

Évènement

IBSA TODAY

En avant vers l'excellence en fertilité

Compte-
rendu
des sessions

—
Session 1

Connaissances actuelles sur
les stimulations ovariennes
contrôlées / Current
understanding in COS



7 Janvier 2022

Paris



AVEC LA PARTICIPATION DE :

**Dr. Mikael AGOPIANTZ - Dr. François - Xavier AUBRIOT - Pr. Jean-Marc AYOUBI - Pr. Paul BARRIERE
Dr. Valérie BERNARD - Pr. Blandine COURBIERE - Dr. Christine DECANter - Pr. Dominique DE ZIEGLER
Raphael ENTHOVEN (absence excusée) - Pr. Michael GRYNBERG - Pr. Samir HAMAMAH - Pr. Claude HOCKE
Dr. Nadia KAZDAR - Pr. Rachel LEVY - Dr. Pascale MIRAKIAN - Pr. François OLIVENNES - Pr. Bruno SALLE
Dr. Filippo Maria UBALDI - Dr. Charlotte SONIGO - Dr. Chadi YAZBECK**



Caring Innovation



Massimiliano Licenziati

Président IBSA PHARMA SAS (France)

Caring Innovation est le principe qui exprime le mieux l'une des responsabilités éthiques majeures assumées par IBSA, à savoir l'engagement de se renouveler continuellement pour apporter une contribution toujours plus grande au soin des personnes et au bien-être commun.

Une vision de grande ampleur de l'être humain et une sensibilité vers le changement et l'innovation, qui représente la poussée indispensable vers l'avenir des soins. Le patient est au centre de l'attention dans son intégralité physique, sociale et psychologique, toujours en sauvegardant ses principes, ses connaissances et ses sentiments.

Le respect de la spécificité de l'individu suscite un intérêt pour une recherche capable de restituer au patient des solutions thérapeutiques pouvant être utilisées, sous leur meilleure forme, c'est-à-dire de plus en plus proches des besoins quotidiens des conditions de vie et de confort.

IBSA se démarque grâce à sa propension au développement continu de molécules en vue de les transformer en solutions thérapeutiques bien tolérées et adaptées aux besoins quotidiens de la vie des personnes, en fournissant aux patients et aux médecins « gynécologues », des systèmes innovants efficaces et de qualité supérieure.

Les produits IBSA sont inspirés de la nature, dans le sens où ils sont conçus pour être en harmonie avec le corps humain.

Le respect de ce principe guide la philosophie du Groupe et donc d'IBSA Pharma SAS. Il en découle le développement de formulations inspirées d'un modèle physiologique, c'est-à-dire au plus près du fonctionnement des appareils et des systèmes humains.

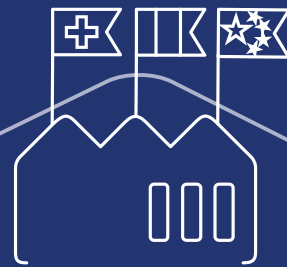
Actuellement, la Procréation Médicalement Assistée représente l'un des plus grands défis qu'IBSA a entrepris afin de répondre au désir de fertilité du couple, d'une manière aussi proche que possible de la physiologie humaine. Un besoin qui correspond au besoin profond des femmes, de plus en plus orienté vers une approche capable de respecter la nature humaine.

IBSA propose une nouvelle génération de gonadotrophines d'origine humaine, qui ressemblent étroitement aux hormones produites par les femmes ménopausées et enceintes. L'origine biologique des gonadotrophines IBSA représente la différence forte et positive par rapport aux produits dérivés de lignées cellulaires murines.



L'objectif est de devenir un partenaire prioritaire dans le domaine de l'infertilité tant pour le corps médical que pour le couple.

Qui sommes nous ?



**Groupe
pharmaceutique
international**

BASÉ EN SUISSE

10

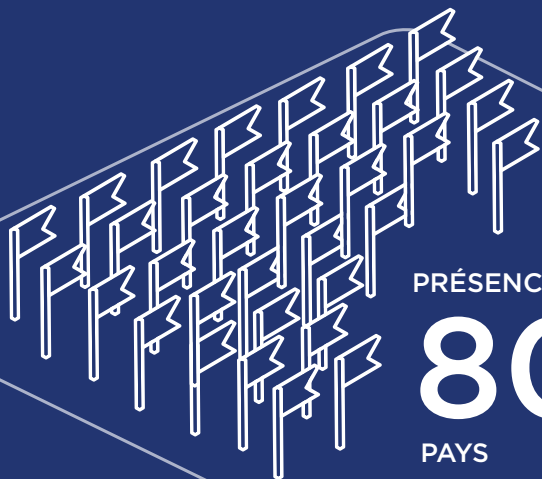


DOMAINES
THÉRAPEUTIQUES



2000

COLLABORATEURS
DANS LE MONDE



PRÉSENCE DANS PLUS DE

80

PAYS



Pour le
Comité Scientifique

**Pr Samir
HAMAMAH**

“

Devant les préoccupations légitimes des professionnels de la médecine de l'infertilité et de la Procréation Médicalement Assistée, nous proposons un programme scientifique IBSA Today #3 riche. Cette nouvelle édition fait intervenir de nombreux professionnels, tous experts dans les domaines abordés, qui vont vous faire partager leurs expériences face à ces préoccupations qui sont les nôtres.

Comme vous pouvez le constater, les sujets abordés durant notre symposium sont interdisciplinaires et complexes. En effet, depuis quelques mois, la médecine de l'infertilité et de la procréation médicalement assistée se trouve confrontée à des nouvelles demandes de prise en charge, ce qui place le professionnel de l'AMP comme un des acteurs principaux pour offrir la possibilité d'être parent à nos concitoyens.

Alors que la science de la « maîtrise de la conception » se développe à grande vitesse et qu'elle fait entrevoir à l'Homme l'espoir, à terme, d'une forme de « conception intégralement médicalisée », il est nécessaire de favoriser ces échanges scientifiques dont la finalité est d'améliorer notre pratique et notre taux de succès en AMP. Voilà l'enjeu de ce programme scientifique et l'ambition affirmée d'IBSA Today.

