

LA FIV AVEC ABSENCE DE TRANSFERT D'EMBRYONS

La qualité folliculaire et ovocytaire

Pr. Jean-Marie ANTOINE

Dr Olivia FIORI

Dr Jacqueline MANDELBAUM

*Service de Gynécologie-Obstétrique et Médecine
de la Reproduction*

*& Service d'Histologie-Embryologie, Cytogénétique
à orientation Biologie de la Reproduction*

Hôpital TENON

4 rue de la Chine - 75020 PARIS

Jemantoine@aol.com



- **Les échecs en AMP restent très fréquents, puisqu'ils représentent jusqu'à 65% à 75% des tentatives de FIV / ICSI, le plus souvent aux stades :**
 - de l'implantation embryonnaire
 - ou du développement anormal des grossesses débutantes
- **L'absence de transfert embryonnaire est plus rare et liée à des causes :**
 - féminines : défaut de la qualité folliculaire / ovocytaire
 - masculines : absence de fécondation
 - / de développement embryonnaire tardif

CRITERES DE DEFINITION DE LA QUALITE OVOCYTAIRE

Mandelbaum J., Contracept Fertil Sex 1996, 24, 534-538

- **Critère fonctionnel** : aptitude à permettre un développement embryonnaire normal
- **Morphologie ovocytaire conventionnelle** :
(appréciée à J0 en ICSI, à J1 en FIV)
 - maturité
 - absence d'atrésie (dégénératifs, ZP rompues)
 - absence de dysmorphie
- **Polyscope** : fuseau méiotique
- **Fixation des ovocytes par la technique de Tarkovsky en cas d'échec de fécondation** : maturité et qualité des ovocytes

What Criteria for the Definition of Oocyte Quality?

GIOVANNI COTICCHIO, ELENA SERENI, LUCIA SERRAO, SILVIA MAZZONE,
IMMACOLATA IADAROLA, AND ANDREA BORINI

Tecnobios Procreazione, Bologna, Italy

Ann. N.Y. Acad. Sci. 1034: 132–144 (2004). © 2004 New York Academy of Sciences.
doi: 10.1196/annals.1335.016

“ Assessment of oocyte quality is probably the most important and difficult task in IVF”

Tenon de Janvier 2000 à Juillet 2005

n = 3.775 ponctions

518 cycles sans transfert frais (13,7%)

CYCLES AVEC TRANSFERTS	3.257 (86,3%)
CYCLES SANS TRANSFERTS VOLONTAIRES + DIVERS	139 (3,7%)
CYCLES SANS TRANSFERTS INVOLONTAIRES	379 (10,0%)

Tenon de Janvier 2000 à Juillet 2005

n = 3.775 ponctions

518 cycles sans transfert frais (13,7%)

NON TRANSFERTS VOLONTAIRES	133 (3,5%)
CONGELATION DE TOUS LES EMBRYONS	
- DONS D'OVOCYTES AVANT LE 24/6/04	117 (3,1%)
- RISQUE D'HYPERSTIMULATION	16 (0,4%)
CONGELATION DES OVOCYTES POUR ECHEC DE RECUEIL DE SPERME	6 (0,2%)

Tenon de Janvier 2000 à Juillet 2005

n = 3.775 ponctions

379 cycles sans transfert involontaire (10%)

Ponction blanche	14 (0,4%)
Pas d'ovocyte mis en culture (fécondables)	25 (0,7%)
Echec de fécondation en FIV	112 (3,0%)
Echec de fécondation en ICSI	102 (2,7%)
Echec de clivage	37 (1,0%)
Embryons fragmentés	76 (2,0%)
Pas de blastocystes en culture longue	13 (0,3%)

Tenon 01/2000 – 07/2005 (n = 3.775 ponctions)

