



HAL
open science

Étude de l'impact du transfert d'embryon congelé (versus transfert d'embryon frais) sur le poids de naissance et le taux de fausses couches

Mélissa Girard

► **To cite this version:**

Mélissa Girard. Étude de l'impact du transfert d'embryon congelé (versus transfert d'embryon frais) sur le poids de naissance et le taux de fausses couches. Gynécologie et obstétrique. 2020. dumas-03001890

HAL Id: dumas-03001890

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03001890>

Submitted on 12 Nov 2020

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.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Étude de l'impact du transfert d'embryon congelé (versus transfert d'embryon frais)
sur le poids de naissance et le taux de fausses couches**

MÉMOIRE

Présenté et publiquement soutenu devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES DE MARSEILLE

Le 9 avril 2020

Par Madame Girard Mélissa

Née le 11 février 1997 à Marseille (13)

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Sage-Femme

Promotion 2016-2020

Membres du Jury du Mémoire :

Madame Bernard Lauriane, sage-femme

Madame Porcu-Buisson Géraldine, Gynécologue-obstétricienne
(directrice du mémoire)

Monsieur Riquet Sébastien, sage-femme enseignant

**Étude de l'impact du transfert d'embryon congelé (versus transfert d'embryon frais)
sur le poids de naissance et le taux de fausses couches**

AIX MARSEILLE UNIVERSITÉ

Faculté des sciences médicales et paramédicales

Girard Mélissa

Née le 11 février 1997

Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme d'état de Sage-Femme

Année universitaire 2019-2020

Validation 1^{ère} session 2020 : **oui** **non**

Mention : Félicitations du Jury

Très bien

Bien

Assez bien

Passable

Validation 2^{ème} session 2020 : **oui** **non**

Mention :

Visa et tampon de l'école

Remerciements

Au Docteur Géraldine Porcu-Buisson,

Pour m'avoir proposé ce sujet passionnant et avoir accepté de diriger ce travail de recherche. Merci pour le temps que vous m'avez accordé. Merci pour votre motivation, votre dynamisme et votre implication.

A l'équipe entière de l'IMR Rocca à Marseille,

Pour leur bienveillance et leur disponibilité.

Au corps enseignant de la faculté de science médicale et paramédicale de Marseille,

Pour leur soutien et leur encadrement au cours de ces quatre années d'étude.

A mes parents, ma sœur, Isée et Manon

Pour leur soutien sans faille. Sans eux, je n'aurais pas réussi à accomplir tout ce que j'ai pu faire. Je leur dois beaucoup.

A mes amis,

Pour les rires, pour leur soutien au long de ces cinq années intenses en travail et en émotion.

Sommaire

I)	Glossaire.....	p.1
II)	Introduction.....	p.2
III)	Matériel et méthode.....	p.4
IV)	Résultats.....	p.7
V)	Analyse et Discussion.....	p.18
VI)	Conclusion.....	p.24
VII)	Bibliographie.....	p.25
VIII)	Annexes.....	p.29
IX)	Résumé.....	p.31
X)	Abstract.....	p.32

I) Glossaire

AMP : aide médicale à la procréation

CS : cycle spontané

FCS : fausse couche spontanée

FIV : fécondation in vitro

FIV-ICSI : fécondation in vitro avec injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde

FSH : Hormone folliculostimulante (ici utilisée comme gonadotrophine)

IC : intervalle de confiance fixée à 95%

IMC : indice de masse corporelle

IMR : institut de médecine de la reproduction

OR : odd ratio

THS : traitement hormonal substitutif

TEC : transfert d'embryon congelé

TEF : transfert d'embryon frais

II) Introduction à l'étude :

Aujourd'hui, en France, 10 % des couples sont infertiles selon Evans et al (1). Ces derniers ont donc de plus en plus recours à l'aide médicale à la procréation (AMP). D'après une étude menée par Diop et al., plus de 7 millions d'enfants dans le monde naissent suite à l'AMP (2).

Les premières naissances vivantes après fécondation in vitro (FIV) et transfert d'embryon congelé (TEC) ont été signalées en 1978 et en 1984 respectivement d'après Steptoe et al (3).

Depuis, les techniques d'aide médicale à la procréation ont considérablement évolué. Une étude de Calhaz-Jorge, C. et al., le rapporte (4).

Il est à noter selon le bulletin épidémiologique hebdomadaire (5) qu'en 2012, en France, 2,9% des naissances étaient issues de FIV. Ce chiffre s'accroît puisqu'en 2015 il s'élève à 3,1% (6).

Plusieurs publications scientifiques ont montré qu'il existait une différence de poids de naissance entre les enfants nés de transfert d'embryon frais (TEF) et ceux nés d'un transfert d'embryon congelé (TEC). En 2018, Maheshwari et al., ont conclu que, par rapport au transfert d'embryons frais, le transfert d'embryon congelé réduit le risque de petit poids pour l'âge gestationnel, et d'accouchement prématuré (7).

Ishii.R et al., tirent les mêmes conclusions de leur étude (8).

Or d'autres études, comme notamment celle de Alessandra J et al., n'ont pas mis en évidence de différence de poids significative entre enfants nés de TEF et ceux nés de TEC (9).

Devant cette discordance, il serait intéressant de comparer le poids de naissance des nouveau-nés à terme singleton issus de FIV avec TEC (transfert embryon congelé) avec le poids des nouveau-nés issus de FIV avec TEF (transfert embryon frais) à Marseille, au centre Alphabio et à l'institut de médecine de la reproduction (IMR).

M'intéresser à ces résultats à Marseille, dans le centre Alphabio IMR, me permettra de rechercher l'éventualité d'une différence de poids de naissance entre les enfants nés de TEF et ceux nés de TEC.

Ainsi, dans quelle mesure à l'IMR Rocca à Marseille, les enfants nés à terme issus de FIV avec TEC ont-ils un poids de naissance différent des enfants issus de FIV avec TEF ?

L'objectif principal de cette étude est de comparer le poids de naissance des enfants issus de FIV avec TEC, à ceux issus de FIV avec TEF

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- ❖ Rechercher les facteurs pouvant influencer une différence de poids, s'il en existe une.
- ❖ Expliquer l'absence de différence de poids si tel était le résultat (population de notre étude versus populations des publications scientifiques).
- ❖ Rechercher si le transfert d'embryon congelé a une incidence sur l'évolution de la grossesse.

III) Matériel et Méthode

Il s'agit d'une étude comparative mono-centrique, rétrospective au sein du centre 1305 IMR/Alphabio. Cette étude est quantitative.