Nous avons hâte de vous accueillir nombreux et souhaitons qu'IBSA Today #3 permette de resserrer les liens scientifiques et médicaux qui nous unissent.

- 8h30** ● **Introduction**
Silvio Dionisi (IBSA)
Parlons de l'innovation chez IBSA groupe / Tell us about the innovation of IBSA
- SESSION I**
- 8h45** ● **Connaissances actuelles sur les stimulations ovariennes contrôlées /
Current understanding in COS**
Dr. Pascale MIRAKIAN (Lyon)
Pr. Bruno SALLE (Bron)
- **Is personalized ovarian stimulation really useful ?**
Pr. François OLIVENNES (Paris)
 - **Is still again a secret for luteal phase support ?**
Dr. Christine DECANTER (Lille)
 - **Dual Ovarian Stimulation for Poor Prognosis Patients**
Dr. Filippo Maria UBALDI (Italie)
- 10h15** ● **Pause café / Coffee break** ☕
- SESSION II**
- 10h45** ● **Échecs répétés d'implantation embryonnaire : à qui la faute ? /
RIF : whose fault is it ?**
Pr. Blandine COURBIERE (Marseille)
Pr. Rachel LEVY (Paris)
- **Uterine abnormalities and IVF**
Pr. Jean-Marc AYOUBI (Paris)
 - **Implantation window: is it an easy marker?**
Dr. Valérie BERNARD (Bordeaux)
 - **Markers of a solid IVF center**
Pr. Samir HAMAMAH (Montpellier)
- 12h15** ● **Déjeuner / Lunch** 🍴
- SESSION III**
- 13h30** ● **Il est temps de revisiter certains concepts en PMA / It is time to revisit
some concepts in ART**
Dr. Chadi YAZBECK (Paris)
Pr. Dominique DE ZIEGLER (Paris)
- **Is ICSI better for non-male infertility?**
Dr. Mikaël AGOPIANTZ (Nancy)
 - **Elective SET: is it legitimate in the absence of PGT program?**
Pr. Paul BARRIERE (Nantes)
 - **Progesterone routes: an emerging evidence of efficiency**
Pr. Michael GRYNBERG (Paris)
- 15H00** ● **Pause café / Coffee break** ☕
- SESSION IV**
- 15H30** ● **Programme paradoxe en PMA / Paradox program of ART**
Dr. François-Xavier AUBRIOT (Paris)
Pr. Claude HOCKE (Bordeaux)
- **Utilization of Time-Lapse in the IVF Lab: Pitfalls or Benefits?**
Dr. Nadia KAZDAR (Paris)
 - **IVF efficiency: why LBR is different between ART centers?**
Dr. Charlotte SONIGO (Paris)
 - **A Great Fear Amongst ART programs : Why ? (Absence excusée)**
Raphael ENTHOVEN (Paris)
- 17H00** ● **Conclusion & remerciements par IBSA Pharma**



**VOUS ÉTIEZ PLUS DE
200 PARTICIPANTS,
SPÉCIALISTES DE LA FERTILITÉ À ASSISTER
AUX SESSIONS DE NOS ORATEURS**

ZOOM SUR

4 GRANDES THÉMATIQUES

au cœur des préoccupations des spécialistes
de la fertilité

1.

Connaissances actuelles sur les stimulations ovariennes contrôlées / Current understanding in COS

par le Dr. Pascale MIRAKIAN (Lyon) et
le Pr. Bruno SALLE (Bron)

Is personalized ovarian stimulation really useful ?

Pr. François OLIVENNES (Paris)

Is still again a secret for luteal phase support ?

Dr. Christine DECANTER (Lille)

Dual Ovarian Stimulation for Poor
Prognosis Patients

Dr. Filippo Maria UBALDI (Italie)

SESSION 1

SESSION 2

SESSION 3

SESSION 4

Stimulation ovarienne personnalisée

Pr François Olivennes
(Paris)

Les résultats de la FIV sont influencés par différents critères que l'on essaie de cerner depuis plus de 30 ans : les caractéristiques des patientes, l'art de la stimulation ovarienne, le laboratoire de FIV, l'acte du transfert et le soutien de la phase lutéale. Nous allons nous intéresser au cours de cette présentation à la **stimulation ovarienne**, notamment la personnalisation de celle-ci.

Pourquoi réaliser une stimulation ovarienne personnalisée ?

L'objectif final est évidemment **d'obtenir de meilleurs taux de grossesse** avec une **réduction du taux d'annulation** et une **diminution du risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne**.

Comment personnaliser la stimulation ovarienne ?

Différents facteurs peuvent être modifiés dans le cadre de cette stimulation :

- le **type de protocole utilisé** ;
- le **type de produits utilisés** ;
- la **sélection de la dose de départ** établie sur des paramètres simples ou grâce à des modèles un peu plus complexes ou la sélection d'une dose standardisée ;
- la **modification des traitements** pendant le déroulé de la stimulation.

Quel type de protocole : agoniste versus antagoniste ?

En ce qui concerne le type de protocole, aujourd'hui, il y a consensus pour considérer que **le protocole antagoniste est le protocole de choix pour l'immense majorité des patientes**.

Pour les normo-répondeuses

Le protocole antagoniste est recommandé par rapport à l'agoniste (efficacité comparable avec une sécurité supérieure). Recommandé par ESHRE dans les guidelines 2020¹.

Pour les mauvaises répondeuses

De nombreux travaux ont montré que les antagonistes peuvent présenter un avantage par rapport aux agonistes ou que les 2 protocoles sont au moins équivalents.

Pour les hyper-répondeuses

Il est recommandé d'utiliser les antagonistes au détriment des agonistes (efficacité comparable avec une meilleure tolérance). Le protocole antagoniste permet l'utilisation d'un agoniste pour déclencher l'ovulation, ce qui réduirait le risque d'hyperstimulation.

