



HAL
open science

Issues obstétricales et périnatales des grossesses gémellaires bichoriales biamniotiques obtenues après transfert de 2 blastocystes frais versus 2 blastocystes congelés

Carl Vins

► **To cite this version:**

Carl Vins. Issues obstétricales et périnatales des grossesses gémellaires bichoriales biamniotiques obtenues après transfert de 2 blastocystes frais versus 2 blastocystes congelés. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03784601

HAL Id: dumas-03784601

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03784601v1>

Submitted on 23 Sep 2022

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de GYNECOLOGIE MEDICALE

par

Carl VINS

Né le 23 mars 1992 à Cambrai

Présentée et soutenue publiquement le 23 juin 2022

**ISSUES OBSTETRIQUES ET PERINATALES DES GROSSESSES
GEMELLAIRES BICHORIALES BIAMNIOTIQUES OBTENUES APRES
TRANSFERT DE 2 BLASTOCYSTES FRAIS VERSUS 2 BLASTOCYSTES
CONGELES**

Président : Monsieur le Professeur Paul BARRIERE

Directeur de thèse : Docteur Tiphaine LEFEBVRE

TABLE DES MATIERES :

TABLE DES MATIÈRES.....	2
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	4
I. INTRODUCTION	5
A. Généralités	5
B. Physiologie de la reproduction et fécondation in vitro	6
C. Le développement embryonnaire	6
D. Le transfert embryonnaire.....	7
E. La congélation embryonnaire	7
F. Issues obstétricales et néonatales	7
1. Issues obstétricales et périnatales des grossesses mono-foetales spontanées vs AMP.....	7
2. Issues obstétricales et périnatales des grossesses gémellaires spontanées et politique de transfert unique	8
3. Issues obstétricales et périnatales des grossesses mono-foetales TEF vs TEC	9
4. Issues obstétricales et périnatales des grossesses gémellaires FIV vs spontanées et TEF vs TEC.....	10
G. Objectifs de l'étude	10
II. MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	11
A. Type d'étude et population	11
B. Paramètres étudiés	11
C. Analyses statistiques	13
III. RÉSULTATS	14
A. Caractéristiques de la population d'étude	14
B. Issues obstétricales.....	15
C. Issues d'accouchement.....	16
D. Issues néonatales	17
IV. DISCUSSION.....	18
A. Résultats principaux de l'étude	18
1. Poids fœtal et Z score.....	18
2. Pré-éclampsie.....	19
B. Autres résultats.....	20

C.	Forces et limites de l'étude	22
D.	Physiopathologie	22
E.	Ouverture.....	22
F.	Conclusion.....	23
	BIBLIOGRAPHIE	24
	RESUME	29

Liste des abréviations :

AMP : Assistance médicale à la procréation

AVB : Accouchement par voie basse

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

ESHRE : Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie

FIV : Fécondation in vitro

HTA : Hypertension artérielle

IC : Intervalle de confiance

ICSI : Micro-injection intracytoplasmique

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

LH : Hormone lutéinisante

OR : Odds-Ratio (Rapport de cote)

PE : Pré-éclampsie

RCIU : Retard de croissance intra utérin

SA : Semaines d'aménorrhée

TEC : Transfert d'embryon congelé

TEF : Transfert d'embryon frais

I. Introduction

A. Généralités

En 1978 naissait Louise Brown, le premier bébé né après fécondation in vitro (FIV) (1). C'est une révolution dans la prise en charge des couples infertiles. Cette technique d'assistance médicale à la procréation (AMP) va permettre de reproduire en laboratoire ce qui se passe naturellement dans les trompes : la rencontre de l'ovocyte et du spermatozoïde et ainsi aboutir à la formation d'un embryon.

C'est quelques années plus tard en 1982 que naît Amandine par FIV en France. Cette technique va rapidement connaître un essor important (2).

En 2018, l'ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) a estimé que 8 millions d'enfants à travers le monde sont nés suite à une FIV classique, ou bien suite à une FIV associée à une ICSI (Intra-Cytoplasmic Sperm Injection) (3).

Selon l'INSEE, en 2019, 753 383 nouveau-nés ont vu le jour en France. Les enfants nés vivants, issus d'une AMP réalisée en 2019, au nombre de 27 063 représentent 3,6% des enfants nés de la population générale. Ce chiffre augmente depuis 2009 (2,6% en 2009, 3,6% en 2019). On estime qu'aujourd'hui près d'un enfant sur 28 est issu d'une AMP (4).

La figure 1 montre la part respective des enfants nés selon les techniques d'AMP. On note ainsi parmi les 27 063 enfants nés issus d'une AMP réalisée en 2019 :

- 21,4% (5 788 enfants) ont été conçus par insémination intra-utérine,
- 78,6% des naissances ont fait suite à une FIV (ICSI et TEC inclus).

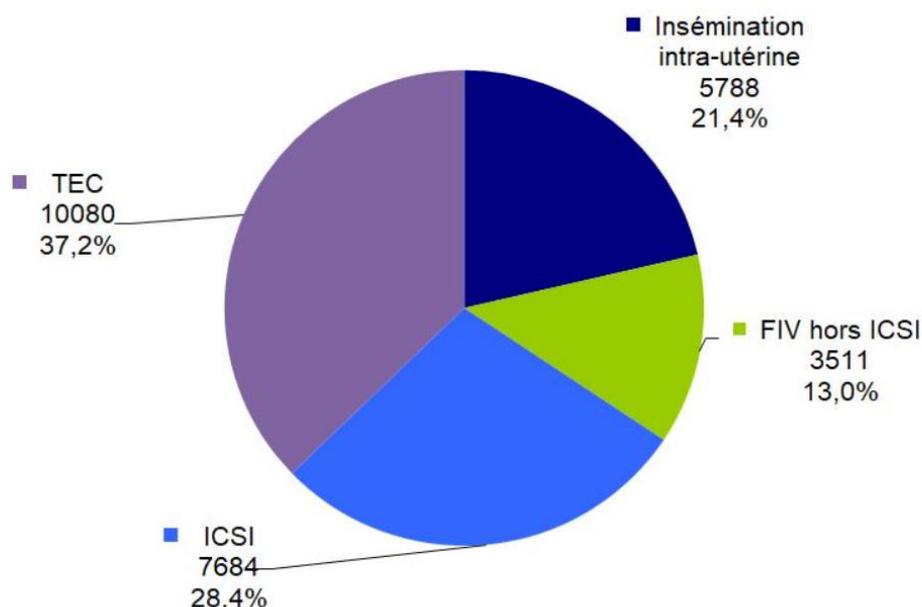


Figure 1 : Part des enfants nés après AMP en 2019 selon les techniques d'AMP quelle que soit l'origine des gamètes et des embryons (N=27 063)

Figure extraite : Agence de la biomédecine, principaux chiffres de l'activité (5).

B. Physiologie de la reproduction et fécondation in vitro

La reproduction humaine consiste en la fusion de deux cellules appelées gamètes (ovocyte et spermatozoïde) contenant chacun 23 chromosomes. Cette fusion va permettre la création d'un embryon composé de 46 chromosomes dont la moitié provient de la mère et l'autre moitié du père.

La procréation nécessite ainsi une phase de production de gamètes (gamétogénèse) puis la rencontre et fusion de ces gamètes. La rencontre du spermatozoïde et de l'ovocyte a lieu dans la trompe utérine. L'ovocyte ainsi fécondé aussi appelé zygote est reconnaissable par la présence de 2 noyaux appelés pronucléi. Cette cellule subit de nombreuses divisions et devient un embryon.

