



HAL
open science

Embryons vitrifiés, embryons frais : comparaison des poids de naissance

E. Maris, A. Ferrières-Hoa, A. Gala, A. Coffy, E. Vintejou, N. Ranisavljevic,
S. Hamamah

► **To cite this version:**

E. Maris, A. Ferrières-Hoa, A. Gala, A. Coffy, E. Vintejou, et al.. Embryons vitrifiés, embryons frais : comparaison des poids de naissance. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2019, 47 (3), pp.305-310. 10.1016/j.gofs.2019.01.011 . hal-02894912

HAL Id: hal-02894912

<https://hal.umontpellier.fr/hal-02894912>

Submitted on 22 Oct 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Titre:

Comparaison du poids de naissance des enfants issus d'embryons vitrifiés avec ceux issus d'embryons frais

Comparison of birthweights of children born after slow frozen embryo replacement versus fresh embryo transfer

Titre court :

Poids de naissance et congélation embryonnaire

Elsa Maris^{1,2}, Alice Ferrieres-Hoa^{3,4}, Anna Gala^{3,4}, Amandine Coffy⁵, Emmanuelle Vintejou¹, Noémie Ranisavljevic¹, Samir Hamamah^{3,4*}

1. Département de Médecine de la reproduction, CHU de Montpellier, 34000 Montpellier France ;
2. Département de Gynécologie Obstétrique, CHU de Nîmes, 30000 Nîmes, France
3. Département de Biologie de la reproduction, CHU de Montpellier, 34000 Montpellier, France
4. INSERM, U1203, CHU Montpellier, Institut de Médecine Régénératrice et de Biothérapie, 34000 Montpellier, France
5. Institut Universitaire de Recherche Clinique, Laboratoire de Biostatistiques et d'Epidémiologie, 34000 Montpellier, France □

Introduction

Grâce à l'assistance médicale à la procréation (AMP), la cryoconservation embryonnaire a permis d'augmenter significativement le taux cumulatif de grossesses par ponction et de limiter ainsi les grossesses multiples par les politiques de transfert électif mono embryonnaire [1-3].

Elle permet également de différer un transfert embryonnaire quand il existe un risque d'hyperstimulation ovarienne [4-6] ou lorsque l'endomètre n'est pas adéquat [7] et le remplacement d'embryons en dehors d'un contexte d'hyperstimulation ovarienne [8] qui affecte de façon négative la réceptivité endométriale [9,10]. Pour l'année 2014, le bilan de l'agence de biomédecine (ABM) a comptabilisé 4680 enfants nés vivants issus de transferts d'embryons cryoconservés en France. [11]

La vitrification est une technique de cryoconservation développée sur le principe de l'obtention d'un état solide amorphe sans formation de cristaux. En diminuant la formation de cristaux et donc les phénomènes de lyse cellulaire [12], la vitrification est devenue la technique de référence en AMP avec la confirmation de sa supériorité en termes de survie des embryons au réchauffement [13,14] et de son innocuité [15]. En France, cette technique a été autorisée par la loi dite bioéthique de juillet 2010 et s'est progressivement généralisée dans les centres d'AMP français.

Les techniques de vitrification peuvent-être classées en deux grandes catégories : les systèmes ouverts et les systèmes fermés.

Les systèmes ouverts ont été les premiers développés, ils permettent d'obtenir des vitesses de refroidissement très importantes de l'ordre de $-20\,000^{\circ}\text{C}$ par minute puisque l'échantillon à vitrifier est directement en contact avec l'azote liquide. Ces vitesses extrêmement importantes de refroidissement permettent d'utiliser des concentrations en cryoprotecteurs moins importantes. Néanmoins, la mise en contact direct de l'échantillon avec l'azote liquide pose le problème de la contamination de cet échantillon. L'azote liquide utilisé pour le stockage de ces échantillons n'étant pas stérile et il existe donc un risque théorique de contamination directe ou croisée par d'autres échantillons stockés ensemble. Toutefois, à ce jour aucune contamination n'a été rapportée dans des conditions normales de fonctionnement. Afin de remédier à ce risque de contamination, plusieurs solutions ont été proposées: utilisation

d'azote liquide stérile, utilisation de vapeur d'azote ou encore stérilisation par rayons ultra-violet. Les surcoûts importants liés à ces alternatives ont favorisé le développement des systèmes de vitrification fermés. L'utilisation de tels systèmes a pour principal inconvénient de ralentir la vitesse de refroidissement d'un facteur dix environ. De ce fait elles nécessitent l'utilisation de plus fortes concentrations de cryoprotecteurs.