	TRANSFERTS	NON TRANSFERTS INVOLONTAIRES	p
n	3257	379	
Type d'infertilité			
- primaire du couple	78,2%	82,5%	0,11
- secondaire du couple	21,8%	17,5%	
- primaire de la femme	79,2%	77,8%	0,44
- secondaire de la femme	20,8%	21,6%	
- primaire de l'homme	85,5%	86,8%	0,79
- secondaire de l'homme	14,5%	13,2%	
Durée infécondité	5,4+ 3,2	5,7+ 4,3	0,18

Tenon 01/2000 – 07/2005 (n = 3.775 ponctions)

	TRANSFERTS	NON TRANSFERTS INVOLONTAIRES	p
n	3257	379	
Age femme	34,3 + 4,6	34,9 + 5,0	0,0093
Tabac femme	17 %	20,6%	0,19
BMI	23,2 + 4,0	23,5 + 4,0	0,24
E2 J3	50,6 + 45,9	50,9 + 39,0	0,9
FSH J3	6,8 + 2,1	7,1 + 2,1	0,0089
LH J3	4,7 + 2,4	4,5 + 2,1	0,056
INH B J3	65,8 + 36,1	68,2 + 38,2	0,3
Infertilité tubaire	30,2 %	32,6%	0,42
Endométriose	9,1 %	12,1%	0,06

Tenon 01/2000 – 07/2005 (n = 3.775 ponctions)

	TRANSFERTS	NON TRANSFERTS INVOLONTAIRES	p
Sp Num	42,5 + 57,1 M	43,6 + 56,6 M	0,72
Sp mob totale	31,0 + 23,0 %	31,3 + 23,9 %	0,89
Sp mob progressifs	15,7 + 17,7 %	15,8 + 17,6 %	0,9
Sp F. typiques	30,10 + 22,9 %	31,0 + 23,3 %	0,46

Tenon 01/2000 – 07/2005 (n = 3.775 ponctions)

	TRANSFERTS	NON TRANSFERTS INVOLONTAIRES	p
n	3257	379	
Agoniste long	67,7%	60,1%	<0,0001
Agoniste court Flare up	11,2%	18,4%	
Antagoniste	20,9%	21,3%	
Dose totale FSH / hMG	2752 + 1700	3840 + 2170	<0,0001
Durée de stimulation	11,6 + 2,2	12,2 + 2,4	<0,0001

Tenon 01/2000 – 07/2005 (n = 3.775 ponctions)

	TRANSFERTS	NON TRANSFERTS INVOLONTAIRES	p
n	3257	379	
E2 J-2	1917 + 794	1636 + 934	<0,001
E2 J-1	2296 + 1007	1983 + 1063	<0,001
P J-2	0,94 + 1,0	0,89 + 0,74	0,5
P J-1	4,9 + 3,7	3,9 + 2,8	<0,001
LH J-2	1,8 + 1,3	1,7 + 1,4	0,25
Foll 12-16 J-2	3,9 + 2,8	2,9 + 2,5	<0,001
Foll>/ 17 J-2	5,9 + 2,8	5,0 + 2,8	<0,001
Coasting	3,4%	3,6%	0,79

J 0 = jour de la ponction folliculaire

Tenon 01/2000 – 07/2005 (n = 3.775 ponctions)

	TRANSFERTS	NON TRANSFEREES INVOLONTAIRES	p
n	3257	379	
N° PONCTION	1,9 + 1,3	1,8 + 1,2	0,02
FIV	43,5%	53,8%	0,0001
ICSI	56,5%	46,2%	
CULTURE LONGUE	2,3%	3,4%	0,17
OVOCYTES			
- TOTAUX	10,1 + 5,3	6,2 + 4,7	<0,0001
- MIS EN CULTURE	8,4 + 4,7	4,9 + 4,1	<0,0001
- MURS A J1	7,6 + 4,4	4,0 + 3,4	<0,0001

