Analyse des commentaires de l'ESHRE sur les « adds on », ajouts techniques, censés améliorer les techniques de procréation médicalement assistée

Mai 2024

Yves MÉNÉZO

Patrice CLÉMENT

https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Addons (https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Addons)
Human Reproduction, 2023, 38(11), 2062–2104
https://doi.org/10.1093/humrep/dead184 (https://doi.org/10.1093/humrep/dead184)
Advance Access Publication Date: September 25, 2023

IL faut tout d'abord noter, et nous le mentionnerons, que certaines techniques sont payantes et d'autres gratuites selon les pays. Il est reconnu que certaines de ces pratiques largement utilisées, ayant un cout important pour les patients ou, pour la société, se révèlent aux mieux inutiles, voire assez fréquemment contre productives et pénalisantes pour les patientes.

1* LES RECOMMANDATIONS AVEC LESQUELLES ON PEUT ÊTRE D'ACCORD

1-1 PGT-A/ PGS : Test de la ploidie embryonnaire (Qualité chromozomique embryonnaire (Preimplantation genetic testing for aneuploidy)

À ce niveau, on peut être d'accord avec les recommandations ESHRE : cette technique, biopsie embryonnaire préimplantatoire (stades précoces et blastocyste) et contrôle par biologie moléculaire, n'apporte aucun progrès et n'augmente pas les succès, voire les diminuent Trauma cellulaire.

*La technique est très opérateur dépendant.

*L'embryon « récupère » un caryotype normal. Les embryons testés anormaux mais retransférés donnent des enfants viables. Encore plus étonnant, les embryons observés à 1 Pronucleus, donnent des enfants après transfert.

Lim A & Lee C Embryos Arising from Apronuclear (0PN) and Unipronuclear (1PN) Have Similar Euploidy Rates with Those from 2PN and Should be Considered for Transfer. Fertility & Reproduction 2019: 1: 73-77

Gleicher N, Barad DH, Patrizio P & Orvieto R. We have reached a dead end for preimplantation genetic testing for aneuploidy.Hum Reprod. 2022:deac052.

*1-2 Test de réceptivité endométriale (ERA (Endometrial Receptivity Array)**

Les conclusions (terribles) sont les mêmes que pour le PGT-A. Cette technique, coûteuse pour les patients, n'apportent rien ; catastrophique, elle diminue plutôt les succès en termes de grossesse.

Cozzolino M, Diáz-Gimeno P, Pellicer A, Garrido N. Use of the endometrial receptivity array to guide personalized embryo transfer after a failed transfer attempt was associated with a lower cumulative and per transfer live birth rate during donor and autologous cycles. Fertil Steril. 2022 ;118(4):724-736.

1-3 Tests et traitements immunologiques : (Reproductive immunology tests and treatments, including NK cells, killer-cell immunoglobulin-like receptor (KIR), and HLA)

Ces techniques sont basées sur le fait que le fœtus est « rejeté » et qu'il faut immuno-moduler l'endomètre. Le concept de départ est controversé. La littérature ne décrit pas d'amélioration liée à ces techniques (Intralipid, IVIG, rh-LIF, PBMCs, anti-TNF, infusion/injection de plaquettes). Il existe des effets secondaires potentiels, comme affirmé dans le document ESHRE.

1-4 Eclosion assistée : (Assisted Hatching)

Au mieux cette technique est sans effet positif. Au pire, comme elle est très opérateur dépendante, elle peut diminuer les chances de succès.

1-5 Activation ovocytaire in vitro : Artificial oocyte activation

L'absence d'activation de l'ovocyte peut être soit liée à l'ovocyte soit liée au spermatozoïde. Pour ce dernier, il existe 2 causes majeures : immaturité du spermatozoïde et/ou carence en protéine activatrice. Nous reviendrons plus loin sur le traitement du spermatozoïde.

Pour Brian Dale, découvreur de l'activation ovocytaire, l'activation avec le Calcium ionophore doit être très contrôlée et évaluée (en accord avec les recommandations EHRE) ; en aucun cas, elle doit être appliquée en routine.

Santella L, Dale B. Assisted yes, but where do we draw the line? Reprod Biomed Online. 20;31:476-8.