Le protocole de recherche a été établi afin de comparer deux populations : les enfants nés d'un transfert d'embryon frais et les enfants nés d'un transfert d'embryon congelé. Cette étude a pour objectif primaire d'évaluer le retentissement du TEC sur le poids de naissance ; et pour objectif secondaire d'évaluer l'impact du TEC sur l'évolutivité de la grossesse et le poids de naissance des nouveau-nés, et ce en fonction des différents milieux de culture, protocoles de stimulation, et jours de transfert.

Les données démographiques parentales, obstétricales, néonatales et fœtales ont été colligées à partir de dossiers médicaux individuels enregistrés dans le logiciel Médi-first. Ces données ont été anonymisées avant l'analyse statistique. Les dossiers utilisés s'étendent de janvier 2014 à décembre 2018.

Il a été inclus dans cette étude, des nouveau-nés singletons nés à terme de grossesse unique suite à un transfert d'un embryon frais ou congelé avec FIV ou ICSI (injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes). Leurs parents ont un âge inférieur à 35 ans, sont non obèses, non tabagiques, mères primipares sans syndrome des ovaires poly kystiques, sans endométriose sévère, et sans pathologie obstétricale antérieure. Le don de gamètes a été exclu.

Les patients ayant dans leurs antécédents : un accouchement prématuré, une grossesse multiple, une FIV extraconjugale, un âge supérieur à 35 ans, une obésité, un tabagisme, un syndrome des ovaires poly-kystiques, une endométriose sévère, n'ont pas été inclus.

Enfin, les patientes perdues de vue n'ayant pas accouchées aux alentours de Marseille, et les dossiers incomplets ont été exclus.

Ces données ont été renseignées dans une grille de recueil Excel. Cette grille de recueil a été réalisée à partir d'une étude de la bibliographie médicale :

Variables quantitatives :

Variables quantitatives	Unités
<i>Poids de naissance des enfants</i>	<i>En gramme</i>
<i>Terme de naissance</i>	<i>Semaines d'aménorrhées</i>
<i>Age parents</i>	<i>Années</i>
<i>IMC parents</i>	<i>Kg/m2</i>
<i>Taille parents</i>	<i>Cm</i>
<i>Durée de traitement des gonadotrophines</i>	<i>Jours</i>
<i>Durée d'infertilité</i>	<i>Années</i>

Valeurs qualitatives :

- *Technique de FIV, TEC ou TEF*
- *Sexe des enfants*
- *Type d'infertilité*
- *Type de stimulation*
- *Protocole FIV*
- *Malformation utérine*
- *Date de dernières règles*
- *Date de début et fin de stimulation*
- *Indication de l'infertilité*
- *Dosage gonadotrophines*
- *Milieu de congélation*
- *Devenir de la grossesse*

Étude statistique :

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel Graph Pad prism version 8.

Une description globale de l'ensemble de l'échantillon a été réalisée en donnant les fréquences et effectifs des différentes catégories pour les variables qualitatives et les moyennes et écarts-types pour les variables quantitatives<.

Les comparaisons de moyennes ont été effectuées à l'aide du test paramétrique de Student (comparaison de deux groupes). La recherche d'une liaison entre deux variables qualitatives a été réalisée avec le test du Chi 2, ou le test de Fisher lorsque les effectifs étaient trop faibles pour remplir les conditions de validité du Chi 2. Le seuil de significativité a été fixé à 5% pour tous les tests utilisés.

IV) Résultats

Description de la population étudiée

Durant la réalisation de cette étude, 1073 dossiers ont été consultés. Au sein de cette population, 682 couples mère-enfant ont été exclus selon les critères définis précédemment. Au total, 391 dossiers ont été inclus dans l'étude.

L'âge moyen des patientes était de 31,5 ans \pm 2,9 ans avec un IMC moyen de 21,5 \pm 2,4.

68% (n= 265) des couples consultaient pour infertilité primaire, et les autres soit 32% pour infertilité secondaire (n= 125).

Dans cette étude, 33 % des grossesses (n= 129) étaient issues de TEC, et 67 % des grossesses étaient issues de TEF (n=262). De plus 37 % des grossesses ont été obtenues par FIV (n=146), et 67% par ICSI (n=245)

Les enfants sont nés en moyenne à 38 SA +6 jours \pm 1 SA avec un poids de 3257,2 g \pm 469,1 g.

32,5% des grossesses (n= 127) n'ont pas évolué.

Pour rappel, la population sélectionnée dans cette étude est non obèse, non tabagique, a un âge inférieur à 35 ans, la mère n'a pas sans syndrome des ovaires poly kystiques et ni endométriose sévère. Les enfants sont nés à terme. En effet tous ces facteurs auraient pu influencer sur le poids de naissance et donc biaiser notre étude. Notre but était de comparer de manière stricte le poids des enfants nés de transfert d'embryon frais et de transfert d'embryon congelé sans autre facteur pouvant influencer une différence de poids de naissance.

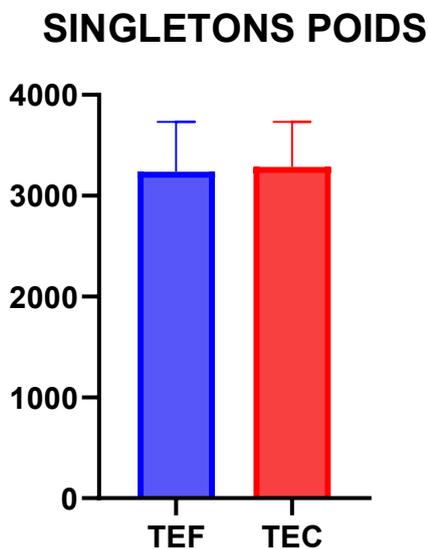
Résultat principal de l'étude

Notre étude a pour but, dans un premier temps de comparer le poids de naissance des enfants nés à terme de TEC à ceux nés de TEF. Le poids moyen des enfants issus de TEC et TEF est de 3257,2 g.

Le poids moyen des enfants nés à terme de TEF est de 3252, 7 g \pm 681,6 g.

Le poids moyen des enfants nés à terme de TEC est de 3294,0 g \pm 447,1 g.

Un test de Student a été réalisé. P value = 0,48.



Résultats secondaires

Ci-dessous sont regroupées les caractéristiques maternelles des enfants nés après TEC et TEF, comme l'âge, l'indice de masse corporel, le type d'infertilité ; des caractéristiques néonatales comme le terme de naissance, le poids de naissance et le sexe des nouveau-nés ; et des caractéristiques obstétricales comme le taux de fausse couche spontanée et de grossesse évolutive, le type de FIV utilisé, la voie d'accouchement. Des statistiques ont été réalisées afin d'interpréter les résultats (tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population de l'étude.

