



Theramexcellence^{2^{ème}} édition

Vendredi 9 décembre 2022

Président d'honneur :
Samir Hamamah (Montpellier)

COMPTE RENDU SCIENTIFIQUE

RÉALISÉ PAR ALEXANDRA IZQUIERDO





SOMMAIRE

1. En cas d'infertilité avec des paramètres spermatiques normaux, y-a-t-il un intérêt à l'évaluation de la fragmentation d'ADN ?.....p.4
2. Imagerie diagnostique vs tests innovants dans l'endométriose.....p.6
3. Le taux de succès en AMP est-il centre dépendant ?p.8
4. Santé des enfants nés de l'AMP.....p.10
5. Bibliographie.....p.12

1.

En cas d'infertilité avec des paramètres spermatiques normaux, y-a-t-il un intérêt à l'évaluation de la fragmentation d'ADN ?



STÉPHANIE HUBERLANT

MODÉRATRICE

Nîmes



FLORENCE BOITRELLE

INTERVENANTE

Poissy



RACHEL LEVY

INTERVENANTE

Paris



On parle d'infertilité du couple en cas d'absence de grossesse malgré des rapports sexuels non protégés pendant une période d'au moins 12 mois (OMS). Aujourd'hui, 10 à 15% des couples sont affectés par l'infertilité et pour la moitié des cas, on peut trouver une origine masculine. Cette fréquence est cependant variable selon les pays, de moins de 40% pour les pays d'Europe de l'Est jusqu'à 60-70% dans les pays du Moyen Orient (Agarwal et al., 2019).

Le bilan des couples infertiles devrait démarrer après 1 an de rapports non protégés, mais ce temps devrait se réduire à 6 mois si la femme à plus de 35 ans. On utilise donc le spermogramme comme technique de dépistage et un bon interrogatoire permettra de déterminer l'origine des possibles anomalies (hormonales, génétiques, varicocèle, style de vie, maladies concomitantes...). Lorsqu'aucune cause n'est trouvée, on parle d'infertilité masculine «idiopathique» (Agarwal et al., 2019).

Cependant, pour 50% des cas de stérilité d'origine masculine on trouve un spermogramme normal et d'autres techniques diagnostiques pourraient être proposées.

La fragmentation est une altération de l'ADN qui peut être présente sur un ou aux deux brins de l'ADN des spermatozoïdes (Esteves et al., 2021; Gosalvez et al., 2014). L'impact de la fragmentation de l'ADN spermatique sur la fertilité est en relation avec son extension, le type de fragmentation (un ou deux brins), l'endroit de la lésion de l'ADN et la capacité de réparation des ovocytes. Cette dernière a lieu avant la syngamie et peut être dépassée si la qualité des ovocytes n'est pas optimale, comme pour les femmes d'un âge avancé (Champroux et al., 2016).

Les mécanismes qui peuvent mener à cette situation sont le défaut de condensation, qui entraîne un manque d'histones nécessaires pour la compaction de l'ADN ; le stress oxydatif et l'altération de l'apoptose pendant la formation et maturation spermatique dans les testicules et l'épididyme. Il y a de nombreuses causes qui déclenchent ces mécanismes comme l'âge, la varicocèle, l'obésité, les maladies systémiques, le style de vie, la consommation de toxiques (alcool et tabac), les perturbateurs endocriniens et les radiations (Agarwal et al., 2019).

Lorsqu'on parle de pollution, on peut associer une numération et une mobilité plus basses au spermogramme ainsi qu'une fragmentation de l'ADN élevée et une morphologie altérée (Kleshchev et al., 2021). L'exposition aux pesticides, en particulier aux pyrèthroïdes, semble corrélée à une fragmentation de l'ADN spermatique accrue et à une aneuploïdie chromosomique (Giulioni et al., 2022). L'obésité est un facteur de risque pour une diminution du nombre de spermatozoïdes, avec une relation dose-effet pour les IMC élevés et certains auteurs ont montré que l'obésité induite du rat pendant 16 semaines peut mener à l'apoptose des cellules germinales testiculaires (Dupont et al., 2013; Jia et al., 2018). Enfin, le tabac et surtout l'alcool peuvent aussi abimer la qualité spermatique avec une détérioration de la maturation des spermatozoïdes et l'altération de l'intégrité de l'ADN spermatique deux

fois plus importants (Amor et al., 2022).

Pour la conception naturelle, des études nordiques ont montré qu'un niveau de fragmentation de l'ADN au-delà de 40% pouvait avoir un impact sur la fécondabilité des couples (Spanò et al., 2000; Zini and Al-Hathal, 2011) mais ce niveau avait une capacité limitée pour prévoir l'issue de l'IIU et pour le choix de la technique d'AMP (Sugihara et al., 2020).

Il a également été démontré que la fragmentation de l'ADN a un impact sur la fertilisation, la formation de blastocystes (Setti et al., 2011), l'implantation, la grossesse clinique et le taux de naissance vivante en FIV (Henkel et al., 2022) mais certaines études ont montré que ces effets pourraient être diminués si on préconisait l'ICSI (Malić Voncina et al., 2021).

Des études sur les fausses couches à répétition ou sporadiques ont montré que les conjoints des femmes qui subissait des fausses couches, avait une fragmentation de l'ADN 2,5 fois plus élevée que ceux qui n'en subissait pas (ACS $33.32 \pm 0.57\%$ vs ACS $14.87 \pm 0.66\%$; $P < 0.001$, Average Comet Score: ACS) (Haddock et al., 2021) et ces résultats ont été obtenus aussi avec d'autres tests de fragmentation comme le TUNEL ou le SCD, n'ayant trouvé aucun effet significatif entre l'âge paternel et la mobilité spermatique (Tan et al., 2019). Dans le cadre d'un don d'ovocytes et avec des patientes jeunes (<30 ans), cet effet n'a pas été observé (Repalle et al., 2022).

Au regard de ces constatations, quelles interventions pourrait-on mener pour traiter la fragmentation spermatique ?

In vitro, il semblerait que la supplémentation avec curcuma des milieux de congélation du sperme, pourrait prévenir les altérations provoquées sur l'ADN pour cette congélation (Santonastaso et al., 2021). In vivo, le traitement avec FSH pendant 3 mois pourrait réduire de 20% le taux de fragmentation de l'ADN spermatique (M et al., 2022) ainsi que le traitement de la varicocèle pour les patients avec un DFI augmenté (Lewis, 2022; Lira Neto et al., 2021). Dans les cas d'une infection génitale, le traitement antibiotique peut conduire à une réduction significative du pourcentage de cellules à ADN fragmenté (Gallegos et al., 2008) et pour les patients avec un IMC élevé, l'activité physique et régime combinés avant la conception améliorent le bilan métabolique et hormonal, ce qui pourrait réduire le stress oxydant séminal, diminuant ainsi le taux de fragmentation de l'ADN spermatique (Faure et al., 2014; Hajizadeh Maleki et al., 2017). Il faut également prendre en compte qu'après la chirurgie bariatrique, la numération des spermatozoïdes peut diminuer alors que la fragmentation de l'ADN semble s'améliorer (Carette et al., 2019).

Le traitement par folates dans les cas d'infertilité d'origine masculine idiopathique n'a pas montré de différence sur les paramètres spermatiques standards mais on a observé une diminution de la fragmentation de l'ADN spermatique ($8.5\% \pm 4.5$ vs. $6.4\% \pm 4.6$, $p < 0.0001$) (Mathieu d'Argent et al., 2021). Enfin, la récente révision Cochrane de Showell

montre un effet positif de certains antioxydants seuls ou combinés sur des paramètres spermatiques de fragmentation, mais avec un niveau de preuve faible voire très faible (Smits et al., 2019) probablement dû aux polymorphismes individuels de chaque patient, ce qui détermine l'importance d'un coaching et un traitement personnalisé.

Pour le diagnostic, le manuel de l'OMS décrit la fragmentation d'ADN comme un test important dans des analyses spécialisées du sperme, qui peut se faire au travers de différentes méthodes (TUNEL, SCD, SCSA, COMET). Néanmoins, l'OMS n'a pas déterminé quel test était le meilleur, ni de seuils pour les résultats. Il convient donc à chaque laboratoire d'AMP de décider de la technique à utiliser et les limites de normalité qui seront utilisées en sachant qu'il existe

une bonne corrélation entre les différents tests et que la variabilité intra-patiente entre deux éjaculats est faible (Feijó and Esteves, 2014).