Stimulation personnalisée : quels critères choisir pour sélectionner les patientes ?

Les critères permettant de sélectionner les patientes peuvent être classés en **3 catégories : les critères cliniques, les critères échographiques et les tests hormonaux.**

A partir de ces critères, on a essayé de définir des profils de patientes permettant de prédire celles qui auront des réponses fortes ou faibles afin de modifier le protocole pour obtenir la meilleure réponse possible d'hyperstimulation.

Les modèles simples

Dans les modèles simples, la dose est choisie en fonction **des paramètres de la réserve ovarienne** (le nombre de follicules antraux, l'AMH ou la combinaison des 2).

Chez les mauvaises répondeuses, c'est essentiellement le **nombre de follicules antraux et les taux d'AMH** qui vont permettre de choisir des doses pour essayer de diminuer les risques d'annulation.

Pour les hyper-répondeuses, la prédiction de la réponse élevée est **basée sur les caractéristiques des patientes** (jeune âge, longs cycles menstruels, SOPK et hyper-réponse lors d'un cycle précédent). Chez ces patientes, on peut essayer de **baisser la dose** pour éviter une réponse trop forte, mais lorsque l'on ajuste l'AMH avec l'AFC, les publications sont contradictoires et il n'y a pas de consensus sur la dose à choisir.

Etude de La Marca²

Certains, comme **La Marca**, ont proposé des systèmes simples appelés **nomogrammes**. En indiquant graphiquement les valeurs de certains critères sélectionnés, **on peut choisir facilement la dose à proposer.**

Poséidon³

Il existe aussi la **classification Poséidon**, qui permet de choisir le protocole en fonction de la **catégorie dans laquelle rentre la patiente**. Les catégories sont établies à partir du compte de **follicules antraux**, les taux d'AMH, l'âge et la réponse à la stimulation précédente.

Les modèles complexes

La première à avoir mis en place un modèle complexe pour la personnalisation de la stimulation ovarienne est le Dr Popovic Todorovic⁴. Grâce à l'AFC, le score Doppler, le statut tabagique de la patiente et le taux de testostérone, on obtenait un score permettant **d'identifier la dose à choisir**. Ce modèle a été abandonné car le **Doppler n'est plus utilisé comme critère de sélection.**

Calculateur Consort^{5,6}

Le calculateur Consort, est basé sur **4 critères : le taux de FSH, l'IMC, l'âge de la patiente et le nombre de follicules antraux.**

Grâce à une formule mathématique, intégrant les **poids respectifs de chaque critère, on pouvait définir une dose de départ.**

En 2009, dans la première publication Consort, les **doses choisies allaient de 75 à 225 IU**. Mais même si les taux de grossesse étaient comparables dans tous les groupes, pour les doses extrêmes, on constatait **des taux d'annulation importants.**

En 2015, dans la publication Consort II, il a été proposé de **comparer l'utilisation du calculateur à une dose standard de 150 IU**. Les résultats de cette étude n'ont pas permis de démontrer l'intérêt de ce calculateur car **les taux de grossesse, d'annulation et les taux d'hyperstimulation étaient les mêmes dans les 2 groupes.**

Dose personnalisée ou dose standard pour la stimulation ?

Une première étude de van Tilborg en 2017⁷ a comparé une population de patientes tout venant (sauf SOPK) bénéficiant de doses personnalisées en fonction de leurs nombres de follicules antraux et une population bénéficiant d'une dose standard de 150 IU. Les auteurs se sont aperçus qu'il n'y avait **pas de différence significative** entre les 2 groupes concernant les taux de succès, le taux d'annulation pour mauvaise réponse et le taux d'hyperstimulation.

En conclusion, choisir sa dose en fonction du nombre de follicules n'aurait a priori pas d'intérêt chez les patientes tout venant.

Une autre étude⁸ a été réalisée chez les patientes mauvaises répondeuses recevant soit une dose personnalisée allant de 225 et 450 IU par jour, soit 150 IU. Au bout de 18 mois de suivi, **le taux de succès était identique entre les 2 groupes.**

Une différence a cependant été retrouvée sur le taux d'annulation qui était plus important avec la dose standardisée. Mais lorsque l'on regarde de façon globale, le pourcentage de grossesse entre les 2 groupes était le même à la fin des 18 mois de l'étude. **Ces résultats en faveur d'une stimulation ovarienne avec une dose standardisée ont été retrouvés dans de nombreuses autres publications pour les patientes mauvaises répondeuses.**

Dans la publication Oudshoorn 2017⁹, l'équipe s'est intéressée aux patientes hyper-répondeuses. Cette étude comparait un groupe recevant 150 IU et un groupe bénéficiant d'une réduction de dose à 100 IU. **Les taux de succès observés entre les 2 groupes étaient identiques** et le résultat le plus surprenant était que le **taux d'hyperstimulation ovarienne était le même quelle que soit la dose utilisée**. Même si l'étude montre qu'il n'y a **pas forcément d'intérêt à réduire la dose de départ**, la conclusion est plus modérée et demande davantage d'études sur ce sujet.

Intérêt de modifier le dosage durant la stimulation ?

Dans les recommandations de l'ESHRE 2020¹, il est indiqué qu'a priori, **il n'y a aucun intérêt à modifier la dose pendant la stimulation**. Le seul cas dans lequel il a été montré un intérêt à **réduire la dose** en cours de stimulation est **lorsque la patiente présente des premiers dosages élevés**.

