

Évènement

IBSA TODAY

En avant vers l'excellence en fertilité

Compte-
rendu
des sessions

—
Session 2

Échecs répétés d'implantation
embryonnaire : à qui la faute ? /
RIF : whose fault is it ?



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 ?



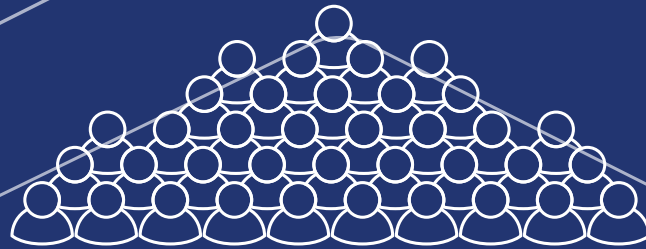
**Groupe
pharmaceutique
international**

BASÉ EN SUISSE

10

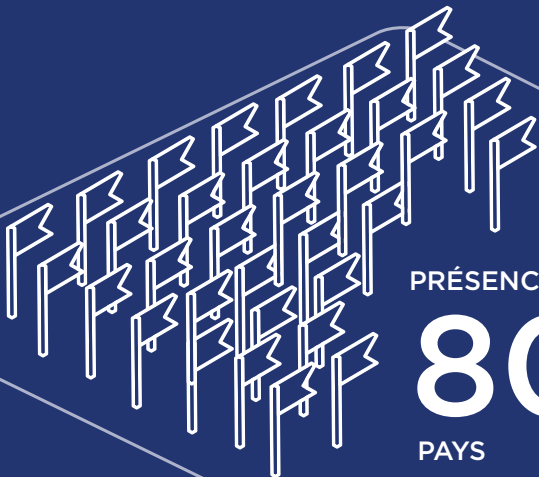


DOMAINES
THÉRAPEUTIQUES



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.

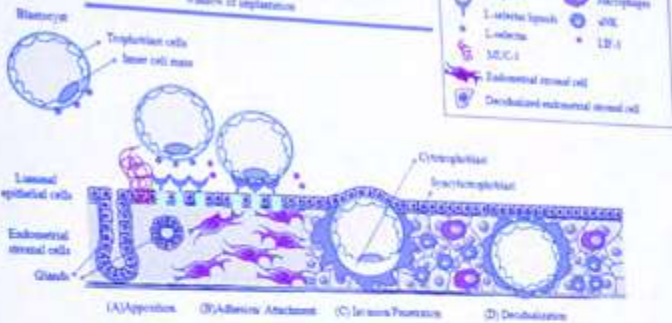
Nous avons hâte de vous accueillir nombreux et souhaitons qu'IBSA Today #3 permette de resserrer les liens scientifiques et médicaux qui nous unissent.

- 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**

L'implantation

HUMAN IMPLANTATION AND DECIDUALIZATION

Window of implantation



Karimov-Samirli MA et al, *Int J Mol Sci* 2020

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

2.

Échecs répétés d'implantation embryonnaire : à qui la faute ? / RIF : whose fault is it ?

par le Pr. Blandine COURBIERE (Marseille)
et le 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)

SESSION 1

SESSION 2

SESSION 3

SESSION 4

Anomalies utérines et échecs répétés d'implantation embryonnaire

Pr Jean-Marc Ayoubi
(Paris)

Les anomalies utérines représentent plus d'**une patiente en âge de procréer sur 500** et **entre 3 à 6% de patientes prises en charge pour infertilité**. **De nombreuses difficultés** subsistent pour évaluer à sa juste valeur la proportion de facteurs utérins dans l'infertilité, qu'ils soient **acquis ou congénitaux**.

Quelles anomalies utérines pouvons-nous retrouver ?