Depuis l'utilisation de la congélation embryonnaire, de nombreux auteurs se sont intéressés au devenir des enfants nés après cryopréservation. Wennerholm et al (2009) a reporté une large revue de la littérature portant sur le devenir des enfants nés après transfert d'embryons congelés. L'ensemble des études est rassurante et ne montre pas de différence en termes de mortalité périnatale, malformations majeures ou développement de ces enfants [15]. A travers une très large cohorte comparant 2293 enfants nés après transfert d'embryon congelé avec 4151 enfants nés après transfert d'embryons frais et 31946 enfants issus de grossesses spontanées, Pelkonen et al n'a pas non plus mis en évidence de différence en termes de mortalité néonatale ou infantile [16]. Cependant, ils rapportent un poids de naissance supérieur de 134 grammes pour les enfants issus d'embryons congelés comparativement aux enfants nés après transfert frais. Les mécanismes conduisant à cet excès de poids ne sont pas expliqués. Les auteurs évoquent un effet bénéfique sur la réceptivité endométriale, l'implantation et la placentation précoce en l'absence d'état d'hyperstimulation ovarienne au moment du transfert. Ils évoquent également un effet patient, les couples ayant des embryons congelés auraient un meilleur pronostic. La possibilité d'une élimination des embryons de moins bonne qualité par l'étape de cryopréservation est aussi évoquée.

Ces données sur l'impact de la cryopréservation embryonnaire sont également confirmées dans une méta-analyse publiée en 2012 qui conclut pour les enfants nés après transfert d'embryon congelés à un risque relatif moindre d'avoir un poids de naissance inférieur à 2500gr et d'être petit pour l'âge gestationnel comparés aux enfants issus de transferts frais [17]. Ces données portent majoritairement sur des embryons cryopréservés par congélation lente. Avec l'avènement de la vitrification les études portant sur les issues périnatales des enfants nés après vitrification embryonnaire ont également confirmé ce poids de naissance plus élevé. [18,19].

Le but de cette étude, est de savoir si la vitrification embryonnaire en système fermé est associée à des poids de naissance plus élevés que les transferts d'embryons frais.

Méthodes

Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective unicentrique menée au CHU de Montpellier. Tous les singletons nés suite à un transfert d'un embryon frais ou vitrifié en système fermé en dehors d'un don de gamète ou d'un diagnostic pré-implantatoire entre Janvier 2011 et avril 2015 ont été inclus. Les enfants issus d'un transfert d'embryon cryopréservé en congélation lente et ceux pour lesquels la grossesse était initialement gémellaire avec une réduction spontanée au premier trimestre étaient exclus (jumeau évanescent).

Vitrification embryonnaire

La vitrification a été réalisée à l'aide du kit Vit Kit1-Freeze (IrvineScientific, Californie). Les embryons étaient vitrifiés en système fermé après passages successifs dans une solution d'équilibration (7,5 % (v/v) DMSO et 7,5 % (v/v) éthylène glycol) pendant 10 minutes puis dans une solution vitrifiante (15 % (v/v) DMSO et 15 % (v/v) éthylène glycol) pendant 30 secondes. Ils ont ensuite été stockés dans des paillettes HSV (CryoBioSystem, Groupe IMV Technologies, France). Le jour du transfert, les embryons étaient réchauffés à l'aide du kit Vit Kit-Thaw (IrvineScientific, Californie) après passages successifs dans un bain de réchauffement pendant 1 minute, dans une solution de dilution pendant 4 minutes puis dans deux bains de lavage pendant 4 minutes. Les embryons étaient maintenus à l'étuve (à 37 °C, 6 % CO₂, 5 % O₂) dans du milieu de culture G2.5 TM PLUS (Vitrolife, Göteborg, Suède), au minimum trois heures avant le transfert.

Préparation endométriale

La préparation endométriale reposait sur trois types de protocoles dans notre centre. La préparation en cycle naturel était utilisée en première intention chez les patientes normo-ovulantes. Selon les antécédents de la patiente un protocole par cycle stimulé ou cycle substitué pouvait également être utilisé.

Recueil des données

Le recueil des données s'est effectué au travers des dossiers médicaux informatisés dans le logiciel Babysentry Pro (Babysentry Ltd, San Pedro, Californie, Etats-Unis). Les données recueillies étaient concernant les patientes: âge, IMC, tabagisme, parité; concernant le transfert: nombre et type d'embryons transférés (frais ou vitrifiés et stade de développement); et concernant l'enfant : sexe, âge gestationnel, poids de naissance.

