

Avis d'expert No 71

Commission Assurance Qualité
 Prof. Dr Daniel Surbek

Guide décisionnel sur le nombre d'embryons à transférer dans les cycles de procréation médicalement assistée

Auteurs : I. Streuli, J. Bénard, V. Cottin, M. Singer, N. Vulliemoz, M. Bleichenbacher, M. Häberle, M.von Wolff, A. Raggi, M. Buttarelli, S. Steinmann, O. Irion

<p>La procréation médicament assistée (PMA) contribue à 2% des naissances en Suisse et est une cause importante de grossesses multiples, principalement des grossesses gémellaires. Les grossesses multiples augmentent de façon significative la mortalité et la morbidité périnatale.</p> <p>En Suisse, les traitements de PMA ne sont actuellement pas couverts par l'assurance maladie et sont entièrement à la charge financière des couples. Il n'y a pas de stratégie étatique pour réduire de nombre d'embryons transférés et les grossesses gémellaires. La loi fédérale sur la procréation médicalement assistée (LPMA) ne mentionne d'ailleurs pas de limite du nombre d'embryons à transférer. Le choix du nombre d'embryons à transférer est donc une décision partagée entre le couple et le spécialiste en médecine de la reproduction, formalisée dans un consentement.</p> <p>La pression financière et le souhait d'avoir plus d'un enfant incitent de nombreux couples au transfert de plus d'un embryon avec des conséquences importantes sur les issues périnatales.</p> <p>Suite à l'entrée en vigueur de la nouvelle LPMA en septembre 2017, les pratiques médicales en matière de PMA ont rapidement évolué. En effet, on assiste à une augmentation de la culture prolongée jusqu'au stade blastocyste et à une généralisation de la cryoconservation d'embryons surnuméraires. Le test génétique préimplantatoire des aneuploïdies (TPI-A) est également autorisé et pratiqué dans plusieurs centres. Ces avancées techniques permettent de mieux identifier les situations de bon pronostic et de développer des stratégies de transfert mono-embryonnaire.</p> <p>Dans la première année qui a suivi le changement de loi, une augmentation très nette du nombre de transferts mono-embryonnaires et à une diminution des naissances multiples ont été observées (transfert mono-embryonnaire : 34.3% en 2016 vs. 70.3% en 2018 ; naissance de plus d'un enfant : 15.6% en 2017 vs. 7.8% en 2018). Le nombre moyen d'embryons transférés en Suisse était de 1.7 en 2017 et de 1.3 en 2018 (Données FIVNAT)</p> <p>Le respect de l'autonomie du couple de replacer un ou plusieurs embryons demande un entretien préalable avec le médecin avec une discussion détaillée sur les options éthiquement et médicalement acceptables.</p> <p>L'objectif de cette lettre d'expert est de donner aux spécialistes les données importantes à prendre en compte dans la décision partagée avec le couple sur le nombre d'embryons à transférer.</p> <p>Guide d'entretien décisionnel sur le nombre d'embryons à transférer <u>Définition des critères de succès de la PMA</u> : la naissance d'un enfant à terme (≥ 37 SA) et avec un poids normal (≥ 2500 g). <u>Objectif de la PMA</u> : maximiser les chances de naissance vivante d'un enfant en bonne santé en minimisant les risques périnataux et à long terme pour la santé de la mère et du fœtus. <u>Définition du transfert électif d'un seul embryon (eSET)</u> : le transfert d'un seul embryon au stade d'embryon clivé ou de blastocyste qui est sélectionné parmi plusieurs embryons disponibles (Practice Committee de l'American Society for Reproductive Medicine). <u>Recommandations pour l'entretien décisionnel sur le nombre d'embryons à transférer :</u></p>	<p>Niveau d'évidence</p>
--	--------------------------

1. Le couple doit être informé des risques pour la santé de la mère et du/des fœtus liés aux grossesses gémellaires/multiples issues de PMA
2. Les chances de naissances vivantes après FIV devraient être présentées en taux par transfert et en taux cumulés par cycle initié
3. Les situations dans lesquelles un eSET est recommandé ou fortement conseillé doivent être identifiées et présentées au couple
4. Les stratégies d'optimisation des chances de grossesse après eSET devraient être discutées avec le couple (culture prolongée, sélection embryonnaire morphologique, technologie time-lapse, PGT-A)
5. La congélation embryonnaire et ses issues doivent également être discutées.
6. La stratégie de transfert devrait tenir compte des chances de naissance vivante, du risque de grossesse multiple et du risque de prématurité.