La fécondation in vitro va permettre de reproduire en laboratoire ce qui se passe naturellement dans les trompes : la rencontre de l'ovocyte et du spermatozoïde pour aboutir à la formation d'un embryon.

Pour cela une étape préalable de stimulation ovarienne multi folliculaire par l'injection quotidienne de gonadotrophines exogènes a lieu, sous monitoring échographique et biologique. Lorsque la croissance des follicules est suffisante, est réalisé le recueil des ovocytes par ponction. Elle est réalisée par voie vaginale sous contrôle échographique et sous anesthésie locale ou générale.

Puis vient l'étape de la fécondation au laboratoire où les ovocytes recueillis sont mis en contact avec les spermatozoïdes préparés dans une boîte de culture contenant un milieu nutritif à 37°C. En cas d'anomalies spermatiques (oligoasthénospermie) ou de spermatozoïdes congelés (d'origine épидидymaire ou testiculaire, ou conservés avant un traitement potentiellement stérilisant comme la chimiothérapie), les spermatozoïdes sont directement micro-injectés dans les ovocytes : il s'agit de la technique de l'ICSI.

C. Le développement embryonnaire

Un embryon passe par différentes étapes de développement. L'ovocyte fécondé va se diviser successivement pour donner la morula (amas de 8 à 16 cellules) puis la poursuite des divisions donne vers le 5^{ème} jour le blastocyste (une centaine de cellules). C'est à partir de cette étape que les cellules se différencient. On observera alors en périphérie le trophoblaste qui donnera le placenta après implantation utérine, et le bouton embryonnaire qui évoluera en fœtus. Certains embryons évoluent plus ou moins rapidement et on peut ainsi observer un blastocyste dès le 4^{ème} jour de développement ou de façon retardée au 6^{ème} jour.

Les embryons qui auront atteint le stade de clivage (3^{ème} jour de développement avec 6 à 8 cellules) ou le stade de blastocyste avec des critères morphologiques et/ou cinétiques adéquats seront transférés dans la cavité utérine ou congelés pour un transfert ultérieur.

D. Le transfert embryonnaire

Le transfert embryonnaire est réalisé à l'aide d'un cathéter fin et souple qui est introduit dans la cavité utérine, la patiente installée en position gynécologique. Ce geste indolore est le plus souvent guidé par échographie.

E. La congélation embryonnaire

Les embryons dits surnuméraires qui n'ont pas été transférés lors de la tentative en cours et qui présentent des caractéristiques morphologiques et/ou cinétiques de bon pronostic implantatoire seront congelés. Ils sont ainsi conservés dans de l'azote liquide à -196 degrés Celsius. La conservation dans l'azote liquide peut durer des années sans altérer la qualité embryonnaire. Ils sont figés dans le temps.

En 2019 dans 31,3% des tentatives de fécondation in vitro une congélation embryonnaire a été réalisée (4). Les couples peuvent ainsi bénéficier d'un ou de plusieurs transferts embryonnaires supplémentaires à l'issue d'un transfert d'embryons frais ce qui augmente le taux de grossesse cumulé (taux de grossesse avec un seul cycle de stimulation ovarienne et ponction).

Il existe deux méthodes de congélation, la méthode de congélation lente historique et une méthode plus récente de vitrification.

La vitrification permet d'éviter la formation de cristaux de glace. Elle consiste en une descente ultra-rapide de la température de 37 à moins 196 degrés à une vitesse de -2500°C/min. En effet plus la vitesse de refroidissement est élevée plus la formation de cristaux est réduite.

Le taux de survie embryonnaire, mais également les taux de grossesse sont significativement améliorés grâce à la méthode de vitrification (6). Le taux de survie après dévitrification est proche de 100% avec néanmoins la persistance d'un risque de lyse embryonnaire.

F. Issues obstétricales et néonatales

1. Issues obstétricales et périnatales des grossesses mono-fœtales spontanées vs AMP

Depuis la fin des années 70, et la part croissante du nombre de nouveau-nés issus d'une prise en charge en AMP, la question de l'innocuité des techniques est soulevée de façon récurrente.

De nombreuses études ont montré l'association entre la prise en charge en AMP et un léger surrisque de malformations et d'anomalies congénitales, notamment cardiovasculaires ou neurologiques (7). Selon l'étude de Fauque et al, elles seraient estimées en moyenne à 4,5% en FIV+/-ICSI contre 3,8% en conception naturelle (8).

Son étude a analysé les issues de 64 188 naissances uniques issues de FIV +/-ICSI et de plus de 3 000 000 de naissances uniques issues d'une conception naturelle (accouchements ≥ 22 semaines de gestation et/ou > 500 g de poids de naissance) en France sur une période de 5 ans (2013-2017) et résultant d'un transfert d'embryon frais, d'embryon congelé ou d'une conception naturelle.

L'utilisation de gonadotrophines, le développement embryonnaire in vitro ou encore la congélation embryonnaire pourrait être responsable de modifications épigénétiques (9). Cependant il est difficile d'imputer uniquement les techniques d'AMP. En effet cette augmentation pourrait être en partie causée par des facteurs d'origine parentale : âge maternel, pathologies chroniques, mécanismes liés à l'infertilité même du couple (10).

Selon les résultats récents d'une large cohorte de naissances en France (2 922 712 naissances dont 49 224 soit 1.7% issues de FIV) après ajustement sur l'âge, le tabagisme, l'obésité, la primiparité, les antécédents de diabète ou d'hypertension artérielle et les accouchements multiples : la FIV serait associée à un léger surrisque de morbidité maternelle et périnatale (risque de prématurité, de morbidité maternelle mais également d'hypotrophie néonatale) (11).

Les études s'accordent à dire qu'il n'y a pas de conséquences sur le développement cognitif et moteur (12)(13).

2. Issues obstétricales et périnatales des grossesses gémellaires spontanées et politique de transfert unique

Les techniques d'AMP sont pourvoyeuses de grossesses multiples (14). Or elles sont une source de préoccupation médicale du fait des risques associés, notamment du risque élevé de prématurité, de complications obstétricales et per partum. Prunet et al, comparent les différences de prise en charge médicale et l'état de santé des jumeaux et singleton en 2010 : rapportant une augmentation de soins médicaux intensifs chez les mères de jumeaux, de prématurité (42,7 % contre 6,3 %), de déclenchement et de césarienne (54,8 % chez les jumeaux versus 19,9 %) (15).

Thurin et al, s'intéressent en 2004, en Suède, au sur-risque obstétrical en AMP lié au taux important des grossesses gémellaires (16) dans une étude multicentrique randomisée sur des patientes d'âge inférieur à 36 ans. Elle conclut que le transfert unique d'embryon s'accompagne d'une franche diminution du taux de grossesses gémellaires (0,8% contre 33%) par rapport au groupe transfert de 2 embryons, sans pour autant qu'il n'y ait de différence substantielle sur le taux de grossesse.

En 2010, Maheshwari et al, montrent les disparités de taux de transfert unique d'embryon selon les pays. La Suède a alors le taux de transfert unique le plus élevé 69,4% tandis que les Etats-Unis ne sont qu'à 2,8% (17). L'accès au financement public pour l'AMP, la disponibilité de bonnes installations de cryoconservation et la législation jouent un rôle primordial.

En Turquie une loi encadrant le nombre d'embryons pouvant être transférés par cycle est introduite en 2010 (18). Avant 35 ans il ne peut être transféré qu'un seul embryon et pas plus de 2 embryons après 35 ans. Cette loi s'est accompagnée d'une diminution du taux de grossesse gémellaire sans différence du taux de grossesse.