Ce tableau résume les caractéristiques de la population de l'étude en comparant les enfants nés de TEC à ceux nés de TEF.

	Enfant né de TEC n = 129	Enfant né de TEF n = 262	P Value
Moyenne âge maternel (années)	31,2 ± 2,9	31,5 ± 3	0,11
Moyenne IMC maternel (kg/m²)	21,54 ± 2,4	21,57 ± 2,4	0,99
Moyenne terme de naissance (en SA)	39,8 ± 1,35	38,1 ± 1,5	0,51
Moyenne poids des enfants (grammes)	3252,65 ± 444,8	3294,04 ± 489,2	0,49
Type d'infertilité			
➤ Infertilité primaire (%)	69 % (n=89)	67% (n=175)	0,88
➤ Infertilité secondaire (%)	31% (n= 40)	33% (n= 87)	
Devenir de la grossesse			
➤ FCS (%)	44% (n= 57)	29% (n=76)	0,39
➤ GEN (%)	66% (n=72)	71% (n=186)	
Type de FIV			
➤ FIV (%)	32% (n=41)	37% (n=97)	0,11
➤ ICSI (%)	68% (n=88)	63% (n=165)	
Voie d'accouchement			
➤ Césarienne (%)	25% (n=32)	15% (n=39)	0,16
➤ Voie basse (%)	75% (n=97)	85% (n=223)	
Sexe du nouveau-né			
➤ Féminin (%)	44,6% (n=58)	55,3% (n=142)	0,21
➤ Masculin (%)	55,4% (n= 72)	45,7% (n=120)	

Incidence du TEC sur l'évolution de la grossesse

Cette partie de l'étude est centrée sur le calcul de l'impact du TEC sur l'évolutivité d'une grossesse et le poids de naissance des nouveau-nés, et ce en fonction des différents milieux de culture, protocoles de stimulation, et jours de transfert.

Etudier l'impact du milieu de culture utilisé dans un TEC, sur le poids de naissance du nouveau-né semblait pertinent. Après analyse statistique, il n'existe pas de différence de poids significative entre enfants nés du milieu de culture IRVINE et ceux nés du milieu de culture RAPID. (Tableau 2)

Tableau 2. Influence du milieu de congélation sur le poids de naissance des enfants nés d'un TEC

	<i>Milieu IRVINE</i> <i>n = 33</i>	<i>Milieu RAPID</i> <i>n = 96</i>	<i>P value</i>
<i>Moyenne poids des enfants (en grammes)</i>	3464,2 ± 388,3	3235, 2 ± 442,1	0,24

Milieu IRIVINE ET RAPID sont deux milieux de culture différents, utilisés dans le transfert d'embryon congelé. (Cf. annexe 1)

Dans un deuxième temps le poids de naissance des enfants nés de différents protocoles (TSH, FSH ou CS) a été comparé. Aucune différence de poids significative n'est observée entre les 3 protocoles. Néanmoins entre le protocole « FSH » et le protocole « TSH », il existe 307,2 g de différence. (Tableau 3)

Tableau 3. Influence du protocole utilisé sur le poids de naissance des enfants nés d'un TEC

	TSH n = 30	Cycle spontané (CS) n = 80	FSH n = 19	P value Cs vs TSH	P value FSH vs TSH	P Value FSH vs CS
Moyenne poids des enfants (en grammes)	3351,6 ± 461,6	3328,1 ± 399,3	3044,4 ± 350,9	0,72	0,16	0,12

- *TSH signifie traitement hormonal substitutif. Il a pour objectif de mimer un cycle menstruel fonctionnel (Cf. annexe 1).*
- *FSH signifie « hormone folliculo-stimulante » et est ici utilisée comme gonadotrophine.*

Lors d'un transfert d'embryon congelé, on utilise un des trois protocoles, à savoir soit un cycle spontané, c'est-à-dire le cycle naturel de la femme, soit un traitement hormonal substitutif, soit une hormone folliculostimulante utilisé comme gonadotrophine.

Le jour de transfert ne semble pas non plus influencé le poids de naissance des nouveau-nés (Tableau 4).

Tableau 4. Influence du jour de transfert de l'embryon sur le poids de naissance des enfants issus de TEC

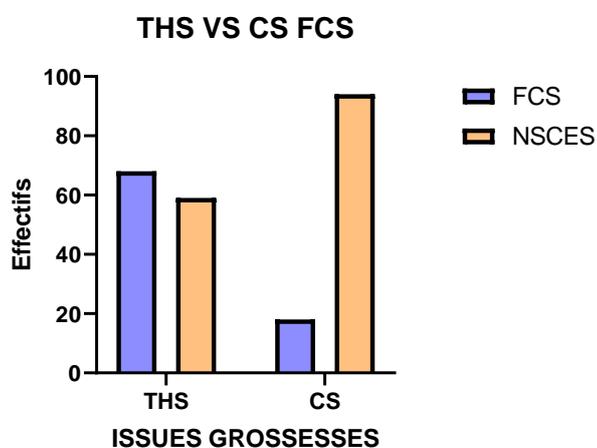
	Jour 2 n = 15	Jour 3/4 n = 80	Jour 5/6 n = 34	P value J2 vs J3/4	P value J5/6 vs J2	P value J5/6 vs J3
Moyenne poids des enfants (en grammes)	3327,1 ± 624,9	3248,6 ± 434,3	3341,1 ± 378,6	0,96	0,57	0,39

Dans ce tableau et ceux qui suivent, lorsqu'on parle de « Jour 2,3/4 ou 5/6 » il s'agit du nombre de jours de développement de l'embryon avant qu'il ne soit transféré.

Ensuite le protocole utilisé a été comparé au pourcentage de fausses couches. D'après le tableau 5, le protocole « cycle spontané » entraîne très significativement moins de FCS que le protocole « THS »

Tableau 5. Influence du type de protocole (THS/CS) sur le devenir de la grossesse

	Protocole THS n = 127	Cycle spontané n = 112	P value
Devenir de la grossesse			
➤ Fausse couche spontanée (%)	54% (n=68)	16% (n=18)	<<0,0001
➤ Naissance vivante (%)	46 % (n=59)	84% (n=94)	

