

REVUES GÉNÉRALES

Fertilité

Nouveautés en AMP en 2016

RÉSUMÉ : On sait aujourd'hui pratiquement tout faire en assistance médicale à la procréation (AMP), mais deux domaines restent problématiques : l'implantation embryonnaire et la stimulation hormonale en cas d'insuffisance ovarienne.

En choisissant de congeler les ovocytes ou embryons obtenus par la stimulation ovarienne, on transfère secondairement des embryons sur un endomètre plus synchrone par rapport au développement embryonnaire et on améliore ainsi les taux de grossesse, en diminuant le risque d'hyperstimulation ovarienne.

En cas d'insuffisance ovarienne débutante, la stimulation ovarienne reste peu performante. L'alternative est représentée aujourd'hui par le don d'ovocytes (dont la pénurie sera peut-être évitée par le stockage d'ovocytes vitrifiés) et demain par l'obtention de gamètes artificiels.



→ **PH. MERVIEL,**
M.-T. LE MARTELOT,
S. ROCHE, C. LELIÈVRE,
M. MENARD, C. RINCE
 Centre d'AMP, Service de
 Gynécologie-Obstétrique et
 Médecine de la Reproduction,
 CHRU, BREST.

Les nouveautés en assistance médicale à la procréation (AMP) ont été nombreuses en 2015. Cependant, le but de cet article n'est pas d'en faire une liste exhaustive, mais de tracer ce que pourrait devenir la prise en charge en AMP à l'avenir. La stimulation ovarienne en vue d'une fécondation *in vitro* (FIV) comporte des risques pour la femme (thromboses), ne donne pas toujours une réponse ovarienne satisfaisante et est associée à des taux de grossesse insuffisants. Il est donc essentiel de diminuer les cas d'hyperstimulation ovarienne, d'améliorer la réponse des femmes présentant une insuffisance ovarienne débutante et d'augmenter les taux de grossesse en essayant de comprendre pourquoi 20 % seulement des couples obtiendront un enfant. Nous avons donc choisi de traiter deux sujets en rapport avec ces souhaits : l'AMP en deux temps et la gestion des gamètes.

[AMP en deux temps

Toute stimulation ovarienne comporte le risque d'entraîner une hyperstimulation ovarienne de l'ordre de 10 % des cas, dont 0,5 % de sévères [1].

L'hyperstimulation ovarienne peut avoir des conséquences importantes (thromboses veineuses et artérielles) pouvant aller jusqu'à la mort de la femme (1/400 000 cycles). Avant toute stimulation ovarienne, les paramètres cliniques (âge, indice de masse corporelle, longueur du cycle menstruel) et paracliniques (bilan hormonal avec AMH [hormone antimüllérienne], échographie ovarienne avec compte des follicules antraux) permettront d'adapter au mieux la dose initiale de gonadotrophines et de choisir le protocole de désensibilisation hypophysaire (agoniste ou antagoniste de la GnRH [gonadolibérine], ce dernier diminuant par trois le risque d'hyperstimulation ovarienne). Ainsi, un taux d'œstradiolémie contrôlé le jour du déclenchement de l'ovulation et un déclenchement adapté (agoniste de la GnRH en cas de protocole antagoniste, *coasting* puis déclenchement en cas de protocole agoniste) éviteront une hyperstimulation ovarienne précoce.

L'hyperstimulation ovarienne tardive est secondaire à la sécrétion d'hCG (hormone gonadotrophine chorionique) par l'embryon, conduisant à l'activation du

REVUES GÉNÉRALES

Fertilité

VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) et à une perméabilité vasculaire accrue chez la femme avec création d'un troisième secteur. Ainsi, l'une des réflexions actuelles porte sur le fait de désynchroniser la stimulation de l'ovulation du transfert embryonnaire (pour éviter ces hyperstimulations secondaires plus graves), autrement dit faire une AMP en deux temps.