Ces anomalies peuvent être **acquises ou congénitales** :

- **Acquises** : myomes, syndrome d'Asherman, adénomyose, polypes
- **Congénitales** : Hypoplasie / agénésie, unicorne, didelphie, bicorne, cloisonné, arqué, DES

Les fibromes

Les fibromes nous ont **beaucoup occupés** et préoccupés sur le plan médical mais également sur le plan chirurgical. Ils représentent **1 à 2% des femmes suivies pour infertilité**, si on exclut toutes les autres causes.

L'impact de ces anomalies sur les résultats de la prise en charge de l'infertilité reste controversé. Les fibromes toutes localisations confondues ont un **impact négatif sur le taux de grossesse et sur le taux d'accouchement**.

- **Les fibromes intra-muraux** ont **peu d'impact** si la cavité utérine n'est pas déformée. D'après certains auteurs, l'impact négatif commence

à partir d'une taille de 7 cm, mais il n'y a pas consensus concernant la taille.

- **Les fibromes sous-muqueux** semblent, quant à eux, avoir un **impact négatif sur le taux de grossesse** avec un bon niveau de preuve. Dans la méta-analyse de Pritts, dans Fertility and Sterility en 2009, les résultats cumulés indiquent un **impact significatif** des myomes sous-muqueux **sur le taux de grossesse, le taux d'implantation, les grossesses en cours ou le taux de naissance vivante** mais aussi **le taux de fausse couche spontanée**¹.

La résection des fibromes améliore-t-elle la fertilité ?

Pour répondre à cette question, il faut examiner successivement **l'impact de l'ablation des myomes intra-muraux, des myomes de toutes localisations et des myomes sous-muqueux**.

Pour les fibromes intra-muraux, la myomectomie ne semble induire **aucune amélioration** des résultats de la FIV. Cependant, il pourrait y avoir un **bénéfice à pratiquer une myomectomie** chez les femmes qui ont au moins un fibrome de plus de 7 cm.

En cas de fibromes sous-muqueux, il existe un certain degré de preuve indiquant que **les myomectomies réalisées par hystérocopie améliorent le taux de grossesse clinique**.

Il semble que les myomectomies réalisées par hystérocopie améliorent les résultats d'après la plupart des études. Cependant, **il faut rester méfiant vis-à-vis de ces résultats** publiés par des équipes expertes en chirurgie gynécologique, mais ayant une bonne connaissance de l'infertilité et de sa prise en charge, et qui sont également très proches des centres de PMA.

En effet, la résection **n'est pas toujours synonyme d'amélioration**. Quand on regarde les conséquences de résection hystérocopique des fibromes à 2 mois, on retrouve 20 à 40% de synéchies post-opératoires. Quelle que soit la chirurgie, y compris pour des polypes de petite taille, il y a toujours entre 20 à 30% de synéchies post-opératoires.

Il est indispensable de **confier la chirurgie des fibromes à des chirurgiens référents** qui connaissent la fertilité et les conséquences possible de cette chirurgie sur la fertilité. Parce qu'en cas de synéchies sévères ou en cas d'atrophie endométriale, il n'y a plus rien à faire à part **la greffe**.

En outre, il faut essayer de **privilégier la chirurgie bipolaire et d'utiliser des techniques qui sont moins invasives** comme le *cold loop*. Il est aussi important d'utiliser systématiquement des **solutions anti-adhérentielles**. Enfin, il est primordial de **réaliser une hystérocopie de contrôle** (*early II look*).

Le syndrome d'Asherman

Les chirurgies, les curetages, les fausses couches plus ou moins bien traitées ainsi que les infections peuvent conduire à **l'oblitération de la cavité utérine par le développement d'adhérences fibreuses**. Le syndrome d'Asherman impose une approche multimodale qui comprend une **évaluation préopératoire et**

post-chirurgicale de ce syndrome complexe.

