

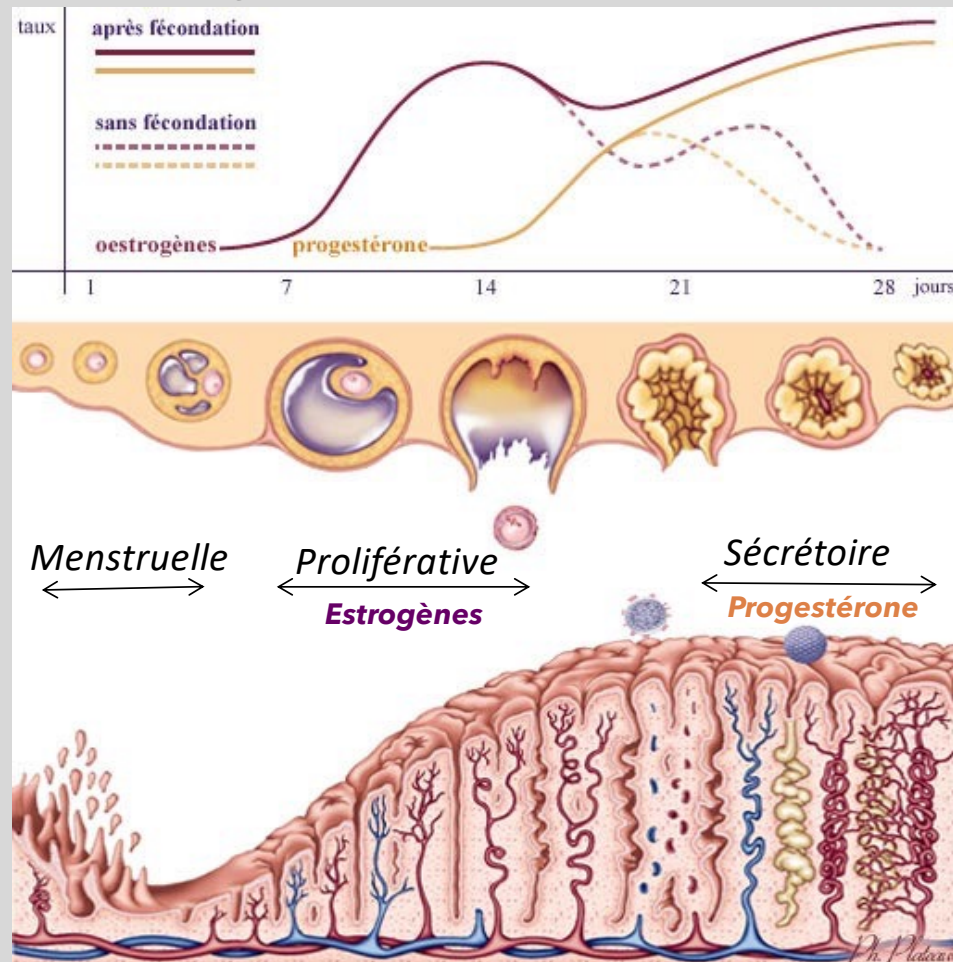
IMPLANTATION
EMBRYONNAIRE
&
ÉCHECS RÉPÉTÉS
D'IMPLANTATION

Geoffrey Goulipian



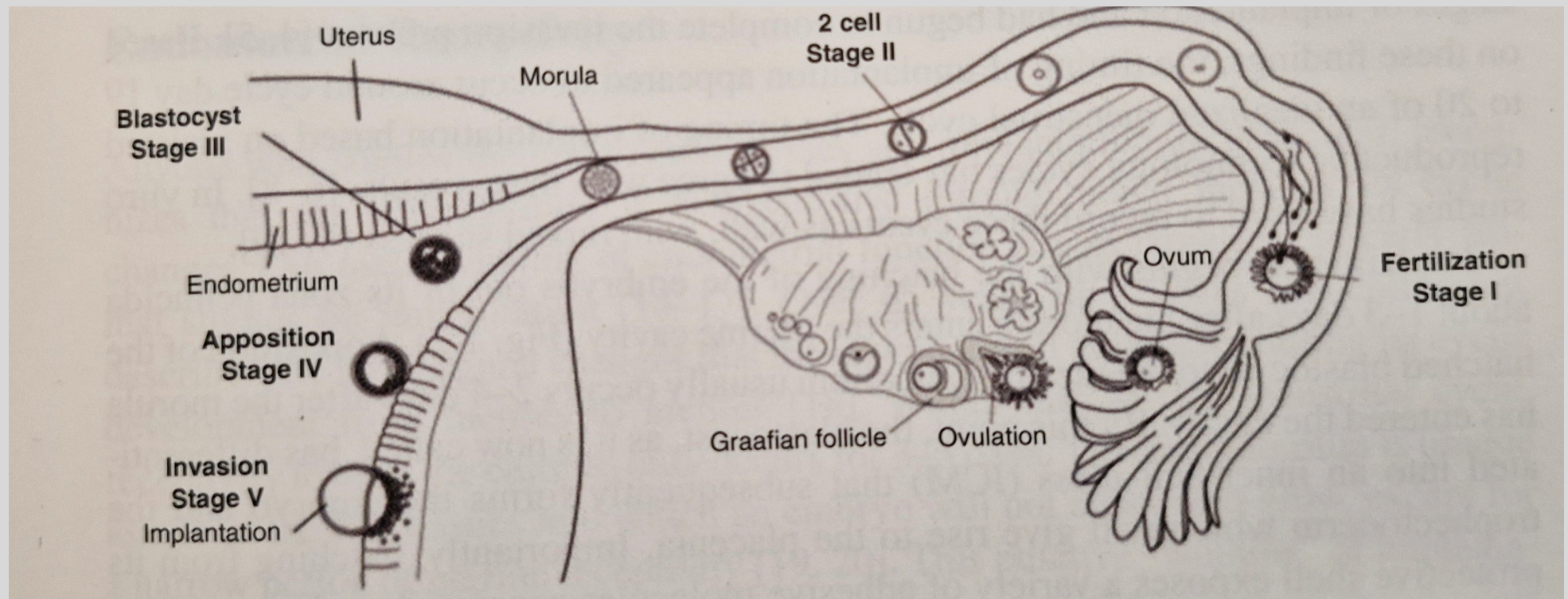
- Physiologie de l'implantation
- Synchronisation embryon/endomètre
- Facteurs embryonnaires
- Facteurs génétiques
- Facteurs immunologiques
- Maladies hématologiques
- Causes endocriniennes
- Anomalies anatomiques
- Facteurs spermatiques
- Microbiome
- Facteurs environnementaux
- Stress
- Implication psychosociale

Cycle menstruel

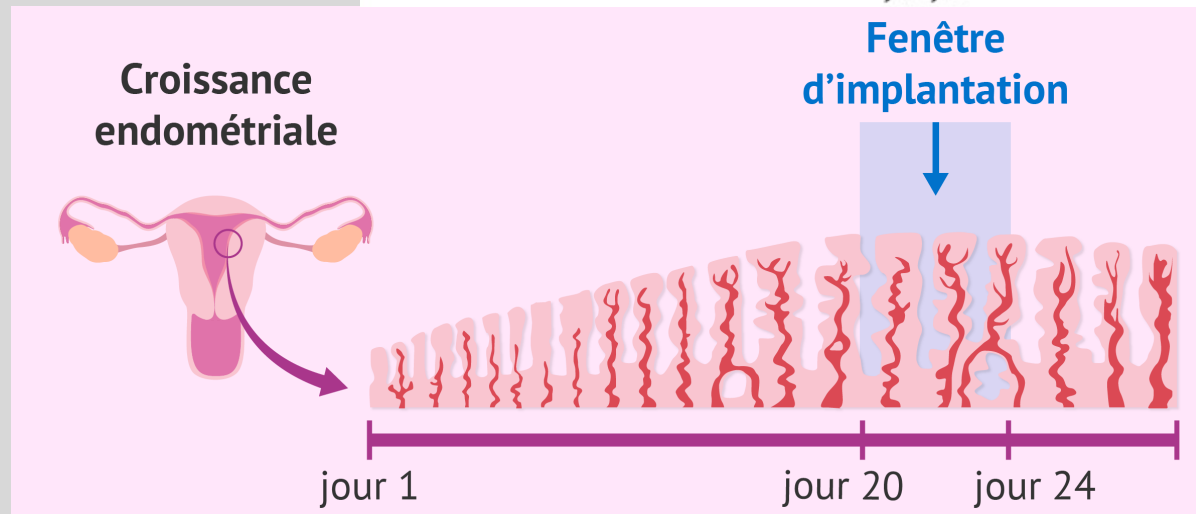
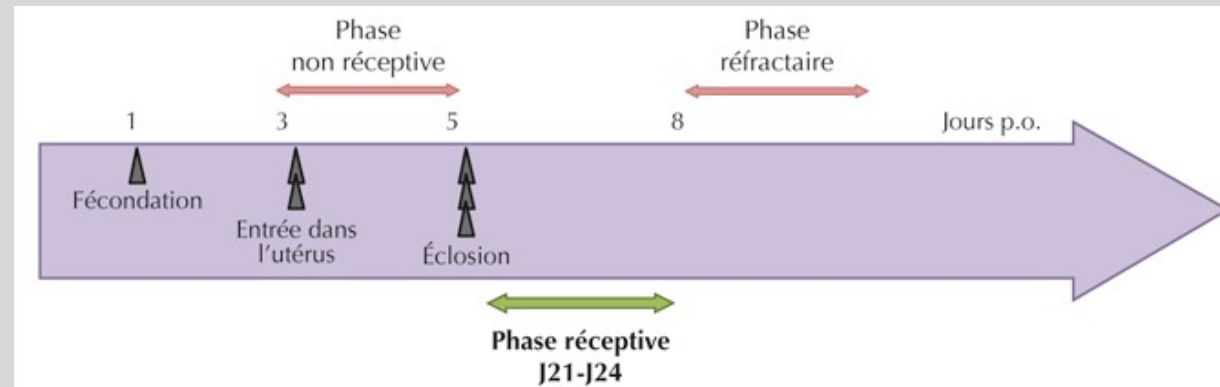


3 Phases

Développement embryonnaire précoce

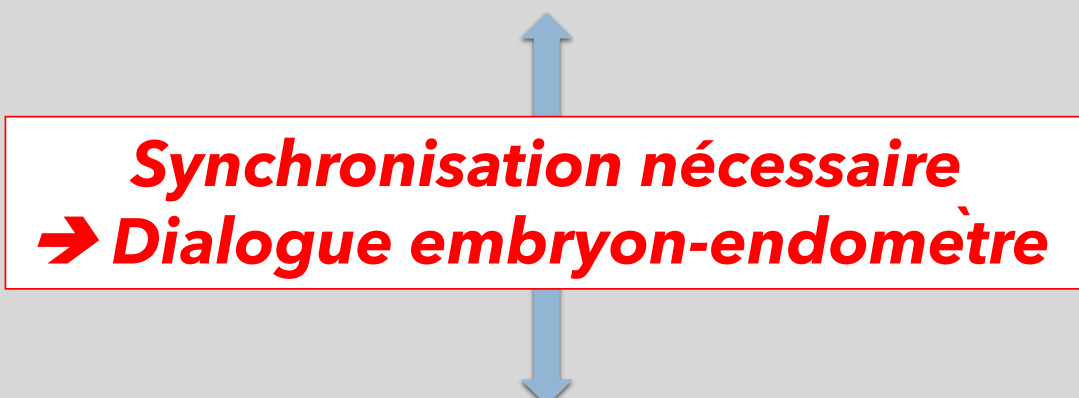


Fenêtre implantatoire



Physiologie de l'implantation embryonnaire :

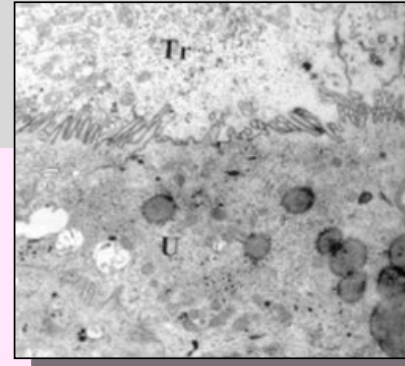
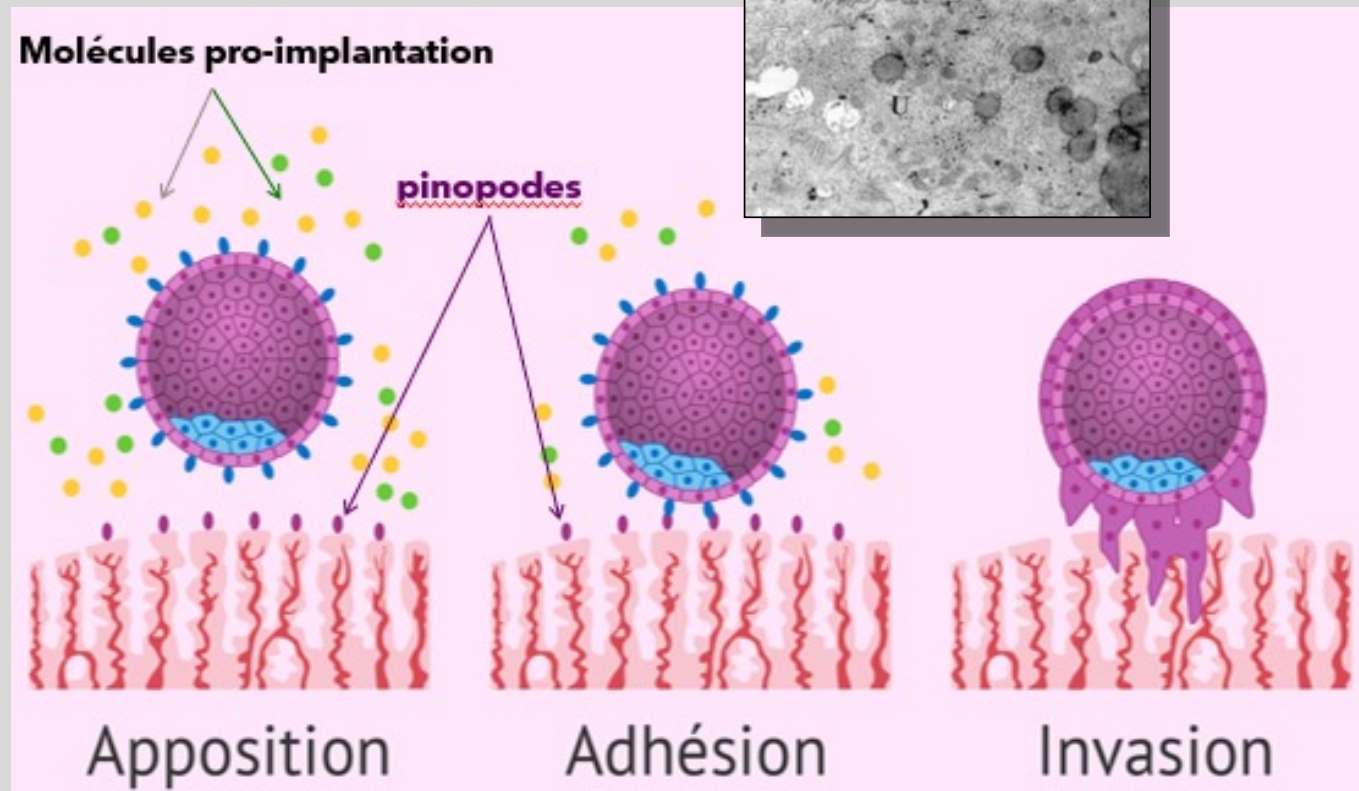
**Blastocyste éclos
en développement**