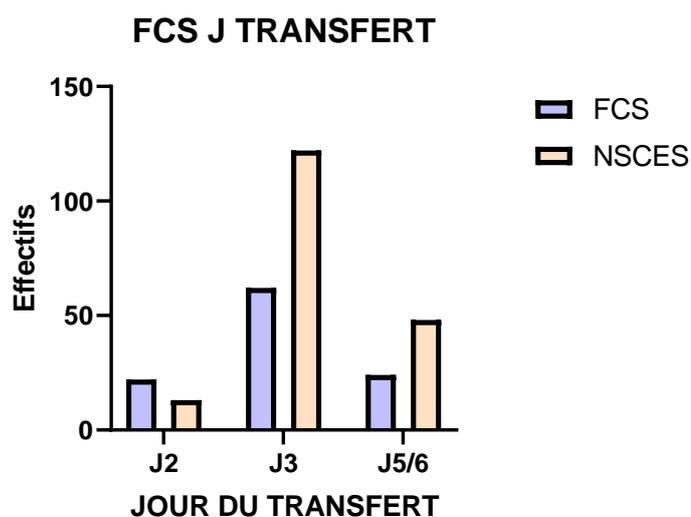


*FCS : fausse
couche spontanée
NSCES :
naissances
THS : traitement
hormonal substitutif
CS : cycle spontané*

Enfin il semblait intéressant d'étudier l'impact du jour de transfert de l'embryon sur le devenir de la grossesse. Suite aux analyses statistiques, transférer un embryon à J2 entraîne significativement plus de fausses couches spontanées qu'un transfert à J3 ou J5/6.

Tableau 6. Influence du jour de transfert de l'embryon sur le devenir de la grossesse

	J2 n = 35	J3 n = 184	J5/6 n = 72	P value J2 vs J3	P value J3 vs J5/6	P value J2 vs J5/6
Devenir de la grossesse						
➤ FCS (%)	63% n=22	34% n=62	33% n=24			
➤ Naissances vivantes (%)	37% n=13	66% n=122	67% n=48	0,0021	0,39	0,0035



FCS : fausse couche spontanée

NSCES : Naissances

Dans cette étude, il y a très significativement moins de fausses couches spontanées lors de l'utilisation du protocole « CS » que lors de l'utilisation du protocole « THS » (Tableau 7)

Tableau 7. Influence du protocole utilisé (THS vs CS) en fonction du jour de transfert de l'embryon, sur le devenir de la grossesse

	FCS (%)	Naissance vivante (%)	P value
Type de protocole à J2			
➤ Protocole THS (%) (n=20)	80 % (n=16)	20% (n=4)	0,0147
➤ Protocole CS (%) (n=10)	30% (n=3)	70% (n=7)	
Type de protocole à J3			
➤ Protocole THS (%) (n=79)	47% (n=37)	53% (n=42)	0,0145
➤ Protocole CS (%) (n=84)	27% (n=23)	73% (n=61)	
Type de protocole à J5/6			
➤ Protocole THS (%) (n=28)	54% (n=15)	46% (n=13)	0,0073
➤ Protocole CS (%) (n=50)	19% (n=7)	81% (n=43)	

Le protocole « THS » entraîne très significativement plus de fausses couches spontanées que le protocole « FSH », seulement pour un transfert à J3. (Tableau 8).

Tableau 8. Influence du protocole utilisé (THS vs FSH) en fonction du jour de transfert de l'embryon, sur le devenir de la grossesse

	FCS (%)	Naissance vivante (%)	P value
Type de protocole à J2			
➤ Protocole THS (%) N=20	80 % (n=16)	20% (n=4)	0,59
➤ Protocole FSH (%) N= 6	67% (n=4)	33% (n=2)	
Type de protocole à J3			
➤ Protocole THS (%) N=79	47% (n=37)	53% (n=42)	0,0020
➤ Protocole FSH (%) N=21	10% (n=2)	90% (n=19)	
Type de protocole à J5/6			
➤ Protocole THS (%) N=28	54% (n=15)	46% (n=13)	0,40
➤ Protocole FSH (%) N=7	29% (n=2)	71% (n=5)	

Néanmoins, si l'on compare les protocoles « CS » et « FSH », il n'existe pas de différence significative en ce qui concerne le devenir de la grossesse (Tableau 9).

Tableau 9. Influence du protocole utilisé (FSH vs CS) en fonction du jour de transfert de l'embryon, sur le devenir de la grossesse

	FCS (%)	Naissance vivante (%)	P value
Type de protocole à J2			
➤ Protocole CS (%) N=10	70 % (n=3)	30% (n=7)	0,30
➤ Protocole FSH (%) N= 6	67% (n=4)	33% (n=2)	
Type de protocole à J3			
➤ Protocole CS (%) N=84	27% (n=23)	73% (n=61)	0,15
➤ Protocole FSH (%) N=21	10% (n=2)	90% (n=19)	
Type de protocole à J5/6			
➤ Protocole THS (%) N=37	19% (n=7)	81% (n=30)	0,61
➤ Protocole FSH (%) N=7	29% (n=2)	71% (n=5)	

V) Analyse et Discussion

Dans cette étude, le poids de naissance des singletons issus d'un transfert d'embryon frais ou congelé a été analysé. Dans certaines études, une différence de poids significative entre enfants nés de TEF et ceux nés de TEC était relevée.

En 2019, Hamamah et al., retrouvent en moyenne une différence de poids de 252 grammes, différence qui est donc très significative avec p inférieur à 0,0001 (10).

De plus, selon Maheshwari et al., les enfants nés de TEC comptent 8,54% de petits poids pour l'âge gestationnel ; contre 25,80 % pour les enfants nés de TEF (OR 0,69, [0,62-0,76]) (11). Tout comme Pelkonen et al., qui publient eux aussi une différence significative entre les deux groupes. D'après leurs recherches, les enfants issus d'embryons congelés ont plus rarement un petit poids de naissance (OR 0,74 [0,62-0,88]) (12).

Cette différence de poids significative retrouvée dans certaines études était au profit des enfants nés de TEC, où les nouveau-nés avaient un poids significativement plus élevé. Dans notre étude, nous retrouvons aussi une différence de poids en faveur des enfants nés TEC avec un poids de naissance plus élevé de 41, 4 g en moyenne par rapport aux nouveau-nés issus de TEF. Néanmoins notre ce résultat n'est pas significatif. Il s'agit simplement d'une tendance.

Aflatoonian et al., rapportent des poids moyens de naissance comprenant 101gr de différence entre enfants nés TEC et de TEF, différence non significative ($p = 0,17$) ce qui constitue une similarité avec notre étude (13).

L'étude d'Alessandra et al., conclut qu'il n'y a pas d'impact du transfert d'embryon congelé sur le poids de naissance des nouveau-nés et ne retrouve donc pas de différence de poids entre enfants nés de TEC et ceux nés de TEF (14).

Dans un premier temps, cette absence de différence de poids significative dans notre étude pourrait être interprétée comme rassurante à la fois pour les parents, les nouveau-nés et l'équipe médicale.