	CONTRÔLE avec TRANSFERT	ponction blanche	p	pas d'ovocyte en cultures	p
n	3257	14		25	
Age femme	34,3 + 4,6	37,9 + 3,6	<0,0048	33,6 + 5,7	0,3
FSH J3	6,8 + 2,1	6,9 + 2,3	0,88	7,8 + 2,5	<0,01
Agoniste long	67,7%	35,7%	<0,0001	48%	0,06
Agoniste court	11,2%	50%		24%	
Antagoniste	20,9%	14,3%		28%	
FSH / hMG total	2752 + 1700	5485 + 3023	<0,0001	3861 + 2781	<0,001
Durée stimulation	11,6 + 2,2	13,4 + 2,5	<0,003	12,9 2,9	0,0039
E2 J-2	1917 + 794	1395 822	<0,048	1473 + 674	<0,03
P J-1	4,9 + 3,7	4,1 + 3,1	0,54	3,1 + 2,7	<0,04
follic/ 17 J-2	5,9 + 2,8	2,6 + 0,7	<0,0004	4,8 + 2,5	0,11
Ovo totaux	10,1 + 5,3	0	<0,0001	5,9 + 6,9	<0,001
Ov fécondables	8,4 + 4,7	0	<0,0001	0	<0,001
Ovo murs J1	7,6 + 4,4	0	<0,0001	0	<0,001

	CONTRÔLE avec TRANSFERT	Echecs de fécondation en FIV	p	Echecs de fécondation en ICSI	P
n	3257	112		102	
Age femme	34,3 + 4,6	35,6 + 4,7	<0,004	34,5 + 5,1	0,72
FSH J3	6,8 + 2,1	7,1 7,1	0,14	7,3 + 1,9	<0,01
Agoniste long	67,7%	65,1%	0,28	62,7%	0,22
Agoniste court	11,2%	16%		16,6%	
Antagoniste	20,9%	18,9%		20,7%	
FSH / hMG total	2752 + 1700	3555 + 2177	<0,0001	3447 + 1820	<0,001
Durée stimulation	11,6 + 2,2	12,5 + 2,5	<0,0001	11,9 + 2,2	0,15
E2 J-2	1917 + 794	1507 701	<0,001	1643 + 801	<0,029
P J-1	4,9 + 3,7	3,4 + 2,2	<0,0003	3,8 + 2,7	<0,0074
folli>/ 17 J-2	5,9 + 2,8	4,6 + 2,6	<0,0003	4,8 + 2,8	<0,0009
Ovo totaux	10,1 + 5,3	5,9 + 4,1	<0,001	5,3 + 3,5	<0,0001
Ov fécondables	8,4 + 4,7	3,4 + 2,7	<0,0001	3,4 + 2,7	<0,0001
Ovo murs J1	7,6 + 4,4	2,7 + 2,4	<0,0001	2,7 + 2,4	<0,0001

	CONTRÔLE avec TRANSFERT	Echec de clivage	p	Fragmentation des embryons	p
n	3257	37		76	
Age femme	34,3 + 4,6	34,6 + 5,26	0,65	34,5 + 4,5	0,66
FSH J3	6,8 + 2,1	7,1 + 2,5	0,27	6,7 + 1,9	0,66
Agoniste long	67,7%	56,7%		59,2%	0,26
Agoniste court	11,2%	21,6%		15,7%	
Antagoniste	20,9%	21,6%	0,13	25%	
FSH / hMG total	2752 + 1700	3396 + 2089	0,02	3156 + 1948	0,04
Durée stimulation	11,6 + 2,2	11,7 + 2,0	0,76	12,2 + 2,3	0,016
E2 J-2	1917 + 794	1590 + 819	0,049	1732 + 1353	0,09
P J-1	4,9 + 3,7	4,3 + 3,0	0,4	4,3 + 2,7	0,23
folli>/ 17 J-2	5,9 + 2,8	5,0 + 2,1	0,09	6,0 3,3	0,85
Ovo totaux	10,1 + 5,3	6,2 + 3,9	0,01	8,1 + 4,7	0,001
Ov fécondables	8,4 + 4,7	5,0 + 3,2	0,001	6,9 + 4,5	0,005
Ovo murs J1	7,6 + 4,4	3,9 + 2,6	0,001	5,7 + 3,8	0,001