Patientes	Ce que fait ... Le Pr Olivennes	Ce qu'il devrait faire ... suite à cette présentation
Normo-répondeuses	<ul style="list-style-type: none"> - Antagoniste - Agoniste pour les patientes avec endométriose ou adénomyose - Poids normal : 150 IU/jour - Excès de poids : 225 IU/jour - Pas de modification de dose en cours de stimulation 	<ul style="list-style-type: none"> - Antagoniste (agoniste ok) - 150 IU/jour - Pas de modification de dose en cours de stimulation
Mauvaises répondeuses	<ul style="list-style-type: none"> - Antagoniste en protocole court si le 1^{er} protocole n'a pas marché - 300 IU - Pas de modification de dose en cours de stimulation 	<ul style="list-style-type: none"> - Antagoniste - 150 IU/jour - Pas de modification de dose en cours de stimulation
Patientes à haut risque d'hyperstimulation ovarienne	<ul style="list-style-type: none"> - Antagoniste pour la plupart des patientes - Agoniste pour les patientes avec endométriose ou adénomyose - 100 à 150 IU/jour selon AMH et AFC - Si E2 au J6 > 1000 pg/ml : diminution de moitié. Attention après 48 heures de réduction pour éviter la chute d'E2 	<ul style="list-style-type: none"> - Antagoniste - 150 IU/jour - Pas de modification de dose en cours de stimulation - Réduire la dose initiale ? - Modifier la dose pendant la stimulation ? - Antagonistes + déclencheur GnRH-a ?

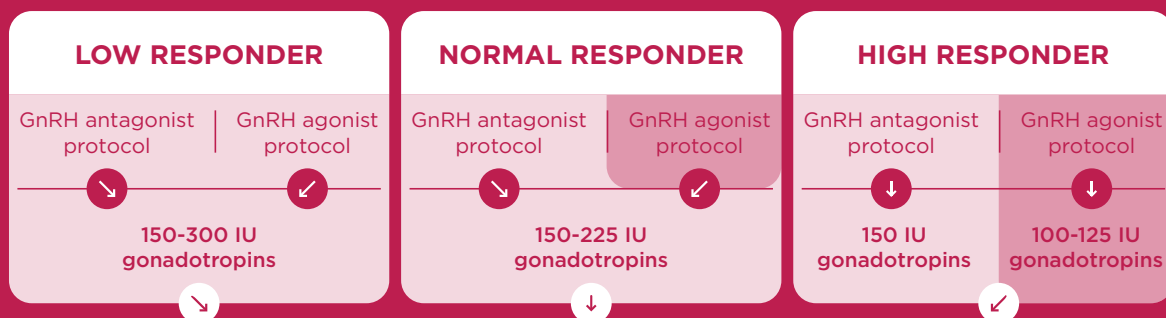
CE QUE RECOMMANDE L'ESHRE 2020

Traitement de 2^{ème} ligne

Predicted ovarian response (AMH or AFC determination)

LH suppression

Gonadotropins rFSH/p-FSH/hp-FSH/hMG



2.

Supplémentation de la phase lutéale pour le transfert d'embryons frais : existe-t-il une recette magique ?

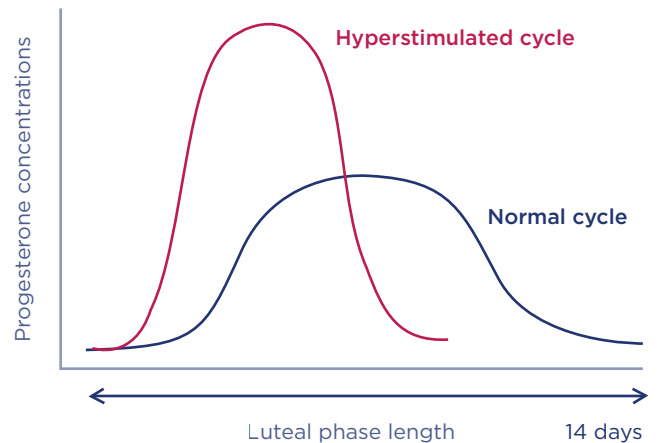
Dr Christine DECANter (Lille)



Phase lutéale après la stimulation ovarienne : constamment anormale !

Comme on peut le constater sur le graphique, les profils de courbes en cycle normal et en cycle hyper-stimulé sont très différents.

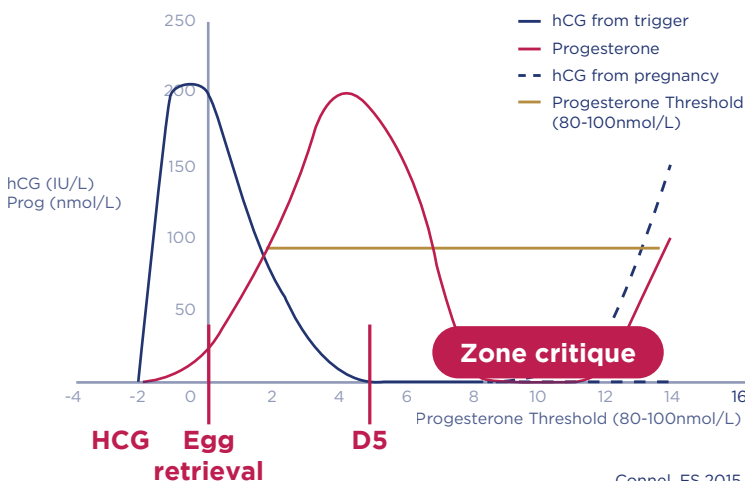
Après le déclenchement par hCG, on observe un effet «Up and Down» de la progestérone, une phase de latence qui est raccourcie et une chute brutale de la concentration.



TRENDS in Endocrinology & Metabolism

Pendant la stimulation ovarienne, les nombreux follicules en croissance vont exercer un **rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de LH**. On constate aussi une sorte **d'inertie hypothalamo-hypophysaire après l'arrêt**, soit des agonistes soit des antagonistes. Il en résulte une **baisse de sécrétion de LH avec une inertie avant que celle-ci ne remonte pour restimuler les corps jaunes**.

Toutes ces spécificités du cycle hyper-stimulé peuvent conduire d'une part à une **baisse des chances d'implantation** et d'autre part à une **augmentation des fausses couches**.



Lors du cycle de fécondation in vitro, après la baisse brutale de la concentration de progestérone, on se retrouve dans **une zone critique** (aussi appelée "gap en progestérone").

C'est une zone dangereuse parce que **les endomètres des patientes peuvent être plus ou moins sensibles** à ce type de variation hormonale.