La technique TUNEL, sur une lame de spermatozoïdes ou en cytométrie de flux, est une technique robuste mais qui demande beaucoup d'appareillage et du temps et il faut que chaque laboratoire détermine ses propres seuils de normalité. Le SCSA a besoin d'un grand nombre de spermatozoïdes pour être fiable, ce qui n'est pas le cas justement dans les indications d'ICSI. Par contre, le SCD est simple et nécessite très peu d'appareillage et c'est pour cela qu'il est de plus en plus utilisé et présenté dans différentes publications (Evegeni et al., submitted). Finalement, la technique COMET, qui permet d'identifier les cassures de double brin d'ADN (Eric Huyghe et al., 2021) est une technique difficile à standardiser.

Les recommandations pour la pratique d'un test de fragmentation (Sc et al., 2020) demandent notamment de respecter un délai d'abstinence de 2 à 5 jours et une évaluation rapide après l'obtention de l'échantillon (30 minutes) et les indications incluent les patients atteints d'une varicocèle, d'une infertilité inexplicée et les couples avec des échecs de traitement récurrents. Mais la fragmentation de l'ADN ne nous permet pas de prédire le résultat reproductif du couple sinon plutôt l'orienter vers des stratégies d'amélioration du sperme (varicocèle, hygiène de vie...). **Dans le cadre d'une fragmentation de l'ADN élevée persistante, il faut préconiser l'ICSI et l'ICSI avec des spermatozoïdes de testicule si la première option ne fonctionne pas** (Esteves et al., 2021).

Aujourd'hui, la limite principale à l'utilisation de la technique est son coût. En France elle n'est pas cotée et elle n'est pas prise en charge par la Sécurité Sociale mais la demande a été faite à la HAS.

2.

Imagerie diagnostique vs tests innovants dans l'endométriose.



CHARLES CHAPRON

MODÉRATEUR

Paris



EMMANUELLE MATHIEU D'ARGENT

INTERVENANTE

paris



CORINNE BORDONNÉ

INTERVENANTE

Paris



L'endométriome est une pathologie chronique bénigne affectant entre 1,5 et 2,5 millions de femmes en France et 40% d'entre elles peuvent présenter une infertilité. Ces chiffres ont aussi un gros impact économique en termes de frais médicaux et de perte de productivité qui peut être estimé à 9,5 milliards d'euros par an en France.

Cette maladie touche des femmes de tout âge, de la naissance à la ménopause et malgré cela, il n'existe pas encore de consensus sur son diagnostic, car elle se présente avec des symptômes non spécifiques et avec un examen clinique assez variable, ce qui entraîne un délai de 5 à 10 ans pour compléter un diagnostic.

C'est également une maladie hétérogène comprenant 3 phénotypes : les lésions superficielles, les kystes et l'adénomyose ; inflammatoire, qui peut mener à une infertilité et provoquer des douleurs ; et systémique, qui implique un profil immunitaire spécifique chez les patientes pour lesquelles l'endomètre ectopique exprime des récepteurs qui le rendent résistant aux traitements.

Aujourd'hui, on remarque différents outils diagnostiques comme les techniques d'imagerie (notamment l'IRM et l'échographie) qui se révèlent moins fiables lorsqu'on parle de formes précoces et d'endométriome superficielle, et la coelioscopie exploratoire qui permet un diagnostic direct sur 25% des cas. Depuis 2017, des questionnaires en ligne permettant de faire une suspicion diagnostique à partir des symptômes expliqués par les patientes ont également été mis en place.

Le diagnostic initial doit être clinique, associé à l'imagerie et s'adapter à la temporalité de la maladie selon les besoins de la patiente, que ça soit pour des douleurs ou pour une infertilité (Chapron et al., 2019) mais la chirurgie n'a aujourd'hui plus de place dans le diagnostic.

Le rôle de l'imagerie pour diagnostiquer l'endométriome se base sur le polymorphisme de la maladie, qui peut expliquer que l'on peut retrouver des femmes asymptomatiques ou présentant des douleurs importantes selon le type d'endométriome (Sinaii et al., 2008). Il est aussi fréquent de trouver chez les patientes atteintes d'une endométriome, l'association d'autres maladies douloureuses chroniques, comme la fibromyalgie (Yoshii et al., 2021), ou d'autres maladies locales associées comme les varices pelviennes, les fibromes, les pathologies du rachis ... ce qui rend nécessaire un diagnostic global (Hudelist et al., 2012).

L'imagerie nous apporte deux techniques complémentaires. D'abord, l'échographie, notamment par voie vaginale, qui peut être « de débrouillage » mais qui, dans des mains expertes, peut être extrême-

ment précise. Ensuite, l'IRM, sur laquelle on peut ajouter le contraste, apporte une meilleure résolution et quand elle est réalisée par un professionnel expérimenté peut aussi déterminer les différents phénotypes.

En ce qui concerne le diagnostic d'endométriome au niveau de l'ovaire, d'après les différentes publications, il reste une sensibilité et une spécificité similaire entre l'échographie et l'IRM pour le diagnostic des endométriomes (Nisenblat et al., 2016).

Pour évaluer l'atteinte postérieure dans les cas d'endométriome profonde, l'échographie et l'IRM montrent une capacité similaire. Cependant, dans le cas où l'on trouve un épaississement au niveau des ligaments utérosacrés et du torus, l'IRM peut donner de faux positifs alors que l'échographie est plus spécifique (I. Thomassin-Naggara et al., 2018).

Pour l'atteinte latérale, par contre, l'IRM est plus performante et permet d'évaluer l'extension des lésions nerveuses au niveau sciatique et pudendale (Pham et al., 2010; Siquara de Sousa et al., 2015). Et finalement, pour l'endométriome superficielle, l'imagerie n'est pas très utile (Leonardi et al., 2020), même si dans certains cas l'IRM peut arriver à voir des lésions superficielles abdominales et thoraciques sans une grande spécificité (Fournel et al., 2018).

Lorsque les femmes présentent un désir d'enfant, c'est absolument nécessaire de faire le diagnostic différentiel entre un hydro ou un hématosalpinx, ce qui n'est pas toujours facile lorsqu'on trouve des lésions de grande taille ou des adhérences (Mv et al., 2020).

L'adénomyose, qui fait partie de la pathologie endométriosique, est parfois aussi compliqué à diagnostiquer surtout par son hétérogénéité. Normalement, nous utilisons les critères échographiques MUSA consensus pour le diagnostic mais en IRM il n'y a pas d'homogénéité et pas de consensus avec l'échographie (Van den Bosch et al., 2015).

L'imagerie a aussi un rôle essentiel pour la prise en charge chirurgicale, dans le diagnostic des lésions digestives (Berger et al., 2019; Hernández Gutiérrez et al., 2019; Noventa et al., 2019). L'échographie est précise pour la cartographie au niveau des marges dans la muqueuse de la partie basse du tractus digestif (anale, rectale...) et l'IRM est plus performante pour les atteintes plus hautes (caecale, grêle...) avec la possibilité de l'entéro-IRM pour un diagnostic complet des atteintes lointaines (Bazot et al., 2021; Nyangoh Timoh et al., 2018). L'échographie et l'IRM sont également valables pour l'évaluation des atteintes vésicales, mais pour les endométrioses urétérales pures, l'échographie n'est pas performante (Medeiros et al., 2015).

À l'adolescence, le diagnostic est plus compliqué car on est au début de la maladie et parfois les symptômes ne sont pas très précis. L'imagerie n'est pas très aidante car il y a parfois de nombreuses atteintes superficielles chez les adolescentes et qu'il n'est pas toujours possible d'avoir recours à la voie vaginale pour l'échographie, ce qui complique encore plus le diagnostic précoce (Millischer et al., 2022).

Plus récemment, on a développé grâce à l'intelligence artificielle et le séquençage de haut-débit un test salivaire, non invasif, fiable, précis et simple qui permet détecter des micro RNAs, le ZIWIG test. Les micro RNAs ont la fonctionnalité de contrôler l'expression génétique (Guo et al., 2022), sont très stables et on peut les trouver en fortes concentrations dans la salive, ce qui a permis d'établir une cartographie des voies de signalisation de l'endométriome, du phénotype d'endométriome et de l'évolution de la maladie.