Une étude rétrospective plus récente publiée en 2020 par Racca et al, analyse les issues en TEC (transfert d'embryon congelé) de 3601 patientes entre 2009 et 2014 d'un hôpital de Bruxelles. Elle montre également l'absence de différence du taux de grossesse entre le groupe ayant bénéficié d'un transfert unique d'embryon et le groupe 2 embryons simultanés (19).

Progressivement l'essor du transfert au stade blastocyste, l'amélioration du taux de survie avec la vitrification, ainsi que la prudence par rapport au risque de grossesse gémellaire ont permis l'instauration d'une politique de transfert unique qui s'est accompagnée d'une diminution des transferts multiples dans le monde. En France, on note 36,9% de transferts de 2 embryons en 2019 contre 45,4% en 2017 et 54,2% en 2014 (2).

Ainsi le nombre de grossesse gémellaire obtenue par FIV/ICSI diminue en parallèle : 10 151 accouchements uniques et 1538 accouchements gémellaires en 2016 versus 9510 accouchements uniques et 932 accouchements gémellaires en 2019. La part des grossesses gémellaires après FIV en 2019 reste néanmoins importante : 8,9%.

3. Issues obstétricales et périnatales des grossesses mono-fœtales TEF vs TEC

L'essor de la congélation a également soulevé de nombreuses questions notamment l'impact de la congélation sur le développement fœtal in utero, les complications obstétricales mais également sur l'accouchement et la période post natale.

Les études retrouvées dans la littérature s'accordent à dire que la congélation embryonnaire est responsable d'une augmentation du poids pour l'âge gestationnel dans les grossesses mono-fœtales avec un risque majoré de macrosomie (poids à la naissance supérieur au 90^{ème} percentile) en comparaison aux TEF (transfert d'embryon frais) et aux grossesses spontanées mais également d'une diminution du taux de petit poids pour l'âge gestationnel (20)(21). Cependant lors de l'entrée à l'école vers 4 à 7 ans il ne semble pas y avoir de différences anthropométriques entre les groupes TEF, TEC et grossesses spontanées (22). De plus les grossesses mono-fœtales après TEC semblent avoir de meilleurs résultats périnataux par rapport à celles après TEF (23).

La congélation embryonnaire ne serait pas responsable d'une majoration du taux de malformation fœtales par rapport aux TEF (24)(25). Selon l'étude de Fauque et al, (8) le taux de malformation congénitale est de 4,53% en TEF, de 4,39% en TEC et de 3,8% en grossesse spontanée. Il existe un risque significativement accru de huit types de malformations dans le groupe TEF par rapport au groupe grossesse spontanée (musculosquelettique, urinaire, cardiaque, neurologique, digestive, fente labiale et/ou

palatine et respiratoire). Dans le groupe TEC, ce risque accru a été observé pour les malformations digestives et faciales.

4. Issues obstétricales et périnatales des grossesses gémellaires FIV vs Spontanées et TEF vs TEC

Il est bien établi que les grossesses gémellaires sont liées à un risque plus élevé de complications maternelles et fœtales. Cependant concernant l'impact des traitements d'AMP et le rôle de la FIV sur les issues obstétricales des grossesses gémellaires : les études réalisées retrouvent des résultats contradictoires (26)(27)(28). Dans certaines de ces études nous retrouvons le facteur de confusion de la chorionicité. En effet le potentiel impact négatif des traitements de FIV sur les issues obstétricales des jumeaux conçus par FIV pourrait être compensé par la moindre incidence de grossesses monochoriales (environ 2 % en FIV et 22 % en spontanée). Après exclusion des grossesses monochoriales Hua Chen et al, ne retrouve pas de différence de complications obstétricales et périnatales en FIV vs Spontanée (29). Cependant l'étude de Moïni et Al. retrouve elle des issues périnatales défavorables en FIV (28). Il n'y a ainsi pas encore de véritable consensus scientifique.

De rares études ont comparé les issues obstétricales et néonatales des grossesses gémellaires entre TEF et TEC. Elles semblent rapporter une diminution du taux de petit poids pour l'âge gestationnel après les TEC versus les TEF : comme pour les grossesses mono-fœtales(30)(31). Concernant les complications obstétricales et périnatales, les résultats sont discordants.

G. Objectif de l'étude

Ainsi, les études récentes montrent l'intérêt de privilégier le transfert d'un 1 embryon unique. Malgré tout le transfert de 2 embryons reste fréquent et l'incidence des grossesses gémellaires induites par AMP reste importante. De nombreuses études se sont intéressées à l'impact de la congélation embryonnaire dans les grossesses mono-fœtales mais nous retrouvons peu d'études dans la littérature pour les grossesses gémellaires.

Notre objectif était donc de comparer les issues obstétricales et périnatales des grossesses gémellaires bichoriales biamniotiques obtenues après transfert de 2 blastocystes frais versus congelés.

II. Matériels et Méthodes

A. Population

Nous avons mené une étude rétrospective bicentrique, entre 2011 et 2018, à partir de données provenant du centre d'assistance médicale à la procréation universitaire de Nantes et du centre Procréalis à La Roche sur Yon.

Ont été incluses les grossesses gémellaires bichoriales biamniotiques obtenues après un transfert de 2 embryons au stade blastocyste et entraînant la naissance de 2 enfants viables, avec un terme ≥ 24 semaines. La population a été divisée en 2 groupes : grossesses issues de TEF et celles issues de TEC.

Ont été exclues les grossesses triples ou de rang supérieur, les grossesses gémellaires mono-choriales mono ou bi-amniotiques, les grossesses gémellaires **résultantes** du transfert d'un seul embryon ou d'embryons au stade précoce, les grossesses gémellaires résultant du don d'ovocyte et du diagnostic pré-implantatoire.

Les accouchements inclus ont eu lieu dans les maternités dépendantes de Réseau Santé Naissance des Pays de la Loire.

Les données ont été extraites du logiciel Médifirst, déclaré à la CNIL et anonymisées.

B. Paramètres étudiés

Ont été analysés :

1. Les caractéristiques épidémiologiques de la population : à savoir l'âge féminin, l'IMC maternel, la parité, le tabagisme (jamais, arrêté avant la grossesse, en cours), le type d'infertilité et son étiologie.
2. Les caractéristiques de l'accouchement :
 - Le Terme : le terme classique d'une grossesse est compris entre 37SA et 41SA+6jours. La moyenne prématurité avant 37SA, la grande prématurité avant 32SA et la très grande prématurité avant 28SA.
 - La voie d'accouchement : césarienne ou accouchement par voie basse (AVB).
 - L'existence ou non d'une hémorragie de la délivrance définie par un saignement supérieur à 500mL lors de l'accouchement et dans les suites immédiates.

3. Les Complications obstétricales :

- HTA gravidique : définie par une hypertension artérielle maternelle isolée sans protéinurie ni autre anomalie biologique et sans signe fonctionnel.
- Pré-éclampsie : HTA maternelle (TA supérieure à 140/90mmHg) associée à une protéinurie supérieure à 0,30g /L.
- Diabète gestationnel (glycémie supérieure à 0,92g/L à jeun, 1,80g/L 1h après la charge orale en glucose ou 1,53g/L 2h après).
- Cholestase gravidique.
- Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire.
- Rupture prématurée de la poche des eaux : rupture membranes < 37SA.
- Menace d'accouchement prématuré : contractions utérines et/ou modifications cervicales survenant entre 22SA et 36SA+6j.
- Hématome rétro-placentaire.
- Jours d'hospitalisation.