La société suisse de médecine de la reproduction émet les recommandations suivantes sur le nombre d'embryons à transférer (tableau adapté des recommandations de l'ASRM de 2017 : Guidance on the limit to the number of embryos to transfer : a committee opinion, Practice committee of ASRM and SART)

IV

	Age			
	< 35 ans	35-37 ans	38-40 ans	> 40 ans
Stade clivage				
Bon pronostic*	1	1-2	≤2	≤2
Autre	≤2	≤2	≤2	≤3
Facteur de risque	1	1	1	1
Blastocyste				
Euploïde	1	1	1	1
Bon pronostic*	1	1	≤2	≤2
Autre	≤2	≤2	≤2	≤2
Facteur de risque	1	1	1	1
§				

* *embryon top selon les critères utilisés dans le laboratoire, 1^{er}/2^{ème} transfert, don d'ovocyte.*

§ *risque de prématurité important ; âge maternel > 45 ans, syndrome de Turner, diabète, obésité, hypertension prégestationnelle, antécédent de prééclampsie.*

Les sections suivantes de ce document détaillent les données de la littérature nécessaires à l'entretien décisionnel.

1. Issues obstétricales

Les grossesses multiples, y compris les grossesses gémellaires, induisent un risque de complications pour la mère et le fœtus. La stratégie de transfert devrait minimiser les complications obstétricales et les grossesses gémellaires.

Tableau 1. Complications obstétricales chez les singletons et les jumeaux de grossesses spontanées et après PMA

Issue périnatale	Singleton		Jumeaux		Jumeaux FIV vs. Singleton FIV
	spontané	PMA	spontané	PMA	
Prématurité < 32 SA	0.7%	2.0%	7.1%	6.8%	x 3.4
Prématurité < 37 SA	6.1%	11.4%	45.6%	50.0%	x 4.4
Poids < 1500g	1.0%	2.5%	7.6%	6.7%	x 2.7
Poids < 2500g	6.4%	10.7%	52.8%	54.6%	x 5.1
RCIU	8.6%	12.3%	20.2%	24.2%	x 2.0
Césarienne	18.1%	25.9%	39.3%	46.7%	x 1.8
Soins intensifs	12.0%	17.3%	59.0%	65.0%	x 3.8

Données issues de l'article: Perinatal outcome of singleton and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. Helmerhorst et al BJM 2004

III

Plus récemment, une étude suédoise (Sazonova et al. 2011) a étudié toutes les naissances suite à une PMA entre 2002 et 2006 en Suède en comparaison à toutes les naissances non issues de PMA. En cas de transfert d'un seul embryon, les issues obstétricales étaient comparables à celles des enfants non issus de PMA en termes de poids de naissance, de prématurité, d'APGAR et de mortalité péri- et néonatale. Seule la prématurité de < 28 SA était augmentée avec un OR ajusté à 1.45 (1.04-2.03) en cas de PMA.

III

En cas de transfert de 2 embryons (sans différencier le nombre d'implantations), les issues obstétricales étaient défavorables en comparaison avec les grossesses non issues de PMA OR (95%IC ajustés) : Prématurité < 28 SA : 1.85 (1.37-2.5) ; <32 SA : 2.26 (1.92-2.65) ; < 37 SA : 2.78 (2.58-2.99) ; Poids : < 1500g : 2.16 (1.81-2.57) ; < 2500g 3.16 (2.93-3.34) ; APGAR 5'<7 : 1.34 (1.09-1.64) ; mortalité péri/néonatale 1.92 (1.26-2.92).