Ce test, qui s'avère très fiable avec une sensibilité de 96,7%, et précis, avec une spécificité de 100%, pourrait être proposé pour remplacer la coelioscopie si l'imagerie ne donne pas de résultats concluants (Bendifallah et al., 2022) notamment chez les adolescentes et les femmes atteintes d'endométriome superficielle.

En conclusion, l'examen clinique, l'utilisation des techniques d'imagerie (IRM et échographie de façon complémentaire) et l'implémentation des tests salivaires dans les cas où il y a des doutes diagnostiques (avec la limitation de son coût d'environ 800 euros), pourraient nous permettre de faire un diagnostic précoce afin de pouvoir mettre en place un traitement médical précoce, ralentir l'aggravation des symptômes, optimiser la prise en charge de l'infertilité et limiter la détérioration de la qualité de vie des patientes.

3.

Le taux de succès en AMP est-il centre dépendant ?



OLIVIA GERVEREAU

MODÉRATRICE

Tours



CHARLOTTE SONIGO

INTERVENANTE

Clamart



ELODIE SCALICI

INTERVENANTE

Avignon



Lorsque l'on parle de taux de succès en AMP, il est extrêmement important de regarder ce taux en fonction des différents types de traitement mais aussi en fonction des indicateurs évalués car on peut parler des taux de grossesse, taux de naissance vivante mais aussi des taux cumulatifs, qui nous donneront des résultats différents en fonction des centres. Selon les résultats publiés, le taux de grossesse échographique serait de 22.5% en FIV classique en France, de 41% de naissance vivante par transfert d'embryon aux États-Unis et de 68.8% de taux de grossesse cumulée en Espagne. Pourtant, les indicateurs et leur définition restent fondamentaux pour pouvoir comparer les chances de réussite pour chaque centre.

Aujourd'hui on dispose de deux conférences de consensus pour la définition des indicateurs de succès, sur la partie clinique (ESHRE Clinic PI Working Group et al., 2021) et sur la partie laboratoire (ESHRE Special Interest Group of Embryology and Alpha Scientists in Reproductive Medicine. Electronic address: coticchio.biogenesi@grupposandonato.it, 2017).

Le meilleur indicateur clinique devrait se baser sur un critère objectif en AMP, comme le taux de naissance vivante. Pour ce dernier, on peut constater des différences entre les centres des différents pays mais il faut toujours tenir compte de l'individualité des couples, des différentes prises en charge cliniques et des paramètres de laboratoire.

Concernant l'individualité des couples, il existe des différences sur les facteurs de base qui vont déterminer les chances de naissance vivante en termes d'âge maternel, de poids, de style de vie et des facteurs environnementaux ou des régimes alimentaires. Il ne faut pas oublier non plus les diagnostics d'infertilité, la durée de l'infertilité et le nombre de tentatives d'AMP, car pour certains centres qui sont de première intention, les origines de l'infertilité peuvent être plus faciles à traiter que pour d'autres centres de deuxième intention vers lesquels les couples se dirigent après des échecs et qui auront forcément moins de chances de réussite.

L'âge maternel a un impact primordial sur les chances de réussite d'un traitement AMP (Devesa et al., 2018; La Marca, 2019). En parallèle, on a également décrit une diminution des taux de naissances vivantes après des traitements FIV-ICSI lorsque la femme est en surpoids et en obésité avec une possible relation dose-effet (Sermondade et al., 2019) mais aussi lorsque l'homme a un IMC augmenté (Mushtaq et al., 2018).

En ce qui concerne le style de vie, on constate une tendance à une diminution de la fertilité et l'augmentation des fausses couches en lien avec le tabac et l'alcool (Braga et al., 2012). Il y a aussi un impact négatif des perturbateurs dans l'environnement (pesticides, dioxines, phtalates, phénols...) qui pourraient expliquer la ménopause précoce chez des femmes qui ont été exposées à des niveaux élevés de ces perturbateurs (Grindler et al., 2015), alors que les régimes alimentaires riches en antioxydants semblent favorables pour la fertilité (Sallas-Huetos et al., 2017).

Tous ces facteurs peuvent déterminer la présence de différents bassins de population selon les conditions de vie et de santé ce qui, en plus des différents critères de sélection pour la FIV et des différentes indications de traitement et de techniques spécifiques des centres,

aura un impact fondamental sur les chances de réussite des traitements de PMA.

Dans les résultats publiés par l'ABM, on a pris en compte des facteurs de pondération dans les taux de succès des centres, tels que l'âge des patientes, le contexte viral, le nombre d'ovocytes recueillis et le rang de ponction pour établir une population de référence qui serait composée des femmes de moins de 40 ans, avec l'utilisation de leurs propres ovocytes avec sperme éjaculé en FIV ou ICSI sans DPI (ESHRE Clinic PI Working Group et al., 2021). Cependant, même en utilisant ces références, il existe encore de nombreux biais.

Parmi les facteurs cliniques qui peuvent affecter les taux de naissance vivante, les différents protocoles de stimulation ovarienne doivent être évalués et il a été constaté que l'individualisation de la dose de départ ne semble pas améliorer le taux de naissance ni diminuer le coût (Datta et al., 2021; van Tilborg et al., 2017). Il semblerait que le type de gonadotrophine, la dose de départ et le type de déclenchement n'ait pas non plus d'impact majeur sur le taux de naissance vivante. Si l'on regarde les autres paramètres cliniques tels que le timing de la ponction, le type d'anesthésie, la réalisation d'un rinçage, les seringues ou les pompes utilisées et d'autres paramètres de stratégie de prise en charge, de transfert et d'annulation, de gestes humains, on trouve peu d'évidence sur l'impact en termes de réussite des traitements car l'évaluation reste compliquée (Rolland et al., 2017).

D'un point de vue biologique, nous sommes conscients qu'il existe de nombreux paramètres dans les laboratoires permettant d'évaluer les résultats. Les données de l'ABM sont standardisées et représentent la moyenne nationale pour l'étude de différents variables ainsi que les résultats de chaque centre pour chaque variable, comme par exemple le taux d'accouchement par patiente ou par ponction. Selon la position du centre par rapport aux autres et à la moyenne générale, on déterminera la compétence de ses résultats et la nécessité de vérifier ses processus. Ces paramètres pourraient aussi définir s'il est cohérent et acceptable de maintenir certains centres dont les taux sont très inférieurs à la moyenne.

Les paramètres pouvant impacter les résultats des laboratoires sont liés aux aspects environnementaux, aux aspects techniques du laboratoire, aux aspects biologiques de culture de gamètes et embryons, aux aspects organisationnels et aux aspects humains.

En ce qui concerne les facteurs environnementaux, la pollution, l'hygrométrie, la qualité de l'air, la différence de pression entre les différentes salles, les volatils organiques et les protocoles de nettoyage selon les paramètres biologiques restent des facteurs d'impact important sur les taux de succès d'un laboratoire. Le contrôle de ces conditions à travers un carnet sanitaire annuel du pôle AMP, permet d'identifier les modifications de ces conditions afin de les corriger dans les meilleurs délais pour éviter un impact sur les résultats. Des études ont par ailleurs montré un lien entre l'exposition à l'ozone et à la chaudière à biomasse et les taux de grossesse clinique (Tartaglia et al., 2022).

Le consensus du Caire a aussi permis d'établir 50 points sur les indicateurs de qualité à prendre en compte pour la construction et le

maintien des laboratoires d'AMP (Mortimer et al., 2018) car des études montrent qu'avec l'application de ces consignes, on constaterait une réduction des volatils, une amélioration de la qualité de l'air et des taux de formation de blastocystes, une augmentation du taux d'implantation et de grossesse clinique (Agarwal et al., 2017). À ce propos, les protocoles ISO permettent de fixer des paramètres homogènes afin d'assurer la compétence des laboratoires pour l'application des techniques d'AMP.

Dans le laboratoire aussi, l'équipement devient un point critique car selon les différents incubateurs, leur nombre par rapport au nombre de cycles, les moyens de vitrification et le matériel de micro-injection, les résultats cliniques peuvent être très variables. En amont, la formation du personnel reste aussi essentielle pour garantir l'excellence des centres. Des prérequis en formation, en plus de la formation continue, sont nécessaires pour le maintien de la compétence de l'équipe biologiste et médicale, dont la combinaison peut mener à des taux de réussite très variables entre les différentes équipes.

