

L'avenir de la FIV: Le tout congelé ?

**Ph. Merviel, E. Lourdel, R. Cabry,
F. Scheffler, S. Dupond, E. Berthe,
A. Devaux, M. Benkhalifa, H. Copin**

Centre d'AMP, CHU Amiens, UPJV



**Désormais penser en deux
temps:**

**Qualité ovocytaire et
embryonnaire**

Qualité endométriale

Mais, est-ce tellement nouveau ? (1997)

Human Reproduction vol.12 no.7 pp.1573-1576, 1997

Cryopreservation of all prezygotes in patients at risk of severe hyperstimulation does not eliminate the syndrome, but the chances of pregnancy are excellent with subsequent frozen-thaw transfers

J.T.Queenan Jr^{1,2}, L.L.Veeck^{1,3}, J.P.Toner¹, S.Oehninger¹ and S.J.Muasher^{1,4}

¹The Jones Institute for Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Eastern Virginia Medical School, 601 Colley Avenue, Norfolk, Virginia 23507, Virginia, USA

²Present address: Division of Reproductive Endocrinology, Southeastern Fertility Center, Charleston, South Carolina, USA

³Present address: The Center for Reproductive Medicine and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, New York, NY, USA

33 +/- 1,2 ans

E2 j hCG: 5468
+/- 1318

29,7 ovocytes

19,4 (2PN)
congelés

Table II. Outcome of frozen-thawed embryo transfers

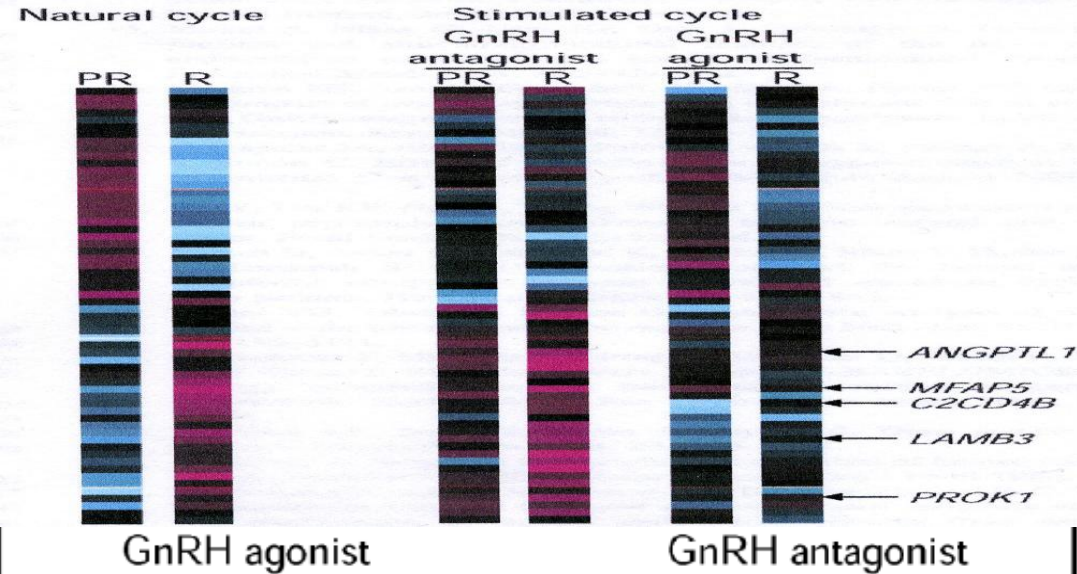
Patients (<i>n</i>)	15
Frozen-thaw transfers (<i>n</i>)	24
Frozen-thaw survival rate of prezygotes (%)	74
Mean pre-embryos transferred/cycle (<i>n</i>)	3.8
Clinical pregnancy/transfer (%)	58 (14/24)
Ongoing pregnancy or delivery/transfer (%)	42 (10/24)
Ongoing pregnancy or delivery/patient (%)	67 (10/15)

**Existe-t-il encore un
dogme du remplacement
embryonnaire synchrone ?**

**Impact de la stimulation
ovarienne sur la maturité
endométriale**

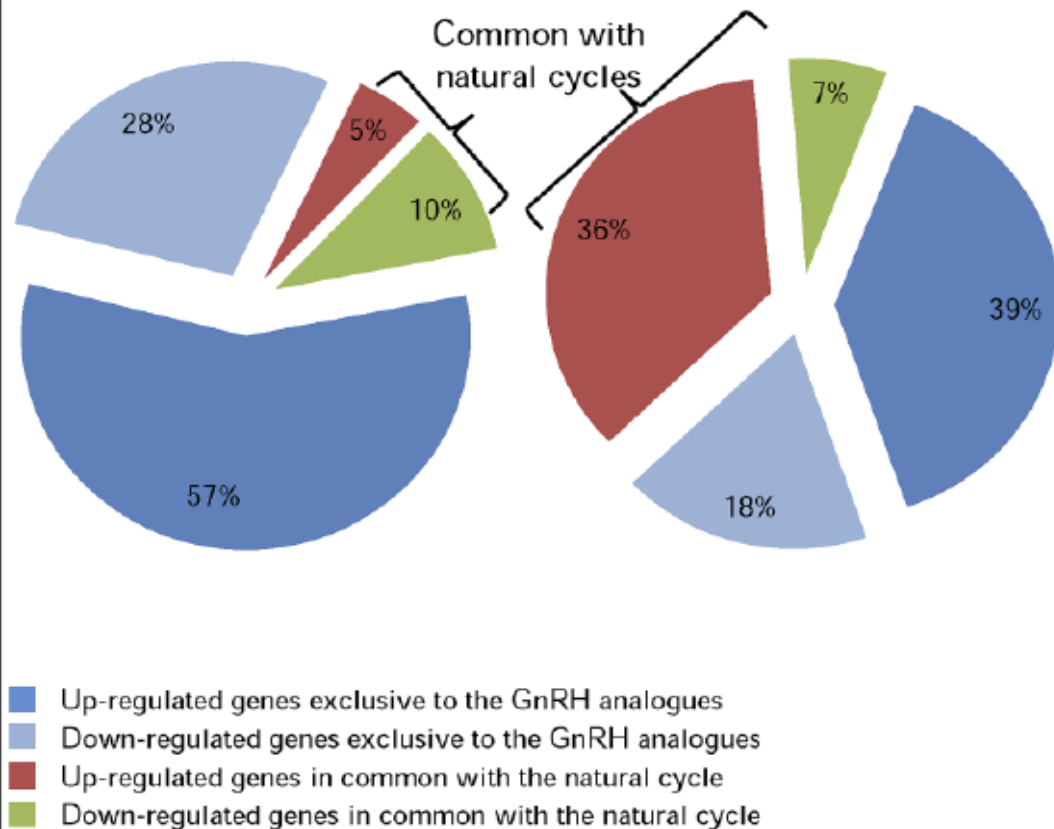
Effets des protocoles de FIV

- **Avance de maturation endométriale durant la phase folliculaire dans 27% des cas**, d'autant plus marquée que la réponse ovarienne est forte; suivie d'une insuffisance lutéale (LH)
- **Puis retard durant la phase lutéale**, du fait d'une insuffisance lutéale (LH)
 - Agonistes de la GnRH: Chute du taux d'E2 et de P à partir du 8ème j post-hCG → retard de maturation endométriale de 2.6j. **Supplémentation en P** (400 à 600 mg/j, voie vaginale, dès le soir de la ponction → β -hCG). La voie orale est insuffisante pour la maturation dans 30% des cas
 - Antagoniste de la GnRH: Réduction de la phase lutéale et chute de la progestérone
- **Effet sur l'endomètre et non sur l'embryon**: cas des TEC ou DO (Lee 2007, Ricciarelli 2003, Bodri 2009)
- Kolibianakis 2005: **Aucune G si avance endométriale > 3j** (% durée stim avant antagoniste et taux de LH)



Stimuler moins ...