4. Les Paramètres fœtaux et néonataux :

- Sexe de l'enfant.
- Poids de naissance : petit poids gestationnel sous 2,5kg, très petit poids gestationnel sous 1,5kg.
- Analyse de la discordance de poids entre les 2 jumeaux.
- Z Score : poids gestationnel reporté sur les courbes selon le terme à la naissance obtenu par l'équation suivante : (mesure observée – moyenne pour âge gestationnel) / déviation standard pour l'âge gestationnel.
- Adaptation à la vie extra-utérine, estimée par le score d'Apgar à 5 minutes après la naissance. Un score d'Apgar inférieur à 7/10, 5 minutes après la naissance définit une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine.
- Le pH de naissance des nouveau-nés. Un pH inférieur à 7,15 est considéré comme un signe d'acidose fœtale. Un pH inférieur à 7,00 est un signe d'acidose sévère.

- Détresse respiratoire, intubation.
- Hospitalisation dans un service de néonatalogie ou de réanimation néonatale.
- Infection materno-fœtale.

C. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel BiostaTGV.

Les données ont été décrites en moy +/- sd ou effectif (%). Le test de Student a été utilisé pour comparer les variables quantitatives et le test de Fisher pour les variables qualitatives avec un risque alpha de 5%. Un test de chi2 a été utilisé pour les variables qualitatives nominales à plus de 2 groupes.

III. Résultats

De 2011 à 2018, 120 grossesses géminaires bichoriales biamniotiques ont été incluses. Elles ont été divisées en 2 groupes selon le mode de transfert : 45 grossesses dans le groupe TEC et 75 dans le groupe TEF.

A. Caractéristiques de la population d'étude

Les caractéristiques générales de la population sont présentées dans le tableau 1.

Tableau n°1 : Caractéristiques de la population					
PERIODE D'ETUDE EPIDEMIOLOGIE 2011-2018	Population totale	Données manquantes TEC/TEF	TEC	TEF	p
	Nombre de grossesses : 120		45	75	
Age maternel (années)	32,21 (3,38)	0/0	31,65 (3,68)	32,55 (3,16)	NS
IMC maternel (kg/m ²)	23,65 (4,33)	0/1	23,06 (4,49)	24,00 (4,23)	NS
Parité :	0,33 (0,59)	0/0	0,31 (0,51)	0,34 (0,65)	NS
<u>Tabac :</u>					0.019
- pendant grossesse	16 (13%)	0/0	11 (24%)	5 (6,6%)	0,010
- jamais	73 (61%)	0/0	23 (51%)	50 (66%)	NS
- arrêté avant grossesse	31 (26%)	0/0	11 (24%)	20 (26%)	NS
<u>Type d'infertilité :</u>					NS
- primaire	59 (49%)	0/0	25 (55%)	34 (45%)	NS
- secondaire	37 (31%)	0/0	13 (29%)	24 (32%)	NS
- primo-secondaire	24 (20%)	0/0	7 (16%)	17 (23%)	NS
<u>Etiologie Infertilité :</u>					NS
- ovulatoire	35 (29%)	0/0	10 (22%)	25 (33%)	NS
- tubaire	9 (7,5%)	0/0	7 (15%)	2 (2,7%)	0,025
- endométriose	11 (9%)	0/0	5 (11%)	6 (8%)	NS
- masculine	8 (6,66%)	0/0	2 (4,4%)	6 (8%)	NS
- mixte	43 (36%)	0/0	14 (31%)	29 (39%)	NS
- idiopathique	14 (12%)	0/0	7 (15%)	7 (9%)	NS

Tableau n°1 : Caractéristiques épidémiologiques de la population d'étude entre janvier 2011 et décembre 2018 au CHU de Nantes et le centre Procréalis de la Roche sur Yon.

Les données sont présentées sous forme de moyennes +/- écarts types ou d'effectifs (pourcentage).

NS : non significatif

Les fumeuses pendant la grossesse et les infertilités tubaires étaient plus fréquentes dans le groupe TEC par rapport au groupe TEF.

Les autres caractéristiques démographiques étaient comparables dans les 2 groupes.

B. Issues obstétricales

Les issues obstétricales sont présentées dans le tableau 2.

Tableau N°2 : Complications Obstétricales					
PERIODE D'ETUDE EPIDEMIOLOGIE 2011-2018	Population totale	Données manquantes TEC/TEF	TEC	TEF	P
Nombre de grossesses : 120			45	75	
HTA gravidique	3 (3%)	5/21	2 (5%)	1 (1,8%)	NS
Cholestase gravidique	8 (8,4%)	5/20	1 (2,5%)	7 (12,7%)	NS
Pré-éclampsie	12 (12,7%)	5/21	9 (22,5%)	3 (5,5%)	0,025
Thrombose veineuse profonde / embolie pulmonaire	1 (1%)	5/21	1 (2,5%)	0 (0%)	NS
Rupture prématurée poche des eaux	20 (21%)	5/20	9 (22,5%)	11 (20%)	NS
Menace d'accouchement prématuré	19 (20%)	5/20	8 (20%)	11 (20%)	NS
Diabète gestationnel	13 (13,8%)	5/21	5 (12,5%)	8 (14,8%)	NS
Hématome retro- placentaire	1/95 (1%)	5/20	0 (0%)	1 (1,8%)	NS
Jours d'hospitalisation durant la grossesse	6,8 (7,28)	12/23	7,5 (4,38)	6,5 (8,64)	NS

Tableau n°2 : Complications obstétricales de la population d'étude entre janvier 2011 et décembre 2018 au CHU de Nantes et le centre Procréalis de la Roche sur Yon.

Les données sont présentées sous forme de moyennes +/- écarts types ou d'effectifs (pourcentage).

NS : non significatif

Le risque de pré-éclampsie était significativement augmenté dans le groupe TEC par rapport au groupe TEF. Il n'y avait pas de différence significative concernant les autres risques de complication obstétricales pendant la grossesse.

C. Issues d'accouchement

Les issues d'accouchement sont présentées dans le tableau numéro 3.

Tableau N°3 : Issues d'accouchement					
PERIODE D'ETUDE EPIDEMIOLOGIE 2011-2018	Population totale	Données manquantes TEC/TEF	TEC	TEF	p
Nombre de grossesses : 120			45	75	
Voie d'accouchement:		2/6			NS
AVB	57 (50,9%)		18 (42%)	39 (57%)	NS
Césarienne	53 (47,3%)		23 (53%)	30 (43%)	NS
AVB/Césarienne	2 (1,8%)		2 (5%)	0 (0%)	NS
<u>Terme :</u>	35,8SA (3,34)	0/2	35,9SA (2,83)	35,8SA (3,63)	NS
- à Terme	65 (55%)		23 (51%)	42 (58%)	NS
- < 37SA	41 (34,7%)		17 (38%)	24 (33%)	NS
- < 32SA	8 (6,8%)		4 (9%)	4 (5%)	NS
- < 28SA	4 (3,4%)		1 (2%)	3 (4%)	NS
Hémorragie de la délivrance (>500mL)	20 (22%)	7/22	11 (29%)	9 (17%)	NS
Hospitalisation néonatalogie	31 (32%)	6/17	13 (33%)	18 (31%)	NS
Infections maternofoetales	4 (4,3%)	7/21	3 (7,9%)	1 (1,9%)	NS
Détresse respiratoire / Intubation	4 (5,1%)	13/29	1 (3,1%)	3 (6,5%)	NS

Tableau n°3 : Issues d'accouchement de la population d'étude entre janvier 2011 et décembre 2018 au CHU de Nantes et le centre Procréalis de la Roche sur Yon.