D'autre part, au sujet des conditions de culture dans le laboratoire, des études ont montré que les faibles concentrations d'oxygène permettent d'obtenir plus d'embryons de meilleure qualité, amenant ainsi à des taux cumulés de naissance vivante significativement plus importants (Van Montfoort et al., 2020). De plus, la combinaison de deux concentrations d'oxygène différentes au long de la culture peut mener également à un taux de blastulation et à un taux cumulé de naissances vivantes plus élevé (Brouillet et al., 2021). Enfin, la culture embryonnaire en time-lapse a aussi montré des délais plus courts pour obtenir une grossesse (Reignier et al., 2021).

Du point de vue opérationnel et organisationnel des centres, la coordination, la prise en charge personnalisée et coordonnée entre cliniciens et biologistes et l'organisation de l'activité ainsi que l'accueil humain et l'accompagnement peuvent contribuer à l'amélioration des résultats globaux d'un centre. Toutefois, tous ces paramètres ne sont pas équivalents dans les différentes régions de France ce qui conduira à des prises en charge très différentes pour les patients selon leur application.

En conclusion, nous pouvons dire que les taux de réussite sont centre-dépendants mais il faut avoir à l'esprit que les indicateurs comme le taux de naissance vivante sont très tardifs et ne permettent pas d'agir rapidement afin de faire des modifications ponctuelles. De plus, la définition de naissance vivante peut être variable selon si elle est déterminée par cycle, par transfert ou par patiente. C'est pour cela qu'il faut donc avoir des indicateurs à court terme afin d'améliorer sa pratique clinique ainsi que d'autres paramètres aussi importants pour l'évaluation de la qualité, tels que le délai pour obtenir la naissance vivante, l'abandon des couples et les risques des traitements (ESHRE Clinic PI Working Group et al., 2021; ESHRE Special Interest Group of Embryology and Alpha Scientists in Reproductive Medicine. Electronic address: coticchio.biogenesi@grupposandonato.it, 2017)

4.

Santé des enfants nés de l'AMP



PIERRE EMMANUEL BOUET

MODÉRATEUR

Angers



CAROLINE ROELENS

INTERVENANTE

Bruxelles



FREDERIC LAMAZOU

INTERVENANT

Paris



Depuis la première grossesse obtenue de façon artificielle il y a maintenant plus de 40 ans, de nouvelles possibilités changeant les théories de l'évolution se sont ouvertes à nous et notamment la question du fait que toutes les espèces sur Terre sont exposées à l'infertilité. Nous pouvons alors nous demander si les traitements de PMA seraient en train de créer une deuxième espèce humaine.

Aujourd'hui, en Europe, entre 1 et 6% des enfants nés sont issus d'un traitement AMP. Au niveau mondial, on estime que cela concerne 7 à 8 millions personnes. Pourtant, nous ne connaissons pas encore les effets de l'infertilité, des milieux de culture et des techniques de cryopréservation sur la santé future des enfants issus de ces traitements (European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) et al., 2021).

Pour tenter d'en savoir plus, un groupe scandinave a étudié différents facteurs pouvant impacter négativement la santé des enfants, dont l'âge, l'environnement, la génétique, les maladies, etc. Les résultats n'ont cependant pas permis de déterminer si c'est l'infertilité qui provoque ces maladies ou l'inverse. (Luke et al., 2021, 2017; Wei et al., 2023).

Lorsque l'on compare la population fertile, la population sous-fertile (atteinte d'une infertilité mais qui finalement n'a pas eu recours à un traitement d'AMP) et la population infertile, les résultats obstétricaux sont moins bons chez les couples ayant subi une FIV et pour les couples sous-fertiles. Par exemple, un traitement de don d'ovocytes chez un couple homosexuel féminin n'ayant pas forcément un diagnostic d'infertilité, peut entraîner plus de complications liées au traitement PMA (Luke et al., 2021).

Pour les risques de malformations néonatales, il existe un lien avec un facteur d'infertilité masculine pour lequel l'utilisation de l'ICSI est recommandée (Luke et al., 2021) et le facteur utérin présentant un plus haut risque d'accouchement prématuré et un faible poids du nouveau-né (Wei et al., 2023).

Si l'on regarde la culture embryonnaire, le changement de la tension d'oxygène (Wale and Gardner, 2016) et les différents milieux de culture, on s'aperçoit que cela peut impacter le nombre de cellules du blastocyste en laboratoire, ce qui aura des conséquences sur l'évolution de l'embryon et le poids du nouveau-né (Berntsen et al., 2019; Zandstra et al., 2018).

Par ailleurs, la stratégie du « freeze-all » est de plus en plus utilisée dans le monde. On constate en effet que le nombre de transferts frais chute alors que le nombre de transferts d'embryons congelés augmente (notamment dans des cas de DPI), et ces chiffres ne cessent de croître (De Geyter et al., 2020; European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) et al., 2021). Dans le groupe de transfert d'embryon congelé, on observe une altération de l'invasion trophoblastique et de la placentation pouvant donner lieu à des enfants plus grands (macrosomies) avec un placenta moins fonctionnel, ce qui expliquerait l'augmentation des taux de prééclampsie, d'abruption placentaire et d'hémorragie post partum (Choux et al., 2019; Wei et al., 2023). L'absence de corps jaune lorsque l'on prépare nos patientes pour un transfert d'embryons congelés, provoque une absence de progestérone mais aussi d'autres médiateurs comme la relaxine et le VEGF, qui permettent l'adaptation maternelle à la grossesse (rénale, hépatique, vasculaire...). Cette absence entraîne des anomalies de placentation qui sont liées à un taux de prééclampsie et d'hypertension gestationnelle plus élevé pour les traitements substitutifs (Moreno-Sepulveda et al., 2021; Roelens et al., 2022; von Versen-Höyneck et al., 2019).

En ce qui concerne le risque de cancer pédiatrique, les enfants nés après des transferts d'embryons congelés, ont un risque plus élevé de cancer en comparaison aux enfants nés après des transferts en frais ou des conceptions naturelles (Sargisian et al., 2022). Cependant, il faut être prudent avec ces résultats car les chiffres de cancer chez les enfants sont très limités. Par contre, au niveau des malformations, les études n'ont pas trouvé de différences entre les transferts en frais ou congelés (Belva et al., 2016).

Quant à la fertilité des enfants nés après des traitements de fertilité, il y a très peu d'études. Lorsque l'on regarde la fonction testiculaire chez les enfants issus des traitements ICSI, on constate plus d'ectopie testiculaire (Jensen et al., 2007) et des niveaux de testostérone de 23 à 27% inférieurs que les enfants conçus par FIV ou les conceptions spontanées (Rumbold et al., 2019). À partir de 8 ans, on ne voit plus de différence en ce qui concerne la testostérone, l'inhibine B et l'AMH entre l'ICSI et la conception spontanée (Belva et al., 2011) mais pour les jeunes hommes, à partir de 18 ans, on trouve une inhibine B diminuée et une FSH augmentée (Belva et al., 2016). Par ailleurs on a observé une

puberté beaucoup plus tardive en ICSI par rapport à une conception naturelle (Klemetti et al., 2022) mais aussi des cas de puberté précoce sans distinction pour les transferts d'embryons frais ou congelés.

Concernant les micro délétions du Chromosome Y, elles sont systématiquement transmises aux garçons (Silber and Repping, 2002) et à propos des paramètres spermatiques, certains auteurs n'ont pas constaté de différences (Arendt et al., 2022) mais sans faire une vraie distinction entre FIV et ICSI. Lorsque l'on regarde ces groupes différemment, on voit pourtant que les paramètres spermatiques sont plus altérés (concentration et taux de morphologie plus faibles) chez les hommes nés après les traitements d'ICSI (Jensen et al., 2007) sans pour autant avoir une corrélation directe avec le problème du père (Ramlau-Hansen et al., 2007).

Pour toutes ces anomalies, il n'y a pas de vraie cause établie. Il est difficile de savoir si elles sont liées à la technique de l'ICSI ou à une modification épigénétique, à des anomalies de la méthylation ou de la protéomique ou encore à des troubles pendant la grossesse, comme le retard de croissance par exemple (Belva et al., 2016).