Haouzi ... Hamamah, BR 2010



Van der Gaast 2008:
 aucune différence entre
 une mild-stimulation et
 un cycle naturel pour les
 critères histologiques, le
 Ki67, les récepteurs ER
 et PR, le LIF, la
 glycodéline (PP14) et la
 progestérone

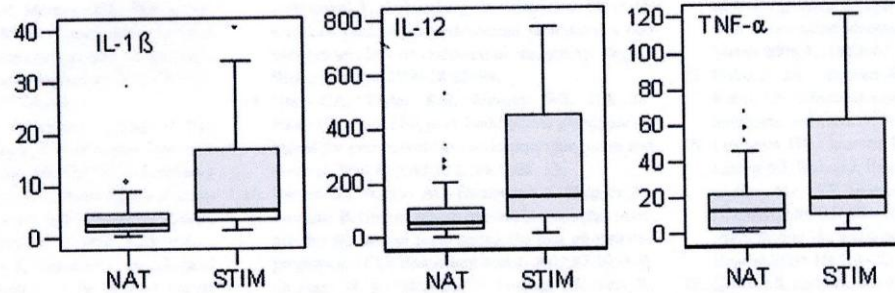
Boomsma CM, et al, FS 2010

Stimulation par
agoniste ou
antagoniste en
FIV/ICSI

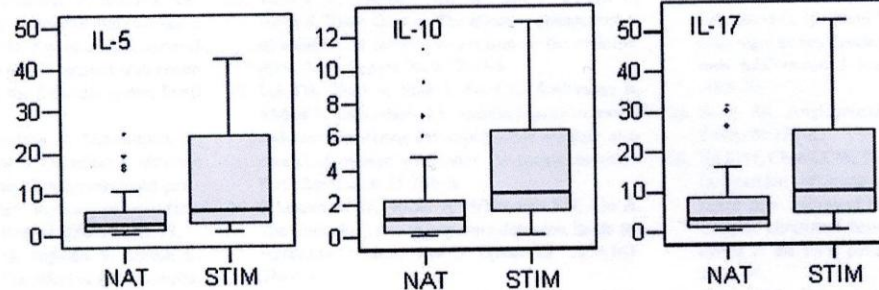
Seul le VEGF-A
est diminué par
la stimulation

Concentrations of mediators that are significantly differently expressed ($P < .0031$) in natural versus stimulated cycles. NAT = natural cycle; STIM = ovarian stimulated cycle. Each box shows the median, quartiles, and extreme values within a category. Concentrations expressed as pictogram of mediator per milligram of protein. The box plots show pooled data from natural and stimulated cycles, whereas paired (within patient) statistical analyses were performed.

Pro-inflammatory cytokines

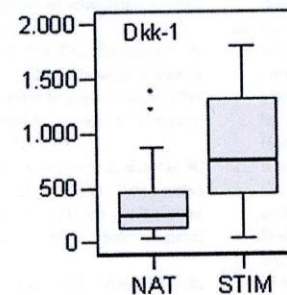


Anti-inflammatory cytokines

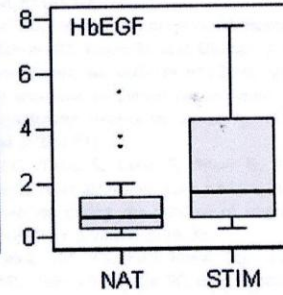


Pro- and anti-inflammatory properties

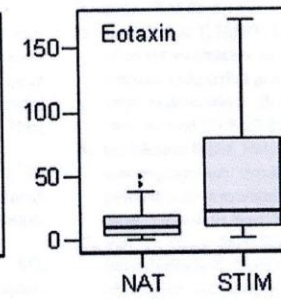
Wnt signalling inhibitor



Growth Factor



Chemokine



Facteurs prédictifs en Mild Stimulation

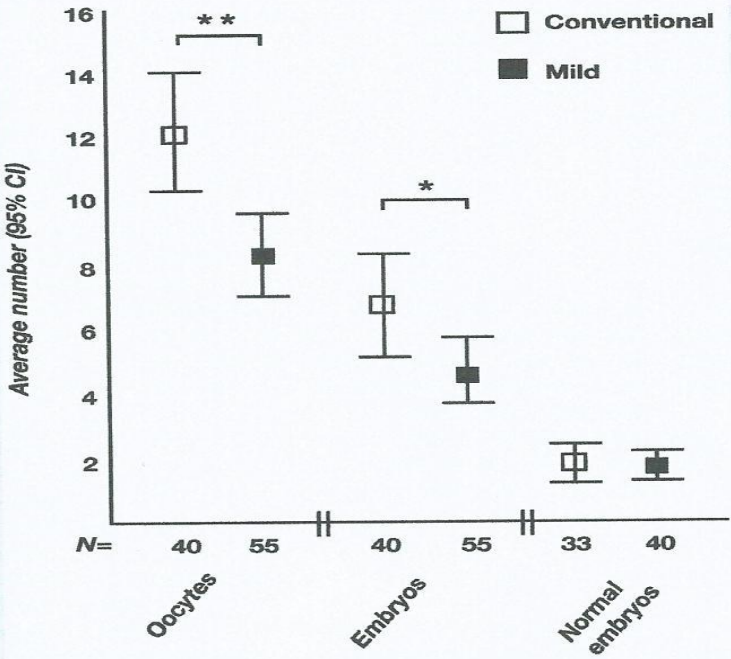


Figure 7 Oocyte and embryo yield and embryos successfully biopsied and diagnosed by fluorescent *in situ* hybridization (FISH) as chromosomally normal on the basis of FISH results from one cell following conventional and mild stimulation (Baart *et al.*, 2007).

