] Amri F, Fatnassi R, et al. Prise en charge du nouveau-né prématuré. *J péd et puér*. 2008 ; 21 : 227-231.
- [17] Millet V. Pathologies digestives et nutrition. EMC – Pédiatrie – Maladies infectieuses. 2012 ; 7 (2) : 1-9 [Article 4-002-N-50].
- [18] Fiddellers AA, van Montfoort AP, and al. Single versus double embryo transfer: cost-effectiveness analysis alongside a randomized clinical trial. *Hum Reprod*. 2006 Aug ; 21(8) : 2090-97.
- [19] Lukassen HG, Braat DD, and al. Two cycles with single embryo transfer versus one cycle with double embryo transfer: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2005 Mar ; 20(3) : 702-8.
- [20] Chambers GM, Chapman MG, and al. Babies born after ART treatment cost more than non-ART babies: a cost analysis of inpatient birth-admission costs of singleton and multiple gestation pregnancies. *Hum Reprod*. 2007 Dec ; 22(12) : 3108-15.
- [21] Chambers GM, Illingworth PJ, and al. Assisted reproductive technology : public funding and the voluntary shift to single embryo transfer in Australia. *Med J Australia*. 2011 ; 195 : 594-598.
- [22] Van Montfoort AP, Fiddellers AA, and al. In unselected patients, elective single embryo transfer prevents all multiples, but results in significantly lower pregnancy rates compared with double embryo transfer: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2006 Feb ; 21(2) : 338-43.
- [23] Kalu E, Thum MY, and al. Reducing multiple pregnancy in assisted reproduction technology : towards a policy of single blastocyst transfer in younger women. *J Obstet Gynaecol*. 2008 Aug ; 115(9) : 1143-50.

- [24] Templeton A, Morris JK, and al. Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet*. 1996 Nov 23 ; 348(9039) : 1402-6.
- [25] Tiitinen A, Halttunen M, and al. Elective single embryo transfer : the value of cryopreservation. *Hum Reprod*. 2001 Jun ; 16(6) : 1140-4.
- [26] Thurin A, Hardarson T, and al. Predictors of ongoing implantation in IVF in a good prognosis group of patients. *Hum Reprod*. 2005 Jul ; 20(7) : 1876-80.
- [27] Veleva Z, Vilska S, and al. Elective single embryo transfer in women aged 36-39 years. *Hum Reprod*. 2006 Aug ; 21(8) : 2098-102.
- [28] Min JK, Hed H, and al. Elective single embryo transfer following in vitro fertilization. *J Obstet Gynaecol*. 2010 Apr ; 32(4) : 363-377.
- [29] Sifer C, Levy R. Against systematic blastocyst single embryo transfer. *Gynecol Obstet Fertil*. 2010 May ; 38(5) : 361-3.
- [30] Practice Committee, Society for Assisted Reproductive Technology and the American Society for Reproductive Medicine. Guidelines on the number of embryos transferred. *Fertil Steril*. 2004 Sep ; 82(3) : 773-4.
- [31] Karlström PO, Bergh C. Reducing the number of embryos transferred in Sweden-impact on delivery and multiple birth rates. *Hum Reprod*. 2007 Aug ; 22(8) : 2202-7.
- [32] Hellberg D, Blennborn M, and al. Defining women who are prone to have twins in in vitro fertilization-a necessary step towards single embryo transfer. *J Assist Reprod Genet*. 2005 May ; 22(5) : 199-206.

ANNEXES

Annexe I : Déroulement d'une évaluation des pratiques professionnelles

Cadre réglementaire

- La Loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST) du 21 Juillet 2009, article 59 instaure l'obligation de Développement Professionnel Continu (DPC) pour tous les professionnels de santé :

- Médecins,
- Chirurgiens Dentistes,
- Sages Femmes,
- Pharmaciens,
- Professions paramédicales.

Le DPC comprend l'Evaluation des Pratiques Professionnelles et le perfectionnement des connaissances.

Définition

- L'EPP consiste en l'analyse de la pratique professionnelle selon une méthode élaborée ou validée par la Haute Autorité de la Santé (HAS), en référence à des recommandations de bonnes pratiques.

Elle inclut la mise en œuvre et le suivi d'actions d'amélioration des pratiques.

L'EPP est une
EVALUATION FORMATIVE
et NON SANCTIONNANTE.