Toute stimulation ovarienne entraîne une avance dans la maturation endométriale (**fig. 1**), comme l'avaient montré Kolibianakis *et al.* [2], avec une absence de grossesse lorsque l'avance endométriale était supérieure à 3 jours. Nous ne connaissons pas le seuil d'œstradiolémie impactant l'endomètre. Il se situe, dans la littérature, entre 2 500 et 5 000 pg/mL, ce qui représente un écart notable. L'explication de l'effet de l'œstradiol sur l'endomètre est liée en grande partie à la progestérone. On sait qu'une élévation de la progestérone est en rapport avec le nombre de follicules matures, secondairement à la lutéinisation prématurée des cellules de la granulosa de ces follicules. Ainsi, plus la réponse ovarienne à la stimulation est forte, plus le taux de progestérone risque d'augmenter prématurément avant le déclenchement de l'ovulation, comme l'avaient observé Bosch *et al.* [3]. Les auteurs retrouvaient un impact négatif sur les chances de grossesse lorsque la progestéronémie dépassait 1,5 ng/mL le jour du déclenchement.



FIG. 1: Endomètre en phase péri-ovulatoire.

Huang *et al.* [4] considèrent que la durée d'élévation de la progestérone avant déclenchement ($> 1,5$ ng/mL) est plus délétère (baisse de 50 % des taux de grossesse si durée ≥ 3 jours) que le taux de progestéronémie le jour du déclenchement. Cela pourrait expliquer qu'un transfert au stade blastocyste pourrait en partie compenser cette élévation prématurée.

Roque *et al.* [5] ont étudié des cycles de FIV après un protocole antagoniste de la GnRH flexible + FSH (*Follicle stimulating hormone*) (150 à 450 UI/j selon l'âge féminin, en protocole *step-down*) chez des femmes âgées de 20 à 45 ans. Les embryons étaient soit tous congelés (vitrification à J3 en système ouvert), soit transférés à J3 (6 à 10 blastomères, de taille égale et avec 20 % ou moins de fragmentation) selon le taux de progestérone le jour du déclenchement ($\pm 1,5$ ng/mL). Dans cette étude, les auteurs montrent que seuls trois critères interviennent dans les chances de grossesse évolutive : l'âge de la femme (OR: 0,90; p : 0,001), le nombre d'embryons transférés (OR: 1,78; p : 0,0001) et le type de cycle de transfert (*freeze all* – tous congelés ou frais). Tandis que le taux de fécondation ($80,12 \pm 16,97$ vs $76,78 \pm 17,10$ % ; p : 0,04) et le nombre d'embryons transférés ($2,27 \pm 0,79$ vs $2,07 \pm 0,65$; p : 0,003) étaient plus élevés dans le groupe transfert frais, les taux de grossesse débutée, clinique et évolutive étaient tous significativement ($p < 0,05$) plus élevés dans le groupe *freeze all* par rapport au groupe transfert frais, soit respectivement 50,3 vs 41 %, 46,4 vs 35,9 % et 39,7 vs 31,1 %.

Shapiro *et al.* [6], en protocole long agoniste de la GnRH, ont montré que la congélation embryonnaire améliorerait les taux de grossesse en cas de transfert de blastocyste, par rapport à un transfert frais au même stade (84 contre 54,7 % de grossesses cliniques; $p: 0,013$). Pour ces auteurs, le risque d'échec de l'implantation était lié à une mauvaise réceptivité

endométriale pendant les transferts
frais dans plus de 60 % des cas.