Analyses statistiques

Une description globale de l'ensemble de l'échantillon a été réalisée en donnant les fréquences des différentes catégories pour les variables qualitatives. Les comparaisons de moyennes ont été effectuées à l'aide du test paramétrique de Student (comparaison de deux groupes) lorsque la distribution était gaussienne, et sinon du test de Mann et Withney.

La recherche d'une liaison entre deux variables qualitatives a été réalisée par le test du Chi deux ou le test exact de Fisher lorsque les effectifs étaient trop faibles pour remplir les conditions de validité du Chi deux.

Afin de déterminer les facteurs indépendants associés à une différence de poids de naissance par analyse de covariance, les variables transfert frais ou vitrifié, âge maternel, IMC, tabagisme, parité, nombre d'embryons transférés et âge gestationnel ont été rentrées dans un modèle multivarié. Le seuil de signification a été fixé à 5% pour tous les tests utilisés.

Résultats

Population de l'étude

Durant la période étudiée 529 transferts d'embryons ont abouti à la naissance d'un singleton dans le centre en dehors d'un don de gamète ou d'un diagnostic pré-implantatoire.

Parmi ces naissances, 27 ont été exclues car elles étaient issues d'un transfert d'embryon cryopréservé par congélation lente et 4 ont été exclues car la grossesse était initialement gémellaire.

Nous avons étudié un total de 127 singletons issus de transferts d'embryons vitrifiés en système fermé et 371 singletons issus de transferts d'embryons frais. (Figure 1)

Figure 1 : Diagramme des flux

Caractéristiques de la population

Nous n'avons pas observé de différence significative entre les deux groupes concernant les caractéristiques maternelles suivantes : âge, IMC, nulliparité, tabagisme. (Tableau 1)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Transfert

Dans le groupe « embryons frais », 28% des transferts ont consisté au transfert d'un seul embryon et 72% au transfert de deux embryons. Dans le groupe « embryons vitrifiés » 52% des transferts ont concerné un seul embryon et 48% deux embryons.

Le transfert de deux embryons était significativement plus fréquent dans le groupe « embryons frais » comparé au groupe « embryons vitrifiés », ($p=0,01$). Dans le groupe « embryons frais » le transfert concernait un embryon au stade blastocyste dans 33% des cas contre 79% des cas dans le groupe « embryons vitrifiés » ($p < 0,001$). (Figure 2)

Figure 2 : Nombre et type d'embryons transférés

Naissances

Nous n'avons pas observé de différence significative entre les deux groupes concernant la fréquence des césariennes et des accouchements instrumentaux, l'âge gestationnel à la naissance ou le sexe des enfants nés. Il existait une différence significative de 205 grammes en faveur du groupe « embryons vitrifiés » sur le poids de naissance ($p=0,017$). (Tableau 2)

Tableau 2 : Naissances

Analyse univariée

En analyse univariée, il existait un lien significatif entre le poids de naissance et l'appartenance au groupe « embryons frais » ou « embryons vitrifiés », l'âge maternel, la parité et l'âge gestationnel de naissance ($p < 0,05$). Il n'existait pas de lien significatif entre le poids de naissance et le tabagisme maternel ni entre le nombre d'embryons transférés et le poids de naissance.

Analyse multivariée

Après analyse multivariée, le facteur transfert frais ou vitrifié était un facteur associé à une différence de poids de naissance indépendamment de l'âge maternel, de la

parité, du tabagisme maternel, de l'IMC maternel, du nombre d'embryons transférés et de l'âge gestationnel ($p < 0,001$).

Discussion

Population de l'étude

Dans notre étude nous avons analysé le poids de naissance des singletons issus de transferts d'embryons frais ou vitrifiés. En effet, les grossesses gémellaires présentent des différences importantes sur la croissance fœtale par rapport aux grossesses mono-fœtales [20] et l'inclusion de grossesses gémellaires dans notre cohorte aurait été un biais de confusion.

Nous avons étudié chez les mères l'âge, l'IMC, la parité et l'exposition tabagique qui sont des facteurs reconnus pour influencer le poids de naissance [21-23].