De plus, si le blastocyste s'est implanté au moment du transfert ou le jour suivant, les modifications endométriales **peuvent compromettre la pérennisation de la grossesse.**

Progestérone, une place qui n'est plus à prouver

Dans la publication Cochrane de van der Linden en 2015⁹, comparant la progestérone au placebo ou à une absence de traitement, il est démontré que la **progestérone augmente les chances de grossesse et diminue les taux de fausses couches.**

La progestérone a un rôle crucial qu'il est important de rappeler :

- elle est **responsable de la maturation sécrétoire de l'endomètre**, après préparation par E2 ;
- elle induit **l'ouverture de la fenêtre d'implantation** et la **décidualisation de la cellule stromale**;
- elle a un **rôle immunomodulateur** ;
- elle présente des **propriétés myorelaxantes**

Les besoins en agents additionnels

Les œstrogènes

C'est prouvé, il n'y a **pas d'intérêt à ajouter des œstrogènes à la progestérone** en phase lutéale pour les embryons frais (van der Linden, Cochrane 2015¹⁰ ; Recommandations ESHRE 2020¹).

Agoniste de la GnRH ou LH

L'objectif serait d'apporter un soutien aux corps jaunes post-ponction par des bolus ou des injections répétées d'agoniste de la GnRH voire d'ajouter de la LH à la progestérone.

Ces protocoles restent dans le domaine de la recherche uniquement et ne doivent pas être préconisés pour l'instant.

When to start ? When to stop ?

Commencement

Tout le monde s'accorde à dire qu'il faut commencer le **soir de la ponction, voire le jour d'après.**

Dans l'étude IVF Worldwide de 2019¹¹, 71% commençaient le soir de la ponction et 24% le lendemain.

Pour le confort des patientes et des équipes, commencer le soir de la ponction semble l'option la plus adéquate.

Durée

Concernant la durée de la supplémentation, les opinions **sont plus divergentes.**

Quand on regarde l'étude IVF Worldwide de 2019¹¹, on s'aperçoit que les pratiques n'ont **pas beaucoup changé** depuis 2009. La plupart des équipes médicales poursuivent la progestérone, **jusqu'à 8 à 10 semaines de grossesse.**

Cependant sur ce sujet, il n'y a **pas de consensus.** Des études ont tenté de montrer l'intérêt d'une **supplémentation personnalisée** en effectuant des dosages de progestérone et d'œstradiol chez les patientes.

D'autres, montrent que cette **supplémentation est trop longue** car le relai placentaire est plus précoce que les 9 semaines de grossesse alors qu'encore d'autres équipes montrent que **le relai s'effectue plus tard** pour certaines patientes.

Il semblerait que les durées effectuées aujourd'hui soient trop longues, mais aucune réponse claire ne permet de savoir quand arrêter la supplémentation (à l'activité cardiaque ? au moment du test de grossesse + monitoring ?).

Quelle voie de supplémentation choisir ?

Dans l'étude IVF Worldwide de 2019¹¹, on remarque que **la voie vaginale reste la voie royale**.

La voie injectable est faiblement utilisée, mais un **switch s'opère entre la voie intramusculaire et la voie sous-cutanée**.

De manière surprenante, la voie orale, quant à elle, présente des **taux d'utilisation très bas**.

Par contre, la **combinaison de 2 modes d'administration** se maintient avec environ 20% d'utilisation.

Rappel des dosages :

- **Voie vaginale** : 600-800 mg/jour /
Pic de concentration : 8 h,
état d'équilibre 24 h
- **IM** : 500 mg/semaine.
Pic de concentration : 2 h ;
état d'équilibre 8 h
- **Sous-cutané** : 25 mg/ jour.
Pic de concentration : 1 h ;
état d'équilibre 4 jours
- **Voie orale** : didrogestérone : 30 mg/j.
Pic de concentration : 2 h ;
état d'équilibre 3 jours

Avantages et inconvénients

	Avantages	Inconvénients
Voie vaginale	<ul style="list-style-type: none">- Concentration tissulaire 10 fois sup / plasmatique (mais est-ce vraiment un avantage ?)	<ul style="list-style-type: none">- Observance / tolérance- Haute variabilité interindividuelle de l'absorption
Voie injectable IM	<ul style="list-style-type: none">- Observance maîtrisée	<ul style="list-style-type: none">- Effets secondaires (huile) : douleur, infection
Voie injectable SC	<ul style="list-style-type: none">- Peu d'effets secondaires- Auto injection	<ul style="list-style-type: none">- Coût
Voie orale	<ul style="list-style-type: none">- Facile à prendre	<ul style="list-style-type: none">- Pas de données sur le taux de progestérone- Pas d'autorisation dans cette indication

Les études comparant les différentes voies d'administration **n'ont pas permis de montrer d'avantage d'une voie par rapport à une autre**.

En synthèse

Le soutien de la phase lutéale, après une hyperstimulation pour ponction ovocytaire, est un incontournable de la prise en charge.

- Il doit commencer le soir de la ponction ou le lendemain, mais jamais avant.
- La durée de ce soutien est encore une notion à débattre entre professionnels car la réponse n'est pas claire.
- La voie d'administration est cruciale. Il semblerait que l'association de 2 voies différentes puisse apporter une réponse intéressante.

3.

Dr Filippo Maria
UBALDI
(Italie)

Double stimulation ovarienne pour les patientes de mauvais pronostic

Le succès de la FIV se mesure en fonction de son **résultat critique**, c'est-à-dire son **efficacité en termes de taux cumulé de naissances vivantes par cycle commencé**. Mais la **sécurité** de la patiente est la priorité et pour la garantir, il faut absolument prendre toutes les mesures nécessaires pour éviter les 2 complications les plus courantes de la FIV que sont : **le syndrome d'hyperstimulation ovarienne et les grossesses multiples**.

Chez les patientes présentant un **risque de syndrome d'hyperstimulation** ovarienne, le recours à un **protocole antagoniste** avec **déclencheur agoniste** associé à une stratégie de **freeze-all** devrait être **obligatoire**. C'est ce que recommande l'ESHRE 2020¹.