Concernant la santé reproductive des femmes issues des traitements de PMA il y a encore moins d'évidence. Il semble y avoir une tendance à la puberté précoce chez les filles issues d'une PMA, surtout après une ICSI (Klemetti et al., 2022). De plus, il existe la possibilité de transmission des causes d'infertilité génétique à l'enfant (Yatsenko and Rajkovic, 2019). On peut également prévoir une prédisposition à l'endométriose (Koninckx et al., 2021), aux fibromes (Baranov et al., 2019; Commandeur et al., 2015), aux SOPK (pour l'exposition à des taux élevés d'AMH pendant la grossesse) (Mimouni et al., 2021), à l'hypogonadisme-hypogonadotrope (à partir des syndromes génétiques comme le Sd. Kallman), à l'insuffisance ovarienne précoce, sauf pour les cas où il y a une vraie IOP qui mènera à un don d'ovocytes (Qin et al., 2015) et aux infertilités idiopathiques.

En conclusion, il est impératif d'être conscient des conséquences des traitements de PMA sur la grossesse et la santé des futurs enfants, ce qui pourrait nous permettre de préconiser la restauration de la fertilité naturelle afin d'éviter nos interventions au maximum.

5.

Bibliographie

Agarwal, A., Parekh, N., Panner Selvam, M.K., Henkel, R., Shah, R., Homa, S.T., Ramasamy, R., Ko, E., Tremellen, K., Esteves, S., Majzoub, A., Alvarez, J.G., Gardner, D.K., Jayasena, C.N., Ramsay, J.W., Cho, C.-L., Saleh, R., Sakkas, D., Hotaling, J.M., Lundy, S.D., Vij, S., Marmar, J., Gosalvez, J., Sabanegh, E., Park, H.J., Zini, A., Kavoussi, P., Micic, S., Smith, R., Busetto, G.M., Bakırcıoğlu, M.E., Haidl, G., Balercia, G., Puchalt, N.G., Ben-Khalifa, M., Tadros, N., Kirkman-Browne, J., Moskovtsev, S., Huang, X., Borges, E., Franken, D., Bar-Chama, N., Morimoto, Y., Tomita, K., Srini, V.S., Ombelet, W., Baldi, E., Matorini, M., Yumura, Y., La Vignera, S., Kosgi, R., Martinez, M.P., Evenson, D.P., Zylbersztejn, D.S., Roque, M., Cocuzza, M., Vieira, M., Ben-Meir, A., Orvieto, R., Levitas, E., Wiser, A., Arafa, M., Malhotra, V., Parekattil, S.J., Elbardisi, H., Carvalho, L., Dada, R., Sifer, C., Talwar, P., Gudeloglu, A., Mahmoud, A.M.A., Terras, K., Yazbeck, C., Nebojsa, B., Durairajanayagam, D., Mounir, A., Kahn, L.G., Baskaran, S., Pai, R.D., Paoli, D., Leisegang, K., Moein, M.-R., Malik, S., Yaman, O., Samanta, L., Bayane, F., Jindal, S.K., Kendirci, M., Altay, B., Perovic, D., Harlev, A., 2019. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. *World J. Mens Health* 37, 296. <https://doi.org/10.5534/wjmh.190055>

Agarwal, N., Chattopadhyay, R., Ghosh, S., Bhounik, A., Goswami, S.K., Chakravarty, B., 2017. Volatile organic compounds and good laboratory practices in the in vitro fertilization laboratory: the important parameters for successful outcome in extended culture. *J. Assist. Reprod. Genet.* 34, 999–1006. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-0947-x>

Amor, H., Hammadeh, M.E., Mohd, I., Jankowski, P.M., 2022. Impact of heavy alcohol consumption and cigarette smoking on sperm DNA integrity. *Andrologia* 54, e14434. <https://doi.org/10.1111/and.14434>

Arendt, L.H., Gaml-Sørensen, A., Ernst, A., Brix, N., Toft, G., Tøttenborg, S.S., Hougaard, K.S., Bonde, J.P.E., Ramlau-Hansen, C.H., 2022. Semen quality and reproductive hormones in sons of subfertile couples: a cohort study. *Fertil. Steril.* 118, 671–678. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.06.035>

Baranov, V.S., Osinovskaya, N.S., Yarmolinskaya, M.I., 2019. Pathogenomics of Uterine Fibroids Development. *Int. J. Mol. Sci.* 20, 6151. <https://doi.org/10.3390/ijms20246151>

Bazot, M., Kermarrec, E., Bendifallah, S., Darai, E., 2021. MRI of intestinal endometriosis. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 71, 51–63. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.05.013>

Belva, F., Bonduelle, M., Roelants, M., Michielsen, D., Van Steirteghem, A., Verheyen, G., Tournaye, H., 2016. Semen quality of young adult ICSI offspring: the first results. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 31, 2811–2820. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew245>

Belva, F., Bonduelle, M., Schiettecatte, J., Tournaye, H., Painter, R.C., Devroey, P., De Schepper, J., 2011. Salivary testosterone concentrations in pubertal ICSI boys compared with spontaneously conceived boys. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 26, 438–441. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq345>

Bendifallah, S., Suisse, S., Puchar, A., Delbos, L., Poilblanc, M., Descamps, P., Golfier, F., Jornea, L., Bouteiller, D., Touboul, C., Dabi, Y., Darai, E., 2022. Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis. *J. Clin. Med.* 11, 612. <https://doi.org/10.3390/jcm11030612>

Berger, J.P., Rhemrev, J., Smeets, M., Henneman, O., English, J., Jansen, F.W., 2019. Limited Added Value of Magnetic Resonance Imaging After Dynamic Transvaginal Ultrasound for Preoperative Staging of Endometriosis in Daily Practice: A Prospective Cohort Study. *J. Ultrasound Med. Off. J. Am. Inst. Ultrasound Med.* 38, 989–996. <https://doi.org/10.1002/jum.14783>

Berntsen, S., Söderström-Anttila, V., Wennerholm, U.-B., Laiuori, H., Loft, A., Oldereid, N.B., Romundstad, L.B., Bergh, C., Pinborg, A., 2019. The health of children conceived by ART: “the chicken or the egg?” *Hum. Reprod. Update* 25, 137–158. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz001>

Braga, D.P. de A.F., Halpern, G., Figueira, R. de C.S., Setti, A.S., Iaconelli, A., Borges, E., 2012. Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertil. Steril.* 97, 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.10.011>

Brouillet, S., Baron, C., Barry, F., Andreeva, A., Haouzi, D., Gala, A., Ferrières-Hoa, A., Loup, V., Anahory, T., Ranisavljevic, N., Gaspari, L., Hamamah, S., 2021. Biphasic (5–2%) oxygen concentration strategy significantly improves the usable blastocyst and cumulative live birth rates in in vitro fertilization. *Sci. Rep.* 11, 22461. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01782-6>

Carette, C., Levy, R., Eustache, F., Baron, G., Coupaye, M., Msika, S., Barrat, C., Cohen, R., Catheline, J.-M., Brugnion, F., Slim, K., Barsamian, C., Chevallier, J.-M., Bretault, M., Bouillot, J.-L., Antignac, J.-P., Rives-

Lange, C., Ravaut, P., Czernichow, S., 2019. Changes in total sperm count after gastric bypass and sleeve gastrectomy: the BARIASPERM prospective study. *Surg. Obes. Relat. Dis. Off. J. Am. Soc. Bariatry. Surg.* 15, 1271–1279. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.04.019>

Champroux, A., Torres-Carreira, J., Gharagozloo, P., Drevet, J.R., Kocer, A., 2016. Mammalian sperm nuclear organization: resiliencies and vulnerabilities. *Basic Clin. Androl.* 26, 17. <https://doi.org/10.1186/s12610-016-0044-5>

Chapron, C., Marcellin, L., Borghese, B., Santulli, P., 2019. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 15, 666–682. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0245-z>

Choux, C., Ginod, P., Barberet, J., Rousseau, T., Bruno, C., Sagot, P., Astruc, K., Fauque, P., 2019. Placental volume and other first-trimester outcomes: are there differences between fresh embryo transfer, frozen-thawed embryo transfer and natural conception? *Reprod. Biomed. Online* 38, 538–548. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.12.023>

Commandeur, A.E., Styer, A.K., Teixeira, J.M., 2015. Epidemiological and genetic clues for molecular mechanisms involved in uterine leiomyoma development and growth. *Hum. Reprod. Update* 21, 593–615. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv030>

Datta, A.K., Maheshwari, A., Felix, N., Campbell, S., Nargund, G., 2021. Mild versus conventional ovarian stimulation for IVF in poor, normal and hyper-responders: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 27, 229–253. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa035>