Le traitement du syndrome d'Asherman comprend :

- **La résection de synéchies**
- **La prévention de la récurrence** par des solutions anti-adhérentielles

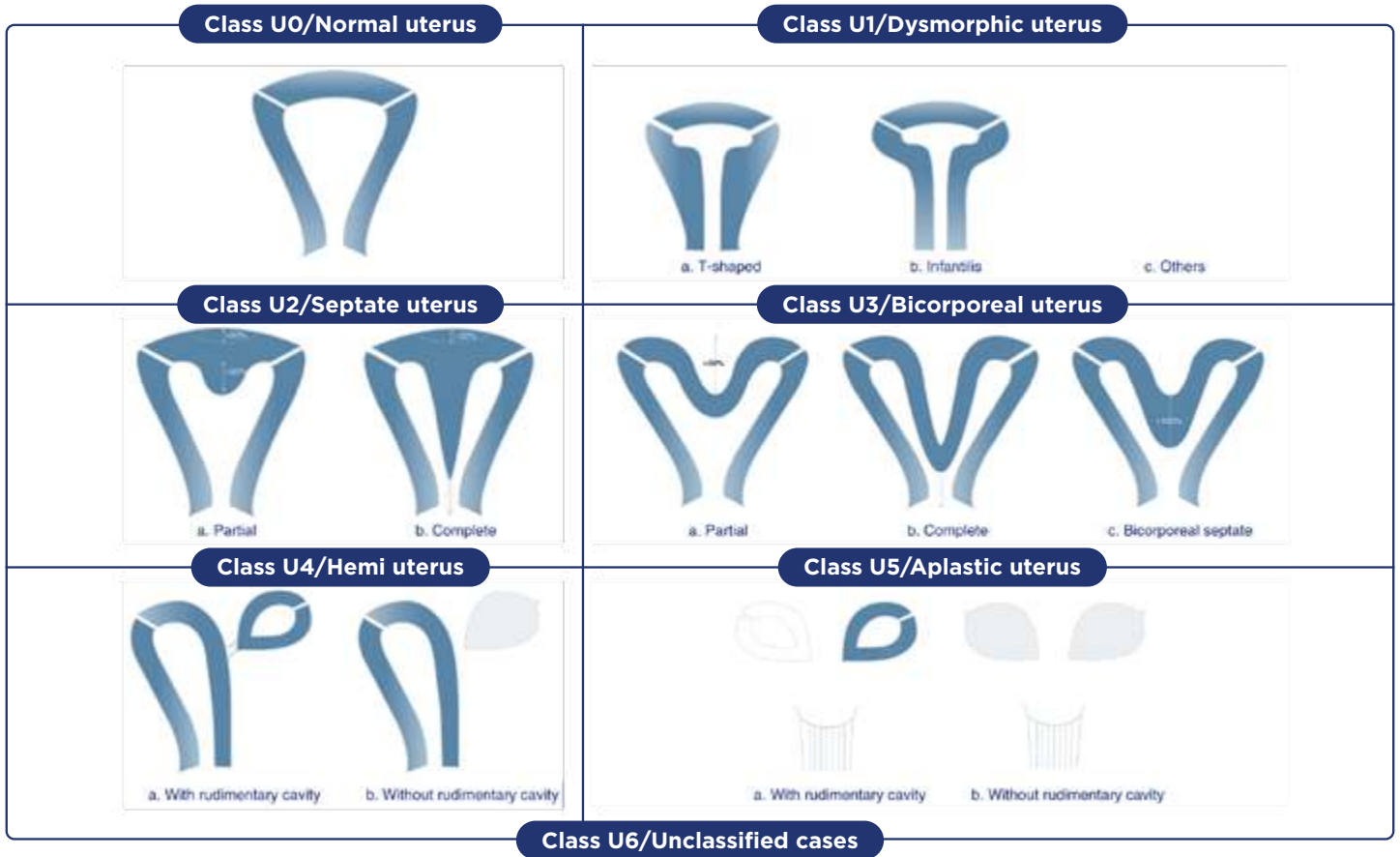
Dans le syndrome d'Asherman, là encore, il est important de **confier les patientes à des chirurgiens référents** et de **procéder à une hystérocopie de « second look »**.