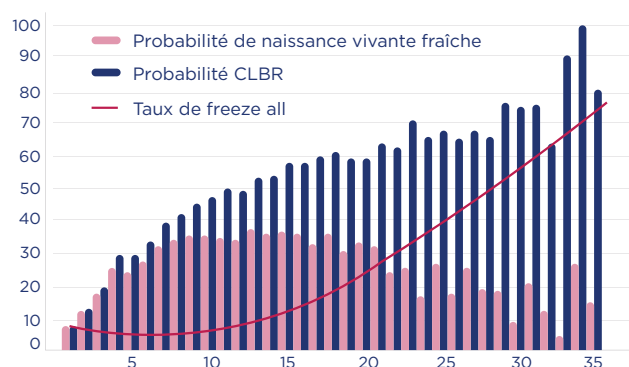
Pour réduire le **risque de grossesses multiples**, il est fortement recommandé de **transférer un seul blastocyste**, en essayant de sélectionner celui qui a le plus de chances de s'implanter. Pour ce faire, on utilise le **time lapse et/ou le diagnostic préimplantatoire des aneuploïdies (DPI-A)** et très bientôt, espérons-le, le **DPI-A non invasif** avec très prochainement l'aide précieuse de **l'intelligence artificielle**.

Taux cumulé de naissances vivantes par cycle commencé

Le **taux cumulé de naissances vivantes** par cycle commencé dépend fondamentalement de 2 facteurs : **le nombre d'ovocytes** et **l'âge de la patiente**. Ces 10 dernières années, plusieurs études ont démontré que le taux cumulé de naissances vivantes **augmente avec le nombre d'ovocytes** prélevés.

Dans l'étude Polyzos 2018¹², les auteurs corrélaient le taux cumulé de naissances vivantes (CLBR) et le taux de naissance en frais avec le nombre d'ovocytes prélevés chez plus de 1500 patientes. On constate sur le graphique que le **taux cumulé de naissances vivantes augmente avec le nombre d'ovocytes prélevés** (barres bleu foncé). En revanche le taux de naissances vivantes à partir d'embryon frais est maximal pour un prélèvement de 10 à 15 ovocytes (barres rose clair). Les chiffres atteignent ensuite un **plateau**, puis **diminuent à mesure que le nombre d'ovocytes prélevés augmente**.

Taux de naissances vivantes cumulées et fraîches selon le nombre d'ovocytes récupérés



Ce phénomène n'est pas dû à la qualité des ovocytes qui diminue à mesure que le nombre d'ovocytes augmente. **Ce qui diminue en revanche, c'est la réceptivité endométriale à mesure que l'œstradiol et la progestérone augmentent en phase folliculaire tardive.**

Le taux d'euploïdie est indépendant du nombre d'ovocytes récupérés

Certains auteurs expliquent que si on prélève trop d'ovocytes, ceux-ci seront moins chromosomiquement compétents, mais **cet argument doit être réfuté.**

L'article de Labarta en 2017¹³, explique qu'en réalité, **le nombre d'embryons euploïdes est significativement proportionnel au nombre d'ovocytes prélevés et le taux d'euploïdie reste constant quel que soit le nombre d'ovocytes prélevés.**

Le taux d'euploïdie est indépendant du dosage de gonadotrophine utilisé

Une étude publiée¹⁴ par un groupe chinois indique que le **taux d'euploïdie est similaire** que l'on utilise une dose totale de gonadotrophines de moins de 3000 IU, de 3000 à 5000 IU ou de plus de 5000 IU. Le taux d'euploïdie reste similaire. **Seul l'âge de la patiente fait varier ce taux.**

Âge des femmes et aneuploïdies ovocytaires méiotiques

Une étude publiée¹⁵ il y a quelques années dans Science, a permis de démontrer que **l'aneuploïdie des ovocytes dépend de l'âge des patientes.** La proportion d'ovocytes aneuploïde en métaphase II est plus faible entre 20 et 32 ans et augmente considérablement avec l'âge de la femme. **Le taux d'euploïdie est inversement proportionnel à l'âge des femmes et cela a une incidence sur les blastocystes.**

Patients avec des blastocystes normaux, %	Embryons produits, n			
	1-3	4-6	7-10	>10
Don d'ovocyte	75	98	100	100
< 35 ans	67	92	98	100
35 - 37 ans	57	87	96	99
38 - 40 ans	44	76	91	95
41 - 42 ans	29	56	73	89
41 - 42 ans	19	44	50	81

NGS, next generation sequencing. Niederberger C, et al. fertil Steril. 2018;110

Par conséquent, **plus le nombre d'ovocytes prélevés est élevé, plus les chances de trouver au moins un blastocyste euploïde sont grandes.** Surtout en cas d'âge maternel avancé.

Taux cumulé de naissances vivantes par cycle ovarien

Chez les patientes présentant un mauvais pronostic, le paradigme a déjà été changé en proposant une nouvelle approche de stimulation ovarienne suivant **les théories de la folliculogénèse dans le cycle ovarien**.