De surcroît, les grossesses uniques issues d'un transfert de plusieurs embryons ont également un risque plus élevé, en particulier en cas de *vanishing twin syndrome* (VTS). Les singletons de PMA nés d'une grossesse avec un VTS ont un poids de naissance plus faible (-116g), un risque augmenté de RCIU (OR 1.48) et un risque accru de prématurité en comparaison avec les singletons de PMA sans VTS (Magnus et al. 2017).

III

2. Evaluation des facteurs de risque

Dans certaines situations, la survenue d'une grossesse gémellaire est déconseillée et ainsi le transfert de 2 embryons devrait être évité.

2.1. Risque de prématurité

Le risque d'accouchement prématuré devrait être évalué individuellement. Dans les situations à risque important d'accouchement prématuré, un transfert d'un seul embryon est recommandé notamment en cas de malformation utérine importante, d'antécédent de conisation cervicale, d'antécédent d'accouchement prématuré ou de béance cervico-isthmique. Concernant le risque de rupture utérine en cas d'antécédent de myomectomie, la littérature actuelle ne rapporte pas de surrisque de rupture utérine ou de prématurité en cas de grossesse gémellaire.

2.1.1. Antécédent de conisation

Les antécédents de conisation cervicale pour dysplasie augmentent le risque d'accouchement prématuré en cas de singletons issus de PMA (13.1% d'accouchement prématuré de singleton après conisation vs 8.2% sans conisation aOR 1.56 (95%IC 1.21-2.01)). En cas de grossesse gémellaire après PMA le risque d'accouchement prématuré est de 58.2% vs. 41.3% chez les femmes avec et sans antécédent de conisation, **respectivement** (aOR 1.94 (95%CI 1.04-2.94)). Le risque d'accouchement < 32SA est également doublé (Pinborg et al. 2015).

III

Le transfert d'un seul embryon est recommandé chez une femme qui a un antécédent de conisation.

B

2.1.2. Malformations utérines

La présence d'une malformation utérine est associée à un risque accru de complications type fausses couches, accouchement prématuré et petits poids de naissance (Prior et al. 2018 ; Cahen-Peretz 2019 ; Ozgur 2017). Dans ce contexte, le caractère multiple de la grossesse augmente encore ce risque de prématurité et le risque d'issues obstétricales défavorables.

III

Dans le contexte d'une malformation utérine importante (utérus septé complet U2b, utérus bicorporéal U3b, Utérus unicorne U4 selon la classification de l'ESHRE/ESGE de 2014) un transfert d'un seul embryon est recommandé.

C

2.2. Facteurs de risques maternels

2.2.1. Âge maternel

Une étude de population effectuée aux USA sur plus de 950 000 grossesses gémellaires n'a pas retrou-

vé de sur risque obstétrical important lié à l'âge de la mère (McLennan et al. 2017). En revanche, les grossesses gémellaires issues de don d'ovocytes chez les femmes de plus de 45 ans (Gerber et al. 2017) sont associées à un taux plus élevé de césarienne, de prééclampsie et de diabète gestationnel. Dans ce contexte là et au vu du bon pronostic du don d'ovocytes un transfert d'un seul embryon est recommandé (pour rappel le don d'ovocytes est interdit en Suisse).

2.2.2. Hypertension

La grossesse gémellaire constitue en soi un facteur de risque de prééclampsie (RR 3.5) (Francisco et al. 2017). En cas de facteurs de risque de prééclampsie (HTA pré-gestationnelle, antécédent de prééclampsie, obésité, âge maternel avancé), il est recommandé d'éviter une grossesse gémellaire.

2.2.3. Diabète

Parmi les patientes avec un diabète préexistant, la grossesse gémellaire semble un facteur de risque indépendant pour la survenue d'évènements périnataux (complications hypertensives, accouchements prématurés et admission en néonatalogie) (Gonzalez et al. 2014 ; Darke et al. 2016). Ainsi, le transfert de > 1 embryon devrait être évité chez une patiente diabétique. Il est à souligner que les patientes avec un diabète pré-gestationnel représentent une cohorte de patientes plus âgées et avec des BMI plus élevés à l'origine d'une multiplication des facteurs de risques.