Dans le groupe « embryons frais », le transfert concernait significativement plus fréquemment deux embryons que dans le groupe « embryons vitrifiés » (72% vs 48% $p=0,01$). Ceci peut être lié à des stratégies de transfert différentes mais est également à rapprocher du fait que dans ce groupe le transfert concernait significativement moins fréquemment des embryons au stade blastocyste. Les blastocystes ont un potentiel implantatoire plus important que les embryons clivés précoce et font donc plus fréquemment l'objet d'un transfert d'embryon unique. Cette différence peut-être également liée à un nombre d'embryons candidats au transfert plus faible dans le groupe « embryons vitrifiés » puisqu'il s'agissait le plus souvent d'embryons surnuméraires.

Poids de naissance

Dans notre étude les enfants nés après un transfert d'embryon vitrifié en système fermé présentaient un poids de naissance significativement plus élevé de 205 grammes en comparaison aux enfants nés suite à un transfert d'embryon frais. Après analyse multivariée incluant comme facteurs confondants l'âge maternel, la parité, le tabagisme maternel, l'IMC maternel, le nombre d'embryons transférés et l'âge

gestationnel cette différence restait statistiquement significative. Ces résultats sont similaires aux résultats obtenus pour les enfants issus d'embryons cryopréservés par congélation lente [16,17] et pour les enfants issus d'embryons vitrifiés en systèmes ouverts [18,19].

Impact de l'endomètre sur le poids de naissance

Shapiro et al. suggèrent que le remplacement d'embryons frais après une hyperstimulation ovarienne contrôlée implique un asynchronisme de l'endomètre qui a été soumis à des doses d'oestradiol et de progestérone anormalement élevées responsables d'une altération de l'implantation embryonnaire [9]. D'autres auteurs ont suggéré également à un impact négatif de l'état d'hyperstimulation sur l'implantation et la placentation précoce et par extension la croissance fœtale [24-26].

Dans leur étude Keane et al. montrent que les grossesses issues d'embryons frais sont à l'origine de taux de béta-hCG plus élevés que celles issues d'embryons vitrifiés ce qui confirme l'hypothèse d'une meilleure réceptivité endométriale lors d'un transfert d'embryon cryopréservé. [27]

Cette hypothèse est également soutenue par l'étude de Galliano et al. qui ont comparé les poids de naissances d'enfants issus de transferts d'embryons frais aux poids de naissance d'enfants issus de transferts d'embryons cryopréservés dans le cadre d'un programme de don d'ovocyte [28]. Ils ne montraient pas de différence en terme de poids de naissance entre les deux groupes qui bénéficiaient d'une imprégnation hormonale identique au moment du transfert.

Impact du nombre d'embryons transférés

Dans le groupe « embryons vitrifiés », les transferts concernaient plus fréquemment un seul embryon. Ceci pourrait être un facteur de confusion car le fait de transférer un seul embryon est associé à un poids de naissance plus élevé [29,30]. Néanmoins, lors de l'analyse univariée ce facteur n'était pas significativement associé à un poids de naissance différent.

Impact de la culture prolongée

Le transfert d'embryons au stade blastocyste était significativement plus fréquent dans le groupe « embryon vitrifiés » (79% vs 33% $p < 0,001$). Les différences de culture entre les deux groupes pourraient donc être à l'origine de la différence de poids que nous avons observée. Dans la littérature les auteurs sont partagés quant à l'impact de la culture prolongée sur les poids de naissance. En effet, deux études ont montré que les enfants nés après un transfert d'embryons au stade blastocyste frais avaient un poids de naissance plus élevé que les enfants nés après transfert d'un embryon au stade clivage précoce (J3) [31,32]. Néanmoins, dans ces études le nombre d'embryons transférés au stade blastocyste était faible et on peut suspecter un biais de sélection lié au fait que la culture prolongée n'aurait été proposée qu'aux couples de meilleur pronostic. D'autres études ont conclu à un poids de naissance plus faible pour les embryons ayant bénéficié d'une culture prolongée [17,33]. Il est donc difficile d'évaluer l'impact de la culture prolongée sur le poids de naissance.

Impact de la vitrification

D'autres auteurs évoquent un effet direct de la vitrification pour expliquer ces différences en termes de poids de naissance. En effet, malgré des techniques très efficaces la vitrification est à l'origine de phénomènes de lyse cellulaire qui affecteraient plus particulièrement les embryons de moins bonne qualité. La vitrification agirait donc comme un filtre éliminant des embryons de moins bon pronostic qui auraient donné naissance à des enfants de poids plus faible [34].