Dans leur méta-analyse de 64 articles, Roque *et al.* [7] n'ont finalement retenu que trois études randomisées (2010-2011) qui comparaient les résultats après transfert d'embryons frais (TEF) ou transfert d'embryons décongelés (TEC). Ces études incluaient 633 cycles chez des femmes de 27 à 33 ans, avec deux études sous antagonistes et une sous agonistes de la GnRH. Le TEC était toujours réalisé en cycle substitué avec injection d'agoniste de la GnRH et supplémentation par œstrogène oral ou vaginal et progestérone par voie intramusculaire. Les auteurs montrent que cette approche en deux étapes (stimulation ovarienne, congélation embryonnaire, puis transfert d'embryons décongelés) donne de meilleurs taux de grossesse par rapport à un transfert d'embryons frais immédiat (RR: 1,32; IC 95 % : 1.10-1.59).

À l'inverse, P. Celada (Congrès ESHRE Lisbonne 2015) a mené une étude rétrospective chez 882 femmes de 20 à 44 ans au cours de leur 1^{er} ou 2^e cycle de FIV. Parmi elles, 364 ont eu un transfert frais et 518 un transfert différé après congélation de tous les embryons. Aucune différence statistique entre les deux groupes n'est apparue sur les critères démographiques ou les paramètres de la stimulation : les taux de grossesse évolutive (33,2 vs 32,9 %) et de naissance vivante (36,2 vs 33,8 %) étaient équivalents.

Le déclenchement de l'ovulation par une injection d'agoniste de la GnRH (0,1 à 0,2 mg) comme alternative à l'hCG est devenu un choix dans les protocoles avec antagoniste du GnRH afin d'empêcher l'hyperstimulation ovarienne. Un des avantages est la courte durée du pic de LH (hormone lutéinisante) secondaire à l'injection de l'agoniste, conférant une ovulation plus physiologique que celle secondaire à l'hCG et sa demi-

vie de 6 jours. Si de nombreuses études ont montré l'effet bénéfique du déclenchement par agoniste de la GnRH, la question du type de supplémentation de la phase lutéale au décours demeure, comme l'a expliqué la revue *Cochrane* [8]. Celle-ci ne recommande d'ailleurs pas l'utilisation systématique de l'agoniste de la GnRH comme méthode de déclenchement de l'ovulation, car les taux de grossesse sont diminués dans ce cas, probablement en rapport avec la forte lutéolyse observée. De nombreuses supplémentations ont été proposées, telles que l'administration concomitante de faibles doses d'hCG (1 500 UI), des doses répétées d'agoniste de la GnRH durant la phase lutéale, des injections multiples de LH recombinante (rLH) ou un soutien intense de la phase lutéale par de fortes doses de progestérone et des *patches* d'œstradiol.

Enfin, Sunkara *et al.* [9] ont montré une augmentation du risque de prématurité (+ 15 %) et de petit poids de naissance (+ 17 %) en cas de réponse excessive à la stimulation (> 20 ovocytes, par rapport à 10-15 ovocytes au recueil). Wang *et al.* [10] et Maheshwari *et al.* [11] avaient, quant à eux, observé que l'état de santé des enfants issus d'une congélation embryonnaire était meilleur que celui des enfants issus d'embryons frais.

Cette AMP en deux temps a été rendue possible grâce aux progrès de la congélation ovocytaire et embryonnaire, en particulier la vitrification. La vitrification ovocytaire a été autorisée en France par la loi de bioéthique de 2011, avec des résultats très positifs en termes de survie après réchauffement, de fécondation et d'obtention de grossesse au décours par rapport à la congélation lente. La vitrification embryonnaire est supérieure à la congélation lente pour les embryons de 3 jours, davantage de blastocystes étant obtenus grâce à cette première technique [12]. Il en va de même pour les blastocystes vitrifiés (survie de 93 % et taux de grossesse de 49 %) [13].

POINTS FORTS

- ➔ Toute stimulation ovarienne entraîne une avance de maturation endométriale préjudiciable à l'implantation embryonnaire.
- ➔ La congélation d'ovocytes ou d'embryons évite l'hyperstimulation ovarienne, et le transfert secondaire des embryons décongelés améliore le taux de grossesse.
- ➔ Une stimulation ovarienne en cas d'insuffisance ovarienne débutante conduit à des taux de grossesse de l'ordre de 15 %.
- ➔ L'avenir de l'assistance médicale à la procréation fera appel aux gamètes artificiels et aux greffes ovariennes ou utérines.

