ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

Méta-analyse sur les complications obstétricales et périnatales des grossesses singletons obtenues par FIV après transfert d'embryons congelés *versus* d'embryons frais

MAHESHWARI A, PANDEY S *et al.* Obstétric 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. *Fertility and Sterility*, 2012;98,368-377.

Méthodes

C'est une méta-analyse effectuée sur la large base de données de la littérature médicale (Medline, EMBASE, *Cochrane Central Register of Clinical Trials*, DARE et CINAHL) entre 1984 et 2012 par deux *reviewers* indépendants qui ont évalué la qualité de la méthodologie des études.

Les études incluses sont celles observationnelles ayant comparé les pronostics obstétricaux et périnataux des grossesses singletons après transfert d'embryons frais et congelés. Les critères d'exclusion étaient les études *case report*, celles n'ayant pas de groupe comparatif ni de données sur les pronostics obstétricaux et périnataux, les études n'ayant pas différencié les grossesses singletons des grossesses gémellaires.

La littérature retrouve 1 929 citations. Seuls 11 articles sont retenus sur les critères cités ci-dessus.

Sur les études de retenues, six ne précisent pas les méthodes de cryopréservation des embryons, les étapes de développement des embryons et l'utilisation d'hormones exogènes pour la préparation de l'endomètre pour les embryons congelés. Les embryons étaient transférés soit lors d'un cycle naturel, soit lors d'un cycle artificiel hormonal.

Les critères de jugement de ces études sont les métrorragies pendant la grossesse, l'accouchement très prématuré à moins de 32SA, l'accouchement prématuré entre 32 et 37SA, le retard de croissance intra-utérin, l'hypotrophie modéré (< 1 500 g) et sévère (> 1 500 g) à la naissance, l'accouchement par césarienne, les anomalies congénitales, la mortalité périnatale et, enfin, l'admission en réanimation néonatale.

Résultats

Les grossesses de singletons après transfert d'embryons congelés sont associées à un risque diminué de mortalité périnatale (RR = 0.68, 95 % CI 0.48-0.96), de retard de croissance intra-utérin (RR = 0.45, 95 % CI 0.30-0.66), d'hypotrophie modérée à la naissance (RR = 0.69, 95 % CI 0.62-0.76), d'accouchement prématuré (> 32SA et < 37SA) (RR = 0.84, 95 % CI 0.78-0.90), de métrorragies sur placenta bas inséré (RR = 0.71, 95 %

CI 0.53-0.95) et sur hématome rétroplacentaire (RR = 0.44, 95 % CI 0.24-0.83) comparées à celles après transfert d'embryons frais. Toutefois, le risque de césarienne est moindre pour les grossesses après transfert d'embryons frais (R = 1.1, 95 % CI 1.05-1.15).

Discussion

Avantage de l'étude

C'est la première méta-analyse permettant de comparer le risque obstétrico-périnatal entre les grossesses de singletons obtenues après transfert d'embryons congelés *versus* frais.

Limites de l'étude

Cette méta-analyse n'est fondée que sur des données observationnelles sans randomisation. Ainsi, la méthodologie et le design des études, les critères d'inclusion et d'exclusion, la définition et l'évaluation des critères de jugement sont difficiles à confronter et à vérifier dans les études observationnelles.

Explications des résultats

Les patientes ayant bénéficié de transfert d'embryons congelés sont probablement différentes de celles ayant bénéficié de transfert d'embryons frais. En effet, les grossesses obtenues par des embryons congelés concernent les femmes jeunes car celles-ci répondent mieux à la stimulation et les embryons en plus sont alors congelés.

Les explications d'un meilleur pronostic obstétrico-périnatal pour les embryons congelés *versus* frais ne sont pas bien connues. Il est suggéré que le transfert des embryons aux deuxième et troisième jours après la fécondation dans un cycle de stimulation ovarienne implique un degré d'asynchronisme entre la phase de développement de l'embryon et de la réceptivité de l'endomètre (dû à un taux excessif d'estrogènes et de progestérone lors d'une stimulation ovarienne). Il a été suggéré qu'un environnement utérin "naturel" lors d'un transfert d'embryons congelés est plus favorable pour le début de la placentation que la stimulation ovarienne par un transfert d'embryons frais. Cette théorie serait soutenue par Healy *et al.* qui retrouvent que l'augmentation de saignements après transfert d'embryons frais est corrélée au nombre d'ovocytes (plus il y a d'ovocytes, plus la concentration d'estrogènes est importante, plus l'endomètre est exposé à trop d'estrogènes).

Lors des transferts d'embryons congelés, un cycle artificiel est préféré, le taux hormonal d'estrogène et de progestérone mime le cycle naturel à des doses quasi physiologiques, à la

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

différence des stimulations où les doses de gonadotrophines sont supra physiologiques. De plus, le fait de congeler puis décongeler des embryons permet de sélectionner les embryons de meilleur qualité qui survivent à ce processus.

Afin d'expliquer un taux de césariennes plus important dans le groupe des grossesses issues d'embryons congelés, on peut avancer l'hypothèse que ces patientes ont déjà eu lors d'un précédent transfert d'embryon frais probablement une césarienne. En effet, les patientes qui bénéficient d'une FIV sont plus à risque de césarienne du fait de leur histoire.

Implication clinique de cette étude

Même si les risques obstétricaux et périnataux sont significativement moins élevés dans les transferts d'embryons congelés, la réduction absolue de certains de ces risques, et notamment la mortalité périnatale qui heureusement est rare, est très faible.

Cette revue de la littérature est toutefois rassurante sur la cryopréservation.

Avec ces résultats, on pourrait penser qu'il faudrait congeler tous les embryons et les transférer dans des conditions optimales endométriales. Toutefois, dans cette méta-analyse, c'est

les devenirs obstétricaux et périnataux qui sont présentés et non le taux de réussite de grossesse. Malgré les améliorations de la cryopréservation, la plupart des centres ont des meilleurs résultats en termes de taux de grossesses avec des embryons frais. Alors, probablement, que le devenir en termes de taux de grossesses par cycle, de pronostics obstétrical et périnatal, n'est pas si différent entre les deux techniques de transfert. À cela, s'ajoutent les coûts de la congélation et de la décongélation.

Deux récentes études randomisées de petite taille ont suggéré que les pronostics après une cryopréservation sélective et un transfert d'embryons congelés sont au mieux équivalents à un transfert d'embryons frais chez les patientes hyperrépondeuses ou normalement répondeuses.

Conclusion

Malgré l'usage d'utiliser des embryons frais en FIV, il semblerait que les grossesses singletons obtenues par embryons congelés aient un meilleur devenir obstétrico-périnatal que celles obtenues par embryons frais. Il y aurait moins de mortalité périnatale, de retard de croissance intra-utérin (RCIU), d'accouchement prématuré, d'hypotrophie et de métrorragies en anténatal.

*Dr Félicia JOINEAU
Hôpital Robert-Debré, PARIS.*