Les données sont présentées sous forme de moyennes +/- écarts types ou d'effectifs (pourcentage).

NS : non significatif

Il n'y avait pas de différence significative concernant la voie d'accouchement ni les complications immédiates du post partum.

D. Issues néonatales

Les caractéristiques néonatales sont présentées dans le tableau numéro 4.

Tableau N°4 : Caractéristiques néonatales					
PERIODE D'ETUDE EPIDEMIOLOGIE 2011-2018	Population totale	Données manquantes TEC/TEF	TEC	TEF	p
	Nombre de nouveau-nés : 240		90	150	
APGAR à 5min	9,72 (0,95)	23/52	9,74 (0,75)	9,70 (1,07)	NS
pH naissance	7,27 (0,084)	32/68	7,28 (0,07)	7,25 (0,09)	0,040
Poids de naissance:	2382g (645)	0/1	2435g (626)	2350g (657)	NS
Poids standard	121 (50,8%)		47 (52%)	74 (50%)	NS
Petit poids < 2,5kg	96 (40,3%)		35 (39%)	61 (41%)	NS
Très petit poids < 1,5kg	21 (8,8%)		8 (9%)	13 (9%)	NS
Z Score	- 0,82 (0,97)	0/8	- 0,64 (0,95)	- 0,93 (0,97)	0,025
Discordance de poids foetal (% moyen)	11,56% (8,35)	0/1	12,73% (8,19)	10,85% (8,43)	NS
Malformation foetale:	1 (1%)	6/20	0 (0%)	1 (1,8%)	NS

Tableau n°4 : Caractéristiques néonatales de la population d'étude entre janvier 2011 et décembre 2018 au CHU de Nantes et le centre Procréalis de la Roche sur Yon.

Les données sont présentées sous forme de moyennes +/- écarts types ou d'effectifs (pourcentage).
NS : non significatif

Le pH de naissance était significativement plus élevé dans le groupe TEC que dans le groupe TEF. Le poids de naissance n'était pas significativement différent entre les 2 groupes mais le Z score était plus élevé dans le groupe TEC par rapport au groupe TEF.

IV. Discussion

Notre étude avait pour objectif de comparer les issues des grossesses gémellaires bichoriales biamniotiques après transfert de 2 blastocystes frais versus congelés . Les grossesses monochoriales ont été exclues devant la forte augmentation du risque de complications obstétricales liée à la chorionicité (syndrome transfuseur transfusé, mort foétale in utéro..) (32).

A. Résultats principaux de l'étude

Notre étude retrouvait un Z-score plus élevé ainsi qu'une majoration du taux de pré-éclampsie dans le groupe TEC. Il n'y avait pas de différence significative sur les autres complications obstétricales durant la grossesse ni sur le terme d'accouchement et les modalités d'accouchement.

Le développement de la congélation embryonnaire a soulevé de nombreuses interrogations et inquiétudes concernant le bon déroulement des grossesses et l'état de santé des nouveau-nés issus de TEC. La revue de la littérature et les méta-analyses ne montrent pas de surrisque obstétrical dans les grossesses mono-foétales (33). Cependant les analyses concernant les grossesses gémellaires sont rares et aux résultats hétéroclites. De plus il est maintenant bien établi que les grossesses gémellaires sont liées à des surrisques périnataux et obstétricaux par rapport aux grossesses mono foetales : prématurité, petit poids pour l'âge gestationnel, morbidité et mortalité materno-foétale (15). C'est pourquoi il était important de chercher à déterminer l'impact de la congélation embryonnaire sur le déroulement des grossesses gémellaires induites par FIV ou ICSI.

1. Poids foetal et Z score

Notre étude ne retrouvait pas de différence significative concernant le poids entre les 2 groupes. Cependant l'évaluation du poids est peu pertinente si on ne prend pas en compte l'âge gestationnel. Nous avons ainsi décidé d'analyser le Z-score du poids : calculé en prenant en compte la taille de la mère, son poids en début de grossesse, sa parité et le sexe du fœtus (34). Le Z-score était significativement moins diminué dans les grossesses gémellaires issues d'un transfert d'embryons congelés que dans celles issues d'un TEF, (-0,64 dans le groupe TEC contre -0,93 dans le groupe TEF ; $p=0,02$). Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature. En effet dans l'étude de Shavit et al. en 2018 (31) le poids de naissance des jumeaux était significativement plus élevé dans le groupe TEC en comparaison avec le groupe TEF. La proportion de petits poids pour l'âge gestationnel et très petits poids était également diminuée dans le groupe TEC.

Une étude menée par Chen et al. en 2019 (35) a exploré l'influence du TEC et du TEF sur le poids gestationnel des grossesses gémellaires : la proportion de nourrissons petits pour l'âge gestationnel était significativement plus faible dans le groupe TEC que dans le groupe TEF. De même le poids de naissance moyen absolu des jumeaux nés vivants était significativement plus élevé dans le groupe TEC par rapport au groupe TEF (2579g \pm 458 vs 2534 \pm 465, $P < 0,0001$). Le Z score moyen du groupe TEC était également significativement plus élevé que celui du groupe TEF (0,420 vs 0,240, $P < 0,0001$). Ce Z-score inférieur en TEF dans notre étude et conforté par la littérature, pourrait être lié à l'hyperoestradiolémie supra physiologique des cycles de TEF pouvant impacter la placentation embryonnaire (36).

2. Pré-éclampsie

Notre étude retrouvait également un risque majoré de pré-éclampsie (PE) dans le groupe TEC ($p= 0,02$).

a) Comparaison FIV vs grossesses spontanées

Kenisberg et al, a récemment cherché à déterminer le taux de PE dans les TEF, les TEC et conceptions naturelles (CN) entre 2013 et 2017 dans la région de l'Ontario au Canada, ainsi qu'à comparer ces données avec les publications précédentes en réalisant une méta-analyse des données brutes de la littérature (37). Le nombre total de naissances spontanées mono-fœtales pour la durée de l'étude était de 656 388 et 4,3 % des patientes ont reçu un diagnostic de PE. Dans le groupe de naissances uniques après procréation assistée il y a eu 6,8% de PE pour 10 369 grossesses. Les parturientes donnant naissance après AMP se sont avérées significativement plus susceptibles de développer une PE ($p < 0,001$, RR 1,575) que les parturientes concevant naturellement.

b) Comparaison TEF vs TEC dans les grossesses mono-fœtales

Dans les grossesses mono-fœtales la littérature s'accorde à dire que le TEC majore le risque de PE versus TEF.

Kenisberg et al a également réalisé une analyse sur les naissances uniques induites par AMP, 6 209 ont été conçues suite à un TEC et 4 144 après TEF (37). L'incidence de PE en TEF était de 6,1 % et de 7,2% pour le groupe TEC. La différence était significative (valeur P 0,043, RR 1,169). L'analyse en sous-groupe a montré une différence uniquement parmi les femmes jeunes et sans surpoids. Il n'y avait pas de différence significative parmi les femmes plus âgées, en surpoids, ou souffrant d'autre comorbidités.

La méta-analyse de Roque et al en 2019 incluant onze études et 5379 patients compare les issues obstétricales après transferts d'embryons frais versus congélation totale des embryons et transfert ultérieur (Freeze All). La congélation totale diminue significativement le risque d'hyperstimulation ovarienne modérée et sévère (RR = 0,42 ; IC à 95 % : 0,19-0,96), mais au prix d'un risque accru de prééclampsie (RR = 1,79 ; IC à 95 % : 1,03-3,09) (38).