2.2.4. Index de masse corporelle

Il n'est pas établi que l'obésité maternelle impacte différemment les issues obstétricales et néonatales lors des grossesses gémellaires et singletons (Ram et al. 2019). En effet l'obésité maternelle s'accompagne d'un risque accru de pré-éclampsie, de diabète gestationnel et de césarienne au cours des grossesses uniques ou multiples. Il est important de garder en tête que les risques s'additionnent ! (Davies et al. 2018) En revanche dans cette même étude, les patientes en sous-poids présentaient un risque accru d'accouchement avant 32 SA.

Addendum : Techniques de laboratoire impliquées dans la politique de transfert embryonnaire

a. La culture prolongée jusqu'au stade blastocyste

La culture prolongée avec transfert au stade de blastocyste s'est rapidement développée ces dernières années, notamment grâce à la vitrification qui permet de congeler des embryons avec des taux de survie >90%. En Suisse, la culture prolongée de max. 12 embryons est autorisée depuis septembre 2017. Les statistiques FIVNAT de 2018 montrent que la majorité des transferts frais se font actuellement au stade de blastocyste avec des meilleurs taux de grossesse en culture prolongée (Taux de grossesse par transfert frais en 2018 : embryon ≤ 2 jours : 25.4% (n=744), embryon 3-4 jours : 27.3% (n=1057), embryon au stade blastocyste : 41.5% (n=1871).

Une étude randomisée a montré que les taux de grossesse n'étaient pas statistiquement différents entre le transfert de deux embryons clivés en comparaison avec un seul blastocyste (61% vs. 76%) (Gardner et al. 2004).

Une revue systématique de la Cochrane confirme les taux d'implantation supérieurs des blastocystes. Le transfert frais au stade blastocyste comparé au stade d'embryon clivé permet de meilleurs taux de naissances (OR : 1.48 ; IC 95 % : 1.20-1.82) (Glujovsky et al. 2016).

Oron et coll. (2014) ont comparé les issues périnatales et obstétricales des singletons nés après transfert d'embryons au stade clivage et blastocyste. Les taux de grossesse étaient nettement meilleurs au stade blastocyste (50.1% vs. 19.9%), ainsi que les taux de naissance vivante (33.5% vs. 13.8%). Il n'y avait pas de différence en termes de complications maternelles ou néonatales.

Chez les femmes de > 40 ans le transfert électif d'un seul blastocyste (elective Single Blastocyst Transfer eSBT) serait associé à des taux de naissances vivantes comparables avec le Double Blastocyst Transfer (DBT) avec un moindre taux de grossesses multiples (Tannus et coll. 2017) (Etude rétrospective sur 310 patientes avec un LBR 20% eSBT vs. 22% DBT ; OR 1.43 (95%CI 0.78-2.64) ; et avec 0 vs. 16% de grossesses multiples p =0.02). Cependant dans la même étude, les patientes avec un elective DBT, c'est-à-dire les patientes avec blastocystes surnuméraires disponibles pour congélation et pour

C

C

Ib

Ia

III

lesquelles 2 embryons ont été sélectionnés pour un transfert frais, avaient de meilleurs taux de naissances vivantes (30.6 vs. 20.0% (OR 2.32 95%CI 1.16-4.68)) et un taux élevé de grossesses multiples (22 vs. 0% p=0.001).

III

Dans une étude suédoise, Ginström Ernstad et al. ont comparé 4819 singletons nés de transfert de blastocystes, 25747 transferts d'embryons au stade clivage et 1196394 conceptions spontanées. La plupart des issues étaient comparables entre les embryons au stade clivage et les blastocystes. Les enfants nés d'un transfert de blastocyste avaient moins de risque de RCIU (OR (95%IC) ajusté 0.71 (0.56-0.88)), plus de mortalité néonatale (OR (95%IC) ajusté 1.61 (1.14-2.29)) et un risque plus élevé de naissance par césarienne (OR (95%IC) ajusté 1.21 (1.13-1.31)). Il n'y avait pas de différences en termes de malformations entre les deux groupes.