Impact du sexe des enfants

Dans le groupe « embryons vitrifiés », il existait un plus grand nombre de garçons que dans le groupe « embryons frais » avec une tendance à la significativité de cette différence (58,3% vs 51,5% $p = 0,07$). Le sexe masculin est associé à un poids de naissance plus élevé ceci pourrait donc être un facteur confondant potentiel.

Un groupe de meilleur pronostic ?

Bien qu'il n'y ait pas de différence significative entre les deux groupes sur les principaux facteurs influençant le poids de naissance (âge, IMC, parité, tabagisme), nous pouvons suspecter un biais de recrutement entre nos deux groupes. En effet, le fait même d'avoir des embryons vitrifiés est un facteur de bon pronostic puisque cela signifie que la tentative avait permis l'obtention d'un nombre suffisant d'embryons de bonne qualité. Ce groupe de meilleur pronostic pourrait également avoir un meilleur pronostic de croissance fœtale.

Modifications épigénétiques

Les effets de la culture in vitro sur l'embryon ne sont pas complètement connus et beaucoup de questions se posent sur les effets des conditions de culture in vitro sur les marques épigénétiques. La cryopréservation pourrait également avoir un effet sur l'épigénétique et influencer par ce biais le poids de naissance. Dans une étude récente, Estill et al. ont mis en évidence des différences concernant les profils de méthylation selon la technique d'AMP entre des enfants nés après FIV-ICSI comparés à des enfants nés après insémination utérine [35]. Dans cette étude, de façon surprenante ces différences n'étaient pas retrouvées chez les enfants nés après transfert d'embryons congelés issus d'une FIV-ICSI. Nous ne pouvons pas conclure sur l'impact de ces modifications épigénétiques sur le poids de naissance, néanmoins ces données suggèrent des différences épigénétiques entre les embryons cryopréservés et les embryons frais.

Issues obstétricales

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence sur les taux de césarienne ou d'extraction instrumentale entre les deux groupes. Ceci est rassurant, si les enfants nés après transferts d'embryons vitrifiés présentent un poids plus élevé cela n'altérerait pas leur pronostic obstétrical.

Limites

Les principales limites de cette étude reposent sur son caractère rétrospectif. Cependant, l'obligation légale de rapporter à l'Agence de la Biomédecine les issues des tentatives de fécondation *in vitro* permet de nous assurer d'une bonne qualité de la tenue des dossiers en AMP.

L'étude est unicentrique ce qui peut constituer un biais. Cela permet toutefois de comparer des embryons ayant bénéficié de conditions de culture strictement identiques à l'exception du procédé de vitrification en système fermé.

Enfin le nombre d'enfants issus d'un transfert d'embryon vitrifié en système fermé était beaucoup plus faible que le nombre d'enfants issus d'un transfert d'embryon frais créant un déséquilibre entre les deux groupes.

Conclusion

Les enfants nés après transfert d'embryons vitrifiés en système fermé ont un poids de naissance plus élevé que les enfants nés après transferts d'embryons frais.

Cette différence de poids semblerait être liée à une meilleure implantation en dehors d'un contexte d'hyperstimulation ovarienne mais d'autres facteurs liés à la cryopréservation elle-même pourraient également être impliqués.

Nos données sont concordantes avec les données obtenues à propos d'embryons cryopréservés par vitrification en système ouvert ou par congélation lente.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en rapport avec le sujet de cet article.