De Geyter, C., Calhaz-Jorge, C., Kupka, M.S., Wyns, C., Mocanu, E., Motrenko, T., Scaravelli, G., Smeenk, J., Vidakovic, S., Goossens, V., European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2020. ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE. *Hum. Reprod. Open* 2020, hoz038. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoz038>

Devesa, M., Tur, R., Rodríguez, I., Coroleu, B., Martínez, F., Polyzos, N.P., 2018. Cumulative live birth rates and number of oocytes retrieved in women of advanced age. A single centre analysis including 4500 women ≥38 years old. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 33, 2010–2017. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey295>

Dupont, C., Faure, C., Sermondade, N., Boubaya, M., Eustache, F., Clément, P., Briot, P., Berthaut, I., Levy, V., Cedrin-Durnerin, I., Benzacken, B., Chavatte-Palmer, P., Levy, R., 2013. Obesity leads to higher risk of sperm DNA damage in infertile patients. *Asian J. Androl.* 15, 622–625. <https://doi.org/10.1038/aja.2013.65>



Eric Huyghe, Florence Boitrelle, Charlotte Methorst, Roger Mieu-set, Pierre F. Ray, William Akakpo, Isabelle Koscinski, Céline Chalas, Nathalie Rives, Ingrid Plotton, Geoffroy Robin, Rabi El Osta, Sylviane Hennebicq, Florence Eustache, François Marcelli, Hervé Lejeune, n.d. RECOMMANDATIONS DE L'AFU ET DE LA SALF CONCERNANT L'ÉVALUATION DE L'HOMME INFERTILE. *Prog Urol* 2021 3 31 131-144.

ESHRE Clinic PI Working Group, Vlaisavljevic, V., Apter, S., Capalbo, A., D'Angelo, A., Gianaroli, L., Griesinger, G., Kolibianakis, E.M., Lainas, G., Mardesic, T., Motrenko, T., Pelkonen, S., Romualdi, D., Vermeulen, N., Tilleman, K., 2021. The Maribor consensus: report of an expert meeting on the development of performance indicators for clinical practice in ART. *Hum. Reprod. Open* 2021, hoab022. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoab022>

ESHRE Special Interest Group of Embryology and Alpha Scientists in Reproductive Medicine. Electronic address: coticchio.biogenesi@grupposandonato.it, 2017. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators. *Reprod. Biomed. Online* 35, 494-510. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.015>

Esteves, S.C., Zini, A., Coward, R.M., Evenson, D.P., Gosálvez, J., Lewis, S.E.M., Sharma, R., Humaidan, P., 2021. Sperm DNA fragmentation testing: Summary evidence and clinical practice recommendations. *Andrologia* 53. <https://doi.org/10.1111/and.13874>

European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Wyns, C., De Geyter, C., Calhaz-Jorge, C., Kupka, M.S., Motrenko, T., Smeenk, J., Bergh, C., Tandler-Schneider, A., Rugescu, I.A., Vidakovic, S., Goossens, V., 2021. ART in Europe, 2017: results generated from European registries by ESHRE. *Hum. Reprod. Open* 2021, hoab026. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoab026>

Faure, C., Dupont, C., Baraibar, M.A., Ladouce, R., Cedrin-Durnerin, I., Wolf, J.P., Lévy, R., 2014. In subfertile couple, abdominal fat loss in men is associated with improvement of sperm quality and pregnancy: a case-series. *PLoS One* 9, e86300. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086300>

Feijó, C.M., Esteves, S.C., 2014. Diagnostic accuracy of sperm chromatin dispersion test to evaluate sperm deoxyribonucleic acid damage in men with unexplained infertility. *Fertil. Steril.* 101, 58-63.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.002>

Fournel, L., Bobbio, A., Robin, E., Canny-Hamelin, E., Alifano, M., Regnard, J.-F., 2018. Clinical presentation and treatment of catameinal pneumothorax and endometriosis-related pneumothorax. *Expert Rev. Respir. Med.* 12, 1031-1036. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1551133>

Gallegos, G., Ramos, B., Santiso, R., Goyanes, V., Gosálvez, J., Fernán-

dez, J.L., 2008. Sperm DNA fragmentation in infertile men with genitourinary infection by Chlamydia trachomatis and Mycoplasma. *Fertil. Steril.* 90, 328-334. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.06.035>

Giulioni, C., Maurizi, V., Castellani, D., Scarcella, S., Skrami, E., Balercia, G., Galosi, A.B., 2022. The environmental and occupational influence of pesticides on male fertility: A systematic review of human studies. *Andrology* 10, 1250-1271. <https://doi.org/10.1111/andr.13228>

Gosálvez, J., Rodríguez-Predreira, M., Mosquera, A., López-Fernández, C., Esteves, S.C., Agarwal, A., Fernández, J.L., 2014. Characterisation of a subpopulation of sperm with massive nuclear damage, as recognised with the sperm chromatin dispersion test. *Andrologia* 46, 602-609. <https://doi.org/10.1111/and.12118>

Grindler, N.M., Allsworth, J.E., Macones, G.A., Kannan, K., Roehl, K.A., Cooper, A.R., 2015. Persistent organic pollutants and early menopause in U.S. women. *PLoS One* 10, e0116057. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116057>

Guo, J., Zeng, H., Li, T., Liang, X., Peng, J., 2022. mRNA, lncRNA and Circular RNA Expression Profiles in Granulosa Cells of Infertile Women with Ovarian Endometriosis. *Reprod. Sci. Thousand Oaks Calif* 29, 2937-2946. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-00966-3>

Haddock, L., Gordon, S., Lewis, S.E.M., Larsen, P., Shehata, A., Shehata, H., 2021. Sperm DNA fragmentation is a novel biomarker for early pregnancy loss. *Reprod. Biomed. Online* 42, 175-184. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.09.016>

Hajizadeh Maleki, B., Tartibian, B., Chehraz, M., 2017. The effects of three different exercise modalities on markers of male reproduction in healthy subjects: a randomized controlled trial. *Reprod. Camb. Engl.* 153, 157-174. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0318>

Henkel, R., Morris, A., Vogiatzi, P., Saleh, R., Sallam, H., Boitrelle, F., Garrido, N., Arafa, M., Gül, M., Rambhatla, A., Maldonado Rosas, I., Agarwal, A., Leisegang, K., Siebert, T.I., 2022. Predictive value of seminal oxidation-reduction potential analysis for reproductive outcomes of ICSI. *Reprod. Biomed. Online* 45, 1007-1020. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.05.010>

Hernández Gutiérrez, A., Spagnolo, E., Hidalgo, P., López, A., Zapardiel, I., Rodríguez, R., 2019. Magnetic resonance imaging versus transvaginal ultrasound for complete survey of the pelvic compartments among patients with deep infiltrating endometriosis. *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.* 146, 380-385. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12894>

Hudelist, G., Fritzer, N., Thomas, A., Niehues, C., Oppelt, P., Haas, D., Tammaa, A., Salzer, H., 2012. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum.*

Reprod. 27, 3412-3416. <https://doi.org/10.1093/humrep/des316>

Isabelle Thomassin-Naggara, Sofiane Bendifallah, Pascal Rousset, Marc Bazot, Marcos Ballester, Emile Daraï., 2018. [Diagnostic performance of MR imaging, coloscan and MRI/CT enterography for the diagnosis of pelvic endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* 46. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.02.023>

Jensen, T.K., Jørgensen, N., Asklund, C., Carlsen, E., Holm, M., Skakkebaek, N.E., 2007. Fertility treatment and reproductive health of male offspring: a study of 1,925 young men from the general population. *Am. J. Epidemiol.* 165, 583-590. <https://doi.org/10.1093/aje/kwk035>

Jia, Y.-F., Feng, Q., Ge, Z.-Y., Guo, Y., Zhou, F., Zhang, K.-S., Wang, X.-W., Lu, W.-H., Liang, X.-W., Gu, Y.-Q., 2018. Obesity impairs male fertility through long-term effects on spermatogenesis. *BMC Urol.* 18, 42. <https://doi.org/10.1186/s12894-018-0360-5>

Klemetti, R., Perry, B., Henningsen, A.K.A., Spangmose, A.L., Pinborg, A., Opdahl, S., Romundstad, L.B., Bergh, C., Wennerholm, U.B., Tiitinen, A., Gissler, M., 2022. Puberty disorders among ART-conceived singletons: a Nordic register study from the CoNARTaS group. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 37, 2402-2411. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac192>