***Synchronisation nécessaire
→ Dialogue embryon-endomètre***

**Endomètre
Réceptif
(fenêtre implantatoire)**

Physiologie de l'implantation embryonnaire en 3 étapes:



Echecs répétés d'implantation embryonnaire

- ESHRE : (*RIF : Recurrent Implantation Failure*)

A partir de 3 tops embryons transférés avant 35 ans

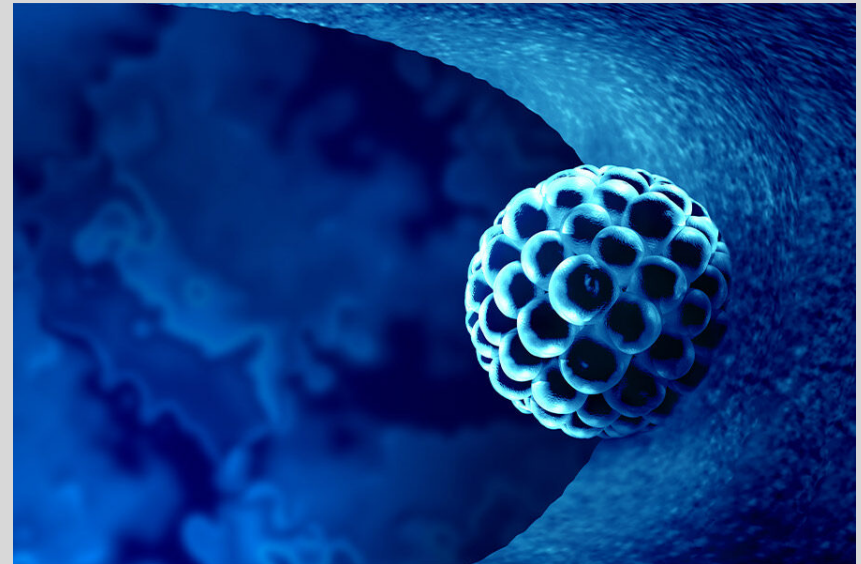
A partir de 4 tops embryons transférés entre 35 et 40 ans

A partir de 6 tops embryons transférés après 40 ans

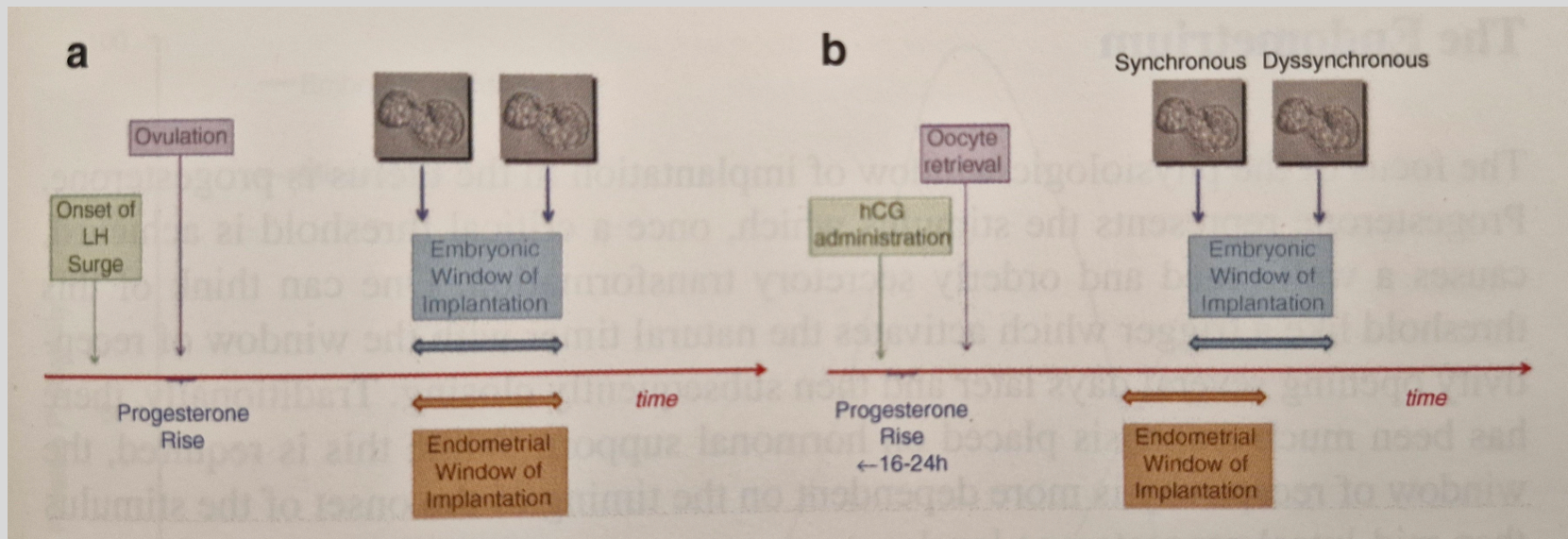
OU

A partir de 2 embryons transférés testés génétiquement,
quelque soit l'âge maternel

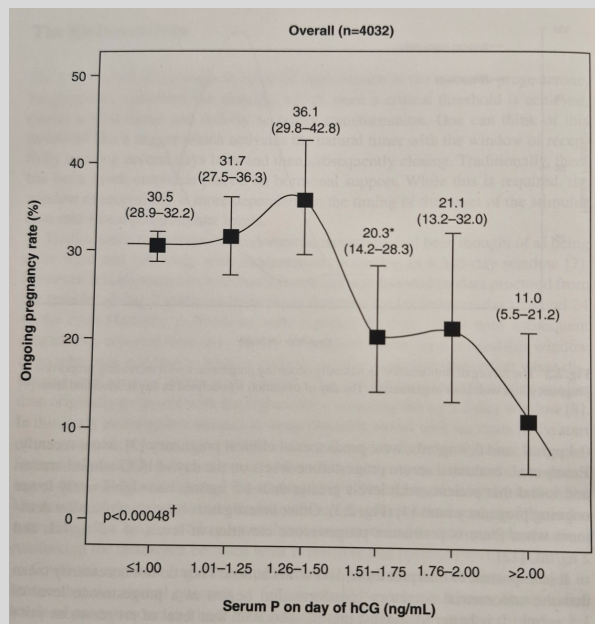
- Nombreuses causes possibles
- Environ 10% des couples en parcours PMA



Mauvaise synchronicité Embryon/Endomètre en FIV



Mauvaise synchronicité Embryon/Endomètre en FIV

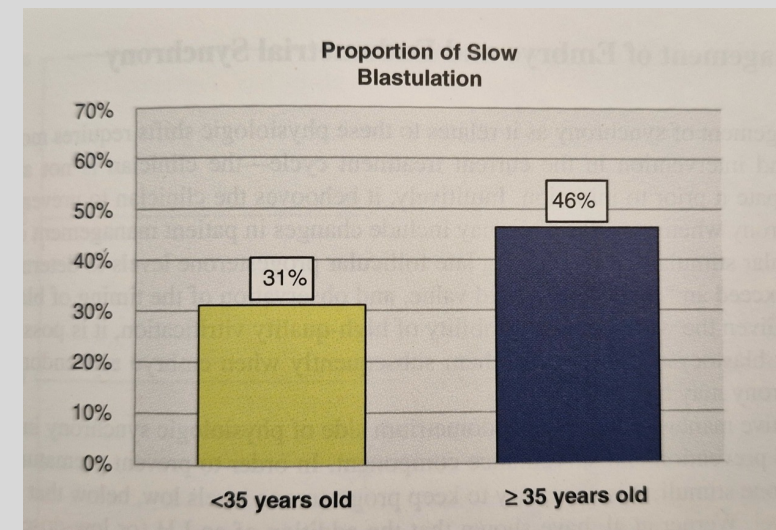


FREEZE ALL
Si Prog > 1,5 mg/L
Ou
Stade Blastocyste J6

Taux de progestérone > 1,5 mg/L

→ Décalage fenêtre de réceptivité endométriale

→ Diminution des taux de grossesse

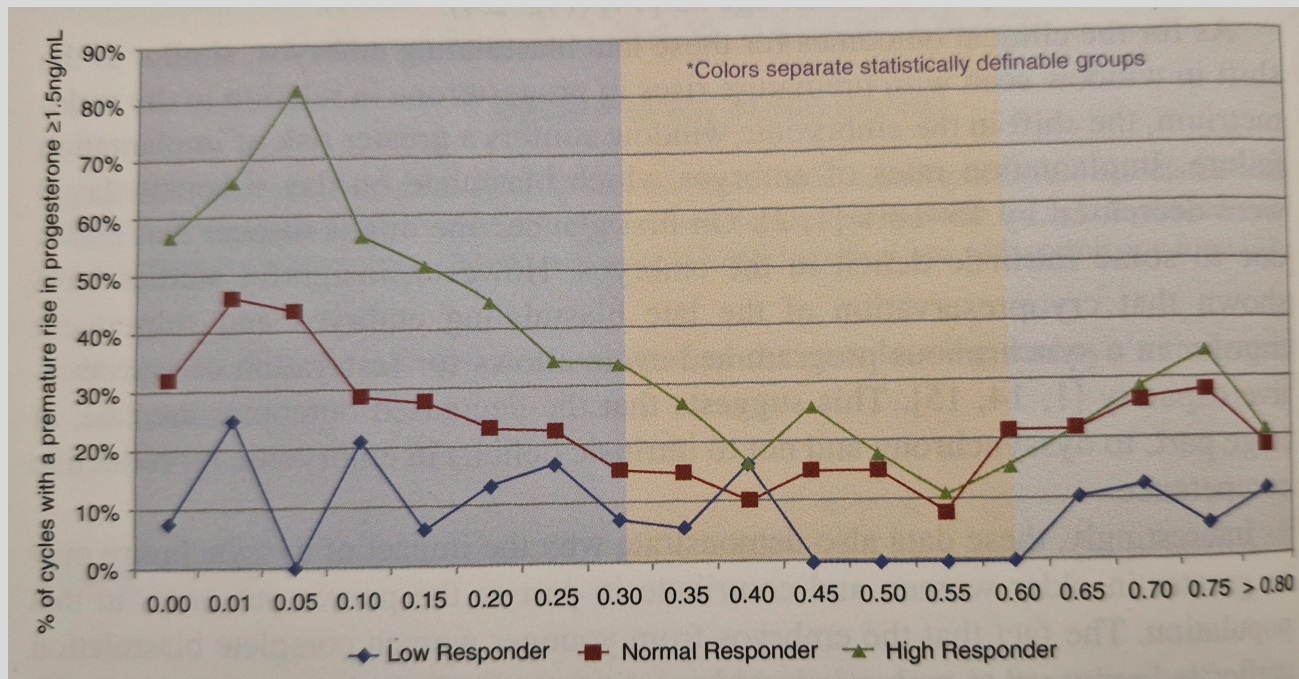


Augmentation du taux de blastulation lente avec l'âge

→ Diminution taux de grossesse TEF J6

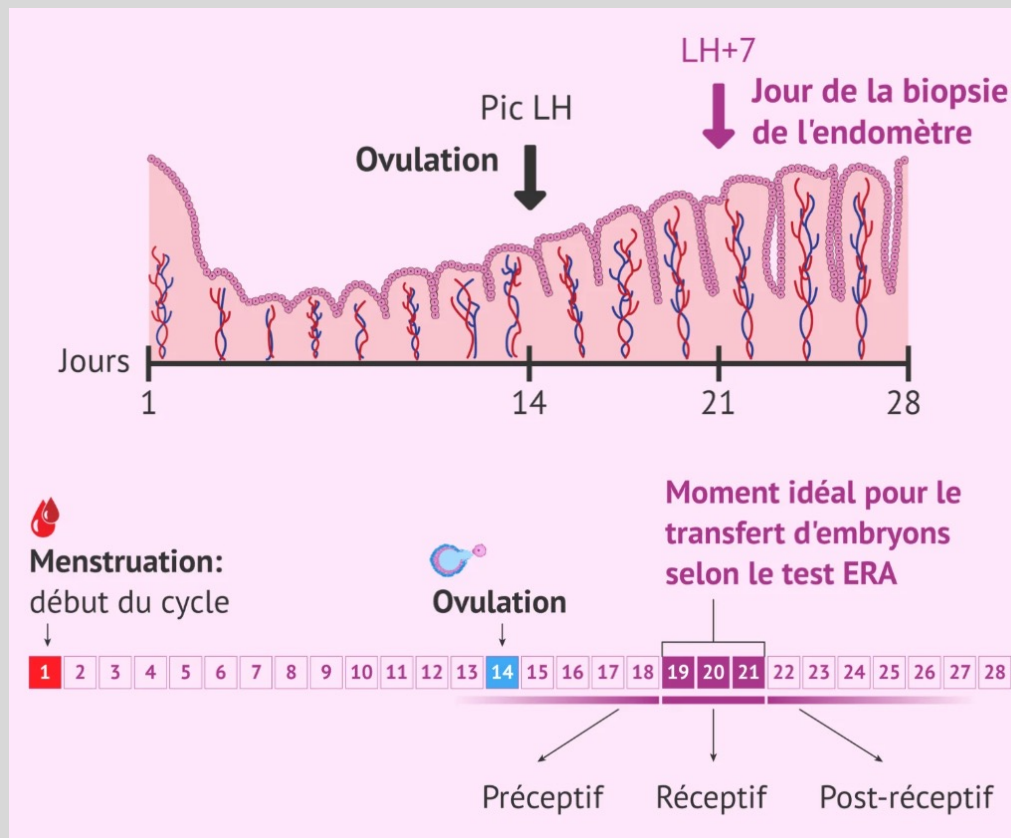
→ Taux de grossesse idem TEC J5 ou J6

Mauvaise synchronicité Embryon/Endomètre en FIV



- L'ajout de LH en cours de stimulation ovarienne aide à prévenir la hausse prématurée de la progestérone
- Taux optimal de ratio LH/FSH : 0,3-0,6.