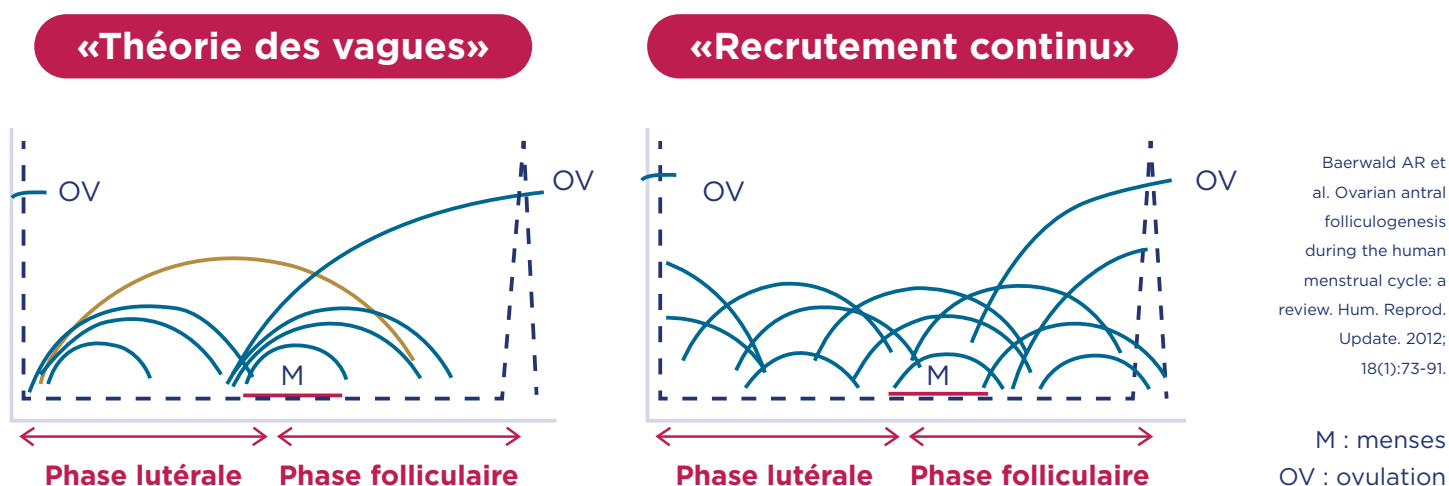
Il existe 2 théories communément acceptées sur la folliculogénèse :

- **la théorie des vagues**

2 ou 3 cohortes de follicules antraux sont prélevés par cycle ovarien

- **la théorie du recrutement continu**

les follicules augmentent puis régressent continuellement au cours du cycle ovarien.



Cependant, les mécanismes qui régulent chaque cohorte individuelle de follicules ne sont **pas encore totalement compris**. La dynamique de la folliculogénèse a introduit une nouvelle approche de stimulation qui a **changé le paradigme chez les patientes présentant un mauvais pronostic**.

DuoStim¹⁶

En utilisant la DuoStim, il est possible de **maximiser le rendement en ovocytes par cycle ovarien**.

Au cours des différentes études sur la DuoStim, nous avons pu démontrer que :

- Le taux de blastulation, la qualité des blastocystes et le taux d'euploïdie des ovocytes obtenus après stimulation des phases folliculaire et lutéale **sont similaires** ;
- Un nombre significativement plus élevé d'ovocytes prélevés, de blastocystes et de blastocystes euploïdes après la stimulation de la phase lutéale, mais les taux d'euploïdie des blastocystes obtenus après stimulation des phases folliculaire et lutéale **restent assez comparables** ;
- Le transfert d'un seul blastocyste euploïde provenant de la phase lutéale ou de la phase folliculaire engendre un taux de naissance vivante **comparable** ;
- Chez les patientes présentant un mauvais pronostic : avec la DuoStim, **on obtient au moins un blastocyste euploïde par cycle chez 65 % des patientes** vs 42 % après une stimulation conventionnelle ;
- La DuoStim semble **réduire le taux d'abandon** ;
- Le nombre de jours qui séparent le premier prélèvement d'ovocytes du 2^{ème} est **significativement réduit** avec la DuoStim puisqu'il est de 15 jours contre 141 jours avec la double stimulation conventionnelle.

SWOT

Forces

- Nombre plus élevé d'ovocytes (et d'embryons) par cycle ovarien
- Plus de patientes obtiennent des blastocystes/ cycles ovariens compétents
- Aucune différence de compétences entre les ovocytes après FPS et LPS

Opportunités

- Réduction du temps pour obtenir au moins un embryon compétent au cours d'un seul cycle ovarien
- Peut être mieux toléré émotionnellement que deux FPS consécutives
- Réduction du taux d'abandon

Faiblesses

- Aucune analyse coût-efficacité effectuée
- L'approche freeze-all est obligatoire
- Appliqué jusqu'à présent aux patientes de mauvais pronostic

Menaces

- Rentabilité ?
- Augmentation de la dose totale de gonadotrophine administrée par rapport aux COS conventionnels
- Peu de preuves biologiques, gynécologiques, obstétricales, et prénatales de sécurité produites

Une étude récente présentée en juillet dernier lors des réunion annuelles de l'ESHRE a permis de démontrer que la DuoStim permettait de **réduire le temps moyen pour obtenir un blastocyste euploïde à transférer, mais aussi le délai pour obtenir une grossesse.**

Cet aspect est fondamental pour les patientes qui disposent de nettement moins de temps pour essayer de concevoir un enfant. En effet, nous savons très bien qu'après 35 ans, le taux d'euploïdie des blastocystes chute radicalement. Il est de 50 à 60% à 35 ans ; de 30 à 40% à 38 ans ; de 20 à 30% à 40 ans ; et entre 10 et 20% à 43 ans. En outre, le taux moyen de blastulation est d'environ 30%, mais il peut varier de 40 à 20% en fonction de la sévérité de l'infertilité masculine associée, de l'âge de la femme et en général de toutes les caractéristiques intrinsèques des gamètes du couple.

Nous pouvons donc essayer d'**optimiser le taux cumulé de naissances vivantes par cycle grâce à une stratégie de stimulation ovarienne contrôlée et personnalisée** et décider de commencer la 2ème stimulation en fonction du nombre de blastocystes obtenus et de l'âge de la patiente.