BIBLIOGRAPHIE

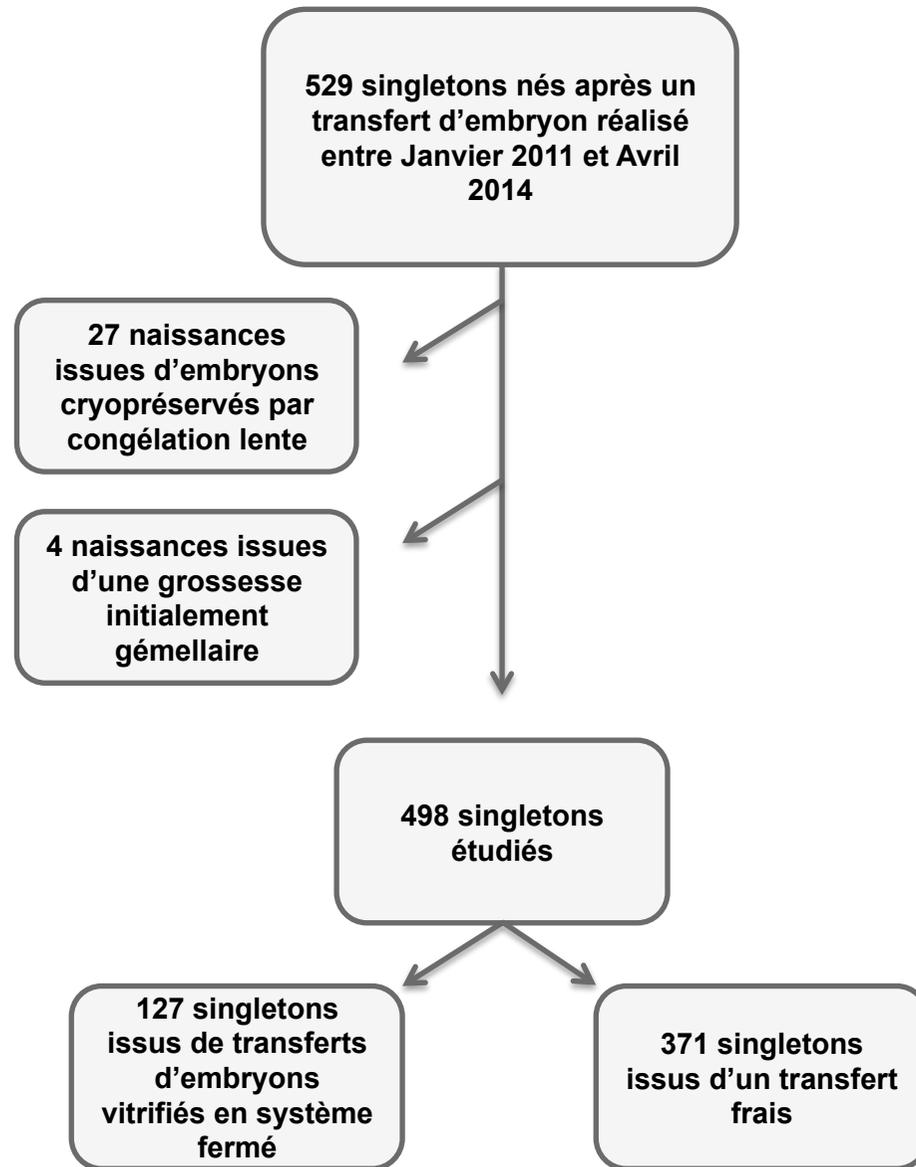
1. Leniaud L, Poncelet C, Porcher R, Martin-Pont B, Cédrin-Durnerin I, Hugues JN, et al. Prospective evaluation of elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer following in vitro fertilization: a two-year French hospital experience. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008;36:159–65.
2. Veleva Z, Karinen P, Tomás C, Tapanainen JS, Martikainen H. Elective single embryo transfer with cryopreservation improves the outcome and diminishes the costs of IVF/ICSI. *Human Reprod.* 2009;24:1632–9.
3. Min JK, Hughes E, Young D, Gysler M, Hemmings R, Cheung AP, et al. Elective single embryo transfer following in vitro fertilization. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32:363–77.
4. D'Angelo A, Amso N. Embryo freezing for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 2002;17:2787–94.
5. Fitzmaurice GJ, Boylan C, McClure N. Are pregnancy rates compromised following embryo freezing to prevent OHSS? *Ulster Med J.* 2008;77:164–7.
6. Gera PS, Tatpati LL, Allemand MC, Wentworth MA, Coddington CC. Ovarian hyperstimulation syndrome: steps to maximize success and minimize effect for assisted reproductive outcome. *Fertil Steril.* 2010;94:173–8.
7. Wright KP, Guibert J, Weitzen S, Davy C, Fauque P, Olivennes F. Artificial versus stimulated cycles for endometrial preparation prior to frozen-thawed embryo transfer. *Reprod Biomed Online.* 2006;13: 321–5.
8. El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khairy M, Sunkara K, Seed P, Khalaf Y, et al. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo transfer cycles. *Fertil Steril.* 2008;89:832–9