Mauvaise synchronicité Embryon/Endomètre en FIV



- ERA Test
- Identifie les gènes qui sont exprimés dans l'échantillon et compare aux 238 gènes qui ont été identifiés comme marqueurs de la réceptivité endométriale

→ Résultat : Réceptif

Pré-réceptif

Post-réceptif

Non réceptif

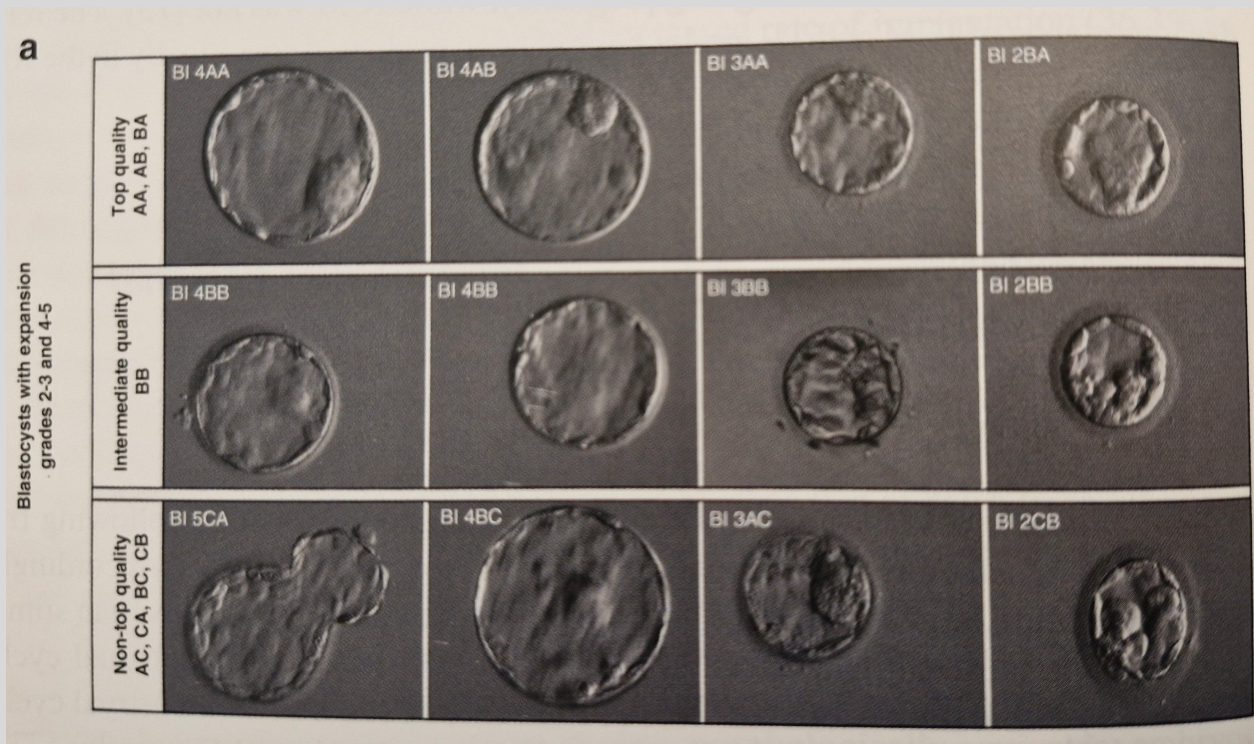
- Coût élevé

Facteurs embryonnaires associés à l'implantation

- 2 mesures utiles de la cinétique de développement :
 - Clivage précoce
 - Nombre total de cellules H64-688 cellules > + de 8 cellules > - de 8 cellules
- Caractéristiques morphologiques précoces :
 - Taux de fragmentation
 - Symétrie du blastomère
 - Compaction précoce
 - Epaisseur de la zone pellucide



Facteurs embryonnaires associés à l'implantation



◦ Caractéristiques morphologiques des blastocystes :

Bonne expansion

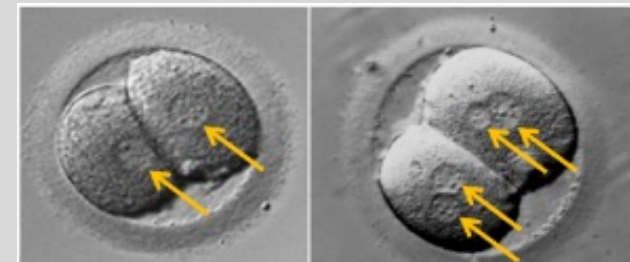
Qualité du trophoctoderme (A>B>C)

Facteurs embryonnaires associés à l'implantation



◦ Intérêt de l'imagerie en Time-lapse :

- Clivage anormal
- Clivage inverse
- Multinucléation

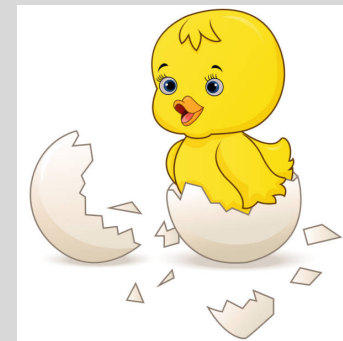


Facteurs embryonnaires associés à l'implantation

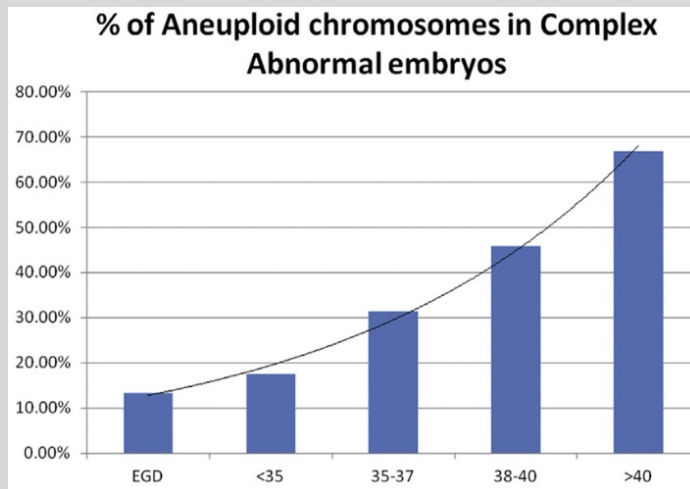
Interventions du laboratoire

- Éclosion assistée – Zone Pellucide épaisse :
 - ZP fine ou avec épaisseur variable → + d'implantation
 - Différentes techniques d'éclosion assistée
 - Etudes avec résultats hétérogènes
 - Méta-analyse Cochrane 2014 : ↗ taux de grossesse dans le groupe éclosion assisté (OR 1,13; 95% CI 1,01-1,21), et surtout dans le sous-groupe avec RIF (OR 1,42; 95% CI 1,11-1,81)

Pas d'augmentation du taux de naissances vivantes



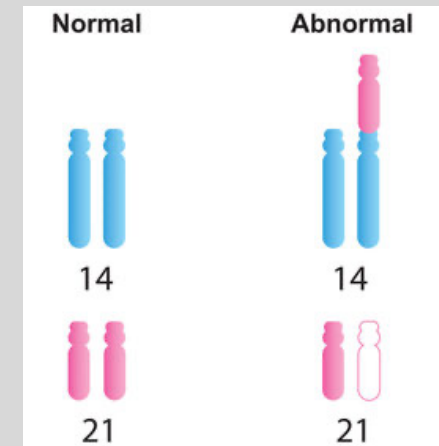
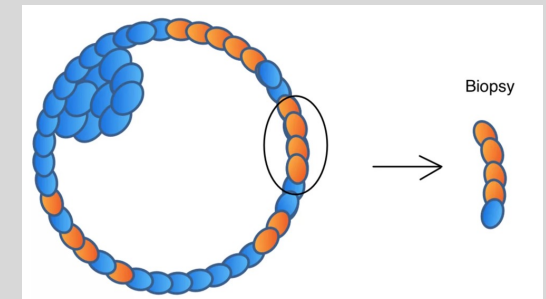
Facteurs génétiques des pertes de grossesse



Réarrangements chromosomiques :

- 1/500, + fréquent dans la population RIF/FCS
- Translocations équilibrés, inversions, translocations robertsoniennes
- DPI ou DPN

- Aneuploïdie : principale cause d'échec d'implantation
- Responsable d'environ 50% des RIF/FCS
- (T16, T22, Monosomie X)
- PGT-A, interdit en France
- DO



Facteurs génétiques des pertes de grossesse

- Maladies monogéniques :

- SLO (Smith-Lemli-Opitz) :

Autosomique récessive - gène DHCR7 → 7-dehydrocholesterol reductase

→ Malformation SNC, dysmorphie faciale, déficit intellectuel, troubles comportementaux

→ FCS 1^{er} trimestre

Porteur sain population caucasienne : 1/50, incidence 1/20 000

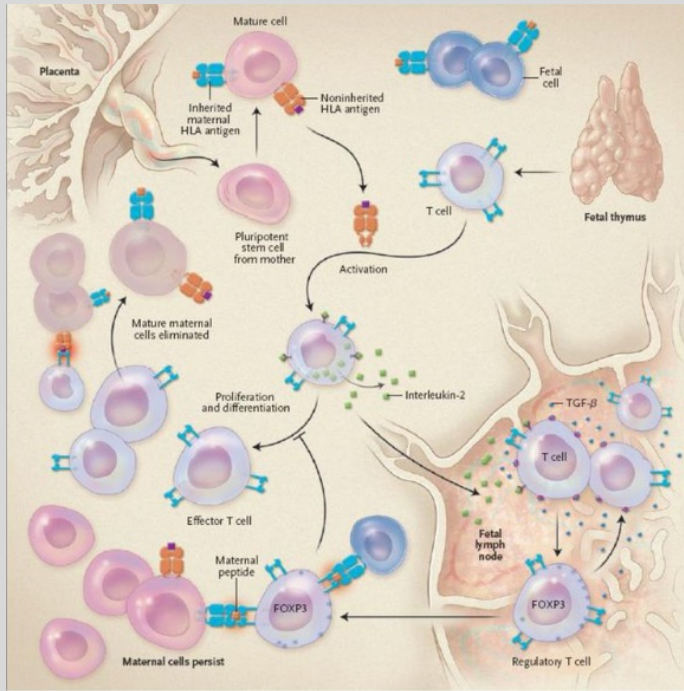
- SYCP3 : Appariement et recombinaison des chromosomes homologues → FCS répétition

- NLRP7 ou KHDC3L : grossesses molaires partielles (69, XXY ou 69, XXX) à répétition

→ Environ 37 genes associées à des pertes de grossesse à répétition



Facteurs immunologiques associés à l'implantation



- Tolérance immunitaire maternelle pendant la grossesse = greffe semi-allogénique :
 - Lymphocytes T régulateurs : inhibe la prolifération des autres lymphocytes T
 - Progestérone : ➡ réponse immunitaire innée (macrophages, cellules NK périphériques)
 - Œstradiol à fortes doses : ➡ cytotoxicité des cellules NK périphériques
 - Oestriol : ➡ cytokines anti-inflammatoires ➡ cytokines pro inflammatoires, ➡ CD4 et CD8

◦ Cellules NK :

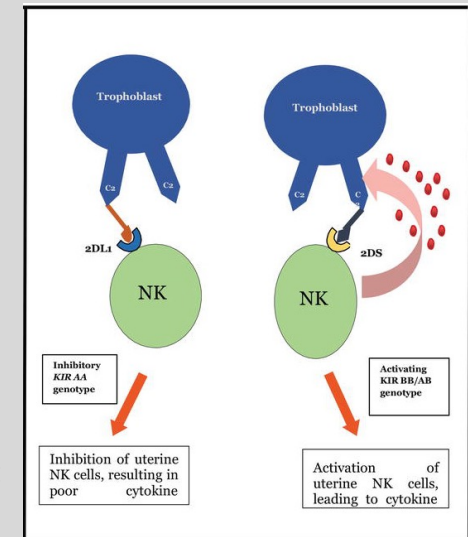
Reconnaissance « soi » et « non-soi »

-NK utérines ➡ après l'ovulation , contrôle de l'invasion trophoblastique

-**Recepteur KIR maternels ↔ HLA-C foetal**

-Si Haplotype KIR AA et HLA-C2 paternel : forte inhibition uNK ➡ FCS, PE, RCIU vasculaire

- ➡ de ce risque en cas de DO ou double transfert



Facteurs immunologiques associés à l'implantation

- Matrice Lab :