III

Une revue systématique et méta-analyse incluant 12 études a été publiée par Wang et coll. en 2017. Le risque de prématurité était légèrement augmenté en cas de transfert de blastocyste vs. embryons au stade clivage (RR 1.11 95%IC 1.01-1.22). Cette différence était retrouvée dans les cycles frais. Dans la sous-analyse en cycle de décongélation cette différence n'était plus retrouvée.

III

b. Blastocystes frais vs. vitrifiés

La vitrification de blastocystes est une technique établie qui permet de conserver les embryons surnuméraires avec des taux de survie après décongélation très élevés et des taux de grossesse après transfert en cycle de TEC (Transfert d'Embryon Congelé) comparables voir meilleurs aux embryons frais. Les statistiques FIVNAT de 2018 montrent des taux de grossesse comparables après transfert frais et en cycle de décongélation.

Une étude randomisée multicentrique récente effectuée dans 21 centres en Chine a comparé le transfert d'un blastocyste en cycle frais vs. un blastocyste en cycle de décongélation chez des femmes qui effectuaient un 1^{er} cycle de FIV (Wei et coll. Lancet 2019). Les taux de naissances vivantes étaient meilleurs après transfert de blastocyste en cycle de décongélation vs. blastocystes frais (50% vs. 40%, RR 1.26, 95% CI 1.14-1.41). Le risque d'hyperstimulation, de fausses-couches, les complications obstétricales et la morbidité néonatale n'étaient pas différents. Le risque de prééclampsie était augmenté dans les cycles de décongélation avec un RR 3.13 95% (CI 1.06-9.30).

Ib

Des données récentes suggèrent que les TEC en cycles substitués auraient plus de risque de complications hypertensives gestationnelles et d'anomalies de la placentation en comparaison avec les TEC en cycle naturels. La présence ou l'absence de corps jaune pourrait avoir un impact sur les issues obstétricales.

c. Deux transferts mono-embryonnaires successifs vs. un transfert de 2 embryons

La vitrification d'embryons permet d'envisager des transferts mono-embryonnaires successifs au lieu de transferts multiples, sans impact négatif sur les taux de grossesses cumulés comme le montre la méta-analyse de McLernon et al. en 2010.

Ia

Deux études randomisées ont été effectuées avec des embryons au stade clivage. Thurin et al. (2004) ont publié une étude randomisée multicentrique chez les femmes de < 36 ans qui avaient ≥ 2 embryons de bonne qualité au stade clivage. L'étude ne montre pas de différence de naissances vivantes cumulées d'au moins un enfant entre un double transfert frais ou un transfert frais + un transfert en cycle de décongélation (42.9% vs. 38.3%, différence de 4.1% (95%CI -3.4 à 11.6%)). Une étude randomisée de Lukaszen et al (2005) a comparé deux cycles de transfert mono-embryonnaire (2SET) à un cycle de transfert de deux embryons (1DET) chez des femmes de < 35 ans qui effectuait une 1^{ère} FIV avec au moins deux embryons à J3 dont un d'excellente ou de très bonne qualité à l'analyse morphologique. Les résultats montrent des taux cumulés de naissance par femme (CLBR) comparables (2SET :41% vs. 36% DET) et des taux de grossesse multiples nettement supérieurs dans le groupe DET (0% 2SET vs. 37% DET).

Ib

Ib

L'étude retrospective de Vidhisha et al. (2018) a été faite au stade blastocyste. Elle compare le transfert de deux transferts (2SBT) de blastocystes uniques au transfert simultané de deux blastocystes (DBT) chez des femmes en 1^{er} cycle de FIV avec leurs propres ovocytes ou les ovocytes issus de don. Chez les femmes utilisant leurs propres ovocytes les taux de grossesse, de naissance vivante et de fausses

couches étaient comparables avec des taux de grossesse gémellaire nettement plus bas dans le groupe SBT (2SBT :4% vs. 51.2% DBT).