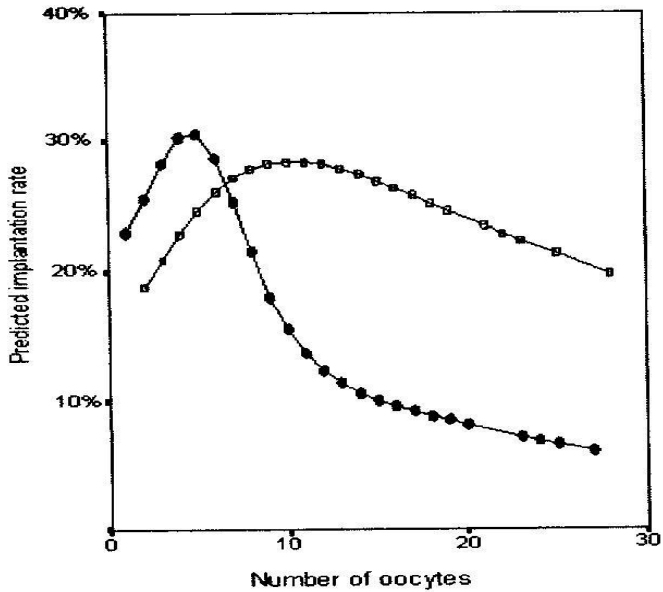


Figure 2 Ongoing pregnancy rate per embryo transferred (implantation rate) according to the number of oocytes retrieved following mild or conventional ovarian stimulation for IVF ($P = 0.045$). Curves were fitted to the observed implantation rates using a flexible 4-knotted spline function. Black dots, mild ovarian stimulation; open squares, conventional ovarian stimulation.

Verberg 2008: facteurs prédictifs de grossesse: IMC bas, stimulation courte (ou dose de gonadotrophines faible), nombre réduit d'ovocytes et présence de top embryon

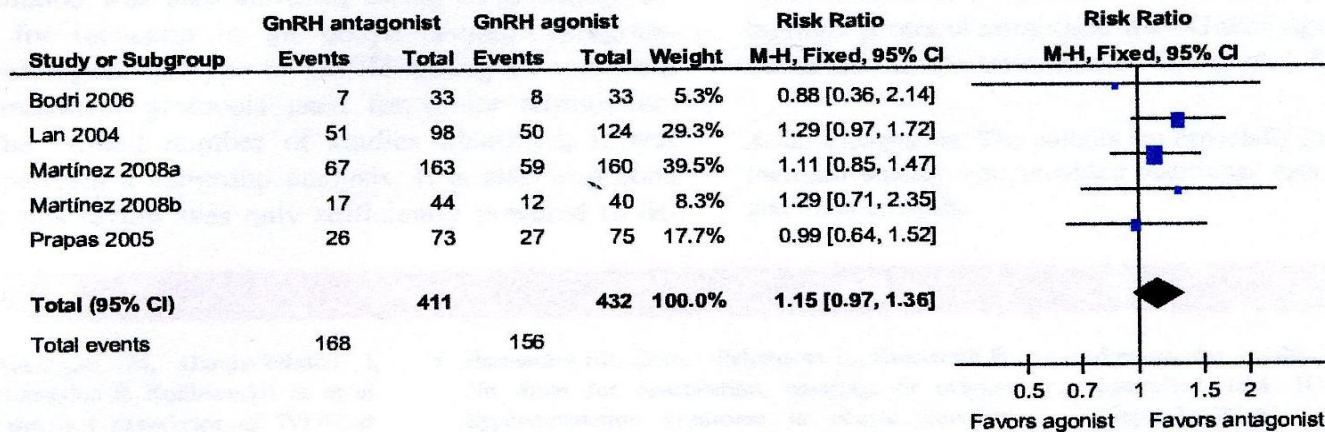
Pas d'effet ovocytaire des analogues de la GnRH

Bodri D et al, FS 2011

Méta-analyse sur 1024 don d'ovocytes (8 études): stimulation par agoniste ou antagoniste de la GnRH

→ Pas de différence sur TGE (cf), nombre d'ovocytes, dose totale de gonadotrophines et HSO

Risk ratio for recipient ongoing pregnancy rate per randomized donor (studies with 1:1 donor-recipient ratio). Heterogeneity: $\chi^2 = 1.64$; $df = 4$ ($P = .80$); $I^2 = 0$. Test for overall effect: $Z = 1.57$ ($P = .12$).



Taux d'oestradiol/follicules: différence agoniste / antagoniste

- **Agoniste GnRH: Loumaye E., FS 1997: Rapport E2 /ovocyte < 70 péjoratif**
- **Antagoniste GnRH: Orvieto R, FS 2007: 273 premiers cycles en protocole flexible: 88 grossesses (32,2 %/ cycle).**

E2/foll (pg/ml)	< 100	100-200	> 200
N	43	142	88
E2/hCG	941 (531)*	1572 (640)*	2240 (1153)*
ET	1,97 (0,7)*	2,2 (0,6)*	2,08 (0,6)
TG/c %	46,5*	27,4*	32,9

Impact de l'épaisseur endométriale dans le déroulement de la grossesse

- Chung K (*Fertil Steril* 2006): 159 cas de prématurité, RCIU et FCS 1^{er} T (contrôles: 276)
- Grossesse gémellaire OR: 12 p < 0,0001
 Epaiss endom < 10/> 12 **2** **p < 0,03**
 HSO **2,9** **p < 0,05**
- Pas d'effet du type de médication, de l'ICSI, de la cause d'infertilité ou du stade embryonnaire

**Congélation embryonnaire,
vitrification embryonnaire
ou ovocytaire et transfert
différé**

L'avenir ?

Shapiro BS et al, FS 2011

Normo-répondeuses, 53 avec remplacement frais de blastocyste (antagoniste-FSH) et 50 après cryopréservation (cycle substitué), randomisée

Le risque d'échec d'implantation lié à la mauvaise réceptivité endométriale en cycle frais est de 64%

Outcomes in the fresh group and cryopreservation group.

Variable	Fresh	Cryopreservation	P value
Retrievals	67	70	
Canceled transfers (rate, %)	14 (20.9)	20 (28.6)	.3280
Blastocyst transfers	53	50	
Pregnancies (rate, %)	36 (67.9)	45 (90.0)	.0079
Clinical pregnancies (rate, %)	29 (54.7)	42 (84.0)	.0013
Ongoing pregnancies (rate, %)	27 (50.9)	39 (78.0)	.0072
Early pregnancy losses (rate, %)	7 (19.4)	6 (13.3)	.5481
Transferred blastocysts	95	89	
Fetal hearts (implantation rate, %)	37 (38.9)	63 (70.8)	<.0001

Shapiro FS 2011: transfert au stade blastocyste après cong lente à 2PN

	B frais	B post slow	P
N ponctions	62	60	
N transferts de blasto	52	49	
2 PN	13,1 (6,2)	14,1 (6,7)	NS
% 2 PN survivants		72,3	
% de blastulation	37,2	24,4	< 0,0001
N blasto transférés	1,9 (0,1)	1,9 (0,3)	NS
TG clinique %	65,4	79,8	NS
TG évolutive %	65,4	77,6	NS
G multiples %	73,5	59	NS