Marqueurs immunologiques de l'endomètre

→ profil d'équilibre immunitaire de réceptivité utérine

→ Résultat : Profil normal

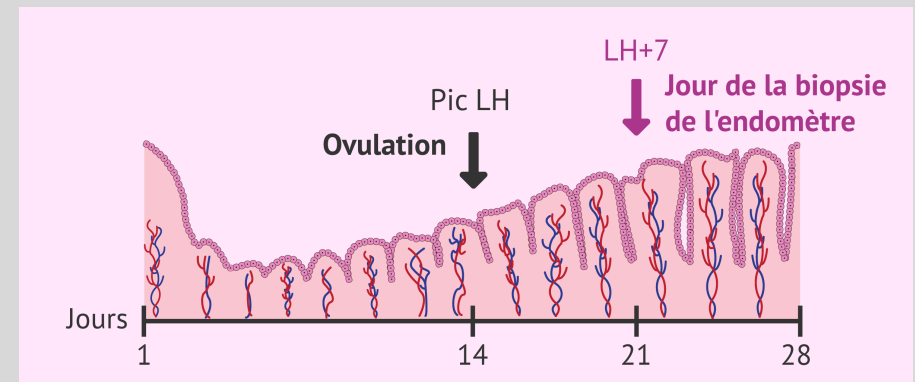
Profil de sous-activation immunitaire (immaturité des uNK)

Profil de sur-activation immunitaire (activation excessive des uNK)

Profil mixte

- Coût élevé

- Non recommandé en routine



Maladies hématologiques associées à l'implantation

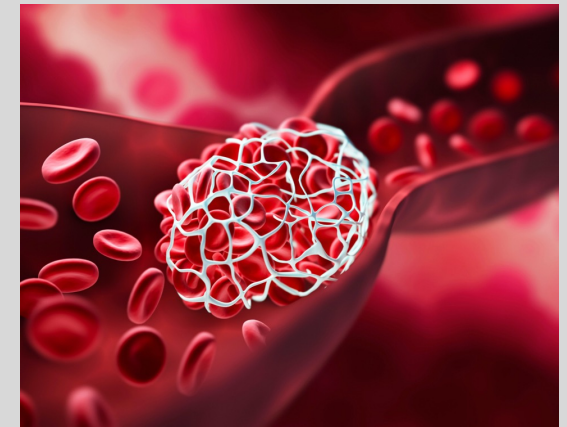
Implantation : processus complexe au niveau microvasculaire

Thrombophilies : 🔄🔄 FCS et complications obstétricales , RIF ?

◦ SAPL : 0,5% de la population ; +/- associé LED

Anticorps : Ac circulant type lupique ; Ac anti-cardiolipine ; Ac anti- β 2GP1

🔪 invasion vasculaire trophoblastique, 🔪 VEGF



Diagnostic : 1 Critère clinique : 1 Episode de thrombose veineuse ou artérielle

OU 1 Grossesse arrêtée > 10 SA

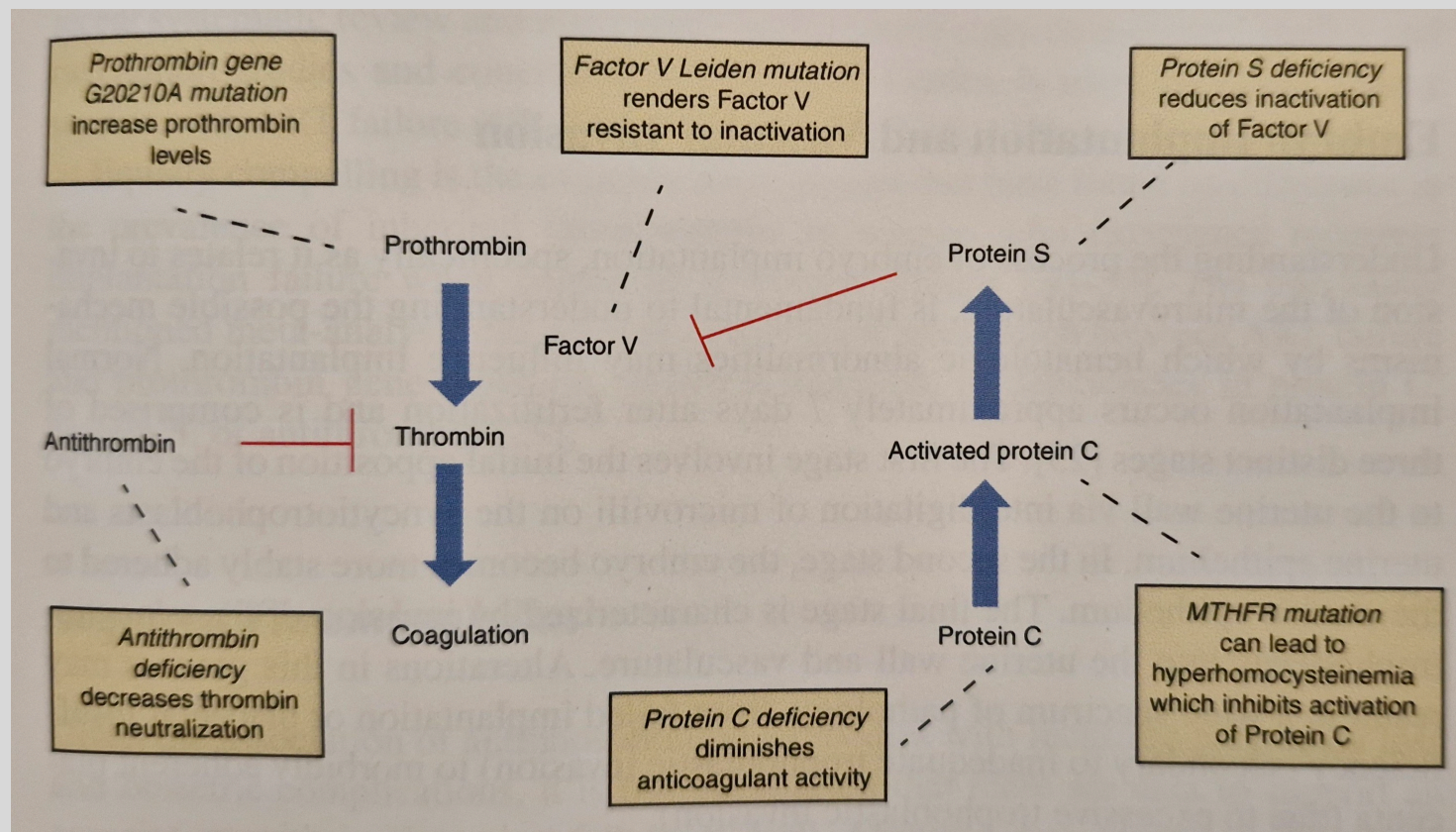
OU 1 ATCD de PE ou de RCIU entrainant une naissance prématurée < 34 SA

OU 3 FCS < 10 SA

+ 1 Critère biologique : Ac présent à 2 reprises à au moins 12 semaines d'intervalle

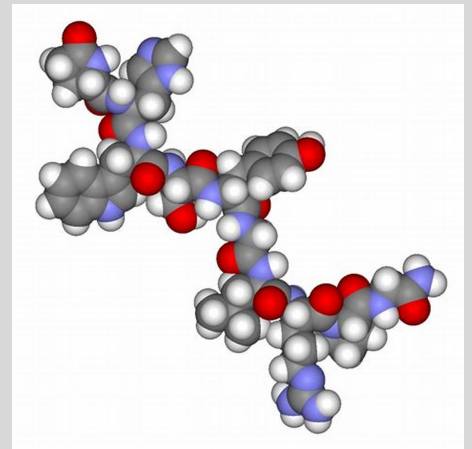
Traitement : **Aspirine + HBPM**

Maladies hématologiques associées à l'implantation



Causes endocriniennes de RIF

- Stimuli hormonaux coordonnés → Bonne réceptivité endométriale
- Taux seuil de progestérone → Modifications endométriales
- En FIV : Taux supraphysiologiques d'oestrogènes : modifications prématurées de l'endomètre
Elévation précoce du taux de progestérone décale la fenêtre implantatoire
→ TEC permet de retrouver des taux plus physiologiques



Causes endocriniennes de RIF

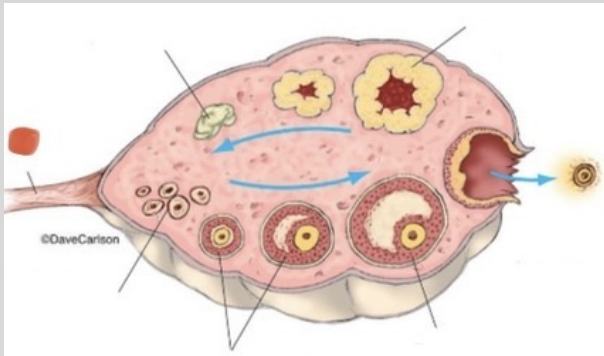
◦ Insuffisance lutéale :

Causes : Altération de la pulsatilité de la GnRH (dysfonction thyroïdienne, hyperprolactinémie)

Dérégulation de la sécrétion de LH (obésité)

Vieillesse ovarien

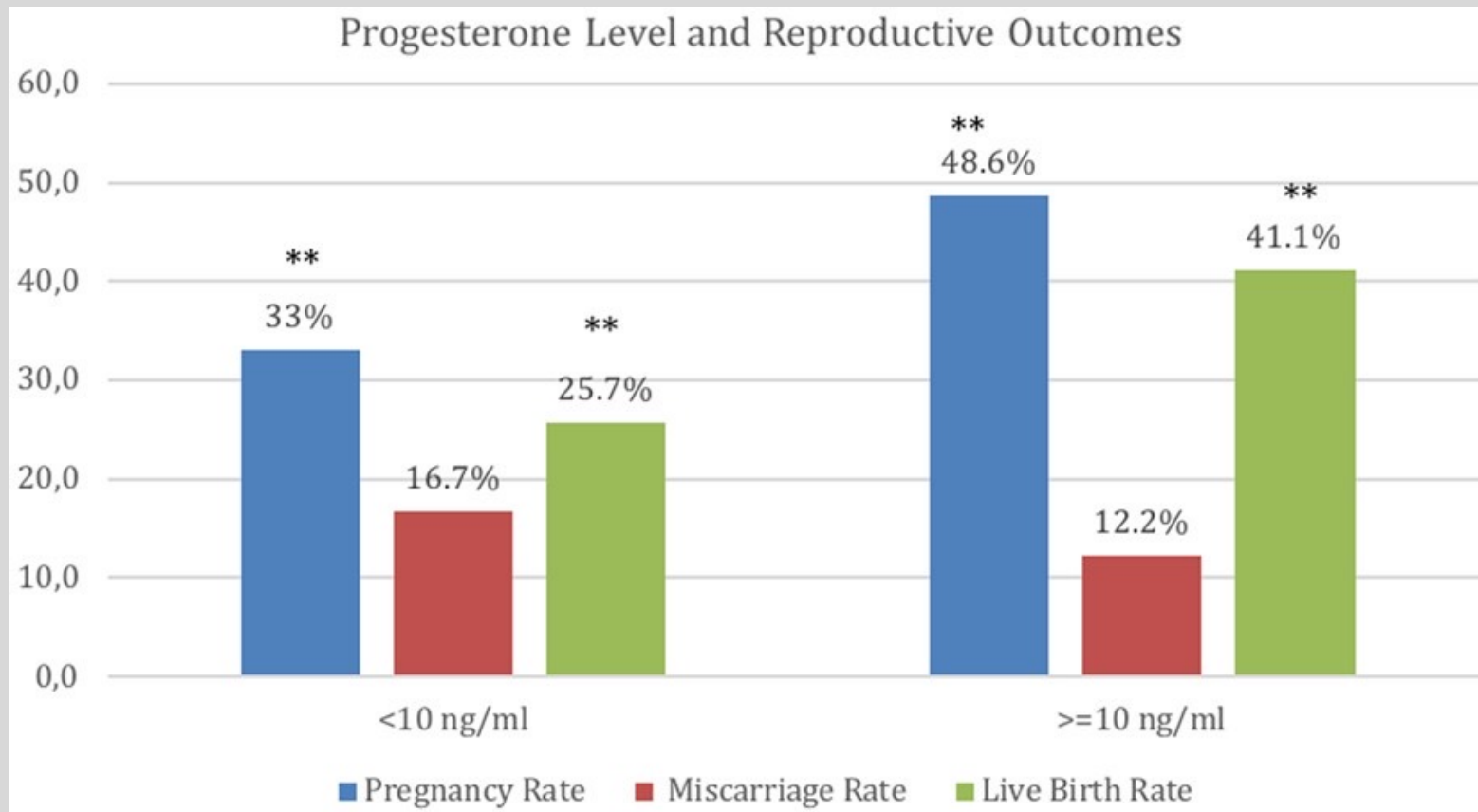
Pic de progestérone J6-J8 post ovulation



Traitement en FIV : Après une ponction : Progestérone voie vaginale pour TEF

En TEC THS : Dosage progestéronémie +/- ajout Progestérone SC

En TEC stimulé : Progestérone voie vaginale ou soutien phase lutéale (hCG)



Causes endocriniennes de RIF

- Dysfonction thyroïdienne :