Kleshchev, M., Osadchuk, A., Osadchuk, L., 2021. Impaired semen quality, an increase of sperm morphological defects and DNA fragmentation associated with environmental pollution in urban population of young men from Western Siberia, Russia. *PLoS One* 16, e0258900. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258900>

Koninckx, P.R., Fernandes, R., Ussia, A., Schindler, L., Wattiez, A., Al-Suwaidi, S., Amro, B., Al-Maamari, B., Hakim, Z., Tahlak, M., 2021. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Front. Endocrinol.* 12, 745548. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.745548>

La Marca, A., 2019. Ovarian antimüllerian hormone system: more complex than was thought. *Fertil. Steril.* 112, 42-43. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.04.042>

Leonardi, M., Robledo, K.P., Espada, M., Vanza, K., Condous, G., 2020. SonoPODography: A new diagnostic technique for visualizing superficial endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 254, 124-131. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.08.051>

Lewis, S.E.M., 2022. Revisiting the impact of varicocele and its treatments on male fertility. *Reprod. Biomed. Online* 45, 1061-1063. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.07.004>

Lira Neto, F.T., Roque, M., Esteves, S.C., 2021. Effect of varicocelectomy on sperm deoxyribonucleic acid fragmentation rates in infertile men with clinical varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 116, 696-712. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.04.003>



Luke, B., Brown, M.B., Wantman, E., Forestieri, N.E., Browne, M.L., Fisher, S.C., Yazdy, M.M., Ethen, M.K., Canfield, M.A., Watkins, S., Nichols, H.B., Farland, L.V., Oehninger, S., Doody, K.J., Eisenberg, M.L., Baker, V.L., 2021. The risk of birth defects with conception by ART. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 36, 116–129. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa272>

Luke, B., Gopal, D., Cabral, H., Stern, J.E., Diop, H., 2017. Pregnancy, birth, and infant outcomes by maternal fertility status: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 217, 327.e1–327.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.04.006>

M, L., P, D., G, S., F, C., N, C., M, S., D, S., 2022. Testosterone Serum Levels Are Related to Sperm DNA Fragmentation Index Reduction after FSH Administration in Males with Idiopathic Infertility. *Biomedicines* 10. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102599>

Malić Vončina, S., Stenqvist, A., Bungum, M., Schyman, T., Giwercman, A., 2021. Sperm DNA fragmentation index and cumulative live birth rate in a cohort of 2,713 couples undergoing assisted reproduction treatment. *Fertil. Steril.* 116, 1483–1490. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.06.049>

Mathieu d'Argent, E., Ravel, C., Rousseau, A., Morcel, K., Massin, N., Sussfeld, J., Simon, T., Antoine, J.-M., Mandelbaume, J., Darai, E., Kolanska, K., 2021. High-Dose Supplementation of Folic Acid in Infertile Men Improves IVF-ICSI Outcomes: A Randomized Controlled Trial (FOLFIV Trial). *J. Clin. Med.* 10, 1876. <https://doi.org/10.3390/jcm10091876>

Medeiros, L.R., Rosa, M.I., Silva, B.R., Reis, M.E., Simon, C.S., Dondosola, E.R., da Cunha Filho, J.S., 2015. Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 291, 611–621. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3470-7>

Millischer, A.-E., Santulli, P., da Costa, S., Bordonne, C., Cazaubon, E., Marcellin, L., Chapron, C., 2022. Adolescent endometriosis: prevalence increases with age at MRI scan. *Fertil. Steril.* S0015-0282(22)02131-8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.12.039>

Mimouni, N.E.H., Paiva, I., Barbotin, A.-L., Timzoura, F.E., Plassard, D., Le Gras, S., Ternier, G., Pigny, P., Catteau-Jonard, S., Simon, V., Prevot, V., Boutillier, A.-L., Giacobini, P., 2021. Polycystic ovary syndrome is transmitted via a transgenerational epigenetic process. *Cell Metab.* 33, 513–530.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.01.004>

Moreno-Sepulveda, J., Espinós, J.J., Checa, M.A., 2021. Lower risk of adverse perinatal outcomes in natural versus artificial frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online* 42, 1131–1145. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.03.002>

Mortimer, D., Cohen, J., Mortimer, S.T., Fawzy, M., McCulloh, D.H., Morbeck, D.E., Pollet-Villard, X., Mansour, R.T., Brison, D.R., Doshi, A., Harper, J.C., Swain, J.E., Gilligan, A.V., 2018. Cairo consensus on the IVF labora-

tory environment and air quality: report of an expert meeting. *Reprod. Biomed. Online* 36, 658–674. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.02.005>

Mushtaq, R., Pundir, J., Achilli, C., Naji, O., Khalaf, Y., El-Toukhy, T., 2018. Effect of male body mass index on assisted reproduction treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online* 36, 459–471. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.01.002>

Mv, R., M, M., Ds, K., Js, P., L, M.G., Co, M., 2020. Imaging Evaluation of Fallopian Tubes and Related Disease: A Primer for Radiologists. *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc* 40. <https://doi.org/10.1148/rq.2020200051>

Nisenblat, V., Bossuyt, P.M.M., Farquhar, C., Johnson, N., Hull, M.L., 2016. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2, CD009591. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009591.pub2>

Noventa, M., Scioscia, M., Schincariol, M., Cavallin, F., Pontrelli, G., Virgilio, B., Vitale, S.G., Laganà, A.S., Dessole, F., Cosmi, E., D'Antona, D., Andrisani, A., Saccardi, C., Vitagliano, A., Ambrosini, G., 2019. Imaging Modalities for Diagnosis of Deep Pelvic Endometriosis: Comparison between Trans-Vaginal Sonography, Rectal Endoscopy Sonography and Magnetic Resonance Imaging. A Head-to-Head Meta-Analysis. *Diagn. Basel Switz.* 9, 225. <https://doi.org/10.3390/diagnostics9040225>

Nyangoh Timoh, K., Stewart, Z., Benjoar, M., Beldjord, S., Ballester, M., Bazot, M., Thomassin-Naggara, I., Darai, E., 2018. Magnetic Resonance Enterography to Assess Multifocal and Multicentric Bowel Endometriosis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 25, 697–705. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2017.10.037>

Pham, M., Sommer, C., Wessig, C., Monoranu, C.-M., Pérez, J., Stoll, G., Bendszus, M., 2010. Magnetic resonance neurography for the diagnosis of extrapelvic sciatic endometriosis. *Fertil. Steril.* 94, 351.e11–14. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.12.046>

Qin, Y., Jiao, X., Simpson, J.L., Chen, Z.-J., 2015. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum. Reprod. Update* 21, 787–808. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv036>

Ramlau-Hansen, C.H., Thulstrup, A.M., Bonde, J.P., Olsen, J., 2007. Parental infertility and semen quality in male offspring: a follow-up study. *Am. J. Epidemiol.* 166, 568–570. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm117>

Reignier, A., Lefebvre, T., Loubersac, S., Lammers, J., Barriere, P., Freour, T., 2021. Time-lapse technology improves total cumulative live birth rate and shortens time to live birth as compared to conventional incubation system in couples undergoing ICSI. *J. Assist. Reprod. Genet.* 38, 917–923. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02099-z>

Repalle, D., Saritha, K.V., Bhandari, S., Chittora, M., Choudhary, J., 2022. Role of Female Age in Regulating the Effect of Sperm DNA Fragmenta-

tion on the Live Birth Rates in Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles with Own and Donor Oocytes. *J. Hum. Reprod. Sci.* 15, 64–71. https://doi.org/10.4103/jhrs.jhrs_150_21

Roelens, C., Racca, A., Mackens, S., Van Landuyt, L., Buelinckx, L., Gucciardo, L., Tournaye, H., De Vos, M., Blockeel, C., 2022. Artificially prepared vitrified-warmed embryo transfer cycles are associated with an increased risk of pre-eclampsia. *Reprod. Biomed. Online* 44, 915–922. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.12.004>

Rolland, L., Perrin, J., Villes, V., Pellegrin, V., Boubli, L., Courbiere, B., 2017. IVF oocyte retrieval: prospective evaluation of the type of anesthesia on live birth rate, pain, and patient satisfaction. *J. Assist. Reprod. Genet.* 34, 1523–1528. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1002-7>

Rumbold, A.R., Sevoyan, A., Oswald, T.K., Fernandez, R.C., Davies, M.J., Moore, V.M., 2019. Impact of male factor infertility on offspring health and development. *Fertil. Steril.* 111, 1047–1053. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.006>