Shapiro, FS 2012: GEU (transfert de blasto frais ou après cong lente 2 PN)

	B frais	B post CL	P
Age femme	33,3 (4,8)	34,1 (4,7)	0,0001
N transferts	1460	690	
TG %	62,3	84,1	<0,0001
GEU/gross %	2,5	0,3	0,0007
T implantation %	31,8	51,2	0,0001
FCS %	7,2	8,6	NS
TG évolutive %	39,9	61,6	0,0001

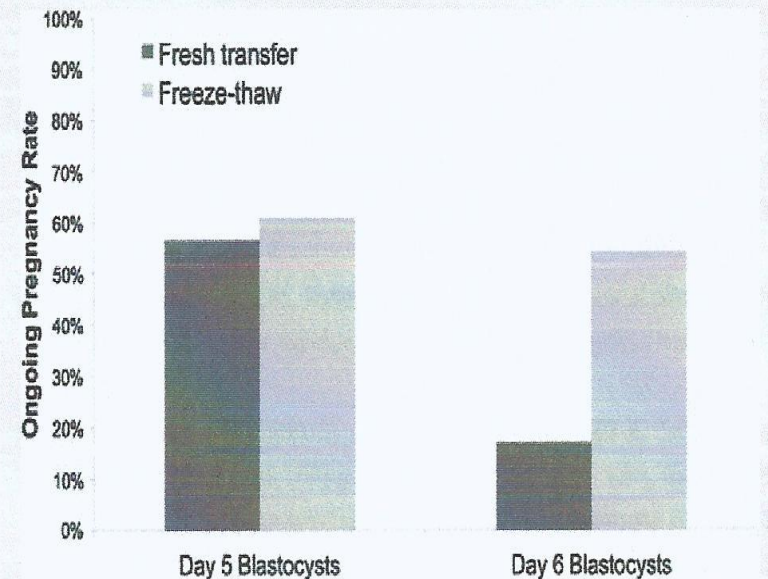
Shapiro FS 2013

Blastocyste frais/congelé J5/J6

Comparison of demographics and potential confounders in matched fresh and freeze-thaw transfers.

	Fresh	Freeze-thaw	P value
Transfers	93	93	
Patient age (y)	33.8 ± 4.7	33.8 ± 4.7	NS
Age range (y)	23-45	22-45	
Day 5 blastulation	23 (24.7)	23 (24.7)	NS
Blastocyst diameter (μm)	192.5 ± 17.6	192.6 ± 18.1	NS
Inner cell mass (μm ²)	4,047 ± 1,467	3,939 ± 1,629	NS
Trophectoderm cell count	13.8 ± 4.3	14.0 ± 4.7	NS
eSET	23 (24.7)	19 (20.4)	NS
Genetic screening	4 (4.3)	4 (4.3)	NS
Endometrial thickness (mm)	10.1 ± 2.2	9.1 ± 1.6	.0050

Note: Values are mean ± SD, ranges, or n (%).



Comparison of rates of ongoing pregnancy following fresh (red) and freeze-thaw (blue) transfers of day 5 or day 6 blastocysts.

Les taux de grossesse diminués à J6 sont liés à un transfert au-delà de la fenêtre d'implantation, laquelle est avancée par la stimulation ovarienne

Zhu, FS 2011: vitrification des blastocystes

	B frais	B vitrifié	P
N cycles	110	136	
N blasto transférés	2,1 +/- 0,5	2,2 +/- 0,8	NS
% blasto survivants		37	
TG clinique %	36,4	55,1	< 0,05
Taux implantation %	25,2	37	< 0,05
FCS %	10	12	NS
TG évolutive %	32,7	48,5	NS
GG %	32,5	32	NS
GGG %	5	8	NS

Vitrification ovocytaire

Cobo A, FS 2011

- 5 études (Smith 2010, Rienzi 2010, Cao 2009, Cobo 2008 et 2010): 4282 ovocytes vitrifiés (Cryotop), 3524 ovocytes frais et 361 ovocytes congelés (slow)
- **Survie ovocytaire après vitrification-décongélation**: 92,5 à 97%. > / slow: OR: 2,46 [1,82-3,32] $p < 0,00001$
- **Fécondation**: > / slow: OR: 1,5 [1,07-2,11], mais identique / frais (OR: 1,02)
- **Embryon top qualité**: idem entre vitrification et frais (OR: 1,01). Seule l'étude de Cao montre plus d'ETQ à J3 en cas de vitrification / slow: 22,4 vs 8%; $p < 0,01$