Imaginons un couple présentant une infertilité idiopathique de courte durée sur lequel nous déciderions de pratiquer directement une FIV, comme le font les équipes du nord de l'Europe. Et considérons maintenant que cette technique en deux temps devienne le "*gold standard*" : nous stimulons une femme avec des antagonistes de la GnRH, nous déclenchons l'ovulation avec un agoniste de la GnRH, nous vitrifions une grande partie des ovocytes pour ne pas encombrer nos cuves d'azote d'embryons surnuméraires et nous cultivons les autres jusqu'au stade blastocyste, puis nous vitrifions ces blastocystes et nous les transférons secondairement. La femme est enceinte. Non seulement nous améliorons les taux de grossesse, mais nous avons créé une banque d'ovocytes pour la femme, correspondant à une sorte de cryoconservation "sociétale". Ces ovocytes pourront être décongelés plus tard, à un âge auquel la femme aura perdu sa qualité ovocytaire.

Ainsi, l'étude de Devine *et al.* [14] a étudié trois stratégies (S) : cryoconserver au moins 16 ovocytes matures à 35 ans, puis, à 40 ans, tenter une grossesse spontanée durant 6 mois (S1) ; ou utiliser les ovocytes cryoconservés au cours de deux tentatives de FIV (S2) ; ou entreprendre deux cycles de FIV à 40 ans sans cryoconservation antérieure (S3).

La deuxième stratégie est plus efficace que la première (74 vs 62 % de grossesses) quoique plus coûteuse (55 000 vs 35 000 euros). Cependant, il ne faut pas laisser croire que la cryoconservation ovocytaire va permettre à toutes les femmes de mener une grossesse : les équipes espagnoles estiment ainsi que 8 à 12 ovocytes vitrifiés sont nécessaires pour l'obtention d'une grossesse, alors que les équipes belges (Stoop et Devroey, 2012) évoquent un nombre de 22 ovocytes en métaphase II pour un prélèvement entre 23 et 37 ans (55 ovocytes au-delà de 37 ans !), bien loin des 16 ovocytes de l'étude de Devine.

Gestion des gamètes

La gestion des gamètes passe par quatre niveaux : la prévention de leur dégradation, la récupération des gamètes restants, le don de gamètes ou l'élaboration de gamètes artificiels.

>>> **La prévention de la dégradation des gamètes** comprend toutes les mesures déjà connues (âge, indice de masse corporelle, tabac, traitements cytotoxiques...), mais également la lutte contre les polluants extérieurs comme les pesticides. Merviel (*in press*) a étudié l'impact des pesticides sur la qualité ovocytaire (**fig. 2**). Il a