1-6 Analyse d'images en continu et autres systèmes de culture (Time-lapse imaging with or without embryo selection software)

Cette technique a donné lieu à de nombreux algorithmes « censés permettre une meilleure sélection des embryons ». De fait, il ne ressort rien de positif, mais plutôt un impact négatif pour les patients qui doivent

payer, dans de nombreux pays, un supplément d'honoraires. Par ailleurs, l'éclairage des embryons en continu n'est pas nécessairement sans conséquences négatives sur l'embryon : la lumière est source de stress oxydant néfaste pour la matière vivante (surtout compte tenu du faible volume de l'embryon !).

Helosvuori E & Homanen RWhen craft kicks back: Embryo culture as knowledge production in the context of the transnational fertility industry.. Soc Stud Sci. 2022 ;52(3):425-446.
Takenaka M, Horiuchi T, Yanagimachi R. Effects of light on development of mammalian zygotes Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(36):14289-93.

1-7 ICSI avec sélection du sperme à fort grossissement (Intracytoplasmic morphologic sperm injection)
Sans aucun intérêt. Entraine généralement un surcoût pour les patients sans amélioration des résultats.

1-8 Addition d'acide hyaluronique dans les milieux de transfert embryonnaire : (Additions to transfer media :hyaluronic acid)
Cette technique existe depuis un certain temps déjà : UTM (Medicult, puis Origio) puis EmbryoGlue (VitroLife) quelques années après. L'acide hyaluronique peut être considéré comme une molécule intéressante dans le « pontage » entre l'embryon et l'endomètre lors de l'implantation. Cette addition d'acide hyaluronique est, sans doute, un **facteur favorable** à l'implantation.

2* DÉSACCORD VIS-À-VIS DES CONCLUSIONS DES RECOMMANDATIONS

D'une façon globale il est évident que ces paragraphes soufrent, dans le document ESHRE, d'un manque de connaissances de la biochimie du développement embryonnaire et de l'implication de ses régulations notamment en ce qui concerne l'impact de la qualité de l'ADN du sperme.

2-1 Analyse de la fragmentation, de la décondensation de l'ADN et ou de l'impact du stress oxydant. (Sperm DNA damage testing/treatment and sperm oxidative stress measurement)
Deux points sont à préciser :

1. Il faut tout d'abord comprendre que le « DNA repair » de l'ovocyte répare les dégâts de l'ADN maternel et paternel au moment de la fécondation et immédiatement après. Tout dépassement de cette capacité entraînera soit l'apoptose et l'arrêt embryonnaire ou, plus grave, tolèrera une mutation ou une anomalie chromosomique.
   Les dégâts de l'ADN spermatique doivent être testés en cas d'échecs itératifs. La littérature scientifique est très claire à ce sujet.

2. Par contre l'analyse dans le plasma séminal des composés peroxydés (par fluorescence) n'apporte rien.

De même les traitements antioxydants pour améliorer le sperme ne peuvent pas être prescrits sans analyse préalable ! Ils doivent être abordés scientifiquement sachant l'importance de la relation entre stress oxydant et épigénétique, de l'oxydation de la guanine des télomères etc…
On ne peut en aucun suggérer le « one size fits all » : « traitement universel » !!!

Ménézo Y, Dale B, Cohen M.DNA damage and repair in human oocytes and embryos: a review.Zygote. 2010 ;18:357-65.

2-2 Sélection des spermatozoïdes par fixation à l'acide hyaluronique, et Micro-injection en acide hyaluronique (Sperm hyaluronic acid binding assay and physiological ICSI)
Les réticences de l'ESHRE sont très surprenantes. Le concept n'est pas nouveau. Cette technique est simplement le reflet des mécanismes observés in vivo. Les spermatozoïdes immatures ou de faible qualité ne se fixe pas à l'acide hyaluronique, qui, rappelons-le, est un composant essentiel apporté par les cellules du cumulus, qui entourent l'ovocyte. La sélection à l'acide hyaluronique est un très bon outil.
Plus étonnant encore est la réticence vis-à-vis de la Micro-injection en **acide hyaluronique, le composé physiologique naturel,** alors que le **PVP est un composé chimique non biodégradable !!!!**