Salas-Huetos, A., Bulló, M., Salas-Salvadó, J., 2017. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Hum. Reprod. Update* 23, 371–389. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx006>

Santonastaso, M., Mottola, F., Iovine, C., Colacurci, N., Rocco, L., 2021. Protective Effects of Curcumin on the Outcome of Cryopreservation in Human Sperm. *Reprod. Sci. Thousand Oaks Calif* 28, 2895–2905. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00572-9>

Sargisian, N., Lannering, B., Petzold, M., Opdahl, S., Gissler, M., Pinborg, A., Henningsen, A.-K.A., Tiitinen, A., Romundstad, L.B., Spangmose, A.L., Bergh, C., Wennerholm, U.-B., 2022. Cancer in children born after frozen-thawed embryo transfer: A cohort study. *PLoS Med.* 19, e1004078. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004078>

Sc, E., D, S., M, S., 2020. An update on clinical and surgical interventions to reduce sperm DNA fragmentation in infertile men. *Andrology* 8. <https://doi.org/10.1111/andr.12724>

Schlegel, P.N., Sigman, M., Collura, B., De Jonge, C.J., Eisenberg, M.L., Lamb, D.J., Mulhall, J.P., Niederberger, C., Sandlow, J.I., Sokol, R.Z., Spandorfer, S.D., Tanrikut, C., Treadwell, J.R., Oristaglio, J.T., Zini, A., 2021. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline PART II. *J. Urol.* 205, 44–51. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001520>

Sermondade, N., Huberlant, S., Bourhis-Lefebvre, V., Arbo, E., Gallot, V., Colombani, M., Fréour, T., 2019. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 25, 439–451. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz011>



- Setti, A.S.**, Figueira, R.C.S., Braga, D.P.A.F., Colturato, S.S., Iaconelli, A., Borges, E., 2011. Relationship between oocyte abnormal morphology and intracytoplasmic sperm injection outcomes: a meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 159, 364–370. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.07.031>
- Silber, S.J.**, Repping, S., 2002. Transmission of male infertility to future generations: lessons from the Y chromosome. *Hum. Reprod. Update* 8, 217–229. <https://doi.org/10.1093/humupd/8.3.217>
- Sinaii, N., Plumb, K.**, Cotton, L., Lambert, A., Kennedy, S., Zondervan, K., Stratton, P., 2008. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil. Steril.* 89, 538–545. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.03.069>
- Siquara de Sousa, A.C.**, Capek, S., Howe, B.M., Jentoft, M.E., Amrami, K.K., Spinner, R.J., 2015. Magnetic resonance imaging evidence for perineural spread of endometriosis to the lumbosacral plexus: report of 2 cases. *Neurosurg. Focus* 39, E15. <https://doi.org/10.3171/2015.6.FOCUS15208>
- Smits, R.M.**, Mackenzie-Proctor, R., Yazdani, A., Stankiewicz, M.T., Jordan, V., Showell, M.G., 2019. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3, CD007411. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007411.pub4>
- Spanò, M.**, Bonde, J.P., Hjøllund, H.I., Kolstad, H.A., Cordelli, E., Leter, G., 2000. Sperm chromatin damage impairs human fertility. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. *Fertil. Steril.* 73, 43–50. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(99\)00462-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00462-8)
- Sugihara, A.**, Van Avermaete, F., Roelant, E., Punjabi, U., De Neubourg, D., 2020. The role of sperm DNA fragmentation testing in predicting intra-uterine insemination outcome: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 244, 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.10.005>
- Tan, J.**, Taskin, O., Albert, A., Bedaiwy, M.A., 2019. Association between sperm DNA fragmentation and idiopathic recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online* 38, 951–960. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.12.029>
- Tartaglia, M.**, Chansel-Debordeaux, L., Rondeau, V., Hulin, A., Levy, A., Jimenez, C., Bourquin, P., Delva, F., Papaxanthos-Roche, A., 2022. Effects of air pollution on clinical pregnancy rates after in vitro fertilisation (IVF): a retrospective cohort study. *BMJ Open* 12, e062280. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062280>
- Van den Bosch, T.**, Dueholm, M., Leone, F.P.G., Valentin, L., Rasmussen, C.K., Votino, A., Van Schoubroeck, D., Landolfo, C., Installé, A.J.F., Guerriero, S., Exacoustos, C., Gordts, S., Benacerraf, B., D'Hooghe, T., De Moor, B., Brölmann, H., Goldstein, S., Epstein, E., Bourne, T., Timmerman, D., 2015. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet. Gynecol. Off. J. Int. Soc. Ultrasound Obstet. Gynecol.* 46, 284–298. <https://doi.org/10.1002/uog.14806>
- Van Montfoort, A.P.A.**, Arts, E.G.J.M., Wijnandts, L., Sluijmer, A., Pelling, M.-J., Land, J.A., Van Echten-Arends, J., 2020. Reduced oxygen concentration during human IVF culture improves embryo utilization and cumulative pregnancy rates per cycle. *Hum. Reprod. Open* 2020, hoz036. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoz036>
- van Tilborg, T.C.**, Torrance, H.L., Oudshoorn, S.C., Eijkemans, M.J.C., Koks, C.A.M., Verhoeve, H.R., Nap, A.W., Scheffer, G.J., Manger, A.P., Schoot, B.C., Sluijmer, A.V., Verhoeff, A., Groen, H., Laven, J.S.E., Mol, B.W.J., Broekmans, F.J.M., OPTIMIST study group, 2017. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 1: The predicted poor responder. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 32, 2496–2505. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex318>
- von Versen-Höyneck, F.**, Schaub, A.M., Chi, Y.-Y., Chiu, K.-H., Liu, J., Lingis, M., Stan Williams, R., Rhoton-Vlasak, A., Nichols, W.W., Fleischmann, R.R., Zhang, W., Winn, V.D., Segal, M.S., Conrad, K.P., Baker, V.L., 2019. Increased Preeclampsia Risk and Reduced Aortic Compliance With In Vitro Fertilization Cycles in the Absence of a Corpus Luteum. *Hypertens. Dallas Tex* 1979 73, 640–649. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA-HA.118.12043>
- Wale, P.L.**, Gardner, D.K., 2016. The effects of chemical and physical factors on mammalian embryo culture and their importance for the practice of assisted human reproduction. *Hum. Reprod. Update* 22, 2–22. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv034>
- Wei, M.**, Chen, D., Feng, G., Mao, X., Wu, L., Chai, W., Zhang, J., 2023. Association of infertility cause with perinatal outcomes in a freeze-all policy: an analysis including 10,151 singleton newborns. *AJOG Glob. Rep.* 3, 100098. <https://doi.org/10.1016/j.xagr.2022.100098>
- Yatsenko, S.A.**, Rajkovic, A., 2019. Genetics of human female infertility. *Biol. Reprod.* 101, 549–566. <https://doi.org/10.1093/biolre/iox084>
- Yoshii, E.**, Yamana, H., Ono, S., Matsui, H., Yasunaga, H., 2021. Association between allergic or autoimmune diseases and incidence of endometriosis: A nested case-control study using a health insurance claims database. *Am. J. Reprod. Immunol. N. Y. N* 1989 86, e13486. <https://doi.org/10.1111/aji.13486>
- Zandstra, H.**, Brentjens, L.B.P.M., Spauwen, B., Touwslager, R.N.H., Bons, J. a. P., Mulder, A.L., Smits, L.J.M., van der Hoeven, M. a. H.B.M., van Golde, R.J.T., Evers, J.L.H., Dumoulin, J.C.M., Van Montfoort, A.P.A., 2018. Association of culture medium with growth, weight and cardiovascular development of IVF children at the age of 9 years. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 33, 1645–1656. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey246>
- Zini, A.**, Al-Hathal, N., 2011. Antioxidant therapy in male infertility: fact or fiction? *Asian J. Androl.* 13, 374–381. <https://doi.org/10.1038/aja.2010.182>



>> www.theramexcellence.com

Conformément à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée par la loi 2018-493 du 20 juin 2018, vous avez le droit de demander, accéder, modifier, effacer, restreindre ou vous opposer au traitement de vos données à caractère personnel. Vous pouvez exercer ces droits auprès de Theramex France par email à l'attention du Responsable de la Protection des Données Personnelles à l'adresse : dataprivacy@theramex.com