REVUES GÉNÉRALES

Fertilité

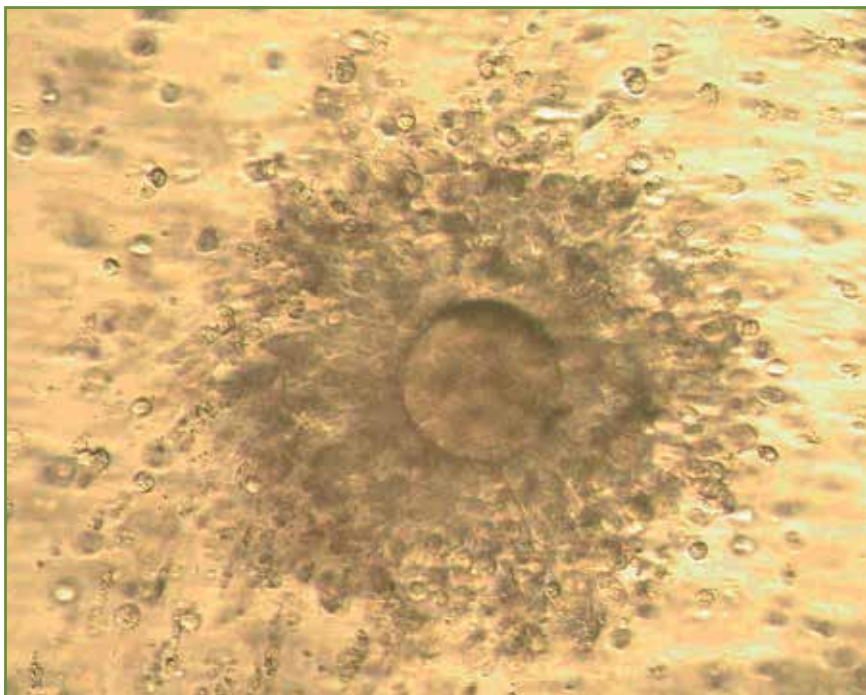


FIG. 2 : Ovocyte entouré des cellules de la granulosa.

montré une corrélation significative entre le taux d'ovocytes à cytoplasme granuleux (agrégation du réticulum endoplasmique et des mitochondries au sein du cytoplasme) et les zones d'épandage de pesticides, avec comme conséquence une augmentation par 4 du taux de fausse couche spontanée du 1^{er} trimestre de la grossesse. De même, l'équipe de Chiu [15] a montré une diminution de la qualité du sperme chez les hommes exposés (fruits et légumes) aux pesticides. Les hommes dont la consommation de fruits et légumes contenant des résidus de pesticides est la plus élevée présentent une diminution de 49 % du nombre total de spermatozoïdes et une baisse de 32 % des formes typiques par rapport à ceux dont la consommation est la moins importante.

>>> La récupération des gamètes restants passe par la stimulation des femmes dites "faibles répondeuses". Cette année, plusieurs études ont mis en évidence des résultats discordants en termes de grossesse. Merviel *et al.* [16]

ont montré qu'un protocole antagoniste de la GnRH ou agoniste de la GnRH court microdose (avec prétraitement par une pilule) étaient équivalents en termes de grossesse évolutive chez les mauvaises répondeuses sélectionnées par un cycle précédent (agoniste de la GnRH long) ramenant moins de 4 ovocytes matures. L'amélioration des résultats observés était liée à l'augmentation du nombre de complexes cumulo-ovocytaires obtenus ($3,8 \pm 2,8$ vs $4,5 \pm 3,9$) lors du deuxième niveau de prise en charge (taux de grossesse évolutive passant de 6,6 à 14,4 %).

La deuxième question qui se pose est l'apport de nouvelles molécules pour obtenir une meilleure réponse folliculaire. Kolibianakis *et al.* [17] ont étudié de façon randomisée l'administration de 150 µg de corifollitropine α , équivalent à 200 UI/j de rFSH β , (*Recombinant follicle stimulating hormone* β) (n : 40), suivie de 450 UI/j de rFSH β vs une stimulation courte avec 450 UI/j de rFSH β (n : 39) en protocole antagoniste de la

GnRH. Les mauvaises répondeuses répondaient aux critères de Bologne. Les auteurs n'ont montré aucune différence entre ces deux groupes pour les critères démographiques (comptage des follicules antraux [CFA] à 7 et FSH de base à 10 UI/L). Le nombre de complexes cumulo-ovocytaires était identique dans les deux groupes (2,5 vs 2), tout comme le nombre d'embryons transférés (1,5 vs 1,3) et le taux de grossesse évolutive (7,9 vs 3,6 %). Notons que certains auteurs remettent en cause la validité de ces critères de Bologne pour définir une faible répondeuse...