EPP en pratique

dans un service

- **CHOISIR** une pratique professionnelle avec un fort potentiel d'amélioration.
- **CONTACTER** l'Unité d'Evaluation Médicale pour définir ensemble la méthodologie.
- **CONSTITUER** un groupe projet pluri-professionnel impliqué dans la pratique étudiée.
- **EVALUER** la pratique selon une méthodologie préconisée par la HAS (1^{er} tour).
- **METTRE EN PLACE** les actions d'amélioration.
- **REALISER** une nouvelle évaluation de la pratique (2^{ème} tour).
- **PERENNISER** la démarche en instituant soit :
 - un suivi d'indicateur,
 - la réalisation d'un 3^{ème} tour.
- **TRACER** l'ensemble de la démarche.

L'UEM ACCOMPAGNE
les équipes
tout au long de leur projet.

EPP et Certification

Les exigences pour la prochaine certification sont :

- Chaque secteur d'activité doit réaliser des EPP.
- Les **Revue de Mortalité-Morbidité (RMM)** sont obligatoires pour les services :
 - de chirurgie,
 - d'anesthésie-réanimation,
 - de cancérologie.
- Les **Revue de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)** sont obligatoires pour les services de cancérologie.

REMARQUE :

La participation à une EPP dans le cadre de la Certification, valide l'obligation individuelle d'EPP pour les professionnels de santé.

EPP et Validation individuelle des médecins

COMMISSION EPP-FMC

Président :
Pr JP. RYCKELYNCK

Vice-Présidente :
Dr MJ. d'ALCHE-GAUTIER

> Création Juin 2007

> Composition

- 4 praticiens de la CME,
- 2 praticiens référents EPP par pôle,
- 4 professionnels non médicaux,
- 3 professionnels soignants,
- 3 représentants de commissions*.

> Rôle

- **Recenser** les programmes EPP réalisés dans les services.
- **Organiser** des séances de présentation et discussion des programmes.
- **Valider** les EPP, après avis du Médecin Expert Extérieur (MEE).

> Rôle des référents EPP du pôle

- **Promouvoir** les EPP au sein des pôles.
- **Diffuser** l'information sur les EPP dans les pôles.

La CME délivre le Certificat Individuel d'Evaluation des Pratiques Professionnelles.

* qualité et sécurité des soins, CTE et CHSCT

Contacts

Président de la commission EPP-FMC

Pr Jean-Philippe RYCKELYNCK
ryckelynd-jp@chu-caen.fr
ou poste 25.76

Unité d'Evaluation Médicale (UEM)

Dr Marie-José d'ALCHE-GAUTIER
PH Responsable
dalchegautier-mj@chu-caen.fr
ou poste 26.73

M. Philippe ROUE
Assistant Qualité
roue-p@chu-caen.fr
ou poste 40.14

Mme Marie-Noëlle JOYEUX
Secrétaire
joyeux-mn@chu-caen.fr
ou poste 57.69

CHUCaen

Evaluation
des Pratiques
Professionnelles
(EPP)

MODE D'EMPLOI

CHU de Caen
Conseil Qualité
Unité d'Evaluation Médicale (UEM)
Commission EPP/FMC

textes : Unité d'Evaluation Médicale - réalisation : service communication CHU de Caen - impression : reprographie - UEM1 - 09.12

Annexe II : Tableau Excel de recueil de données transcrit au format Word.

[illegible]

RESUME – MOTS CLES

Ce 2^{ème} tour d'évaluation des pratiques professionnelles au CHU de Caen a évalué l'application d'un protocole de transfert sélectif d'un seul embryon (TEU) chez les patientes de bon pronostic : < 36 ans, ≤ 2 tentatives, ≥ 2 top-embryons. L'objectif était de diminuer le taux de jumeaux. Le protocole a été suivi dans 85 % des cas avec 59% de grossesse sans jumeau. Ce protocole a donc bien été respecté et a permis de diminuer le taux de jumeaux issus de la FIV/ICSI en maintenant un taux de grossesses satisfaisant.

Mots clés :

- FIV/ICSI
- Jumeaux
- Santé
- Impact économique
- Transfert embryonnaire unique
- Top-embryon

ABSTRACT – KEY WORDS

This second round of evaluation of professional practice at the University Hospital of Caen evaluated the application of selective single embryo transfer (eSET) protocol in patients with good prognosis : < 36 years, ≤ 2 attempts, ≥ 2 top-embryos. The aim was to reduce the rate of twins. The protocol was followed in 85% of cases with 59% of pregnancy without twin. This protocol has been respected and reduced the rate of twins after IVF / ICSI maintaining a satisfactory rate of pregnancies.

Key words :

- IVF / ICSI
- Twins
- Health
- Economic impact
- Elective single embryo transfer
- Top quality embryo