Mais néanmoins, nous pouvons nous demander pourquoi nous ne retrouvons pas de différence de poids significative alors que dans certaines études elle existe.

Pour le comprendre, nous pouvons nous intéresser aux critères d'inclusion que nous avons choisis. Pour rappel, les critères d'inclusion de l'étude étaient les suivants : des nouveau-nés singletons nés à terme de grossesse unique suite à un transfert d'embryon frais ou congelé avec FIV ou ICSI. Leurs parents ont un âge inférieur à 35 ans, sont non obèses, non tabagiques, mère sans syndrome des ovaires poly kystiques et sans endométriose sévère. Durant la grossesse, il n'y a pas non plus eu de pathologie obstétricale pouvant avoir une répercussion sur le poids de l'enfant à la naissance (pré-éclampsie, hypertension artérielle gravidique...)

Or l'âge, l'IMC, la parité, l'exposition au tabac de la mère, et certaines pathologies vasculaires obstétricales sont des facteurs reconnus pour influencer le poids de naissance. Les études de Sharifzadeh F et al., (15) Catov JM et al., (16) et Shah PS (17) nous le prouvent.

Dans les études, comme celle de Maris E et al., où l'on retrouve une différence de poids de naissance entre enfants nés de TEF et ceux nés de TEC, les critères d'inclusions sont beaucoup plus larges. Par exemple, E. Maris et al., ont inclus tous les singletons nés après TEC ou TEF au CHU de Montpellier. Ainsi cela incluait des mères étant parfois obèses, fumeuses, multipares, ayant un âge supérieur à 35 ans, avec parfois des pathologies vasculaires obstétricales, critères que j'ai bornés dans mon étude, afin d'essayer d'analyser seulement la répercussion du TEC sur le poids de naissance. (18)

En effet, dans mon étude, les mères des groupes TEC et TEF ont un âge moyen comparable, un IMC moyen comparable, sont primipares, non exposées au tabac, n'ont pas plus de 35 ans et n'ont pas de pathologie obstétricale.

Hormis les critères d'inclusion d'une étude, il serait intéressant de chercher dans la littérature médicale d'autres mécanismes pouvant aboutir à cette différence de poids de naissance entre enfants nés de TEC et ceux nés de TEF.

Selon la revue de littérature de Anav et al., en 2019, le transfert d'embryon congelé serait responsable des variations observées de poids de naissance ; mais outre les critères d'inclusion parentaux, quels pourraient être les mécanismes de cette différence de poids ? L'épigénétique pourrait en faire partie mais les auteurs restent prudents sur le lien entre AMP et reprogrammation génétique (19). Choux et al., eux aussi semblent associer AMP et désordres épigénétiques (comme la méthylation de l'ADN) notamment au niveau de gènes impliqués dans le poids de naissance et celui du placenta (20). De plus en 2009, Manipalviratn et al., publiaient que 90 % des enfants nés d'AMP présentaient des défauts d'empreinte génétique contre 40 à 50% des enfants conçus spontanément. (21)

La qualité endométriale entrerait aussi en jeu dans le poids de naissance. En effet Koscinski et al., expliquent que lors d'une TEC la qualité endométriale serait d'avantage maîtrisée, ce qui pourrait expliquer un poids de naissance plus élevé (22).

➤ **Devenir de la grossesse**

D'après le tableau 1, il y a en moyenne 44% de fausses couches spontanées lors d'un TEC contre 29 % lors d'un TEF. Mais ce résultat n'est pas significatif. Le fait qu'il y ait plus de fausses couches spontanées lors d'un TEC reste une simple tendance. Néanmoins il semblerait intéressant de se pencher sur le processus qui pourrait entraîner plus de fausses couches spontanées lors de TEC, et ainsi de comprendre l'impact de la congélation sur l'embryon. Dans la suite du mémoire, nous avons essayé de mieux comprendre ce phénomène.

➤ **Type de FIV**

Il existe deux types de FIV. La FIV simple qui consiste à mettre en contact un ovocyte avec de nombreux spermatozoïdes et d'attendre une fécondation. Et

L'ICSI qui est utilisée lors d'une altération du sperme ou des spermatozoïdes et qui permet donc de choisir spécifiquement le spermatozoïde qui semble le plus fonctionnel et le plus proche des normes. Dans cette étude, l'ICSI est utilisée à 68% lors d'un TEC et à 63% lors d'un TEF. Après analyse il n'existe pas de différence significative entre proportion d'ICSI et de FIV dans les TEC et les TEF. Ainsi nous pouvons donc dire que sur ce point-là, notre population semble comparable.

➤ **Sexe du nouveau-né**

Sachant que le sexe du nouveau-né influence le poids de naissance, et que les nouveau-nés de sexe masculin pèsent significativement plus lourds que les nouveau-nés de sexe féminin, nous avons décidé de recueillir le sexe de chaque nouveau-né, afin d'éviter un possible biais (23). Or, suite au test du chi 2, il n'a pas été retrouvé de différence significative de pourcentage de sexe entre le groupe issu de transfert d'embryon frais et celui issu de transfert d'embryon congelé ($p = 0,21$, cf. tableau 1). Ainsi les groupes semblaient équilibrés et nous n'en avons pas tenu compte dans nos calculs.

Impact de la congélation sur le devenir de l'embryon :

Shih W, et al., évoquent un effet direct de la congélation pour expliquer les différences retrouvées dans certaines études en terme de poids de naissance (24). La congélation, malgré des techniques très efficaces, est à l'origine de phénomènes de lyse cellulaire qui affecteraient plus particulièrement les embryons de moins bonne qualité. Ils concluent en estimant que la congélation agirait donc comme un filtre éliminant les embryons de moins bon pronostic qui auraient donné naissance à des enfants de poids plus faible.

Partant de ce postulat, les différents milieux, les différents jours de transfert, les différents protocoles utilisés dans la congélation ovocytaire pourraient impacter le poids de naissance des nouveau-nés et le devenir de la grossesse.

Le tableau 6 de cette étude révèle que plus l'embryon est transféré tard, meilleure est la qualité de son implantation. En effet nous retrouvons 33% de FCS lors d'un transfert à J5/6 contre 63% de FCS si le transfert se fait à J2. Le résultat du test statistique est très significatif, à 0,0035.

Le tableau 7 montre que pour un même jour de transfert, le protocole « cycle spontané » entraîne très significativement moins de fausses couches spontanées que le protocole « THS » et ce quel que soit le jour de transfert de l'embryon.