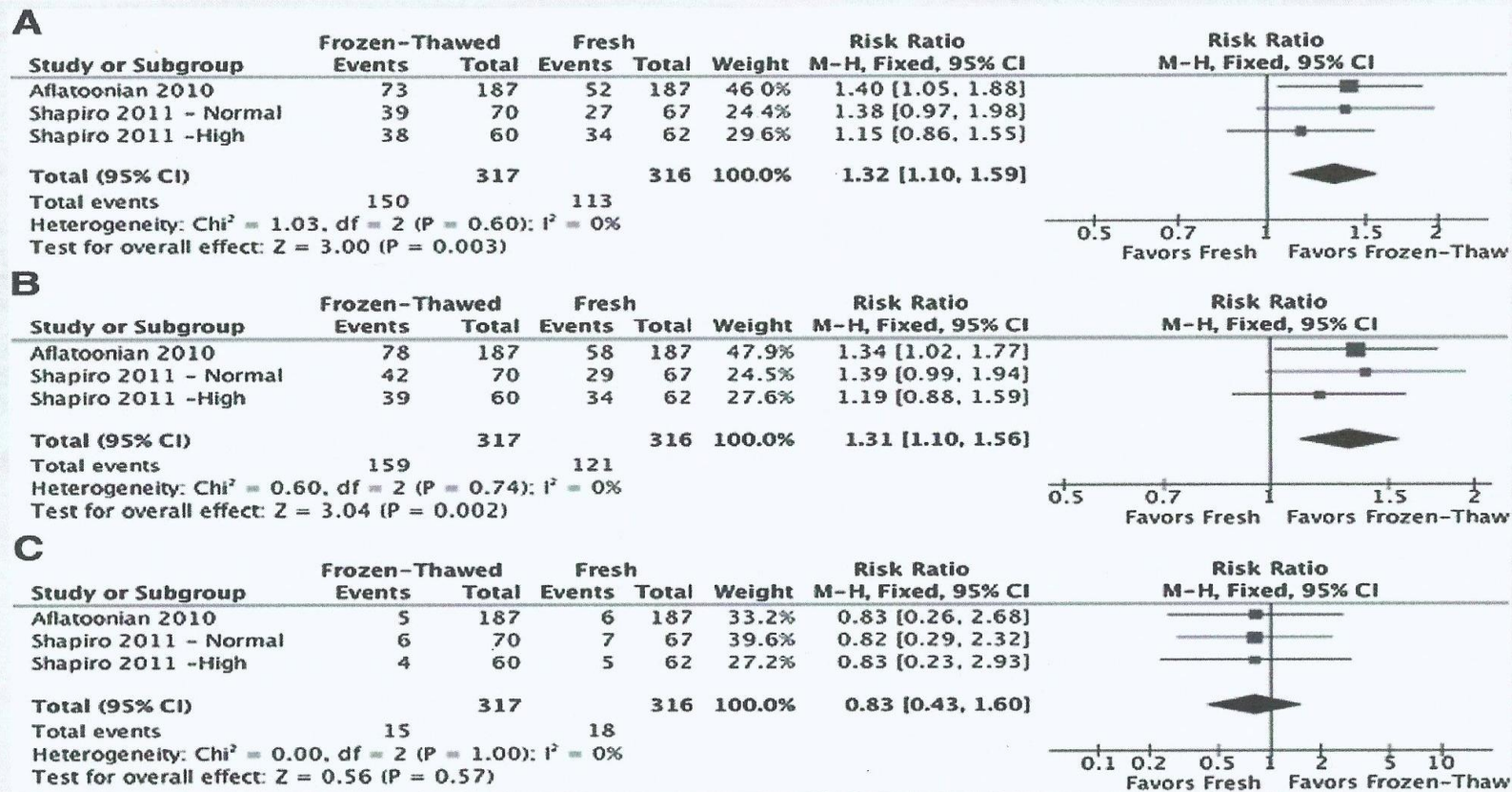
Cobo A, FS 2011: TG

	Vitrif	Frais	Slow	OR [95%]	p
Cobo TGC %	55,4	55,6		0,99	NS
TGE	49,1	48,3		1,03	NS
TI	40	41		0,96	NS
Smith TGC	38,3		21	2,3 [0,6-8,1]	NS
TG/ovo C/R	5,2		1,7	3,1 [1,06-9,5]	< 0,05

Roque M, et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. **Fertil Steril 2013**

- 64 articles au départ, **trois études** randomisées retenues (2010-2011) comparant les résultats après transfert d'embryon frais (TEF) ou congelé (TEC)
 - **633 cycles chez des femmes de 27 à 33 ans**, soit normo-répondeuses (une étude, avec utilisation d'un protocole antagoniste) ou hyper-répondeuses (une étude avec agoniste et une avec antagoniste).
 - **TEC s'est toujours fait en cycle substitué**, avec injection d'agoniste de la GnRH et supplémentation par oestrogènes oraux ou en patchs et progestérone intra-musculaire
- **le transfert différé des embryons congelés de bonne qualité permet d'obtenir significativement plus de grossesse évolutive (RR : 1,32 avec IC95% [1,10-1,59]) que le transfert frais**, avec une tendance (non significative) à une augmentation des fausses-couches spontanées dans ce dernier cas.

Roque M, et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013



(A-C) Meta-analysis results.

Roque. Elective frozen-thawed embryo transfer. *Fertil Steril* 2013.

Taux de G clinique, TG évolutive, taux de FCS

Herrero L, FS 2010: HSO

- 248 patientes, 2 groupes
 - Antagoniste flexible + FSHr, déclenchement agoniste et vitrification ovocytaire
 - Agoniste long + FSHr, coasting, déclenchement par hCG
- Survie ovocytaire après vitrification: 83,5% (66,5% fécondés)
- Annulations: groupe coasting: 19,7% (HSO) vs 8,3% vitrif (faible qualité ovocytaire)
- **TGC: 50% (vitrif) vs 29,5% (coast)**
[TI: 32,1 vs 19,2%]

1123 tentatives FIV/ICSI 2007-2009



830 transferts embryonnaires



269 grossesses cliniques (32,4%)
(187 grossesses évolutives – 22,5%)
81 congélations embryonnaires
(9,7%)

561 femmes non enceintes
218 congélations embryonnaires
(26,2%)



259 cycles décongélations



41 transferts d'embryons congelés
entre 2007 et 2011

182 transferts d'embryons congelés
entre 2007 et 2011



9 G cliniques (21,9%)
7 G évolutives
(17%)

32 femmes non
enceintes



49 G cliniques (26,9%)
37 G évolutives
(20,3%)

133 femmes non
enceintes

Les chances de grossesse lors d'un TEC dependent de l'oestradiolémie et de la qualité embryonnaire (Merviel et al. *soumis*)

	EFIV/ETEC	EFIV/NETEC	NEFIV/ETEC	NEFIV/NETEC
N cycles TEC	9	32	49	133
Age F	31,6	33,5	32,6	32,4
Durée Inf	3,6	3,8	3,7	3,9
% Inf 1 ^{ère}	72,2	71,3	71,7	71,2
Dose tot FSH	2679	2533	2634	2378
Durée stim	11,4	11	11,1	11,2
E2 j hCG	3256	2554	2407	2836
Endometre	10,9	11,2	10,9	10,4
Emb tot	7,4	6	7	6,1
Emb type A	4,8	2,4	3,5	2,8

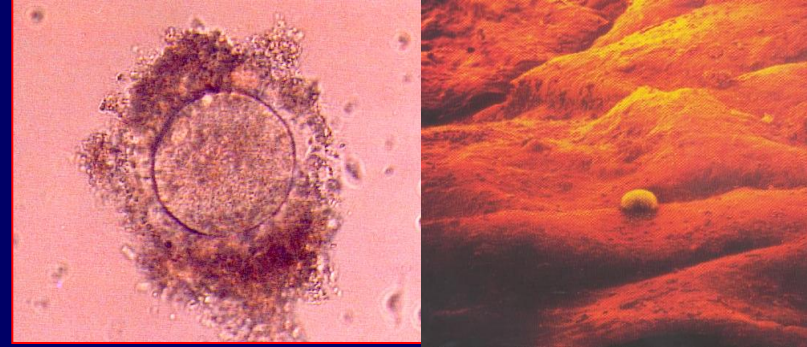
Préparation endométriale en cas de TEC

- Transférer de manière différée sous-entend également un **protocole validé pour la préparation endométriale, or à ce jour il ne semble pas exister un protocole meilleur qu'un autre** [Glujovsky D, et al. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. Cochrane Database Syst Rev 2010]
- **Meilleur devenir des grossesses et enfants issus de la congélation, que celui faisant suite au transfert frais**

Devenir obstétrical des grossesses TEC vs TEF (Maheshwari, FS 2012)

11 études (<i>idem Kato: SGA et LBW</i>)	RR TEC vs TEF [IC95%]
SGA	0,45 [0,3-0,66]
PN < 2500 g	0,69 [0,62-0,76]
PN < 1500 g	0,72 [0,5-1,04]
Anomalies congénitales	1,05 [0,81-1,35]
Transfert en USCP	1 [0,92-1,08]
Mortalité périnatale	0,68 [0,48-0,96]
AP < 37 SA	0,84 [0,78-0,9]
AP < 32 SA	0,73 [0,5-1,08]
Césarienne	1,1 [1,05-1,15]
Hémorragie délivrance	0,67 [0,55-0,81]