Enfin, Quinquin *et al.* [18] ont montré l'intérêt de la prise en charge en FIV – même lorsque deux follicules matures seulement étaient obtenus après stimulation ovarienne chez les mauvaises répondeuses de moins de 40 ans – par rapport à la réalisation d'une insémination intra-utérine de secours (IAC) (13,1 % de grossesses évolutives en FIV vs 2 % en IAC). En revanche, dans le cas d'un recrutement monofolliculaire, les taux de grossesse évolutive sont équivalents (5,1 vs 4,8 %).

>>> La gestion du don d'ovocytes peut bénéficier du développement de la vitrification ovocytaire afin de lutter contre la pénurie d'ovocytes [19]. L'étude du Cecos de Rennes met en avant l'apport d'une banque d'ovocytes afin de mieux répondre aux demandes de dons d'ovocytes. Depuis 2014, 779 ovocytes ont été vitrifiés (taux de survie de 78 %), 2 sont attribués à la receveuse (possibilité de trois tentatives) et les taux de grossesse sont équivalents à ceux secondaires à un transfert d'embryons obtenus à partir d'ovocytes frais (22 vs 22,8 %). Le principal intérêt est la meilleure gestion des listes d'attente pour le don d'ovocytes, à une époque où les soins effectués à l'étranger dans le cadre de l'AMP (dont le don d'ovocytes rémunéré) sont en constante augmentation (+ 7,8 % en 2014 selon le rapport du Centre national des soins à l'étranger).

>>> Enfin, **l'élaboration des gamètes artificiels** passe par la dérivation des cellules souches diploïdes vers un phénotype gamétique haploïde. Chez l'animal, des naissances vivantes ont été obtenues en utilisant des ovocytes produits à partir de cellules souches germinales (GSC), embryonnaires (ESC) ou par reprogrammation génétique de cellules somatiques (iPSC). Chez la femme, des ovocytes artificiels ont été obtenus à partir de GSC, d'ESC ou de cellules somatiques, mais sans naissance à ce jour (Hendriks, 2015). Pour les spermatozoïdes, des cellules ES ou iPS ont été transformées en cellules germinales primordiales, puis transférées dans les tubes séminifères, avec obtention de spermatozoïdes fertiles pour l'ICSI (injection intracytoplasmique de spermatozoïde) (Hayashi, 2011). Chez l'homme, de la même façon, des spermatogonies ont pu être obtenues (Easley, 2012). En 2015, la société lyonnaise Kallistem a annoncé avoir réalisé, pour la première fois au monde, une spermatogénèse humaine complète *in vitro*. La production consiste en la culture de cellules germinales immatures en 72 jours à partir de biopsies testiculaires réalisées aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte infertiles.

Et demain, la grossesse grâce à une double greffe

En novembre 2014, une équipe belge (Demeestere, 2015) a rapporté une naissance après greffe ovarienne à partir de tissus ovariens recueillis dans l'enfance. Cette femme congolaise était atteinte d'une drépanocytose nécessitant une allogreffe après intensification. Avant la chimiothérapie, elle a subi un prélèvement ovarien à l'âge de 14 ans (avant sa puberté). Après la greffe, elle a présenté des règles régulières durant 2 ans, avant la survenue de la grossesse spontanée qui a permis la naissance d'un garçon de 3 140 g en bonne santé.

En septembre 2014, une Suédoise de 35 ans, qui avait subi 2 ans plus tôt une greffe d'utérus, a donné naissance (à 32 SA par césarienne à cause d'une prééclampsie) à un petit garçon de 1 775 g en bonne santé. Il s'agit de la première naissance (deux autres ont suivi depuis) obtenue par l'équipe du Pr M. Brännström de l'université de Göteborg [20]. En France, deux équipes travaillent dans ce domaine : le CHU de Limoges (T. Gauthier et P. Piver), en faisant appel à des donneuses en état de mort encéphalique, et l'hôpital Foch à Suresnes (J.-M. Ayoubi et R. Frydman) à partir de donneuses vivantes transsexuelles. L'Académie nationale de Médecine a produit un avis mettant en garde contre des problèmes médicaux (taux de succès en cas de donneuses décédées, complications du recueil du greffon, complications gravidiques chez la receveuse) et éthiques. L'alternative à cette technique lourde pourrait être la gestation pour autrui, toujours non autorisée dans notre pays alors qu'elle l'est dans de nombreux autres pays.