D'après le tableau 8, le protocole THS entraîne plus de fausses couches spontanées que le protocole « FSH », mais les résultats sont uniquement significatifs pour un transfert d'embryon à J3. Afin d'avoir plus de chance d'obtenir une grossesse d'évolution normale, il faudrait utiliser le protocole « FSH » à J3. En effet, il y a 10% de risque de fausses couches spontanées contre 47% avec le protocole THS.

Enfin, d'après le tableau 9, il n'y a pas un protocole parmi « CS » et « FSH » qui entraîne moins de FCS que l'autre. Nous pouvons donc dire qu'il n'y a pas de protocole à privilégier entre « CS » et « FSH ».

Pour conclure, le protocole THS est un protocole qui entraîne plus de fausses couches spontanées de manière significative que le protocole « CS » et « FSH ».

En effet, lorsqu'on compare le protocole THS au protocole CS, ce dernier n'entraîne que 16% de FCS contre 54 % pour le protocole THS. La comparaison de ces résultats est très probante (p inférieur à 0,0001).

Par contre, en ce qui concerne le poids de naissance, les protocoles de congélation utilisés, les milieux de congélation et les jours de transfert, aucun résultat n'est significatif lors de notre analyse univariée. Mais des tendances apparaissent.

D'après la méta-analyse de Wang et al., le transfert d'embryon au stade de blastocyste semble lié à un risque accru de haut poids pour l'âge gestationnel (25). Dans notre étude, lors d'un transfert au stade de blastocyste (cf. tableau 4), une différence de poids de 97,3 g est retrouvée entre un transfert à J3 et un transfert à J5/6, mais cette différence de poids n'est pas significative ($p= 0,39$). Il s'agit simplement d'une tendance.

De plus Nelissen et al., constatent l'impact du milieu de culture sur le poids de naissance des nouveau-nés. (26) Dans notre étude les nouveau-nés cultivés quand ils étaient embryons dans le milieu IRVINE semblent en moyenne plus gros de 229 g, comparé au milieu RAPID. Néanmoins, le résultat n'est pas significatif à 0,24. Une analyse plus poussée serait possiblement intéressante.

Les limites et biais de l'étude :

Les principales limites de cette étude restent son caractère rétrospectif. De plus, il s'agit d'une étude uni-centrique, ce qui peut constituer un biais. Néanmoins cela a pour avantage de comparer des embryons ayant bénéficié de conditions de cultures strictement identiques.

Par ailleurs, le nombre d'enfants issus d'un transfert d'embryon congelé est beaucoup plus faible que le nombre d'enfants issus d'un transfert d'embryon frais, créant ainsi un déséquilibre entre les deux groupes.

Enfin, lors de l'étude plus ciblée sur les nouveau-nés issus d'un transfert d'embryon congelé, certains effectifs sont faibles, parfois inférieurs à 30, ce qui incombe à la puissance de l'étude.

Il existe aussi un biais du fait que nous étudions le poids de naissance des nouveau-nés. Or, l'âge gestationnel de naissance varie dans notre étude entre 37 SA et 41 SA, ce qui de fait implique des poids pouvant varier considérablement. Néanmoins, pour minimiser ce biais, lors mon étude j'ai classé l'âge gestationnel en deux groupes : un groupe de 37 SA à 39 SA, et un autre de 39 SA à 42 SA. Après calculs, l'impact sur le poids de naissance n'apparaissait pas significatif.

Les résultats de cette étude ne peuvent pas être généralisables à une population plus large que celle définie par les critères d'inclusion car c'est justement à cause de ses critères d'inclusion très stricts que probablement nous ne trouvons pas de différence de poids significative entre les enfants nés de TEC et ceux nés de TEF. Il serait intéressant pour cela de rendre plus larges nos critères d'inclusion (mères obèses, tabagiques, d'âge supérieur à 35 ans) afin de savoir si cela a une répercussion sur le poids de naissance.

VI) Conclusion

Dans cette étude, il existe une différence de poids de naissance de 41,4g entre les enfants nés d'un TEC et ceux nés d'un TEF, mais cette différence n'est pas significative. Les critères d'inclusion dans cette étude étant très bornés, et excluant volontairement les caractéristiques parentales pouvant influencer le poids de naissance de l'enfant, nous pouvons donc conclure qu'il n'existe pas de différence de poids significative entre enfants singletons nés de TEC et ceux nés de TEF. Cette absence de différence de poids significative dans notre étude est rassurante à la fois pour les parents, les nouveau-nés et l'équipe médicale.

En revanche nous retrouvons dans cette étude, 44% de fausses couches spontanées lors d'un TEC contre 29% lors d'un TEF. Après calculs statistiques ce résultat n'est pas significatif mais 44% de fausse couche spontanée lors d'un TEC semble être un résultat élevé. Il était ainsi intéressant d'étudier l'impact de la congélation sur le devenir de l'embryon. Ce dernier, transféré à un stade tardif (stade de blastocyste), voit sa qualité d'implantation améliorée. En effet, nous retrouvons 33% de fausses couches spontanées au stade de blastocyste contre 69% pour un transfert à J2 ($p = 0,0035$).

De plus, le protocole « THS » entraîne significativement plus de fausses couches spontanées que le protocole « cycle spontané » quel que soit le jour de transfert de l'embryon ; et que le protocole « FSH » pour un transfert à J3.

Il serait désormais intéressant de comparer ces résultats avec ceux des grossesses spontanées afin d'évaluer l'impact des transferts d'embryons. Il serait aussi intéressant d'inclure les grossesses gémellaires, fréquentes lors de FIV.

VII) Bibliographie

- 1) Evans MI, Wapner RJ, Bui TH. Future directions. Noninvasive prenatal screening or advanced diagnostic testing 2016 september; 215 (3): 298-305.
- 2) Diop H, Gopal D, Cabral H, Belanoff C, Declercq E.R, Kotelchuck M, Luke B, Stern J.E, 2016. Assisted Reproductive Technology and Early Intervention Program Enrollment. Pediatrics 2016 march 1 ; 137 (3) : 124-145.
- 3) Steptoe, P. C. & Edwards, R. G. Birth After the Reimplantation of a Human Embryo. The Lancet 1978 Aug 12; 12(2) : 312-66
- 4) Calhaz-Jorge, C. et al. Assisted reproductive technology in Europe. Human reproduction 2016 Aug ; 31 (8) : 1638-52
- 5) Andler R et al, aide médicale à la procréation. BEH 2020 feb 11 ; 4 : 70-95.
Bwana Kangulu I, Ngoy E, Kayamba P. Risk factors for low birth. The pan african medical journal 2014 march 20 ; 17 : 220
- 6) Caillat-Zucman S et al, Agence de la biomédecine. Rapport médical et scientifique. 2017 : 15-7
- 7) 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 Aug; 98 (2) : 368-77.
- 8) Ishii R, Shoda A, Kubo M, Okazaki S, Suzuki M, Okawa R, Enomoto M, Shitanaka M, Fujita Y, Nakao K, Shimada N, Horikawa M, Negishi H, Taketani Y. Identifying

a possible factor for the increased newborn size in singleton pregnancies after assisted reproductive technology using cryopreserved embryos, in comparison with fresh embryos. *Reprod Med Biol* 2018 May 6 ; 17(2) : 307–314.