Endomètre : ➡ R.TH en phase lutéale

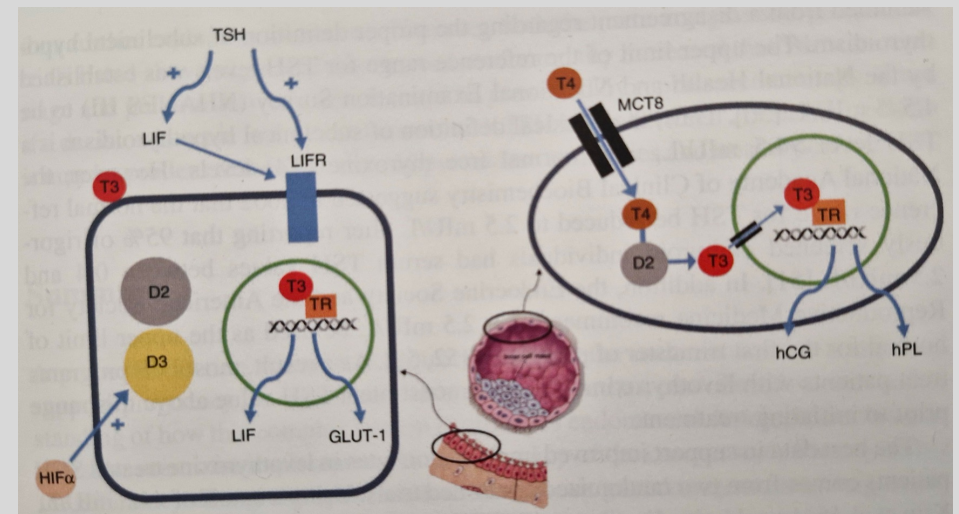
TSH ➡ LIF et LIFR

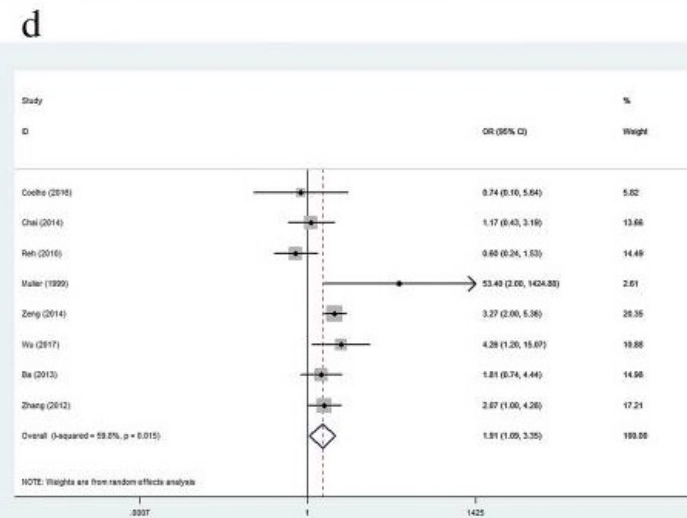
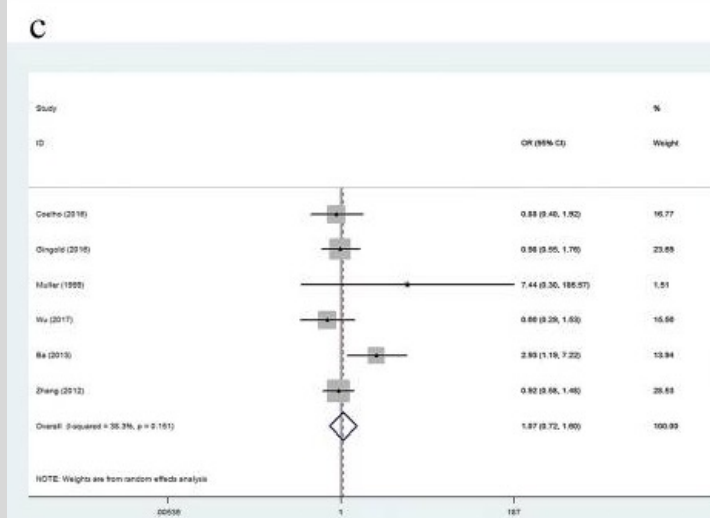
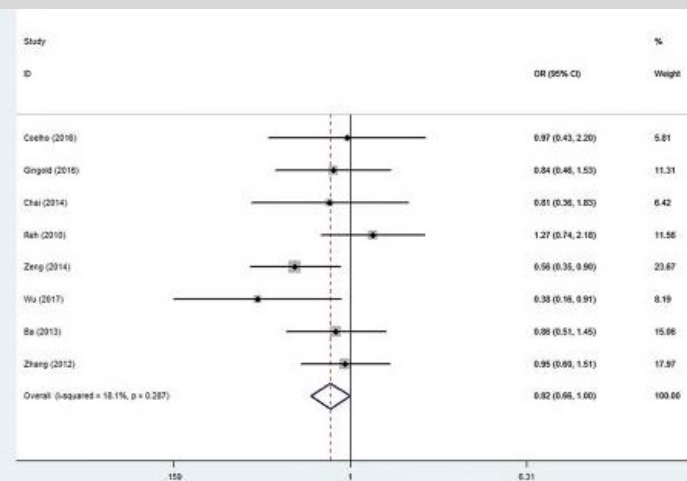
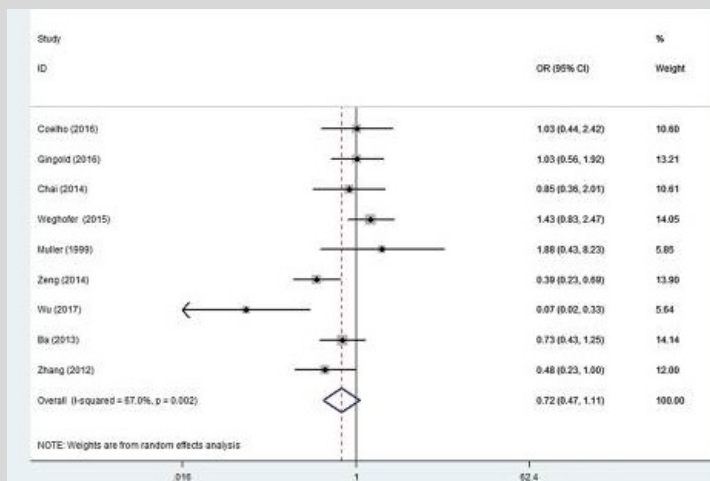
TSH ➡ GLUT-1

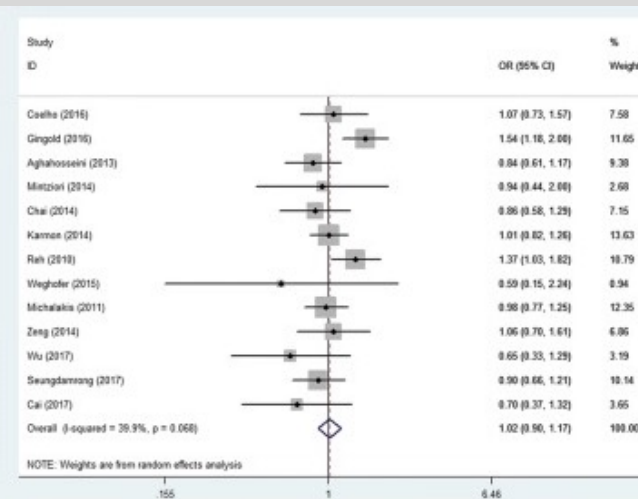
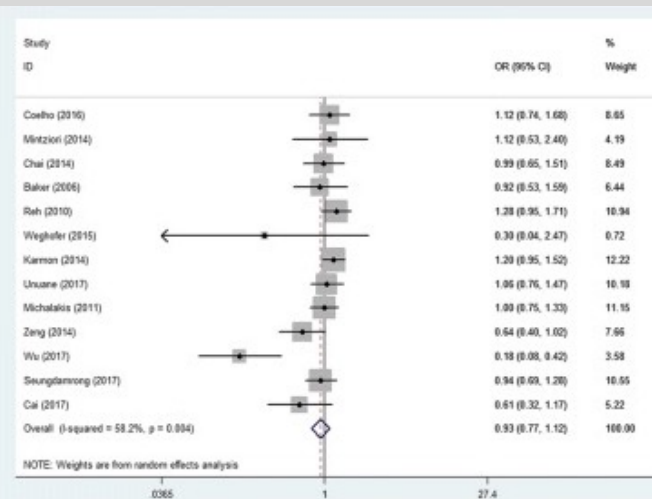
Embryon : MCT8 (transporteur TH)

Hypothyroïdie : ➡ FCS, prématurité, RCIU ...

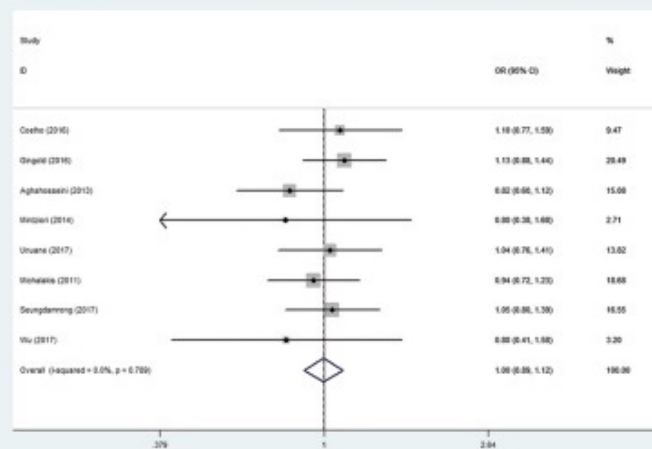
- Hyperprolactinémie / Hyperandrogénie (SOPK) / Diabète : FCS ≠ RIF



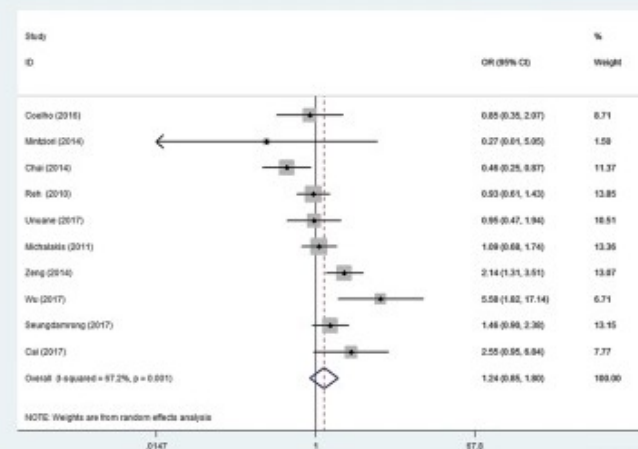


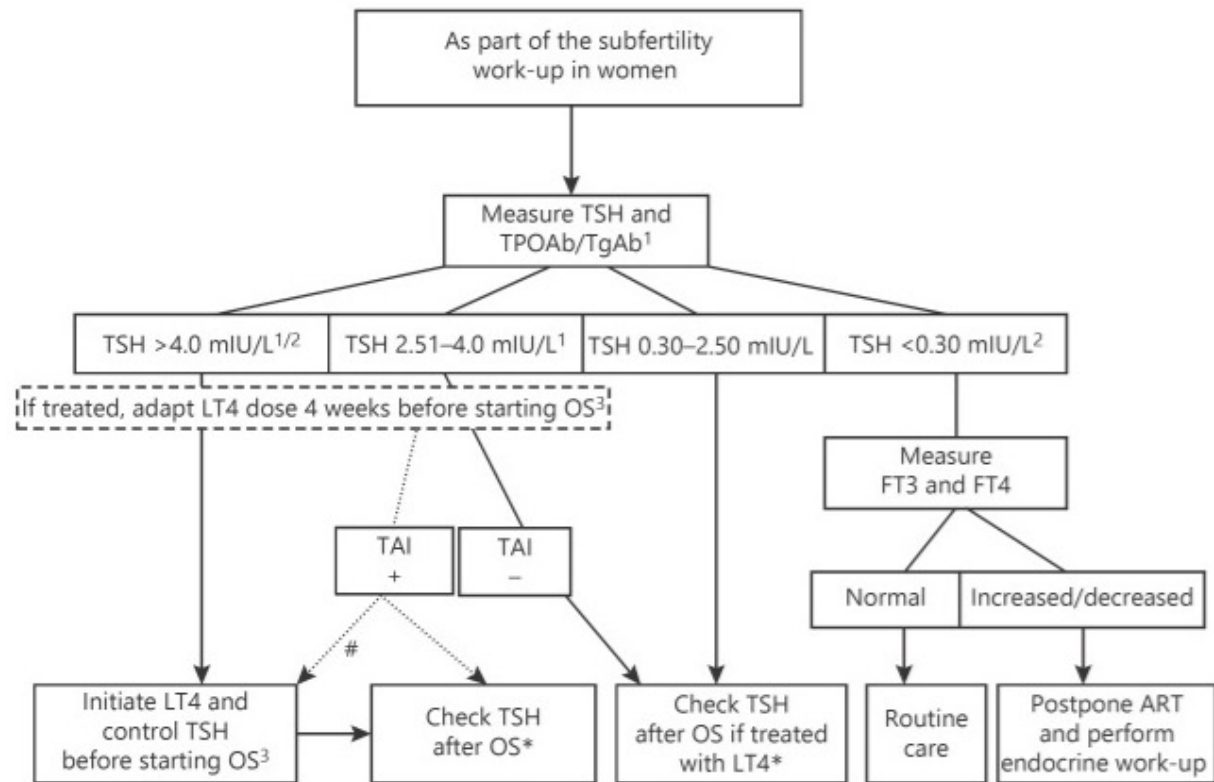


c



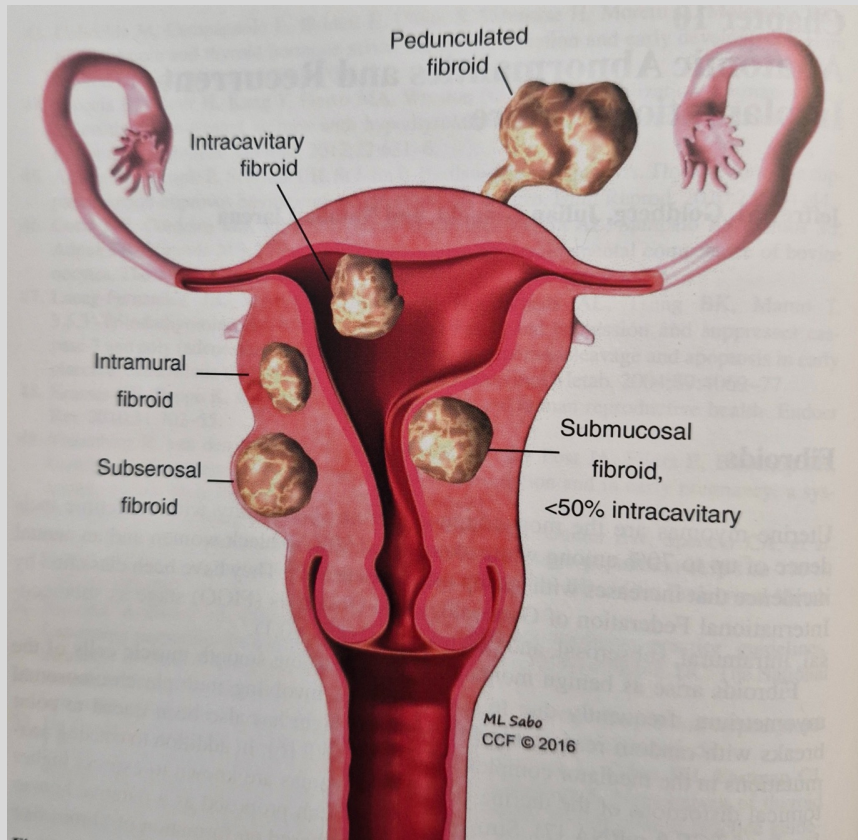
d





Objectif TSH < 4 ou < 2,5 si TPO +

Anomalies utérines associées à l'implantation



- Fibromes sous-muqueux : ↘ ↘ grossesse ↘ ↘
naissances

↗ ↗ FCS

- Distorsion architecturale
- ↗ TGF- β
- ↘ perfusion endométriale

→ Myomectomie efficace

- Fibromes sous-séreux : Pas d'incidence

- Fibromes intramuraux : ?