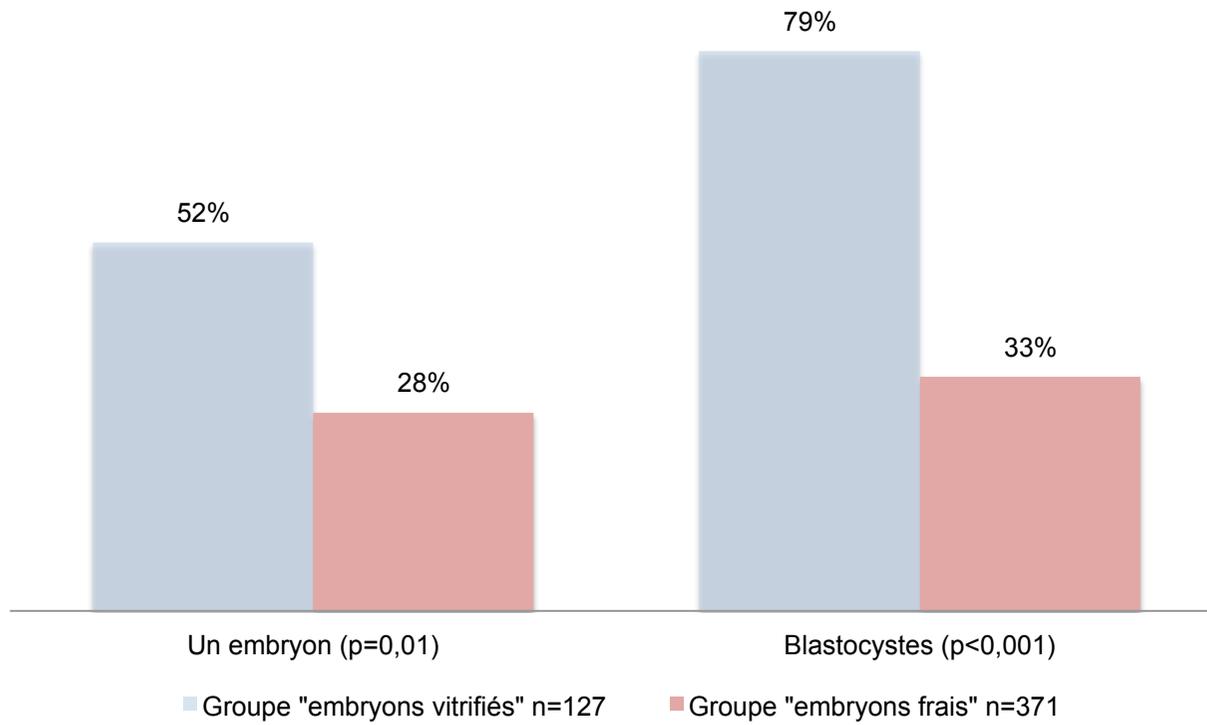
9. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders. *Fertil Steril*. 2011;96(2):344–8.
10. Weinerman R, Mainigi M. Why we should transfer frozen instead of fresh embryos: the translational rationale. *Fertil Steril*. 2014;102(1):10–8.
11. www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm
12. Pegg DE. The role of vitrification techniques of cryopreservation in reproductive medicine. *Human Fertility*. 2005;8(4):231-9.
13. Loutradi KE, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Pados G, Bontis I, et al. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2008;90(1):186-93.
14. AbdelHafez FF, Desai N, Abou-Setta AM, Falcone T, Goldfarb J. Slow freezing, vitrification and ultra-rapid freezing of human embryos: a systematic review and meta-analysis. *Reprod BioMed Online*. 2010;20(2):209-22.
15. Wennerholm U-B, Söderström-Anttila V, Bergh C, Aittomäki K, Hazekamp J, Nygren K-G, et al. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Hum Reprod*. 2009;24(9):2158-72.
16. Pelkonen S, Koivunen R, Gissler M, Nuojua-Huttunen S, Suikkari A-M, Hydén-Granskog C, et al. Perinatal outcome of children born after frozen and fresh embryo transfer: the Finnish cohort study 1995–2006. *Hum Reprod*. 2010;25(4):914-23.
17. Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization

- treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2012;98(2):368-377.e9.
18. Ozgur K, Berkkanoglu M, Bulut H, Humaidan P, Coetzee K. Perinatal outcomes after fresh versus vitrified-warmed blastocyst transfer: retrospective analysis. *Fertil Steril.* 2015;104(4):899-907.e3.
 19. Roy TK, Bradley CK, Bowman MC, McArthur SJ. Single-embryo transfer of vitrified-warmed blastocysts yields equivalent live-birth rates and improved neonatal outcomes compared with fresh transfers. *Fertil Steril.* 2014;101(5):1294-1301.e2.
 20. Li Z, Umstad MP, Hilder L, Xu F, Sullivan EA. Australian national birthweight percentiles by sex and gestational age for twins, 2001-2010. *BMC Pediatr.* 2015;15:148.
 21. Sharifzadeh F, Kashanian M, Jouhari S, Sheikhsari N. Relationship between pre-pregnancy maternal BMI with spontaneous preterm delivery and birth weight. *J Obstet Gynaecol.* 2015;35(4):354–7.
 22. Catov JM, Nohr EA, Olsen J, Ness RB. Chronic Hypertension Related to Risk for Preterm and Term Small-for-Gestational-Age Births. *Obstet Gynaecol.* 2008;112(21):290.
 23. Shah PS, Knowledge Synthesis Group on Determinants of LBW/PT births. Parity and low birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(7):862–75.
 24. Amor DJ, Xu JX, Halliday JL, Francis I, Healy DL, Breheny S, et al. Pregnancies conceived using assisted reproductive technologies (ART) have low levels of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) leading to a high rate of false-positive results in first trimester screening for Down syndrome. *Hum Reprod.* 2009;24(6):1330–8.

25. Healy DL, Breheny S, Halliday J, Jaques A, Rushford D, Garrett C, et al. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. *Hum Reprod.* 2010;25(1):265–74.
26. Kansal Kalra S, Ratcliffe SJ, Milman L, Gracia CR, Coutifaris C, Barnhart KT. Perinatal morbidity after in vitro fertilization is lower with frozen embryo transfer. *Fertil Steril.* 2011;95(2):548–53.
27. Keane KN, Mustafa KB, Hinchliffe P, Conceicao J, Yovich JL. Higher β -HCG concentrations and higher birthweights ensue from single vitrified embryo transfers. *Reprod Biomed Online.* 2016 Aug 1;33(2):149–60.
28. Galliano D, Garrido N, Serra-Serra V, Pellicer A. Difference in birth weight of consecutive sibling singletons is not found in oocyte donation when comparing fresh versus frozen embryo replacements. *Fertil Steril.* 2015;104(6):1411–1418.e3.
29. Grady R, Alavi N, Vale R, Khandwala M, McDonald SD. Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2012 Feb;97(2):324–31.
30. Li Z, Wang YA, Ledger W, Sullivan EA. Birthweight percentiles by gestational age for births following assisted reproductive technology in Australia and New Zealand, 2002-2010. *Hum Reprod.* 2014;29(8):1787–800.
31. Zhu J, Lin S, Li M, Chen L, Lian Y, Liu P, et al. Effect of in vitro culture period on birthweight of singleton newborns. *Hum Reprod.* 2014;29(3):448–54.
32. Mäkinen S, Söderström-Anttila V, Vainio J, Suikkari A-M, Tuuri T. Does long in vitro culture promote large for gestational age babies? *Hum Reprod.* 2013 3;28(3):828–34.

33. Sazonova A, Källen K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm U-B, Bergh C. Factors affecting obstetric outcome of singletons born after IVF. *Hum Reprod.* 2011;26(10):2878–86.
34. Shih W, Rushford DD, Bourne H, Garrett C, McBain JC, Healy DL, et al. Factors affecting low birthweight after assisted reproduction technology: difference between transfer of fresh and cryopreserved embryos suggests an adverse effect of oocyte collection. *Hum Reprod.* 2008;23(7):1644–53.
35. Estill MS, Bolnick JM, Waterland RA, Bolnick AD, Diamond MP, Krawetz SA. Assisted reproductive technology alters deoxyribonucleic acid methylation profiles in bloodspots of newborn infants. *Fertil Steril.* 2016;106(3):629–639.e10.





	Groupe « embryons vitrifiés » n=127	Groupe « embryons frais » n=371	p value
Age	32,8	33,0	0,87
IMC	23,1	23,1	0,55
Nulliparité	77,20%	73%	0,46
Tabagisme	27,60%	19,90%	0,55

Tableau 1

Caractéristiques maternelles

	Groupe « embryons vitrifiés » n=127	Groupe « embryons frais » n=371	P value
Césarienne	31,50%	25,60%	0,24
Accouchement instrumental	12,60%	12,40%	0,92
Filles	41,70%	48,50%	0,07
Garçons	58,30%	51,50%	
Poids de naissance (gr)	3368,6	3163,5	0,017
Age gestationnel (SA)	36,5	35,9	0,85

Tableau 2

Comparaison du poids de naissance entre le groupes « embryons vitrifiés » et « embryons frais »