- 9) Alessandra J, Ainsworth MD, Michelle A, Wyatt, MD, Matthew Hathcock MS, Kristi Borowski MD, Charles C. The effect of fresh vs frozen embryo transfer on neonatal and pediatric weight and weight gain trajectory. *Fertility and sterility* 2018 March ; 109 (3) : 13-14

- 10) Hamamah S, Anav M, Philips S, Ferrieres-Hoa A, Gala A, Fournier A, Vincens C, Vintejou E, Maris E, Grysole C, Bisonette F, Brouillet S, Kadoch IJ, Cryopreserved embryo replacement is associated with higher birthweight compared with fresh embryo : multicentric sibling embryo cohort study. *Scientific reports Nature* 2019 sept 16 ; 91 (10) : 3-7

- 11) 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 Aug; 98 (2) : 368-77.

- 12) Pelkonen S, Koivunen R, Gissler M, Nuojua-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 Apr; 25 (4): 914- 923.

- 13) 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

- 14) Alessandra J, Ainsworth MD, Michelle A, Wyatt, MD, Matthew Hathcock MS, Kristi Borowski MD, Charles C. The effect of fresh vs frozen embryo transfer on neonatal and pediatric weight and weight gain trajectory. *Fertility and sterility* 2018 March ; 109 (3) : 13-14
- 15) Sharifzadeh F, Kashanian et al, Relationship between pre-pregnancy maternal BMI with spontaneous preterm delivery and birth weight. *J Obst Gynaecol* 2015 ;35 (4) : 354-7
- 16) Catov JM, North EA, Olsen J, Ness RB. Chronic hypertension related to risk for preterm and term small gestational age birth. *Obstet Gynaecol* 2008 ; 112 (21) : 290
- 17) Shah PS Knowledge Synthesis Group on determinant of LBW/PT birth. Parity and low birth weight and pre-term birth : a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010 ; 89 (7) : 862-75.
- 18) Maris E et al. Comparison of birth weight of children born after slow frozen embryo replacement versus fresh embryo transfer. *Gynecologie obstetrique fertilité et sénologie* 2019 march ; 47(3) 305-310
- 19) Anav M, Ferrières-Hoa A, Gala A, Fournier A, Zaragoza S, Vintejou E, Vincens C, Hamamah S, Birth weight and frozen embryo transfer : state of the art. *Gynécologie obstétrique, fertilité et sénologie* 2018 april 19 ; 46 : 489-496
- 20) Choux C, et al. The epigenetic control of transposable elements and imprinted genes in newborns is affected by the mode of conception. *Human Reproduction* 2018 february ; 33 (2) : 331–340
- 21) Manipalviratn S, DeCherney A, Segars J. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2009 ; 91 (2) : 305-15

- 22)Koscinski I, Merten M, Kazdar N, Guéant JL. Culture conditions for gametes and embryos : wich culture medium ? wich impact on newbon. Gynécologie obstetrique, fertilité et sénologie 2018 march 10 ; 99 : 567-9
- 23) Unicef, WHO. Low birthweight, country, regional and global estimates. UNICEF and WHO 2004 dec ; 4 : 22-30
- 24)Shih W, Rushford DD, Bourne H, Garret C, McBain JC, Healy DL, et al. Factors affecting low birthweight after assisted reproductive technology : difference between transfer of fresh embryos and cryopreserved embryos suggests an adverse effect of oocyte collection. Hum Reprod 2008 ;23(2) :1644-53
- 25)Wang X, Du M, Wang B, Zhang J, Liu Z. Comparative neonatal outcomes in singleton births from blastocyst transfers or cleavage-stage embryo transfers. Reprod Biol Endocrinol RBE 2017 ; 15 (1) : 36-7
- 26)Nelissen ECM, Montfoort A, Dumoulin J, Evers J. Epigenetics and the placenta. Hum reprod Update 2011 ; 17(3) : 397-417.

VIII) Annexes

Annexe 1 :

- ❖ Hypertension artérielle gravidique : existence chez une femme enceinte d'une pression artérielle systolique \geq à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique \geq à 90 mmHg isolée, sans protéinurie, avec les critères supplémentaires suivants :
 - \geq à 20 SA
 - En position assise ou en décubitus
 - Après une courte période de repos
 - Avec un brassard adapté à la morphologie
 - Au moins deux fois à au moins 6h d'intervalle

- ❖ IMC : indice de masse corporelle, évaluation de la masse corporelle en fonction du poids et de la taille du sujet. Il est normal de 18,5 à 25, qualifié de surpoids de 25 à 30 et d'obésité de 30 à 35.

- ❖ Infertilité primaire : lorsque qu'aucune grossesse ne s'est encore déclarée dans le couple

- ❖ Infertilité secondaire : lorsque le couple a déjà réussi à concevoir une grossesse même si cette dernière n'est pas allée à terme.

- ❖ Milieux IRVINE et RAPID sont deux milieux de culture différents.

- ❖ Pré-éclampsie : association d'une hypertension artérielle gravidique et d'une protéinurie \geq à 0,3 g/24h.

- ❖ Protocole « cycle spontané » : la patiente ne prend aucun traitement, mais elle est surveillée jusqu'au pic de LH \geq à 20 mUI/mL

- Si l'embryon est transféré dans l'utérus à J 2, cela correspondra à J+4 du pic de LH
 - Si l'embryon est transféré dans l'utérus à J 3, cela correspondra à J+5 du pic de LH
 - Si l'embryon est transféré dans l'utérus à J 5, cela correspondra à J+6 du pic de LH
- ❖ Protocole « FSH » : hormone folliculostimulante. Il s'agit d'injections régulières de FSH afin de stimuler la croissance des follicules. L'ovulation est déclenchée grâce à un médicament l'ovitrelle
- Si l'embryon est transféré dans l'utérus à J 2, cela correspondra à J+4 de l'injection d'ovitrelle
 - Si l'embryon est transféré dans l'utérus à J 3, cela correspondra à J+5 de l'injection d'ovitrelle
 - Si l'embryon est transféré dans l'utérus à J 5, cela correspondra à J+6 de l'injection d'ovitrelle
- ❖ Protocole THS : traitement hormonal substitutif, afin de miner un cycle menstruel fonctionnel. Apport d'œstrogènes per os, puis de progestérone lorsque l'endomètre s'est épaissi grâce aux œstrogènes.
- Si l'embryon est transféré dans l'utérus à J 2, cela correspondra à J+4 d'introduction de la progestérone
 - Si l'embryon est transféré dans l'utérus à J 3, cela correspondra à J+5 d'introduction de la progestérone
 - Si l'embryon est transféré dans l'utérus à J 5, cela correspondra à J+6 d'introduction de la progestérone
- ❖ SOPK : syndrome des ovaires poly kystiques, dérèglement hormonal d'origine ovarienne et/ou centrale, entraînant une production excessive d'androgènes en particulier en testostérone, des cycles menstruels irréguliers, une hyper androgénie entraînant un hirsutisme, une possible stérilité, et des troubles du métabolisme (diabète, HTA).