Un autre essai multicentrique randomisé conduit par Wei et al dans 21 centres universitaires a inclus 1650 patientes entre 2016 et 2017. La moitié avait bénéficié du transfert unique d'un blastocyste congelé et l'autre moitié du transfert d'un blastocyste frais. Le transfert d'un seul blastocyste congelé était associé à un risque plus élevé de prééclampsie (16 sur 512 [3.1 %] contre 4 sur 401 [1.0 %] ; RR 3.13, p=0.029) (39).

c) Pré-éclampsie et grossesses gémellaires en AMP

Barda et al, s'est penchée spécifiquement sur les grossesses gémellaires bichoriales biamniotiques obtenues après FIV (40). Son étude rétrospective a permis d'inclure entre 2009 et 2015, 708 grossesses gémellaires (449 FIV et 259 spontanées). Le taux de pré-éclampsie dans le groupe FIV était 3 fois plus élevé que dans le groupe grossesse gémellaire spontanée. Ces résultats sont en accord avec ceux de Rania Okby et al. (41).

Dans l'étude de Kenisberg et al, il y avait eu 11 919 naissances multiples dont 1 237 induites par PMA. Le taux de pré-éclampsie après AMP (TEF et TEC) parmi les naissances multiples était de 13,9 %, significativement plus élevé que le taux parmi les naissances naturelles de 9,5 % sans différence significative retrouvée entre TEF et TEC (37). Ce taux de PE est proche de celui retrouvé dans notre étude (12,7% de PE dans le groupe population totale : TEC + TEF). Cependant ce résultat est discordant avec notre étude car nous avons constaté d'avantage de PE en TEC de façon significative. Nous avons retrouvé 22% de PE dans le groupe TEC (9 cas de PE sur 45 grossesses dont 5 données manquantes) contre 5,5% de PE dans le groupe TEF (3 cas de PE sur 75 grossesses avec 21 données manquantes). La différence est significative malgré le nombre important de données manquantes.

L'augmentation du taux de pré-éclampsie dans le groupe FIV versus grossesse spontanée est ainsi non seulement retrouvée dans la littérature pour les grossesses mono-fœtales mais également dans les grossesses gémellaires. Il existe cependant très peu de données concernant l'analyse TEF versus TEC dans les grossesses gémellaires et les résultats sont discordants avec ceux de notre étude.

B. Autres Résultats

Il n'y avait pas de différence significative de discordance de poids des jumeaux entre les 2 groupes (12,7% en moyenne en TEC versus 10,8% en TEF, p = 0,23). La méta-

analyse de D'Antonio et al en 2018 avait regroupé les données de 22 études (10 877 grossesses gémellaires spontanées) et a analysé l'incidence des décès intra utérin et néonataux en fonction de la discordance de poids. Les grossesses gémellaires bichoriales biamniotiques présentant une discordance > 15% pour la croissance fœtale étaient plus à risque de décès intra-utérin par rapport aux grossesses dont le poids à la naissance était concordant (OR 9,8, IC à 95 %, 3,9-29,4) (42). Dans notre étude la congélation embryonnaire ne majorait pas la discordance de poids. Cependant avec une moyenne supérieure à 10% et un écart type de 8,1 les grossesses gémellaires sont bien à risque de complications obstétricales.

Notre étude ne retrouvait pas de différence au niveau du terme moyen d'accouchement qui était de 35,8 SA. Ainsi la grande majorité des patientes avaient accouché prématurément. Ce résultat est concordant avec la littérature (31). Le taux moyen de césarienne était de 47,3% sans différence significative entre le groupe TEF et TEC. Ce taux élevé est voisin de celui retrouvé dans les grossesses gémellaires spontanées (15).

La durée d'hospitalisation des patientes était de 7 jours en moyenne sans différence significative entre les 2 groupes. Le terme moyen < 37 SA, le taux élevé de césarienne et la durée d'hospitalisation moyenne sont des arguments supplémentaires qui soulignent de nouveau le surrisque obstétrical des grossesses gémellaires. Ces issues obstétricales n'ont pas de lien avec la méthode de transfert mais avec les contraintes biomécaniques de fin de grossesses : utérus distendu par les deux fœtus.

Le pH de naissance était significativement plus élevé dans le groupe TEC (7,28) que dans le groupe TEF (7,25). Ce résultat paraît étonnant car hormis le taux de pré-éclampsie plus élevé dans le groupe TEC il n'y avait pas de différence pour les autres complications obstétricales, ni pour les voies d'accouchement ou même le terme. Cependant la différence est minime et non pertinente au niveau clinique (pH considéré comme anormal en dessous de 7,15).

Il n'avait pas été retrouvé de malformations fœtales dans le groupe TEC. Un cas de trisomie 21 sur un jumeau était constaté dans le groupe TEF. Ce résultat est cohérent avec les données de la littérature : en effet il n'a pas été retrouvé de différence dans les grossesses mono-fœtales entre TEF et TEC (24). Les malformations fœtales sont dues à des problèmes intrinsèques des embryons et donc sans lien avec le transfert multiple et la gémellarité.

Le tabagisme actif pendant la grossesse était significativement plus élevé dans le groupe TEC (24%) que dans le groupe TEF (6,6%). La littérature est d'accord sur le rôle protecteur du tabagisme sur la pré-éclampsie. Il serait associé à des concentrations maternelles plus faibles de sFlt-1, un facteur angiogénique qui serait directement liée au processus physiopathologique de la PE (43). De même la production de monoxyde de carbone, CO, lors de la combustion du tabac aurait un rôle protecteur en imitant le rôle du monoxyde d'azote NO (44). La majoration du

risque de PE dans le groupe TEC n'est ainsi pas lié au taux plus élevé de tabagisme dans ce groupe.

C. Forces et limites de l'étude

Le caractère rétrospectif de cette étude de cohorte bi-centrique représentait une des limites de l'étude. La puissance statistique aurait pu être plus élevée avec un nombre total de grossesses gémellaires plus conséquent. De même les données manquantes, parfois conséquentes, font parties des limites de cette étude.

Plusieurs forces ont été soulignées : les techniques de biologie utilisées étaient homogènes entre le laboratoire du CHU de Nantes et le laboratoire du centre d'AMP Procréalis. En effet les embryons étaient tous des blastocystes et la technique de congélation la vitrification. Notre étude est la seule à avoir analysé les complications obstétricales des grossesses gémellaires induites par TEF vs TEC.

D. Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques responsables des différences entre TEC et TEF sont mal connus. Plusieurs pistes et hypothèses sont avancées.

La concentration hormonale serait imputée. En effet le transfert d'embryon frais se fait sur le même cycle que la ponction ovocytaire où la dose de gonadotrophine nécessaire à la stimulation ovarienne est importante. Des concentrations élevées d'œstradiolémie pourrait interférer de façon négative avec l'angiogenèse endométriale. A contrario le TEC se fait sur un cycle plus physiologique avec un taux d'hormones moins élevé. L'endomètre serait alors de meilleure qualité (36). Cette meilleure réceptivité endométriale pourrait ainsi favoriser une meilleure placentation embryonnaire et expliquer un poids de naissance plus élevé des nouveau-nés issus de TEC.