La cause féminine la plus fréquente de non transfert involontaire est de loin l'insuffisance ovarienne, quel que soit le stade de l'échec

Par rapport aux femmes transférées :

- Age plus élevé
- FSH à J3 plus élevé
- Réponse ovarienne insuffisante à la stimulation plus fréquente
- Malgré l'utilisation plus fréquente d'un protocole agoniste flare up

*Fertility and ageing ESHRE Capri Workshop Group
Hum Reprod Update 2005, 11, 261–276*

Causes féminines rares d'absence de transfert involontaire

Dans les infertilités idiopathiques, environ 5% d'échecs de fécondation en FIV classique, pouvant être dus à :

- **une absence de pénétration dans la zone pellucide**
- **un trouble intrinsèque de la maturation ovocytaire**
- **un défaut d'activation ovocytaire**
- **un défaut de formation des pronuclei**

Rôle d'un défaut de maturation des ovocytes

Cas d'infertilités primaires inexpliquées avec échec de FIV par absence de maturation ovocytaire – blocage en métaphase I

- **Défaut fonctionnel du fuseau méiotique ?**
- **Echec de la maturation in vitro : don d'ovocytes**

Bergère M, Hum Reprod 2001, 16, 2136-2138

Neal NS, Fertil Steril 2002, 77, 844 –845

Levrin D, Hum Reprod 2002, 17, 1604-1609

Cas familial rapporté (chez deux sœurs)

Schmiady H, Hum Reprod 2002, 17, 2556-2559

Absence de blocage de la polyspermie par anomalie des granules corticaux

- **Cas rapportés d'infertilité inexpliquée avec :**
 - en FIV classique obtention de zygotes tri- ou polyploïdes (≥ 3 PN)
 - en ICSI Fécondation normale et grossesse

Mandelbaum J, Contr Fert Sex 1997, 25, 607-610
- **Cas rapporté d'une infertilité inexpliquée avec uniquement des ovocytes multipronucléés en FIV classique et grossesse obtenue en ICSI**

Van der Westerlaken Fert Steril 2003, 80, 639–640

Conclusion

Nos résultats montrent que les absences de transferts involontaires, quel que soit le stade de l'échec résultent :

- **soit de facteurs féminins, essentiellement d'une insuffisance ovarienne débutante**
- **soit de facteurs masculins plutôt associés à :**
 - des échecs de fécondation en FIV classique au cours des premières tentatives
 - des absences de développement embryonnaire tardif

FIV SANS TRANSFERT EMBRYONNAIRE

Mécanismes féminins / Solutions proposées

Echec de la ponction ovocytaire	- Réponse ovarienne insuffisante ++ - Déclenchement par hCG non / mal fait - Ovaires haut situés, obésité	Changement de stimulation Précautions techniques Don d'ovocytes
Echec de Fécondation en FIV classique	- Dysmorphies ovocytaires - Anomalie de maturation ovocytaire - Anomalies de la ZP / granules corticaux - Cause masculine	GH ? MIV / ICSI – don d'ovo ICSI de bon pronostic ICSI de bon pronostic
Echec de Fécondation en ICSI	- Causes ovocytaires intrinsèques ? - Cause masculine ?	Don d'ovocytes ? Don de sperme ?
Echec Clivage / Fragmentation embryonnaire précoce	- Immaturité cytoplasmique - Anomalie métabolique / mitochondriale - Aneuploïdie	Transfert de cytoplasme ? Don d'ovocyte
Développement en blastocyste	- Facteurs masculins ++ (beaux embryons) - Cause ovarienne (embryons médiocres)	IAD Don d'embryons