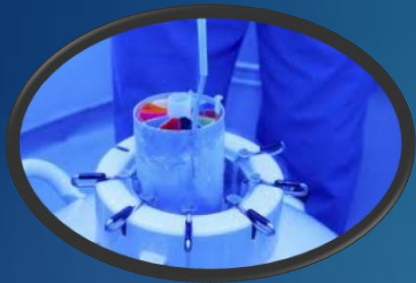
CONCLUSIONS



- Effets délétères des stimulations ovariennes sur l'endomètre, risque d'HSG
 - Efficacité de la congélation lente et de la vitrification (ovocyte, blastocyste)
 - Etat de santé des enfants après congélation lente ou vitrification identique (voire meilleur) / frais
- **Transfert différé des embryons / stimulation**
- Mais coût et temps de la vitrification
 - Bons résultats en transfert frais



Tout Congeler (« Freeze all »)



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

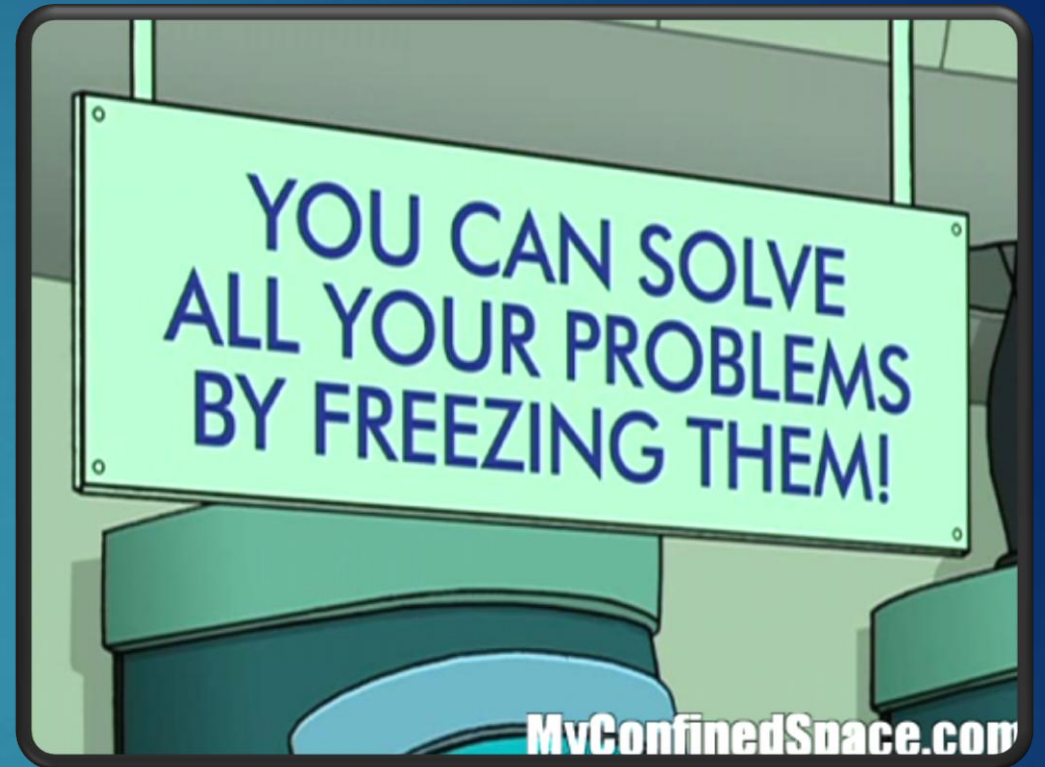
Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Éditorial

La séquence FIV/ICSI avec transfert frais bientôt obsolète ? Innovation en AMP : la congélation de tous les embryons

Is the IVF/ICSI sequence with fresh transfer soon to be obsolete? Innovation in MAP: Freezing of all embryos



Dr Jérôme PFEFFER

Lab ZTP – Clinique de la DHUYS - Bagnole

Dr Silvia ALVAREZ

Clinique de la MUETTE - Paris

Le contexte d'aujourd'hui

- ▶ « because many couples have delayed starting their families until the women is in her late 30s or early 40s, the percentage of embryos with aneuploidy can exceed 60%, resulting in a high proportion of futile transfers and a risk of miscarriage that can be > 40% »



David Meldrum M.D _ FS Vol 100/Sept 2003 Views and Reviews

Conséquences :

- Nombreux transferts inutiles avec tendance à en mettre « plusieurs »
- Taux de FC plus important sur cette tranche d'âge (> 40%)
- « Drop out » important dans les pays où l'AMP est pris en charge intégralement par l'assurance Maladie.

Vers une seule tentative pour une grossesse unique avec un seul embryon congelé

- ▶ Culture prolongée jusqu'au stade Blastocyste dans plus de 90% des cas
- ▶ Biopsie (laser) de tous les blastocystes obtenus (*trophectoderme*)
- ▶ Vitrification de tous les Blastocystes biopsiés
- ▶ Screening cytogénétique (23 paires-CCS) de tous les fragments biopsiés. (*Comprehensive Chromosome Screening*) par (*PCR quantitative en temps réel*)
- ▶ Rechauffement et transfert uniquement de blastocyste euploïde
- ▶ Gagne plus de 20% de taux de grossesse
- ▶ Plus de 10% en moins de Fausse couche
- ▶ Tendance avec le temps vers le « SFET » (*Single Frozen Embryo Transfer*)



VITRIFICATION et Blastocyste



- ▶ La REVOLUTION SILENCIEUSE
- ▶ Taux de survie proche de 100% (blastocyste)
- ▶ Appliqué en 1ere intention avant même tout transfert d'embryon.
- ▶ Associé à la culture prolongée, les publications considèrent que les taux de grossesses sont corrélés

❶ à la **QUALITE du BLASTOCYSTE : B6-B5 > B3-B2-B1**

❷ à la **CINETIQUE du BLASTOCYSTE : J5 > J6**

(Schoolcraft et al., FS 2012 (98 Suppl) S1

Le% de fuseaux mitotiques anormaux est plus importants sur les Blasto J6 (→ FCS)

(Hasmitoto et al., HR 2013,28-1528-35)



[Fertil Steril](#). 2013 Sep;100(3):615-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.1972.

Comprehensive chromosome screening of trophectoderm with vitrification facilitates elective single-embryo transfer for infertile women with advanced maternal age.

[Schoolcraft WB](#), [Katz-Jaffe MG](#).