Les anomalies congénitales

Il y a **beaucoup de controverses** concernant la prise en charge de ces malformations. Dans le cas de certaines malformations, comme les cloisons utérines complètes, la résection améliore les résultats de FIV. En revanche, pour d'autres malformations tels que les utérus bicornes avec un éperon au niveau du fond utérin, sans fausse couche à répétition, ni échec d'implantation, **la résection représente peu d'intérêt** avec un risque de synéchies toujours présent et donc **des conséquences potentiellement graves pour les patientes**.

L'incision hystérocopique du septum des cloisons utérines améliore le taux d'implantation et diminue le taux de fausse couche. C'est la seule anomalie utérine pour laquelle **la résection hystérocopique du septum est recommandée** et n'est pas controversée.

Concernant les **utérus unicornes**, qui représentent 2,5-13,2% de toutes les malformations utérines, **la chirurgie apporte globalement des bons résultats**, mais elle est à proposer uniquement chez les patientes avec un taux important de fausse couche spontanée.



ESHRE/ESGE classification of uterine anomalies: schematic representation (Class U2: internal indentation .50% of the uterine wall thickness and external contour straight or with indentation .50%, Class U3: external indentation .50% of the uterine wall thickness, Class U3b: width of the fundal indentation at the midline .150% of the uterine wall thickness).²

Uterine anomaly	
Main class	Sub-class
U0	Normal uterus
U1	Dysmorphic uterus a. T-shaped b. Infantilis c. Others
U2	Septate uterus a. Partial b. Complete
U3	Bicorporeal uterus a. Partial b. Complete c. Bicorporeal septate
U4	Hemi-uterus a. With rudimentary cavity (communicating or not horn) b. Without rudimentary cavity (horn without cavity/no horn)
U5	Aplastic a. With rudimentary cavity (bi-or unilateral horn) b. Without rudimentary cavity (bi-or unilateral uterine remnants/ aplasia)
U6	Unclassified malformations

Cervical / vaginal anomaly	
Co-existent class	
C0	Normal cervix
C1	Septate cervix
C2	Double «normal» cervix
C3	Unilateral cervical aplasia
C4	Cervical aplasia
V0	Normal vagina
V1	Longitudinal non-obstructing vaginal septum
V2	Longitudinal obstructing vaginal septum
V3	Transverse vaginal septum and/or imperforate hymen
V4	Vaginal aplasia

Le cas de la greffe utérine en cas d'agénésie utérine

Le 12 février 2021, à l'hôpital Foch, est née la petite Misha, à 32 semaines et 4 jours. **C'est la première naissance française après greffe d'utérus issu de donneuse vivante.** Cette nouvelle fit un véritable buzz médiatique. En effet, plus de 2000 articles dans le monde entier dont plus de 500 en France sont parus pour relater cette première naissance française.

Au niveau mondial, nous sommes à **68 greffes utérines réalisées, 34 naissances vivantes.** Plus de 28 équipes à travers le monde travaillent sur la transplantation utérine, que ce soit à partir d'une donneuse vivante ou d'une donneuse décédée et quelle que soit l'indication.

Le projet de la greffe utérine à l'Hôpital Foch a commencé en 2007 et a abouti en 2021, mobilisant plus de 20 personnes pendant 15 ans. Nous avons travaillé en collaboration avec l'INRA et l'université Paris-Saclay, aussi bien sur le plan fondamental que chirurgical. Nous avons réalisé une **cinquantaine de transplantation de training sur la Brebis et développé des travaux de recherche autour de l'implantation, du rejet de greffon, de l'amélioration de la perfusion du greffon et des différents biomarqueurs de l'ischémie.**

En parallèle, nous avons développé **la chirurgie robotique** depuis 2007 notamment avec la prise en charge de patientes en cancérologie gynécologique. Nous avons mis au point une technique de **prélèvement de l'utérus par chirurgie robotique** qui est devenue la technique de référence pour le prélèvement. Fin 2021, nous avons réalisé en Suède la **première greffe utérine mondiale réalisée de A à Z par chirurgie robotique.**

Nous avons donc grâce à cela, pu réaliser cette **intervention sur notre première patiente**, qui a bénéficié de l'utérus de sa mère ménopausée à 54 ans. Trois équipes étaient mobilisées un dimanche, pour une intervention qui a duré 19 heures.