La majoration du risque de PE et de macrosomie pourrait également être liée au protocole de TEC. Selon Ginstrom et al. le corps jaune aurait également un rôle significatif. Dans son étude réalisée sur une cohorte de grossesses mono-fœtales, le risque de PE et de macrosomie était significativement augmenté dans le groupe TEC en cycle artificiel comparé aux protocoles de TEC sur cycle naturel ou stimulé ou le corps jaune synthétise naturellement les œstrogènes et la progestérone (45). Le corps jaune sécrèterait des hormones vasoactives qui favoriseraient la placentation embryonnaire et les adaptations vasculaires maternelles en début de grossesse (46). Ce corps jaune est absent en TEC sur cycle artificiel où l'apport d'œstradiol et de progestérone est exogène. Dans notre étude nous avons une majorité de TEC sur cycle artificiel et seulement 3 protocoles stimulés et 1 cycle naturel.

E. Ouverture

Les mécanismes physiopathologiques sont encore mal compris et les études sur les grossesses gémellaires rares. Il serait intéressant de réaliser une nouvelle étude prospective (afin de diminuer le nombre de données manquantes) avec une cohorte de grossesses gémellaires plus importante et en analysant les résultats en fonction du type de protocole de TEC (Cycle artificiel vs Stimulé/Naturel).

F. Conclusion

D'après notre étude, le Z score du poids de naissance est moins diminué dans les grossesses gémellaires issues d'un transfert d'embryons congelés que dans celles issues d'un TEF, améliorant ainsi le pronostic périnatal des nouveau-nés. Ces résultats sont similaires aux grossesses mono-fœtales. Malgré cette augmentation, 48% des nouveau-nés pesaient moins de 2,5kg à la naissance et avaient donc au moins un petit poids pour l'âge gestationnel. Le risque obstétrical serait quant à lui majoré en TEC avec une augmentation de l'incidence de pré-éclampsie. Cependant les mécanismes physiopathologiques responsables de ces différences sont encore mal compris et les très rares études retrouvées dans la littérature sont discordantes sur ce sujet. Il semble également important de souligner que la congélation n'impacterait pas les autres complications obstétricales et issues périnatales. De nouvelles études sont nécessaires pour tenter de comprendre les mécanismes physiopathologiques notamment dans les grossesses gémellaires, avec des pistes intéressantes comme l'influence du type de protocole en TEC. La gémellarité en AMP diminue progressivement grâce à la politique de transfert unique. Il convient d'informer et d'éduquer les patientes lors de la décision du transfert de 2 embryons tous en relativisant l'impact de la congélation embryonnaire.

Bibliographie :

1. de La Rochebrochard Élise, « 1 enfant sur 30 conçu par assistance médicale à la procréation en France », *Population & Sociétés*, 2018/6 (N° 556), p. 1-4. DOI : 10.3917/popsoc.556.0001. URL : <https://www.cairn.info/revue-population-et-societes-2018-6-page-1.htm>.
2. J.Mandelbaume. Histoire de la fécondation in vitro.
3. De Geyter [Internet]. [cité 7 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.eshre.eu/Annual-Meeting/Barcelona-2018/ESHRE-2018-Press-releases/De-Geyter>
4. Rapport d'activité d'Assistance médicale à la procréation 2019 - Agence de la Biomédecine.
5. Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/principaux-chiffres-de-lactivite>
6. Fasano G, Fontenelle N, Vannin AS, Biramane J, Devreker F, Englert Y, et al. A randomized controlled trial comparing two vitrification methods versus slow-freezing for cryopreservation of human cleavage stage embryos. *J Assist Reprod Genet.* févr 2014;31(2):241-7.
7. Luke B, Brown MB, Wantman E, Forestieri NE, Browne ML, Fisher SC, et al. The risk of birth defects with conception by ART. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1 janv 2021;36(1):116-29.
8. Fauque P, De Mouzon J, Devaux A, Epelboin S, Gervoise-Boyer MJ, Levy R, et al. Do in vitro fertilization, intrauterine insemination or female infertility impact the risk of congenital anomalies in singletons? A longitudinal national French study. *Hum Reprod Oxf Engl.* 18 févr 2021;36(3):808-16.
9. Barberet J, Romain G, Binquet C, Guilleman M, Bruno C, Ginod P, et al. Do frozen embryo transfers modify the epigenetic control of imprinted genes and transposable elements in newborns compared with fresh embryo transfers and natural conceptions? *Fertil Steril.* déc 2021;116(6):1468-80.
10. Goeckenjan M, Madej D, Klimova A, Wimberger P, Birdir C, Glaß K. Are two children at once better than one? Risk analysis of twin pregnancies and births after assisted reproduction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* sept 2021;264:76-82.
11. Pessione F, De Mouzon J, Deveaux A, Epelboin S, Gervoise-Boyer MJ, Jimenez C, et al. [Adverse obstetric and perinatal outcome with in vitro fertilization technology: A French nationwide population-based study]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* avr 2020;48(4):351-8.
12. Barbuscia A, Mills MC. Cognitive development in children up to age 11 years born after ART-a longitudinal cohort study. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1 juill 2017;32(7):1482-8.

13. Leunens L, Celestin-Westreich S, Bonduelle M, Liebaers I, Ponjaert-Kristoffersen I. Follow-up of cognitive and motor development of 10-year-old singleton children born after ICSI compared with spontaneously conceived children. *Hum Reprod Oxf Engl*. janv 2008;23(1):105-11.
14. Pinborg A. IVF/ICSI twin pregnancies: risks and prevention. *Hum Reprod Update*. déc 2005;11(6):575-93.
15. Prunet C, Goffinet F, Blondel B. [Medical care and perinatal health in twin pregnancies: situation in 2010 and recent trends in France]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. févr 2015;44(2):184-93.
16. Thurin A, Hausken J, Hillensjö T, Jablonowska B, Pinborg A, Strandell A, et al. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization. *N Engl J Med*. 2 déc 2004;351(23):2392-402.
17. Abha Maheshwari, Siriol Griffiths, Siladitya Bhattacharya, Global variations in the uptake of single embryo transfer, *Human Reproduction Update*, Volume 17, Issue 1, January-February 2011, Pages 107–120.
18. Ercan CM, Kerimoglu OS, Sakinci M, Korkmaz C, Duru NK, Ergun A. Pregnancy outcomes in a university hospital after legal requirement for single-embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. avr 2014;175:163-6.
19. Racca A, Drakopoulos P, Van Landuyt L, Willem C, Santos-Ribeiro S, Tournaye H, et al. Single and double embryo transfer provide similar live birth rates in frozen cycles. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. sept 2020;36(9):824-8.
20. Maheshwari A, Raja EA, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes after either fresh or thawed frozen embryo transfer: an analysis of 112,432 singleton pregnancies recorded in the Human Fertilisation and Embryology Authority anonymized dataset. *Fertil Steril*. 1 déc 2016;106(7):1703-8.
21. Terho AM, Pelkonen S, Opdahl S, Romundstad LB, Bergh C, Wennerholm UB, et al. High birth weight and large-for-gestational-age in singletons born after frozen compared to fresh embryo transfer, by gestational week: a Nordic register study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod Oxf Engl*. 18 mars 2021;36(4):1083-92.
22. Hann M, Roberts SA, D'Souza SW, Clayton P, Macklon N, Brison DR. The growth of assisted reproductive treatment-conceived children from birth to 5 years: a national cohort study. *BMC Med*. déc 2018;16(1):224.
23. Zhao J, Xu B, Zhang Q, Li YP. Which one has a better obstetric and perinatal outcome in singleton pregnancy, IVF/ICSI or FET?: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 30 août 2016;14(1):51.
24. Zhu Q, Wang N, Wang B, Wang Y, Kuang Y. The risk of birth defects among children born after vitrified blastocyst transfers and those born after fresh and vitrified cleavage-stage embryo transfers. *Arch Gynecol Obstet*. oct 2018;298(4):833-40.