Prinosilova P, Kruger T, Sati L, Ozkavukcu S, Vigue L, Kovanci E, Huszar G.Selectivity of hyaluronic acid binding for spermatozoa with normal Tygerberg strict morphology. Reprod Biomed Online. 2009 ; :177-83
Huszar G, Ozkavukcu S, Jakab A, Celik-Ozenci C, Sati GL, Cayli S Hyaluronic acid binding ability of human sperm reflects cellular maturity and fertilizing potential: selection of sperm for intracytoplasmic sperm injection. Curr Opin Obstet Gynecol. 2006;18:260-7
Parmegiani L, Cognigni GE, Bernardi S, Troilo E, Ciampaglia W, Filicori M. "Physiologic ICSI": hyaluronic acid (HA) favors selection of spermatozoa without DNA fragmentation and with normal nucleus, resulting in improvement of embryo quality.Fertil Steril. 2010;93:598-604

3* POSITION NEUTRE

3-1 Congélation des ovocytes et des embryons avant ou post processus de FIV (Freeze all)
Cet aspect a donné lieu a deux excellentes mises au point dans Gyneco Online par Lodovico Parmegiani et Maria Elena Vento. Ce que l'on peut en retenir est que la technique a bouleversé les processus d'AMP, avec des résultats excellents. Les craintes sur l'impact du marquage épigénétique est faible ou nul. Par contre l'aspect « social freezing », congélation pour convenance (carrière ou absence de conjoint) mettra en évidence tous les problèmes liés à l'âge (Obstétricaux notamment).

3-2 *In vitro maturation (IVM)*
Les résultats obtenus, notamment avec addition d'hormone de croissance (GH) donne de bons résultats. Elle peut cependant être réservées à des cas compliqués où la stimulation donne des résultats décevants. Globalement il est clair que certains aspects des recommandations marquent une faible approche/analyse des aspects biochimiques et physiologiques. Ceci est surtout vrai pour les spermatozoïdes.

THÈMES

- Bioéthique (/rubrique/Bioethique)
- Cancérologie (/rubrique/cancerologie)
- COVID-19 (/rubrique/covid)
- Échographie foetale (/%C3%A9chographie-foetale)
- Endocrinologie (/rubrique/endocrinologie)
- Fertilité (/rubrique/fertilite)
- Gynécologie (/rubrique/gynecologie)
- Imagerie (/rubrique/imagerie)
- Juridique (/rubrique/juridique)
- Ménopause (/rubrique/menopause)
- Pédiatrie (/rubrique/pediatrie)
- Obstétrique (/rubrique/obstetrique)
- PSY (/rubrique/psy)
- Sage-femme (/rubrique/sage-femme)
- Sénologie (/rubrique/senologie)

▪ Sexologie (/rubrique/sexologie)

Droit et santé

- Responsabilité sage-femme (non) (/node/3340)
- Informer les patient(e)s, encadrement juridique (/node/3310)
- Les « témoignages anonymisés » autorisés comme moyens de preuve - (arrêt Cour de cassation, soc. 19 mars 2025, n° 23-19.154) (/node/3289)

Tous les articles juridiques → (/rubrique/juridique)

Mise au point

- La mammographie, un allié inattendu dans la prévention cardiovasculaire féminine (/node/3328)
- Cancer du sein après une irradiation pour une maladie de Hodgkin : quelle surveillance ? (/node/3288)
- Addition d'acide folique non contrôlée dans les aliments et en compléments alimentaires, les effets secondaires : pas vraiment rassurant, Un changement de stratégie est nécessaire !! (/node/3266)

Toutes les mises au point → (/rubrique/mise-au-point)

Cas cliniques

- Le parcours de soin échographique : du dépistage a l'échographie de référence (/node/3246)
- Cas n° 88 - Gynécologie - Ovaires : quel O-RADS pour cette tumeur ? (/node/3176)
- Lésion glandulaire perfide (/node/3074)

Tous les cas cliniques → (/rubrique/cas)

Vidéos

- Vaporisation laser CIN1 (/node/2853)
- Conisation sous anesthésie générale (/node/2855)
- Conisation sous anesthésie locale (dans les culs-de-sac vaginaux) (/node/2852)

Toutes les vidéos → (/tv)

BMPT Multimedia
107 boulevard Bineau
92200 Neuilly-sur-Seine
info@gyneco-online.com (mailto:info@gyneco-online.com)

Mentions légales (/mentions-legales)
Déclarations conflit d’intérêt (/declarations-de-conflit-d-interet)