Sans aucun traitement hormonal, au bout de seulement **10 jours l'endomètre de la patiente était visible et présentait une épaisseur quasiment normale avec un utérus bien vascularisé.** Au bout de 25 jours, elle a eu ses menstruations pour la première fois de sa vie puis des cycles réguliers tous les 28 jours.

Nous avons décidé de réaliser le transfert un an après la greffe avec **un seul blastocyste** et la **patiente est tombée enceinte au premier transfert.** La grossesse s'est déroulée normalement mais à la 32^{ème} semaine, face à l'apparition d'une **pré-éclampsie et d'un utérus hyper-contractile très douloureux**, nous avons dû procéder à **une césarienne**, donnant ainsi naissance à un bébé de 1 845g qui est ensuite resté **5 jours en service de néonatalogie, sans intubation** et est **sorti au bout de 3 semaines de l'hôpital.**

Ce projet nous a permis de rédiger de nombreuses publications, de **coacher des PhD** et de **créer la première chaire de transplantation** toutes spécialités confondues à l'hôpital Foch, pour **diffuser les avancées à travers le monde, mieux former les spécialistes de demain et innover dans les techniques comme dans les traitements.**

2.

Dr Valérie
Bernard
(Bordeaux)

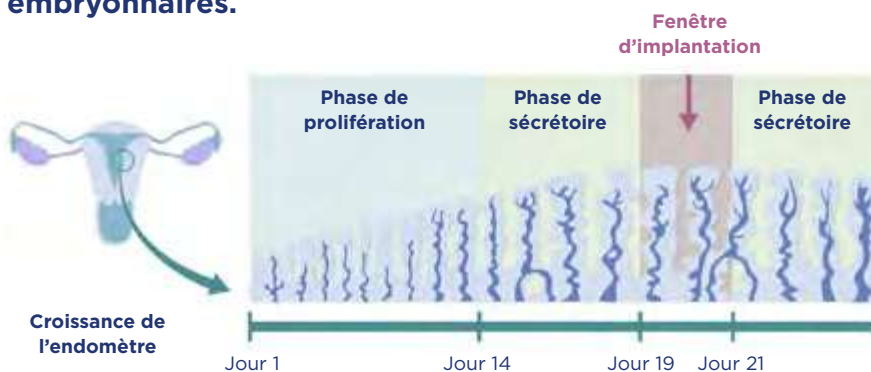
La fenêtre d'implantation : existe-t-il un marqueur ?



La prise en charge de l'infertilité est un problème majeur qui **touche 8 à 12% des couples en âge de procréer**. Malgré l'amélioration des techniques de prise en charge des couples en AMP, on sait qu'**une tentative d'Insémination Intra-Utérine (IIU) seulement sur 9** et qu'**une tentative de FIV sur 5 aboutissent à une naissance vivante**. Les **défauts d'implantation** pourraient permettre d'expliquer une partie de ces résultats.

L'implantation

L'implantation est un **phénomène complexe** et nous sommes loin de tout connaître et de tout comprendre sur ces mécanismes. On sait que l'implantation nécessite **la présence d'un blastocyste compétent, d'un endomètre réceptif et d'un dialogue synchrone entre les tissus maternels et embryonnaires**.