25. Belva F, Bonduelle M, Roelants M, Verheyen G, Van Landuyt L. Neonatal health including congenital malformation risk of 1072 children born after vitrified embryo transfer. *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 2016;31(7):1610-20.
26. Geisler ME, O'Mahony A, Meaney S, Waterstone JJ, O'Donoghue K. Obstetric and perinatal outcomes of twin pregnancies conceived following IVF/ICSI treatment compared with spontaneously conceived twin pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* oct 2014;181:78-83.
27. Qin J, Wang H, Sheng X, Liang D, Tan H, Xia J. Pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technology: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril.* juin 2015;103(6):1492-1508.e1-7.
28. Moini A, Shiva M, Arabipour A, Hosseini R, Chehrazi M, Sadeghi M. Obstetric and neonatal outcomes of twin pregnancies conceived by assisted reproductive technology compared with twin pregnancies conceived spontaneously: a prospective follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* nov 2012;165(1):29-32.
29. Chen H, Wan Y, Xi H, Su W, Cheng J, Zhu C, et al. Obstetric and perinatal outcomes of dizygotic twin pregnancies resulting from in vitro fertilization versus spontaneous conception: a retrospective study. *PeerJ.* 1 avr 2019;7:e6638.
30. Chen L, Ni X, Xu Z, Fang J, Zhang N, Li D. Effect of frozen and fresh embryo transfers on the birthweight of live-born twins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mars 2020;246:50-4.
31. Shavit M, Miller N, Schreiber H, Asali A, Ravid D, Harlev A, et al. Twin pregnancies and perinatal outcomes: a comparison between fresh and frozen embryo transfer: a two-centre study. *Reprod Biomed Online.* févr 2019;38(2):241-8.
32. Quarello E, Ville Y. [Specific aspects of monochorionic pregnancies]. *Rev Prat.* 31 déc 2006;56(20):2239-47.
33. Pereira N, Petrini AC, Lekovich JP, Schattman GL, Rosenwaks Z. Comparison of perinatal outcomes following fresh and frozen-thawed blastocyst transfer. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* oct 2016;135(1):96-100.
34. Biométrie foetale : Traceur de courbes ajustées individuelles du poids foetal EPOPé [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.cngof.net/Commissions/Echo/EPOPe/poids-foetal-EPOPe.html>
35. Chen L, Ni X, Xu Z, Fang J, Zhang N, Li D. Effect of frozen and fresh embryo transfers on the birthweight of live-born twins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mars 2020;246:50-4.
36. Wang A, Santistevan A, Hunter Cohn K, Copperman A, Nulsen J, Miller BT, et al. Freeze-only versus fresh embryo transfer in a multicenter matched cohort study: contribution of progesterone and maternal age to success rates. *Fertil Steril.* août 2017;108(2):254-261.e4.

37. Kenigsberg S, Bentov Y. Does contemporary ART lead to pre-eclampsia? A cohort study and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* mars 2021;38(3):651-9.
38. Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Hum Reprod Update.* 1 janv 2019;25(1):2-14.
39. Wei D, Liu JY, Sun Y, Shi Y, Zhang B, Liu JQ, et al. Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 30 mars 2019;393(10178):1310-8.
40. Barda G, Gluck O, Mizrachi Y, Bar J. A comparison of maternal and perinatal outcome between in vitro fertilization and spontaneous dichorionic-diamniotic twin pregnancies. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* déc 2017;30(24):2974-7.
41. Okby R, Harlev A, Sacks KN, Sergienko R, Sheiner E. Preeclampsia acts differently in in vitro fertilization versus spontaneous twins. *Arch Gynecol Obstet.* mars 2018;297(3):653-8.
42. D'Antonio F, Odibo AO, Prefumo F, Khalil A, Buca D, Flacco ME, et al. Weight discordance and perinatal mortality in twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* juill 2018;52(1):11-23.
43. Jeyabalan A, Powers RW, Durica AR, Harger GF, Roberts JM, Ness RB. Cigarette smoke exposure and angiogenic factors in pregnancy and preeclampsia. *Am J Hypertens.* août 2008;21(8):943-7.
44. Kukor Z, Valent S. [Nitric oxide and preeclampsia]. *Orv Hetil.* 26 déc 2010;151(52):2125-35.
45. Ginström Ernstad E, Wennerholm UB, Khatibi A, Petzold M, Bergh C. Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: Increased risks in programmed cycles. *Am J Obstet Gynecol.* août 2019;221(2):126.e1-126.e18.
46. von Versen-Höynck F, Schaub AM, Chi YY, Chiu KH, Liu J, Lingis M, et al. Increased Preeclampsia Risk and Reduced Aortic Compliance With In Vitro Fertilization Cycles in the Absence of a Corpus Luteum. *Hypertens Dallas Tex* 1979. mars 2019;73(3):640-9.

Vu, le Président du Jury,



Pr Paul BARRIERE

Vu, le Directeur de Thèse,



Dr Tiphaine LEFEBVRE

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLINET

Titre de Thèse : Issues obstétricales et périnatales des grossesses gémellaires bichoriales biamniotiques obtenues après transfert de 2 blastocystes frais versus 2 blastocystes congelés

Introduction : De nombreuses études se sont intéressées à l'impact de la congélation embryonnaire dans les grossesses mono-fœtales mais nous retrouvons peu d'études dans la littérature pour les grossesses gémellaires. Notre objectif était donc de comparer les issues obstétricales et périnatales des grossesses gémellaires bichoriales biamniotiques obtenues après transfert de 2 blastocystes frais versus 2 blastocystes congelés.

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective bicentrique, entre 2011 et 2018, à partir de données provenant du centre d'assistance médicale à la procréation universitaire de Nantes et du centre Procréalys de La Roche sur Yon. Ont été incluses les grossesses gémellaires bichoriales biamniotiques obtenues après un transfert de 2 embryons au stade blastocyste et entraînant la naissance de 2 enfants viables, avec un terme ≥ 24 semaines. La population a été divisée en 2 groupes : 75 grossesses issues de TEF (transfert d'embryon frais) et 45 issues de TEC (transfert d'embryon congelé).

Résultats : Notre étude retrouvait un Z-score de poids de naissance moins diminué dans les grossesses gémellaires issues d'un transfert d'embryons congelés que dans celles issues d'un TEF ($p=0,025$) ainsi qu'une majoration du taux de pré-éclampsie dans le groupe TEC ($p=0,025$). Il n'y avait pas de différence significative sur les autres complications obstétricales durant la grossesse ni sur le terme d'accouchement et les modalités d'accouchement.

Conclusion : Dans les grossesses gémellaires, le TEC améliorerait le pronostic périnatal des nouveau-nés avec un Z score du poids de naissance moins diminué par rapport à celui des grossesses issues d'un TEF. Le risque obstétrical serait quant à lui majoré avec une augmentation de l'incidence de pré-éclampsie. Cependant les mécanismes physiopathologiques sont encore mal compris et les très rares études retrouvées dans la littérature sont discordantes sur ce sujet. La congélation n'impacterait par les autres complications obstétricales et issues périnatales. De nouvelles études sont nécessaires pour tenter de comprendre les mécanismes physiopathologiques.

MOTS-CLES

Fresh Embryo Transfer – Frozen Embryo Transfer – Twin Pregnancy – Bichorial Biamniotic – IVF Pregnancy – Obstetrical Outcome – Perinatal Outcome