- ↗ Contractilité myométriale phase lutéale
- Pas de bénéfice prouvé à les retirer - Fertilité
- ↗ complications obstétricales

Anomalies utérines associées à l'implantation

- Polypes :

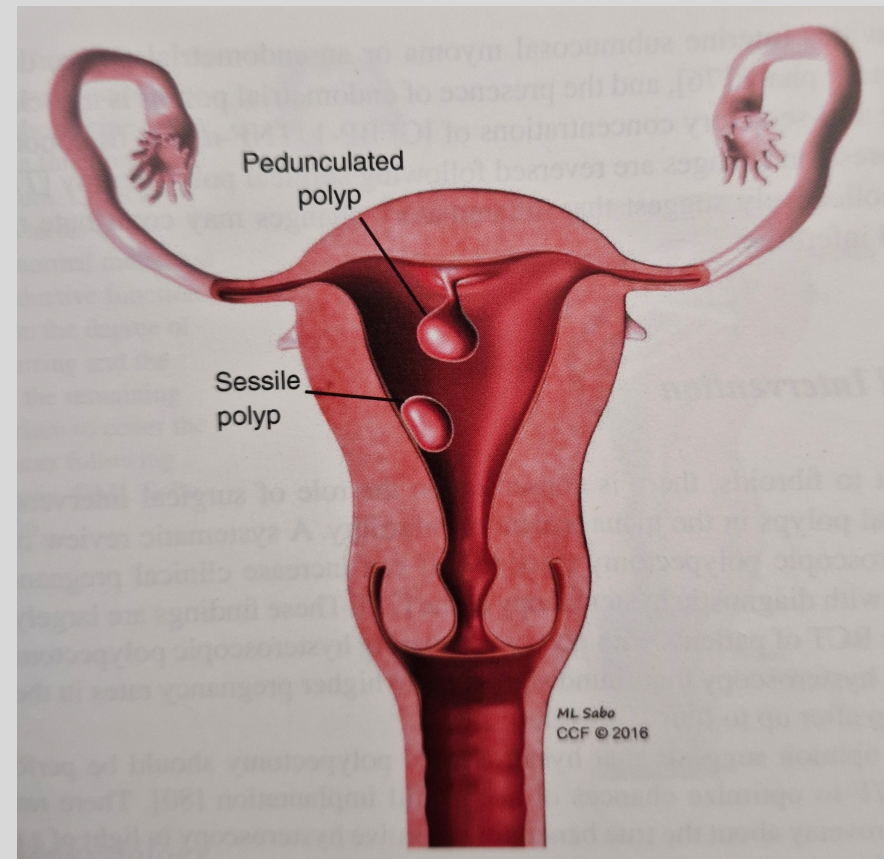
Distorsion architecturale

Inflammation locale : ↗ NF- κ B

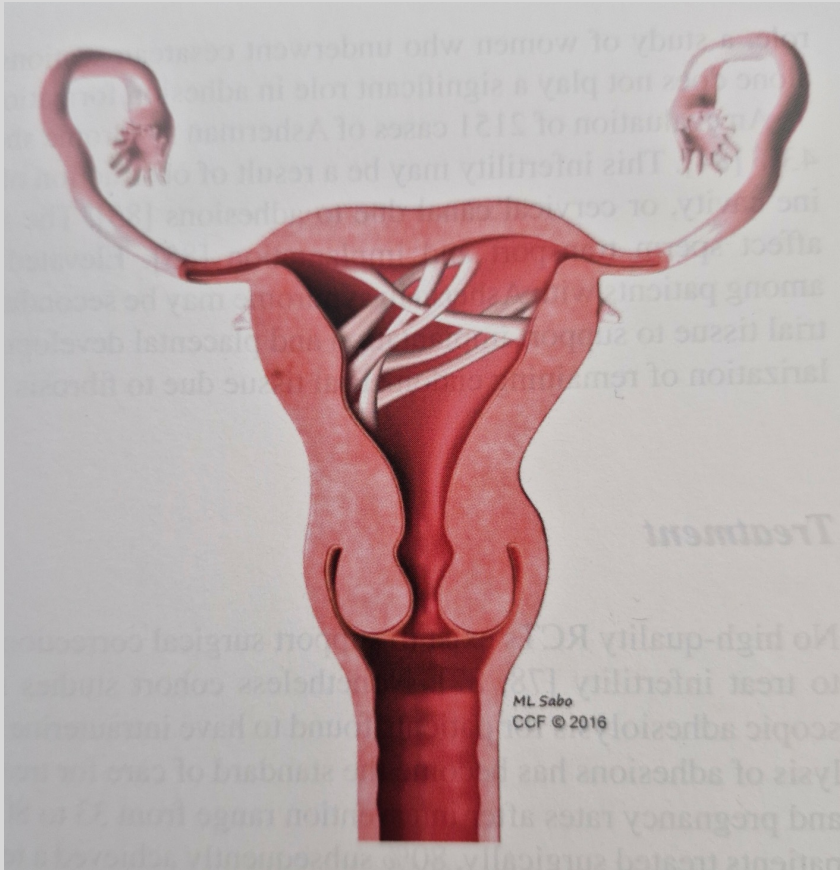
↘ IGFBP-1 ↘ TNF- α ↘

ostéopontine

→ Bénéfice chirurgical : IIU / FIV



Anomalies utérines associées à l'implantation



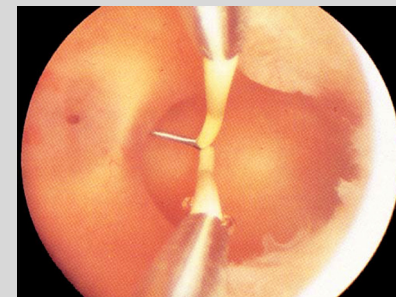
Synéchies utérines :

Post accouchement, curetage, rétentions...

Modifications histologiques : Tissu fibreux avasculaire
👉👉 implantation

Diagnostic : Hystéroscopie
Hystérosonographie
Hystérosalpingographie

→ Traitement : cure de synéchie par hystéroscopie



Anomalies utérines associées à l'implantation

- Malformations utérines :

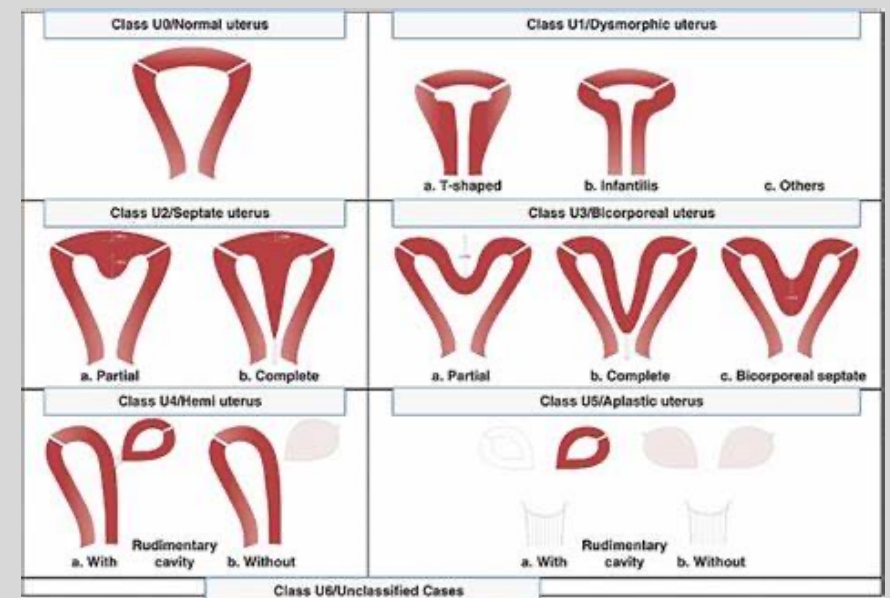
	Pregnancy	SAB	PTD	Malpresentation
Arcuate	1.0	1.4	1.5	2.5*
Septate	0.9*	2.9*	2.1*	6.2*
Bicornuate	0.9	3.4*	2.6*	5.4*
Unicornuate	0.7	2.2*	3.5*	2.7*
Didelphys	0.9	1.1	3.6*	3.7*

Meta-analysis of 9 controlled studies with 3805 patients

Relative risk compared to normal uterus, * $p < 0.05$

SAB spontaneous abortion, PTD preterm delivery

Modified from Chan et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2011;38:31–82



Anomalies utérines associées à l'implantation

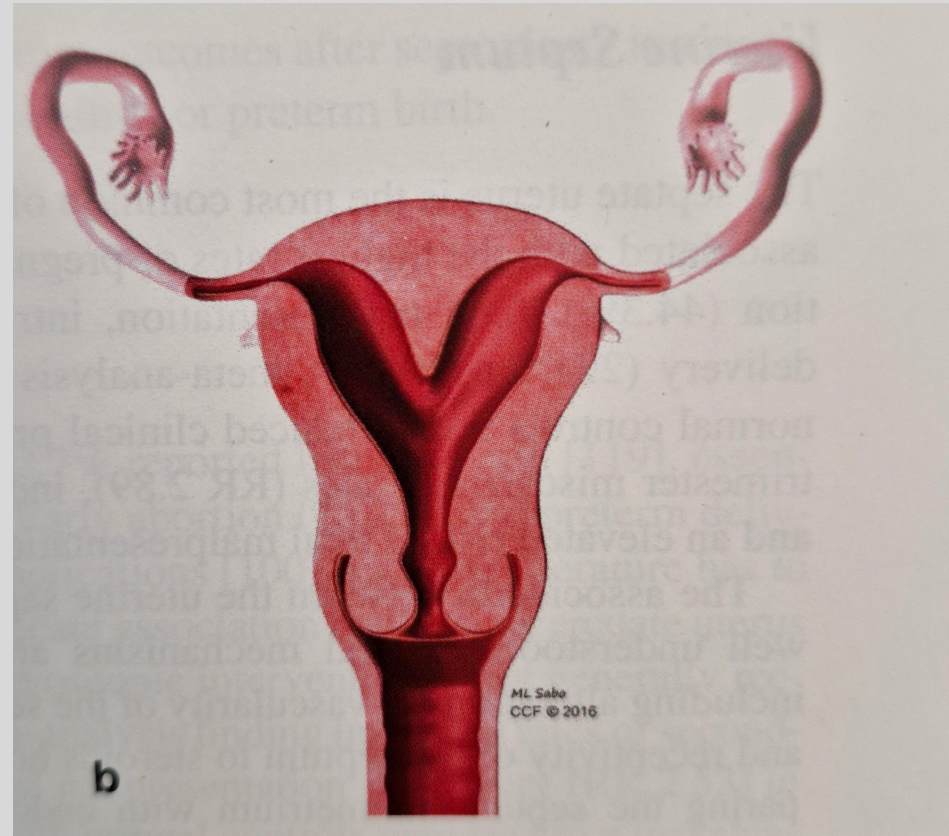
- Cloisons utérines :

Tissu endométrial moins différencié

- ▣ R-VEGF
- ▣ implantation

Traitement : Septoplastie par hystéroscopie

- ▣ Fausses couches et accouchement prématuré
- ▣ Implantation en FIV

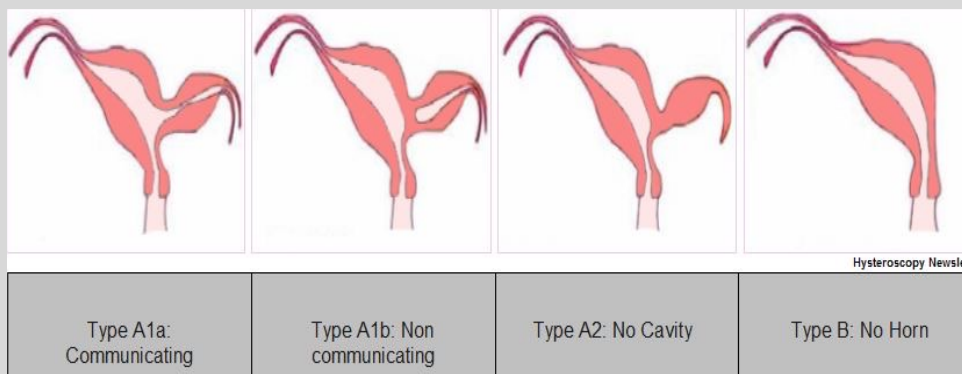


Anomalies utérines associées à l'implantation

◦ Utérus unicorne / Utérus didelphe :