BIBLIOGRAPHIE

1. MERVIEL P *et al.* Ovarian stimulation and follicular puncture risks. *Gynecol Obstet Fertil*, 2009;37:926-33.
2. KOLIBIANAKIS E *et al.* Effect of ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone, gonadotropin releasing hormone antagonists, and human chorionic gonadotropin on endometrial maturation on the day of oocyte pick-up. *Fertil Steril*, 2002;78:1025-1029.
3. BOSCH E *et al.* Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum Reprod*, 2010;25:2092-2100.
4. HUANG CC *et al.* The duration of pre-ovulatory serum progesterone elevation before hCG administration affects the outcome of IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod*, 2012;27:2036-2045.
5. ROQUE M *et al.* Freeze-all policy : fresh vs. frozen-thawed embryo transfer. *Fertil Steril*, 2015;103:1190-1193.
6. SHAPIRO BS *et al.* Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in high responders. *Fertil Steril*, 2011;96:516-518.
7. ROQUE M *et al.* Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2013;99:156-162.
8. YOUSSEF MA *et al.* Gonadotropin-releasing hormone agonist versus hCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014;10:CD008046.
9. SUNKARA SK *et al.* Increased risk of preterm birth and low birthweight with very high number of oocytes following IVF: an analysis of 65 868 singleton live birth outcomes. *Hum Reprod*, 2015;30:1473-1480.
10. WANG YA *et al.* Better perinatal outcomes following transfer of fresh blastocysts and blastocysts cultured from thawed cleavage embryos: a population-based study. *Hum Reprod*, 2010;25:1536-1542.
11. MAHESHWARI A *et al.* Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2012;98:368-377.
12. BALABAN B *et al.* A randomized controlled study of human day 3 embryo cryopreservation by slow freezing or vitrification: vitrification is associated with higher survival, metabolism and blastocyst formation. *Hum Reprod*, 2008;23:1976-1982.
13. MUKAIDA T. Perinatal outcome of vitrified human blastocysts in 9 years experience (53601 attempted cycles) inducing the incidence rate of monozygotic twinning. In proceedings of ESHRE meeting 2009, Amsterdam, n° 0-072.
14. DEVINE K *et al.* Baby budgeting : oocyte cryopreservation in women delaying reproduction can reduce cost per live birth. *Fertil Steril*, 2015;103:1446-1453.
15. CHIU YH *et al.* Fruit and vegetable intake and their pesticide residues in relation to semen quality among men from a fertility clinic. *Hum Reprod*, 2015;30:1342-1351.
16. MERVIEL P *et al.* Comparative prospective study of 2 ovarian stimulation protocols in poor responders: effect on implantation rate and ongoing pregnancy. *Reprod Health*, 2015;12:52.
17. KOLIBIANAKIS EM *et al.* Corifollitropin alfa compared with follitropin beta in poor responders undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*, 2015;30:432-440.
18. QUINQUIN M *et al.* In vitro fertilization versus conversion to intrauterine insemination in Bologna-criteria poor responders: how to decide which option? *Fertil Steril*, 2014;102:1596-1601.
19. COBO A *et al.* Outcomes of vitrified early cleavage-stage and blastocyst-stage embryos in a cryopreservation program: evaluation of 3,150 warming cycles. *Fertil Steril*, 2012;98:1138-1146.
20. BRÄNNSTRÖM M *et al.* Livebirth after uterus transplantation – Authors' reply. *Lancet*, 2015;385:2352-2353.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.