Colorado Center for Reproductive Medicine, Lone Tree, Colorado 80124, USA. bschoolcraft@colocrm.com

	<u>Group A (Blasto J5 frai_Morphos)</u> N=118	<u>Group B (Blasto Vitrifié_Morpho)</u> N=272	<u>Group C (Blasto Vitrifié - CSS) N=347</u>
Maternal Age	36,1	36,8	37,9
Implantation rate	49,2%	52,6%	65,1%
Abortion	14,3%	14,4%	4,6%
Ongoing pregnancy rate	40,7%	43,8%	60%

**Comprehensive
Chromosome
Screening**

Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis

Matheus Roque, M.D.,^{a,c} Karinna Lattes, M.D.,^{a,d} Sandra Serra, M.Sc.,^{a,d} Ivan Solà, B.Psych.,^{e,f,g} Selmo Geber, Ph.D.,^{c,h} Ramón Carreras, Ph.D.,^b and Miguel Angel Checa, Ph.D.^{b,d}

Fertility and Sterility® Vol. 99, No. 1, January 2013 0015-0282/\$36.00
Copyright ©2013 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.003>

- ▶ Objectif : **Comparer le devenir des embryons frais versus les embryons cryopréservés.**
- ▶ Autres Mots clés : **Etude Randomisée** - AMP avec ou sans ICSI – taux de grossesse par ponction (> 7 et 10 semaines de gestation) – taux de fausses couches.
- ▶ 3 articles sélectionnés.

Pré requis :

- ▶ - Les taux de grossesse les plus importants en AMP sont les dons d'ovocytes ou la muqueuse ne souffre pas des effets de la stimulation. (mais effet « ovocytes »)
- ▶ - Les taux de grossesse sont plus importants sur les modèles de 'Shared ovocytes' chez la receveuse que chez la donneuse (« effet muqueuse non stimulée »)

[J Assist Reprod Genet.](#) 2010 Jul;27(7):357-63. doi: 10.1007/s10815-010-9412-9. Epub 2010 Apr 6.

Can fresh embryo transfers be replaced by cryopreserved-thawed embryo transfers in assisted reproductive cycles? A randomized controlled trial.

[Aflatoonian A](#), [Oskouian H](#), [Ahmadi S](#), [Oskouian L](#).

Research and Clinical Center for Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, Shahid Sadoughi University of Medical Science, Safaieh, Yazd, Iran. abbas_aflatoonian@yahoo.com

[Fertil Steril.](#) 2011 Aug;96(2):344-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.050. Epub 2011 Jul 6.

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.

[Shapiro BS](#), [Daneshmand ST](#), [Garner FC](#), [Aquirre M](#), [Hudson C](#), [Thomas S](#).

Fertility Center of Las Vegas, Las Vegas, Nevada, USA. bsshapiro@aol.com

[Fertil Steril.](#) 2011 Aug;96(2):516-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.059. Epub 2011 Jul 6.

Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfers in high responders.

[Shapiro BS](#), [Daneshmand ST](#), [Garner FC](#), [Aquirre M](#), [Hudson C](#), [Thomas S](#).

Fertility Center of Las Vegas, Las Vegas, Nevada 89117, USA. bsshapiro@aol.com

[Fertil Steril.](#) 2012 Dec;98(6):1490-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1136. Epub 2012 Aug 25.

Frozen-thawed embryo transfer is associated with a significantly reduced incidence of ectopic pregnancy.

[Shapiro BS](#), [Daneshmand ST](#), [De Leon L](#), [Garner FC](#), [Aquirre M](#), [Hudson C](#).

Fertility Center of Las Vegas, Las Vegas, Nevada 89117, USA. bsshapiro@aol.com

Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis

Matheus Roque, M.D.,^{a,c} Karinna Lattes, M.D.,^{a,d} Sandra Serra, M.Sc.,^{a,d} Ivan Solà, B.Psych.,^{e,f,g} Selmo Geber, Ph.D.,^{c,h} Ramón Carreras, Ph.D.,^b and Miguel Angel Checa, Ph.D.^{b,d}

Fertility and Sterility® Vol. 99, No. 1, January 2013 0015-0282/\$36.00
Copyright ©2013 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.003>

- ▶ Objectif : Comparer le devenir des embryons frais versus les embryons cryopréservés
- ▶ 3 articles sélectionnés
- ▶ 633 cycles , 27-33 ans, 1 étude « réponse normale », 2 études « Hyperstim »

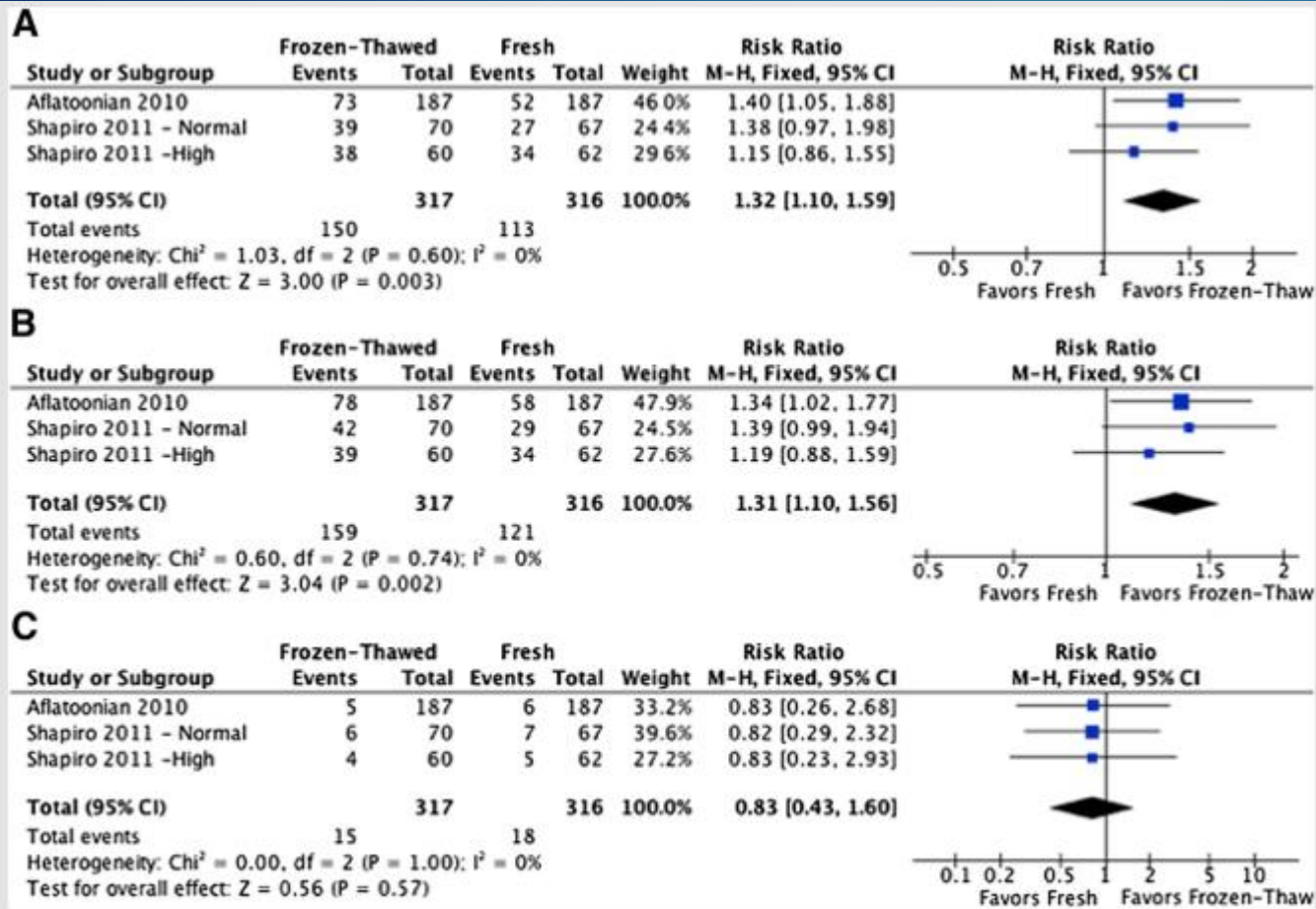
TABLE 1

Characteristics of the clinical trial included in the review.