IX) Résumé

Introduction : Plusieurs publications scientifiques ont montré qu'il existait une différence de poids de naissance entre les enfants nés de transfert d'embryon frais (TEF) et ceux nés d'un transfert d'embryon congelé (TEC). Or, d'autres études n'ont pas mis en évidence de différence de poids significative entre enfants nés TEF et TEC. L'objectif principal de cette étude est de comparer le poids de naissance des enfants issus de fécondation in vitro (FIV) avec TEC, à ceux issus de FIV avec TEF. Un des objectifs secondaires est de rechercher si le transfert d'embryon congelé a une incidence sur l'évolution de la grossesse.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude comparative mono-centrique et rétrospective au sein du centre 1305 IMR/Alphabio. Les dossiers utilisés s'étendent de janvier 2014 à décembre 2018. J'ai inclus dans mon étude, des nouveau-nés singletons nés à terme de grossesse unique suite à un transfert d'un embryon frais ou congelés avec FIV (fécondation in vitro) ou ICSI (injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde). Leurs parents ont un âge inférieur à 35 ans, sont non obèses, non tabagiques, mères primipares sans syndrome des ovaires poly kystiques sans endométriose sévère, et sans pathologie obstétricale. Le don de gamètes a été exclu. Nous avons utilisé les tests de Student pour les variables quantitatives et le test du Chi 2 pour les variables qualitatives.

Résultats : 391 dossiers ont été inclus à l'étude. Une différence de poids de 41,4 g entre enfants nés de TEC et ceux nés de TEF a été observée. Suite à un test de Student, cette différence de poids au profit des enfants nés de TEC n'est pas significative ($p = 0,48$). Nous retrouvons dans cette étude, 44% de fausses couches spontanées (FCS) lors d'un TEC contre 29% lors d'un TEF. Après calculs statistiques ce résultat n'est pas significatif. Mais compte tenu du taux de FCS lors d'un TEC et des résultats retrouvés dans la littérature, l'impact du TEC en fonction du jour de transfert de l'embryon a été étudié. Il est retrouvé 33% de FCS au stade de blastocyste contre 69% pour un transfert à J2 ($p = 0,0035$). De plus, le protocole « de traitement hormonal substitutif » (THS) entraîne significativement plus de FCS que le protocole « cycle spontané » (CS) et que le protocole « hormone folliculostimulante » (FSH) et ce, quel que soit le jour de transfert. Il y a 47% de FCS pour le protocole « THS », 10% de FCS pour le protocole « FSH » et 20% de FCS pour le protocole « CS ».

Conclusion : Dans cette étude, il existe une différence de poids de naissance de 41,4g entre les enfants nés d'un TEC et ceux nés d'un TEF, mais cette différence n'est pas significative. Nous pouvons penser que cette absence de différence de poids non significative peut être due aux critères d'inclusion très sélectifs, excluant volontairement les caractéristiques parentales pouvant influencer sur le poids de naissance de l'enfant. Nous avons mis en évidence un lien entre le transfert au stade J3 et au stade de blastocyste ; et la diminution du taux de FCS. De plus, nous avons mis en évidence le fait que le protocole « THS » entraîne significativement plus de FCS que le protocole « CS » et ce peu importe le jour de transfert de l'embryon et que le protocole « FSH », seulement significatif pour un transfert à J3.

X) Abstract

Introduction: Various scientific publications have shown a difference in birth weight between children born from fresh embryo transfer (ET) and those born from frozen embryo transfer (FET). However, other studies have shown a not significant difference in weight between children born from ET and from FET. The main objective of this study is to compare the birth weight of children born from in-vitro fertilization (IVF) with FET to those born from IVF with ET. One of the secondary objectives is to investigate whether the transfer of frozen embryos has an impact on the course of pregnancy.

Materials and Methods: This is a retrospective, single-centre comparative study within the 1305 IMR/Alphabio centre. Cases studied spread out from January 2014 to December 2018. Singletons born at term with a single pregnancy following transfer of a fresh or frozen embryo with IVF or intracytoplasmic sperm injection (ICSI) have been included in this study. Their parents are under 35 years of age, non-obese, non-smokers, mothers are primiparas without polycystic ovary syndrome, severe endometriosis nor obstetrical pathology. Gamete donation has been excluded. We used the Student's tests for quantitative variables and the Chi 2 test for qualitative variables.

Results: 391 files were included in the study. A weight difference of 41.4 g between children born with FET and those born with ET has been noted. Following a Student's test, this weight difference in favor of children born with FET was not significant ($p = 0.48$). This study shows 44% of miscarriage in a FET versus 29% in a ET. After statistical calculations, this result is not significant. However, considering the rate of miscarriage during a FET and the results found in the literature, we have studied the impact of the FET according to the day of embryo's transfer. We found 33% of miscarriage at the blastocyst stage versus 69% for a transfer at day 2 ($p = 0.0035$).

In addition, the "Hormone Replacement Therapy" protocol (HRT Protocol) results in significantly more miscarriages than the "Spontaneous Cycle" protocol (SC Protocol) and the "Follicle Stimulating Hormone" Protocol (FSH Protocol), regardless of the day of transfer. 47% of FCS for the HRT Protocol, 10% of FCS for the FSH Protocol and 20% of FCS for the SC Protocol.

Conclusion: This study shows a 41.4 g difference in birth weight between children born with FET and those born with ET, but this difference is not significant. We can think that this absence of significant difference in weight may be due to the very selective inclusion criteria, deliberately excluding parental characteristics that may influence the child's birth weight.

We have shown a link between transfer to the day 3 stage and the blastocyst stage; and a decrease in the rate of miscarriage. In addition, we have shown that the HRT Protocol causes significantly more miscarriage than the SC Protocol and the FSH Protocol.