➡ FCS, accouchement prématuré

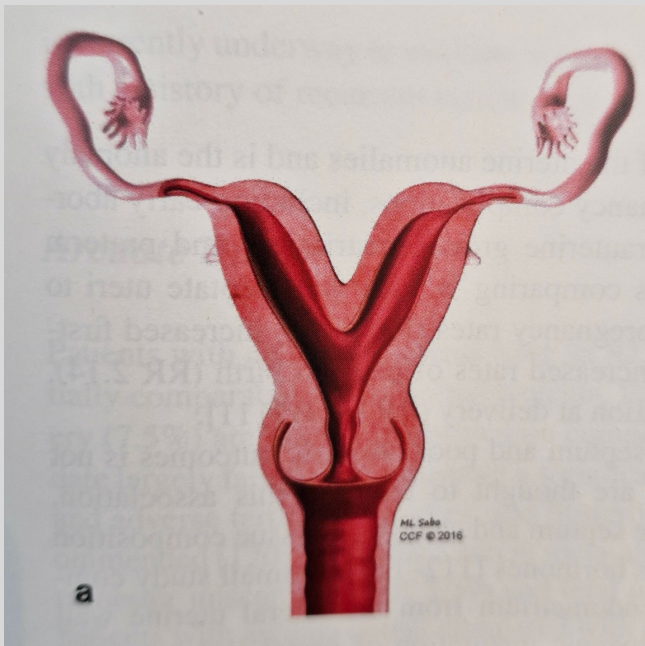
➡ Implantation



A. Cumulative outcomes in women with unicornuate uterus and in controls^a

	Unicornuate <i>n</i> = 335 women	Control <i>n</i> = 920 women	OR (95% CI)	<i>p</i> -value
Number of IVF/ICSI cycles, <i>n</i>	335	920		
Number of ET cycles, <i>n</i>	486	1206		
Fresh ET cycles, <i>n</i>	277	916		
FET cycles, <i>n</i>	209	290		
Cumulative pregnancy rate, % (<i>n</i>)	53.1% (178/335)	65.7% (604/920)	0.809 (0.724–0.904)	<i>p</i> <0.001
Cumulative live birth rate, % (<i>n</i>)	42.4% (142/335)	54.6% (502/920)	0.777 (0.677–0.892)	<i>p</i> <0.001

Anomalies utérines associées à l'implantation



- Utérus bicorné :

- ➡ FCS, accouchement prématuré

Pas d'incidence sur l'implantation

Traitement : métroplastie abdominale

Effects of bicornuate uterus on pregnancy and obstetric outcomes of in vitro fertilization / intracytoplasmic sperm injection

Wei-ya Kong^a · Sheng-rui Zhao^b · Ke Deng^a · Qin Zhang^b · Wei Liu^a · Lei Yan^{a,b}  

Anomalies utérines associées à l'implantation

- Adénomyose :

Dyspéristaltisme utérin

➡ VEGF → ➡ vascularisation

➡ Expression des protéines d'adhésion

Altération de l'expression HOXA10

Déséquilibre de la balance œstrogènes/progestérone

➡ Cytokines pro-inflammatoires

➡ Radicaux libres



Anomalies utérines associées à l'implantation

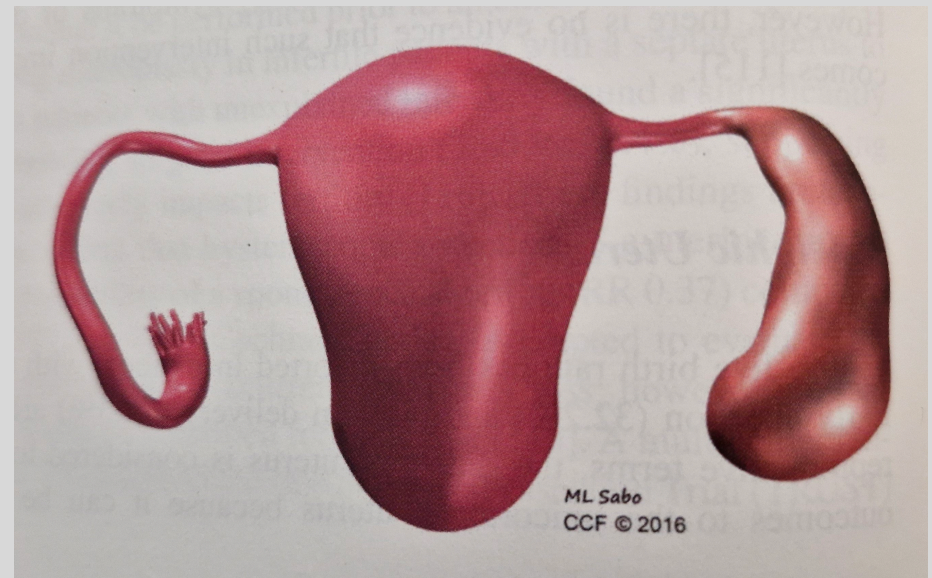
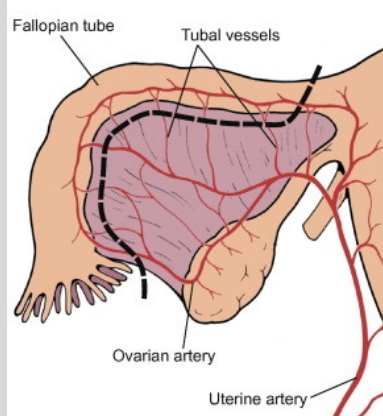
- Adénomyose : Traitement : Analogues de la GnRH au moins 3 mois

	Ultra-long GnRH-a protocol	Long GnRH-a protocol	<i>p</i> value
Diffuse adenomyosis			
Clinical pregnancy, n (%)	84/152 (55.3)	22/58 (37.9)	0.025
Live birth, n (%)	66/152 (43.4)	15/58 (25.9)	0.019
Early miscarriage, n (%)	10/84 (11.9)	6/22 (27.3)	0.145
Focal adenomyosis			
Clinical pregnancy, n (%)	16/38 (42.1)	12/21 (57.1)	0.268
Live birth, n (%)	13/38 (34.2)	9/21 (42.9)	0.511
Early miscarriage, n (%)	2/16 (12.5)	3/12 (25.0)	0.624

Anomalies tubaires associées à l'implantation

- Hydrosalpinx :
 - Facteur mécanique
 - 📌 réceptivité endométriale (📌 LIF, Integrin 3, MUC1)
 - Embryotoxicité (stress oxydatif, cytokines)

📌 📌 Implantation et naissances vivantes



Traitement : Salpingectomie
Ligature tubaire
Néosalpingostomie

Facteurs spermatiques associées à l'implantation

SPZ : 50% matériel génétique

Peu étudiés

ADN paternel → développement embryonnaire

Implantation/Prolifération placentaire

- Aneuploïdie spermatique :

- ➡ Âge, varicocèle, tabac, OH, OATS, Azoospermie sécrétoire

Jusqu'à 45% en cas de RIF même avec sperme normal

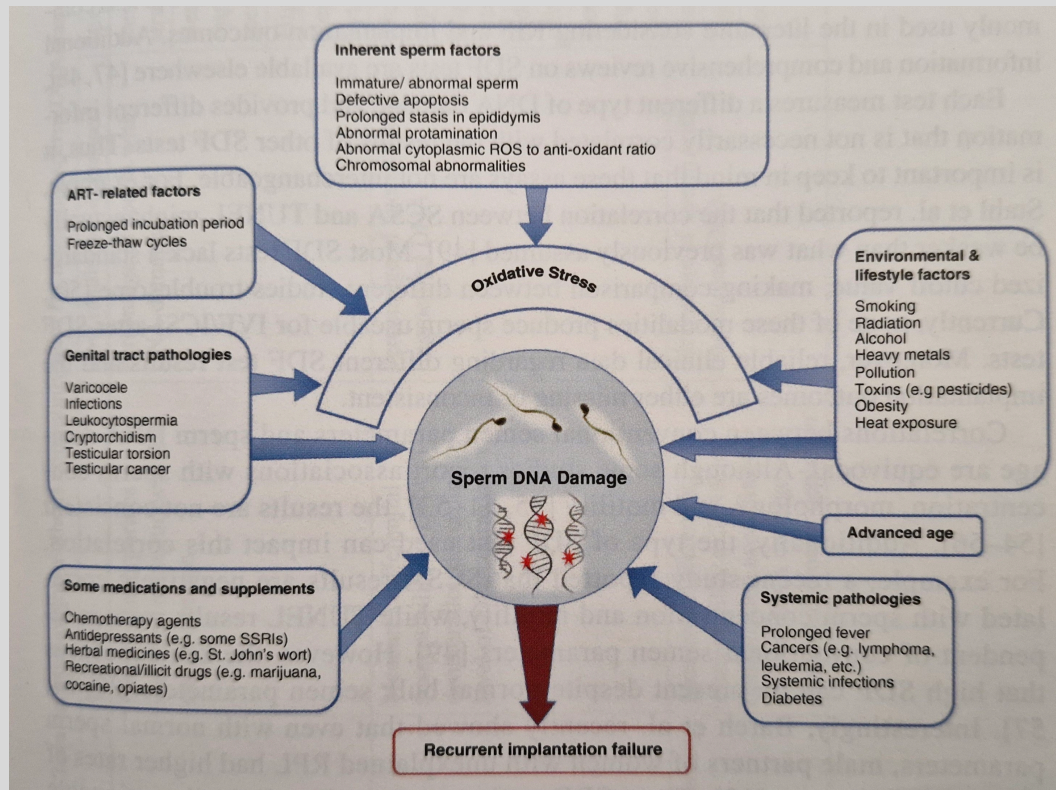
Diagnostic : FISH

Méthode coûteuse

Sperme testé inutilisable pour FIV/ICSI



Facteurs spermatiques associées à l'implantation



◦ Fragmentation de l'ADN spermatique :

= ADN qui ne peut être réparé, phénomène normal

Nombreux FDR identifiés

→ Fécondation et développement embryonnaire possible

↗ Echec d'implantation ↗ Fausse couche

Diagnostic : Différents tests disponibles → % ADN fragmenté

Valeur seuil ? (15%/30 %)

Fragmentation élevée : pas de différence FIV vs ICSI

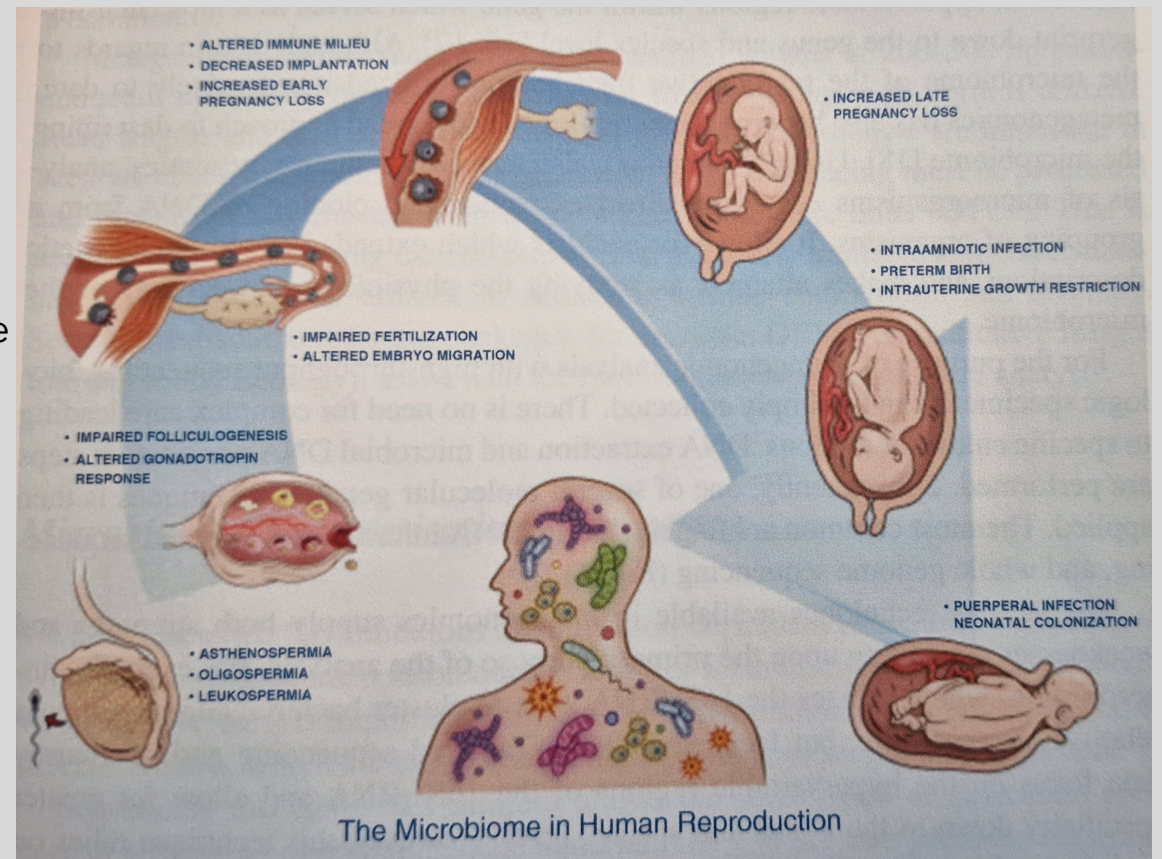
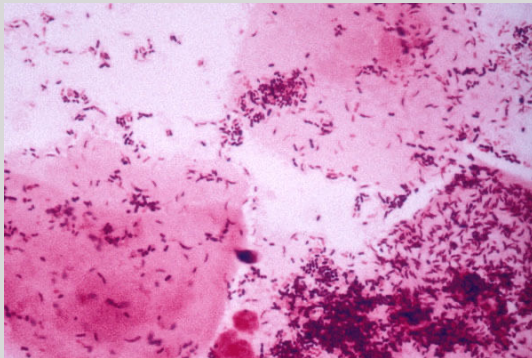
Facteurs spermatiques associées à l'implantation

◦ Fragmentation de l'ADN spermatique : Que faire en cas de fragmentation de l'ADN spermatique élevée ?