Study ID	Patients (Fresh/FET)	Age, y (Fresh/FET)	Duration of trial	Day of embryo transfer	Outcome
Aflatoonian et al. (24)	374 (187/187) High responders	28.1 ± 3.5/27.3 ± 4.4	February 2007– February 2009	Day 2	Ongoing pregnancy Implantation Clinical pregnancy Miscarriage rate
Shapiro et al. (13)	137 (67/70) Normal responders	32.9 ± 3.7/33.0 ± 3.8	October 2007– October 2010	Day 5 (blastocyst)	Ongoing pregnancy Implantation Clinical pregnancy Early pregnancy loss
Shapiro et al. (25)	122 (62/60) High responders	31.4 ± 3.7/30.6 ± 3.7	July 2007–July 2010	Day 5 (blastocyst)	Ongoing pregnancy Implantation Clinical pregnancy Early pregnancy loss

Roque. Elective frozen-thawed embryo transfer. *Fertil Steril* 2013.

Résultats



Taux de grossesse/par ponction à 7 Semaine de Gestation (A) et 10 semaines (B) sont statistiquement supérieurs en embryons congelés (FET)

Taux de Fausse couche (C) plus élevé en Frais (*non significatif*)

(A-C) Meta-analysis results.

Roque. Elective frozen-thawed embryo transfer. Fertil Steril 2013.

Quelles en sont les explications ?

▶ L'hyperestrogénie (2500-5000pg/ml)

Pas d'impact sur la qualité du conceptus (*absence de récepteurs aux estrogènes à la surface des ovocytes*)

Impact sur la réceptivité endométriale par diminution de la durée d'ouverture de la fenêtre d'implantatoire (*avance de maturation endométriale*)

Expression diminuée du profil des gènes de la muqueuse endométriale

Altération de l'expression des récepteurs aux estrogènes et à la progestérone

➤ L'élévation prématurée de la Progestérone en fin de phase folliculaire déplace la fenêtre implantatoire. (ASYNCHRONIE Muqueuse-Embryon)

➤ La Vitrification et ses résultats spectaculaires

Expérience Française

- ▶ Expérience de Jean Verdier (« Cryopréservation de la cohorte embryonnaire en cas de risque d'hyperstimulation; préention et efficacité)

Taux de Gros NS : Faible effectif + étude rétrospective + congélation lente et J2/J3 _ à noter taux de FC Significatif sur groupe 2 (67% versus 15,4%)

- ▶ Expérience Sèvres (poster FFER 2013) 29 cycles de vitrification versus 93 ponctions – Vitrification – Blastocyste J5 et J6 - J5 :Taux de G Frais (71) (52,1%) versus Vitriifiés (11) (54,4%) **NS**
J6 : Taux de G Frais (18,2%) versus Vitriifiés (27,8%)

- ▶ Expérience DHUYS (en cours)
(6mois)

- ▶ **Autre expérience dans la salle ?**



Deco J3	Dévit J3	Déco J3→ BI	Devit BI	FRAIS J2/J3	FRAIS J5/J6
Deco: 34	5	14	125		
Tr: 34	5	7	119	90	117
G: 5	1	3	44	22	37
%G/Tent 14,7	20	21,4	35,2		
%G/Tr 14,7%	20%	42,8%	37 %	24,4%	31,6%
		FC	19 %		14,7%

Tout congeler ?

Pour

EVITER RISQUE DE COMPLICATION : HYPERSTIMULATION, à condition de bloquer les ovaires...

SAUVEGARDER LE CYCLE

STIMULATION: Facteurs psychologiques - Facteurs économiques

Meilleure qualité de vie de la patiente lors de la décongélation

Augmentation du taux d'implantation ?

TRANSFERTS EN CS OU THS?

DIMINUTION DES COMPLICATIONS OBSTETRIQUES : RCIU Pré-éclampsie -Liés à l'hyperstimulation?

Contre

Quelques cas d'hyperstimulation

Perte embryonnaire
(*Pertes des chances?*)

Coût?



TOUT Congeler : Embryons Précoces ou Blastocystes ? LES DEUX?



La CULTURE PROLONGEE est elle SAFE ?

- Augmentation du risque d'annulation des transferts chez les patientes à mauvais pronostic : âge et qualité embryonnaire par rapport aux J3
- **Augmentation des grossesses gémellaires monozygotes**
- Moins d'embryons à congeler
- **Augmentation de l'incidence de garçons : sexe- ratio**
- Chez l'animal incidence de prolonger la culture embryonnaire: augmentation des anomalies de la méthylation ? (*Glujovsky et al; Sparks, 2012; Marker Velker et al 2010*)
- **Augmentation du taux d'accouchement prématurée: (*Kallen et al 2010; Kaira et al 2012 Dar el al 2013*)**
- Augmentation des anomalies de la placentation associe à la culture prolongée?
Diminution plus importante de la PAPP-A ?



**ADAPTATION SELON LE DOSSIER
GYNECOLOGIQUE ET OBSTETRICALE DE LA
PATIENTE**

DES - MALFORMATIONS UTERINES?

ANTECEDENT D'ACCOUCHEMENT PREMEATURE?

ENDOMETRIOSES SEVERES?

Conclusion

- ▶ **La vitrification de tous les embryons** (blastocystes ou précoces) « transférables » est probablement la prochaine avancée pour éviter les effets délétères d'hyperstimulation .
- ▶ **AMELIORATION DE LA SYNCHRONIE ENTRE L'ENDOMETRE ET L'EMBRYON?**
- ▶ **La vitrification** est « la technique » de congélation qui permet de proposer cette attitude sans faire perdre des chances aux couples.



CONCLUSIONS

Progrès impressionnant durant ces dix dernières années de la technologie utilisée par les laboratoires associant :

Culture jusqu'au stade blastocyste (un seul milieu)

DPI du trophectoderme

Réchauffement des blastocystes vitrifiés proche de 100% - Screening cytogénétique des 23 chromosomes