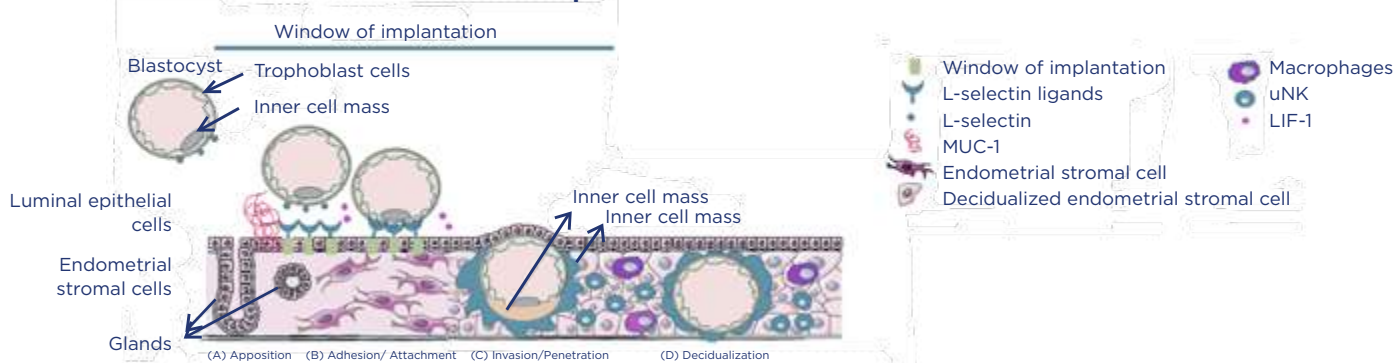


Sur le plan théorique, la fenêtre d'implantation **est le plus souvent entre le 20^e et le 24^e jour d'un cycle de 28 jours**, soit 7 à 11 jours après le pic de LH (LH+7 à LH+11)³.

L'implantation se déroule schématiquement en **3 phases** :

- 1 L'apposition** : le pôle embryonnaire du blastocyste éclos s'oriente face à l'endomètre maternel et commence à exprimer des molécules d'adhésion à sa surface (L-sélectine et intégrine). En parallèle, des pinopodes (micro-protrusions membranaires transitoires) se développent au pôle apical des cellules épithéliales endométriales sous l'action de la progestérone. Ces pinopodes facilitent l'attraction du blastocyste vers l'endomètre.
- 2 L'adhésion** : le blastocyste se fixe plus stablement à l'épithélium utérin notamment grâce au clivage de la mucine-1 (molécule anti-adhésion), et à certaines intégrines.
- 3 L'invasion** : pendant cette étape, le trophoblaste exprime des protrusions qui s'immiscent au travers des cellules épithéliales. Les macrophages, lymphocytes et cellules NK participent au contrôle de l'invasion trophoblastique, de l'immunité et de la vascularisation.

Human implantation and decidualization⁴



Les échecs répétés d'implantation

Les échecs d'implantation sont **fréquents en fertilité spontanée** comme en AMP. Concernant les échecs répétés d'implantation (RIF) après AMP, **il n'existe pas de définition consensuelle** dans la littérature scientifique.

Les étiologies sont multiples :

- **Aneuploïdie ou mosaïcisme embryonnaire ;**
- **Pathologies intra-utérines ;**
- **Dysimmunité ;**
- **Absence ou décalage dans le temps de la fenêtre d'implantation.**

Comment apprécier la réceptivité endométriale ?

Les approches conventionnelles

Dès 1950, des **critères histologiques** de la réceptivité endométriale ont été décrits (critères de Noyes) pour **dater l'endomètre**. Mais ces **critères ont été rapidement mis en cause** pour leur manque de reproductibilité avec une forte variabilité intra/inter-individuelle et intra/inter-observateurs.

Il y a eu ensuite d'autres critères histologiques de la réceptivité endométriale **basés sur la présence et la quantification du nombre des pinopodes**. Certains auteurs ont montré que la **présence de plus de 85 pinopodes sur 150 cellules épithéliales comptées** semble significativement associée à **des chances d'implantation augmentées**. D'autres auteurs ont également montré que si le **transfert a lieu le jour où l'endomètre exprime le plus grand nombre de pinopodes, les chances d'implantation sont alors augmentées**. Malheureusement, ce sont des approches invasives qui utilisent la microscopie électronique et donc **difficilement applicables en pratique clinique**.