III

d. Choix de l'embryon pour transfert

Les chances de grossesse et de naissance après transfert sont directement liées à la qualité des embryons et à l'âge de la patiente. Le choix de l'embryon à transférer est crucial pour apporter aux couples les meilleures chances de naissance dans le délai le plus court. Pour la sélection de l'embryon dans le cadre d'un transfert électif (eSET) différentes méthodes peuvent être utilisées et combinées entre elles, les embryons surnuméraires pouvant être vitrifiés pour de futurs transferts TEC. On distingue la sélection embryonnaire basée sur la morphologie, les analyses de type morphocinétiques (technologie time-lapse) et les tests génétiques des aneuploïdies. Les protocoles basés sur la morphologie embryonnaires et la morphocinétique sont propres à chaque laboratoire et ne sont pas détaillés ici.

e. Test génétique préimplantatoire des aneuploïdies (PGT-A)

Le PGT-A est autorisé en Suisse depuis 2017 et est proposé dans plusieurs centres. L'évolution très rapide des techniques et le manque d'études randomisées contrôlées rendent la publication de revues difficiles. Cette technique reste actuellement très controversée, (Rosenwaks et al. 2018). Les indications au PGT-A et le bénéfice en termes de taux cumulés de grossesse sur un cycle et sur la diminution du risque de fausse-couche sont débattus. Certaines études rapportent une diminution des taux cumulés de naissance vivante sur un cycle complet en particulier chez les femmes jeunes (Murphy et al. 2018). En revanche, le PGT-A augmente le taux de naissance par transfert surtout chez les femmes de > 38 ans (Murphy et al. 2018 ; Munné et al. 2019). Cette technique favorise l'eSET dans la population de femmes plus âgées et de diminuer le taux de grossesse gémellaire dans cette population de femmes déjà plus à risque de complications obstétricales.

III

Ib

Forman et al. (2013) ont comparé dans une étude randomisée contrôlée les taux de grossesse > 24 semaines ainsi que les taux de grossesse multiples chez des femmes de < 43 ans ayant le transfert d'un seul blastocyste testé euploïde (rtPCR) et un groupe contrôle ayant le transfert de 2 blastocystes sélectionnés sur des critères morphologiques. Les taux de grossesse > 24 semaines étaient équivalents dans les 2 groupes (60.7 vs. 65.1%, 95% CI 18.7 to 9.9%). Les taux de grossesses multiples étaient significativement différents (0 vs. 53.4%, p<0.001). Les auteurs concluent que le Blastocyst Euploid Single Embryo Transfer (BEST) pourrait être une stratégie pour réduire les grossesses multiples même pour les patientes âgées de 40 à 43 ans.

Ib

Date : 04.09.2020

Classification of evidence levels	Grades of recommendations
Ia Evidence obtained from meta-analysis of randomised controlled trials.	A Requires at least one randomised controlled trial as part of a body of literature of overall good quality and consistency addressing the specific recommendation. (Evidence levels Ia, Ib)
Ib Evidence obtained from at least one randomised controlled trial.	
IIa Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomisation.	B Requires the availability of well controlled clinical studies but no randomised clinical trials on the topic of recommendations. (Evidence levels IIa, IIb, III)
IIb Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study.	
III Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies.	C Requires evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. Indicates an absence of directly applicable clinical studies of good quality. (Evidence level IV)
IV Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities.	
	Good practice point
	<input checked="" type="checkbox"/> Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.

Guideline RCOG Nr. 44, 2006

Déclaration de conflits : Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt en rapport avec le sujet traité dans cette lettre d'expert.

La commission qualité de gynécologie suisse / SGGO émet des guidelines et des avis d'experts avec le plus grand soin – toutefois la commission qualité de gynécologie suisse / SGGG ne peut pas endosser la responsabilité de l'exactitude et de l'exhaustivité des contenus. Les informations des fabricants sont à respecter dans tous les cas, notamment les indications concernant la posologie.

Du point de vue de la commission, les guidelines et les avis d'experts correspondent à l'état actuel des connaissances scientifiques au moment de la rédaction. Des modifications survenues dans l'intervalle doivent être prises en compte par les utilisateurs.