Facteur modifiable	Impacts négatifs	Recommandations
Alcool	↗ radicaux libres ↗ FCS	Eviter ou diminuer fortement la consommation avant la FIV
Tabagisme	↗ radicaux libres ↘ paramètres spermatiques ↗ risque leucémie enfant	Arrêt du tabagisme actif et passif
Stress thermique	↘ spermatogenèse ↗ Frag ADN spermatique	Eviter sauna/jacuzzi Sous-vêtements moulants ? Ordinateur portable sur les jambes ?
Varicocèle	↗ stress oxydatif ↗ stress thermique	Chirurgie ou embolisation
Délai d'abstinence	↗ stress oxydatif	Diminuer le délai d'abstinence à 1-2 jours avant la FIV
Toxiques environnementaux	↗ Frag ADN spermatique	Eviter exposition pesticides et métaux lourds
Obésité	↗ stress thermique ↗ stress oxydatif	Régime équilibré, activité physique Maintenir un IMC normal
Médicaments	Altération qualité sperme ↗ Frag ADN spermatique	Eviter antidépresseurs/anticonvulsivants/ antirétroviraux/ α -bloquants
Drogues	↘ fertilité ↘ fonction spermatique	Eviter cannabis/cocaïne/opiacés

Microbiome et implantation embryonnaire

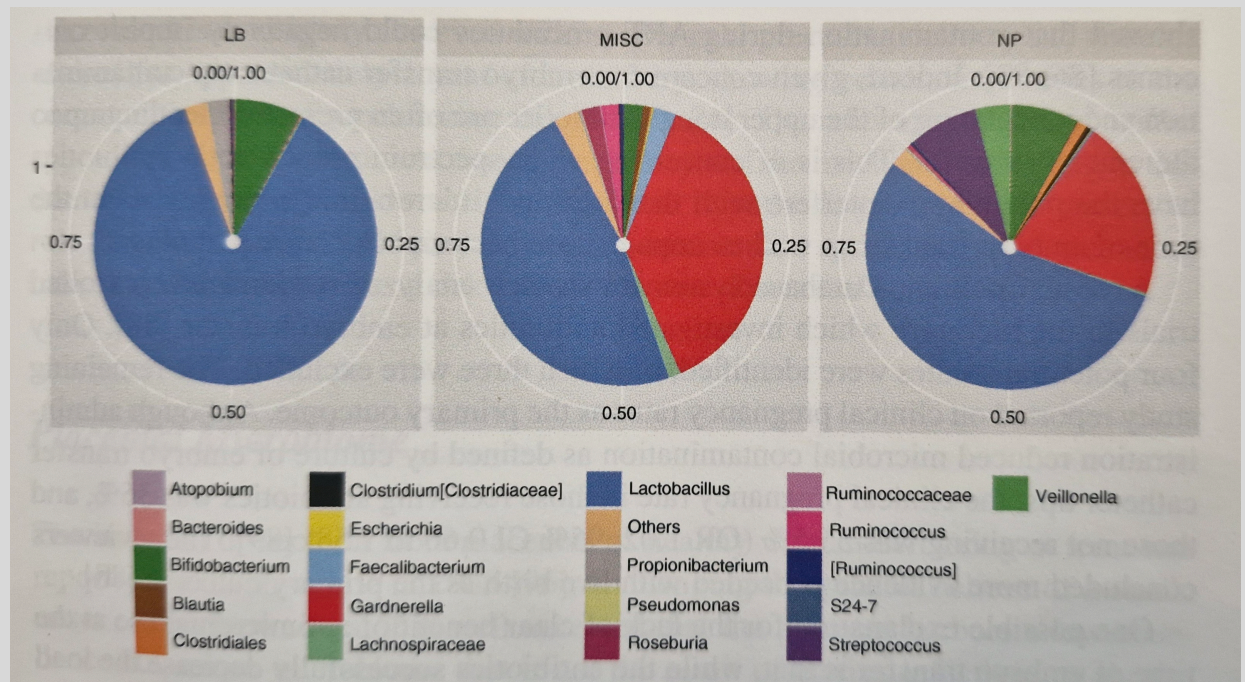
- Microbiome vaginal : Lactobacilles ++
- Vaginose : ∨ Fertilité/Implantation
 ↗ FCT, prématurité, chorioamniotite



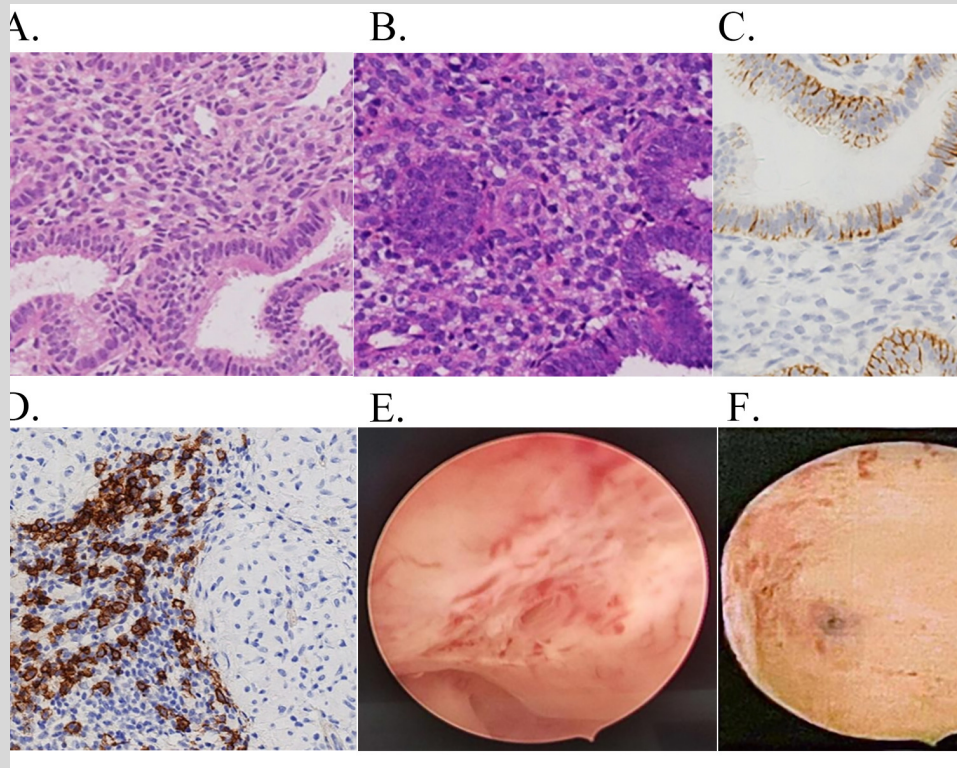
Microbiome et implantation embryonnaire

Microbiome endométrial

>90% lactobacilles → Facteur prédictif de naissance vivante



Microbiome et implantation embryonnaire

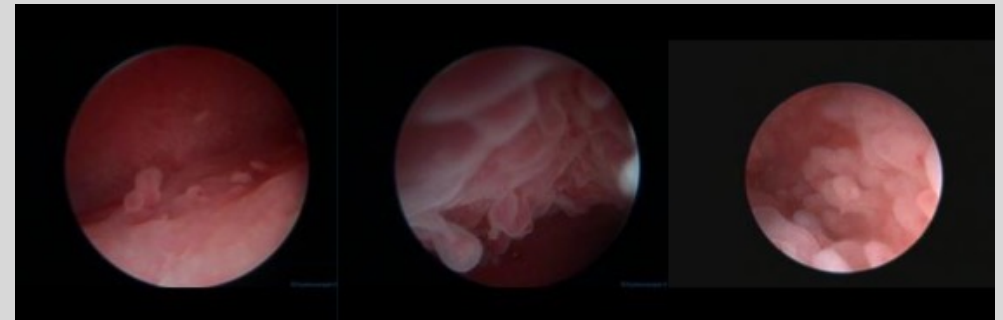


◦ Endométrite chronique :

↗ RIF ↗ FCS

Diagnostic : biopsie d'endomètre si > 5
plasmocytes marqués par champ

Traitement : **Doxycycline + Métronidazole**



Mode de vie et implantation embryonnaire

- Tabac
- Alcool
- Obésité
- Vitamine D
- Exposition aux perturbateurs endocriniens
- Activité sportive
- Compléments vitaminiques

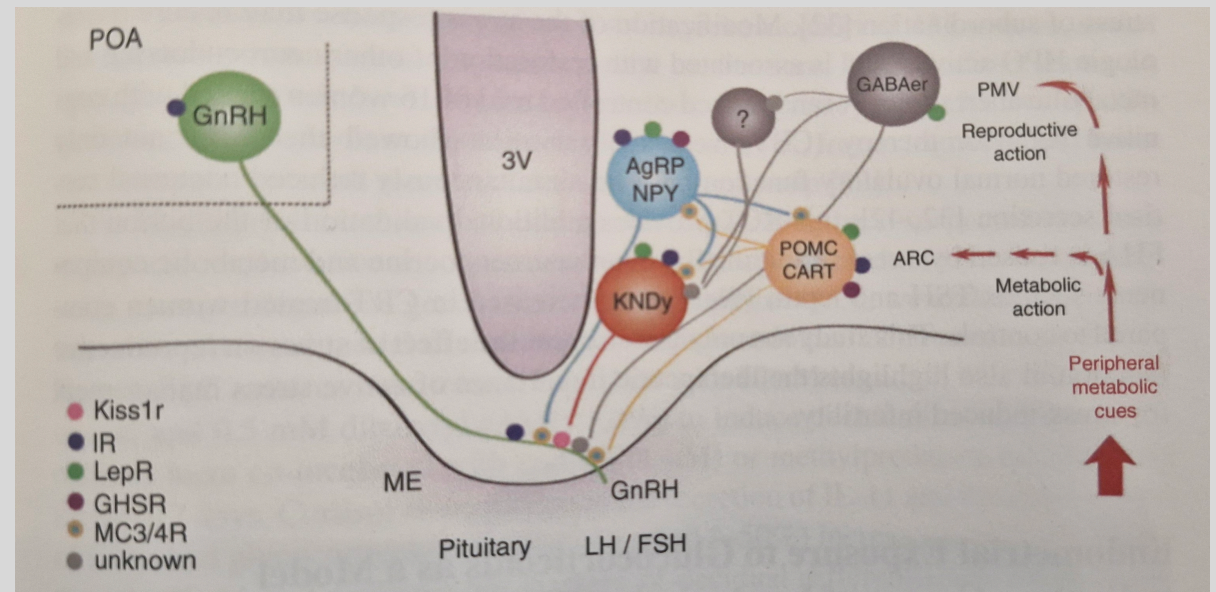


Stress et implantation embryonnaire

- ↗ Sécrétion ACTH, CRH, glucocorticoïdes
 - ↘ Pulsatilité GnRH
- Aménorrhée, cycles anovulatoires, insuffisance lutéale

Qualité ovocytaire ?

Développement embryonnaire ?



Implications psychosociales et échecs répétés d'implantation



- /!\ Situation de vulnérabilité
 - + trouble anxio-dépressifs avant de débuter la PEC
 - Pendant : Dépression 20% ♀ ; 7% ♂
- FDR : ♀ ATCD Grossesse / obésité
- ♂ Infertilité inexplicée
- /!\ Période 2 semaines d'attente post transfert

Implications psychosociales et échecs répétés d'implantation

FertiQoL International Module facultatif sur le traitement

Avez-vous commencé un traitement de l'infertilité (cela inclut toute consultation médicale ou intervention) ? Si oui, veuillez répondre aux questions suivantes. Pour chaque question, cochez la case (✓) correspondant à la réponse qui reflète le mieux vos pensées et vos sentiments. Vos réponses doivent indiquer vos pensées et sentiments actuels. Certaines questions peuvent concerner votre vie privée, mais elles sont importantes pour tenir compte de tous les aspects de votre vie.

Pour chaque question, sélectionnez la réponse la plus proche de vos pensées et sentiments actuels.		Toujours	Très souvent	Assez souvent	Rarement	Jamais
T1	Le traitement de l'infertilité a-t-il des effets négatifs sur votre humeur ?	☐	☐	☐	☐	☐
T2	Vous est-il possible de recourir aux examens et traitements médicaux que vous souhaitez ?	☐	☐	☐	☐	☐

Pour chaque question, sélectionnez la réponse la plus proche de vos pensées et sentiments actuels.		Extrêmement	Beaucoup	Modérément	Peu	Pas du tout
T3	La procédure et/ou la prise de médicaments pour le traitement de vos problèmes de fertilité est-elle compliquée ?	☐	☐	☐	☐	☐
T4	Etes-vous gêné(e) par l'effet du traitement sur vos activités professionnelles ou vos activités quotidiennes ?	☐	☐	☐	☐	☐
T5	Pensez-vous que le personnel médical comprend ce que vous vivez ?	☐	☐	☐	☐	☐
T6	Etes-vous gêné(e) par les répercussions physiques des traitements de l'infertilité ?	☐	☐	☐	☐	☐

Pour chaque question, sélectionnez la réponse la plus proche de vos pensées et sentiments actuels.		Très insatisfait(e)	Insatisfait(e)	Ni satisfait(e) ni insatisfait(e)	Satisfait(e)	Très satisfait(e)
T7	Etes-vous satisfait(e) de la qualité de l'aide psychologique proposée ?	☐	☐	☐	☐	☐

◦ /!\ Situation de vulnérabilité

◦ + trouble anxio-dépressifs avant de débuter la PEC

◦ Pendant : Dépression 20% ♀ ; 7% ♂

FDR : ♀ ATCD Grossesse / obésité

♂ Infertilité inexpliquée

/!\ Période 2 semaines d'attente post transfert

→ Dépistage **FertiQoL**

MERCI POUR VOTRE
ATTENTION