Exemples de stratégie optimisée

	Femmes de 35 ans	Femmes de 38 ans	Femmes de 42 ans
Nombre d'ovocytes	3	4	4
Nombre de blastocystes	2	3	3
Taux d'euploïdie	50 - 60%	30 - 35%	10 - 20%
Stratégie optimisée	Pas de DUOSTIM	Pas de DUOSTIM	DUOSTIM

	Femmes de 35 ans	Femmes de 38 ans	Femmes de 42 ans
Nombre d'ovocytes	12	7	8
Nombre de blastocystes	1	2	5
Taux d'euploïdie	50 - 60%	30 - 35%	10 - 20%
Stratégie optimisée	DUOSTIM	DUOSTIM	Pas de DUOSTIM

En synthèse

- Le succès de la FIV se mesure en fonction du taux cumulé de naissances vivantes par cycle commencé. **Le nombre d'ovocytes et l'âge de la patiente** sont de la plus haute importance.
- La **priorité est la sécurité de la patiente**. Pour réduire le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne il est recommandé un **protocole antagoniste avec un déclencheur agoniste, et une stratégie de freeze all**. Pour réduire le taux de grossesses multiples, **un seul embryon doit être transféré**.
- Chez les patientes de mauvais pronostic, avec la DuoStim, **il est possible de changer le paradigme** en passant du taux de naissances vivantes par cycle commencé au taux de naissances vivantes par cycle ovarien.
- La stratégie DuoStim **réduit le temps nécessaire pour trouver un blastocyste euploïde et réduit le taux d'abandon**. Aucune différence n'a été observée dans les résultats obstétricaux et périnataux après le transfert d'un seul blastocyste euploïde dérivé de FPS ou de LPS.
- Il est possible de **personnaliser la stimulation et décider d'appliquer ou non la stratégie DuoStim à partir de la deuxième stimulation** en fonction du nombre de blastocystes obtenus après la stimulation de la phase folliculaire et de l'âge de la patiente.

Retour
en image

IBSA TODAY

Fertility, the best for our patients



Retrouvez l'intégralité
des sessions en replay sur notre
site dédié aux professionnels
de santé



Stimulation ovarienne personnalisée

(1) The Eshre Guideline Group On Ovarian Stimulation, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum. Reprod. Open. 2020(2):hoaa009

(2) La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. Hum. Reprod. Update. 2014; 20(1):124-140

(3) Group Poseidon (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number), Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. Fertil. Steril. 2016; 105(6):1452-1453

(4) Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, Bangsbøll S, Andersson AM, Nyboe Andersen A. A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standard' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. Hum. Reprod. 2003; 18(4):781-787

(5) F Olivennes et al. Individualizing FSH dose for assisted reproduction using a novel algorithm: the CONSORT study. Reproductive BioMedicine Online 2009 Feb;18(2):195-204.

(6) F. Olivennes et al. Randomized, controlled, open-label, non-inferiority study of the CONSORT algorithm for individualized dosing of follitropin alfa. Reproductive BioMedicine Online 7. 2015 Mar;30(3):248-57

(7) van Tilborg TC, Oudshoorn SC, Eijkemans MJC, Mochtar MH, van Golde RJT, Hoek A, et al. Individualized FSH dosing based on ovarian reserve testing in women starting IVF/ICSI: a multicentre trial and cost-effectiveness analysis. Hum. Reprod. 2017; 32(12):2485-2495

(8) van Tilborg TC, Torrance HL, Oudshoorn SC, Eijkemans MJC, Koks CAM, Verhoeve HR, Nap AW, et al. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 1: The predicted poor responder. Hum. Reprod. 2017; 32(12):2496-2505

(9) Oudshoorn SC, van Tilborg TC, Eijkemans MJC, Oosterhuis GJE, Friederich J, van Hooff MHA, et al. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. The predicted hyper responder. Hum. Reprod. 2017; 32(12):2506-2514

Supplémentation de la phase lutéale pour le transfert d'embryons frais : existe-t-il une recette magique ?

(10) Van der Linden M et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2015 (7) : CD009154

(11) Di Guardo F et al. Luteal Phase Support in IVF: Comparison Between Evidence-Based Medicine and Real-Life Practices. Front. Endocrinol (Lausanne). 2020; 11:500

Double stimulation ovarienne pour les patientes de mauvais pronostic

(12) Polyzos NP, et al. CLBR, cumulative live birth rate; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; ICSI, intracytoplasmic sperm injection; IVF, in vitro fertilisation. Fertil. Steril. 2018;110:661-70. e1

(13) Labarta E et al. Higher Ovarian Response after Stimulation for IVF Is Related to a Higher Number of Euploid Embryos. Biomed. Res. Int. 2017; 2017:5637923

(14) Barash OO, Hinckley MD, Rosenbluth EM, Ivani KA, Weckstein LN. High gonadotropin dosage does not affect euploidy and pregnancy rates in IVF PGS cycles with single embryo transfer. Hum. Reprod. 2017; 32(11):2209-2217

(15) Gruhn JR, Zielinska AP, Shukla V, Blanshard R, Capalbo A, Cimadomo D, et al. Chromosome errors in human eggs shape natural fertility over reproductive life span. Science. 2019; 365(6460):1466-1469

(16) Vaiarelli A et al. Double Stimulation in the Same Ovarian Cycle (DuoStim) to Maximize the Number of Oocytes Retrieved From Poor Prognosis Patients: A Multicenter Experience and SWOT Analysis. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2018; 9:317

Notes

A series of 20 horizontal dotted lines for writing notes.



Vous souhaitez voir ou revoir les deux premières sessions ?

N'attendez plus, revivez IBSA TODAY 2020 et 2021 et téléchargez les comptes rendus associés.



IBSA Today #1

2020

SESSION I

Choosing and manage the Gonadotropins: rationale or feeling?

SESSION II

Reducing time to birth in ART: how?

SESSION III

The rule of three actors: Sperm, Oocyte and Embryo

SESSION IV

Safety in ART



IBSA Today #2

2021

SESSION I

Covid 19 & ART

SESSION II

Artificial Intelligence In ART

SESSION III

Endometriosis : state of ART

SESSION IV

RIF : Think about vagina microbiome

Rendez-vous sur notre site dédié aux professionnels de santé

IBSA Pharma SAS

Parc de Sophia-Antipolis - Les Trois Moulins - 280, rue de Goa 06600 ANTIBES

Tél. +33 (0)4 92 91 15 60 - E-mail : mail.fr@ibsagroup.com

www.ibsa-pharma.fr



Caring Innovation