Les **critères échographiques** permettent aussi **d'évaluer la réceptivité endométriale**. **L'épaisseur de l'endomètre** reste un des critères les plus utilisés pour essayer d'évaluer cette réceptivité de l'endomètre. Les études ont montré que **l'épaisseur endométriale est positivement corrélée à l'obtention des grossesses et des naissances vivantes**. Cependant, **utilisé seul, ce marqueur n'est pas suffisant**, puisque nous pouvons observer des implantations sur des endomètres fins et qu'à l'inverse, beaucoup de patientes avec des endomètres dont l'épaisseur semble favorable, présenteront des échecs répétés d'implantation.

Les approches innovantes

L'analyse immunologique

L'endomètre doit **devenir immunotolérant** pour accueillir un blastocyste semi-allogénique. Les **cellules NK sont très importantes** au moment de l'implantation, elles représentent environ **70% des cellules immunitaires au moment de l'invasion du trophoblaste**. Ces cellules NK vont synthétiser des cytokines qui sont **impliquées dans la réponse immunitaire et l'angiogenèse**.

L'équipe de Nathalie Lédée a mis au point un test diagnostique, le **MatriceLab** qui permet l'évaluation du profil immunitaire à partir de biopsies endométriales prélevées au moment de la fenêtre implantatoire théorique. Il comprend plusieurs étapes : **la datation histologique de l'endomètre, le compte des cellules NK et la quantification de l'expression des ARNm de l'IL15, TWEAK et IL18⁵**.

Pour rappel, les rôles des cytokines dans le processus d'implantation sont :

- **IL15** : cytokine qui favorise la prolifération et la différenciation des cellules NK
- **TWEAK** : cytokine de la famille des TNF qui participe au contrôle de la balance immunitaire dans l'endomètre humain grâce à son récepteur Fn-14
- **IL-18**: cytokine régulant l'immunité innée et responsable du remodelage vasculaire maternel pendant la fenêtre implantatoire

L'équipe de Nathalie Lédée a étudié 394 patientes avec RIF. Ils ont découvert que parmi ces patientes, **plus de 80% avaient un système immunitaire endométrial anormal avec : 56,6% une suractivation et 25% une sous-activation immunitaire**. Dans cette étude, ils proposent des stratégies d'immunothérapie : soit **Intralipid[®] ou prednisolone** en cas de suractivation immunitaire, soit de **«scratching» endométrial** en cas de sous-activation⁵.

Certaines études de la littérature semblent évoquer **un intérêt de l'utilisation de l'Intralipid[®] en cas d'échec répété d'implantation**. Cependant, les méta-analyses ne sont pas concluantes. Il faut donc retenir que, pour l'instant, **l'immunothérapie doit rester dans le cadre de la recherche clinique**.

De la même manière, une méta-analyse récente ne **montre pas de bénéfice significatif à l'utilisation du «scratching» endométrial** en cas d'échec répété d'implantation. Cette technique doit donc, elle aussi, **rester dans le cadre de la recherche clinique**.

L'analyse transcriptomique

Le transcriptome est une analyse comparative du niveau d'expression des ARNm entre 2 groupes biologiques. Il a été montré **un niveau d'expression génique différent selon les phases du cycle menstruel notamment entre la phase pré-réceptive (LH+1/5) et le stade réceptif (LH+7/9)**.

Un endomètre réceptif est caractérisé majoritairement par une **activation transcriptionnelle majeure au moment de la fenêtre d'implantation**.

Ces données ont permis de mettre au point un premier **test diagnostique transcriptomique de la réceptivité endométriale par l'équipe du Pr. Hamamah : le Win-test**. Il a été développé à partir de la signature transcriptomique de la fenêtre implantatoire. 11 ARNm ont été sélectionnés et quantifiés par qPCR au sein de biopsies endométriales réalisées entre LH+6 et LH+9 (ou entre PG+5 de PG+9 en cycle artificiel). Il permet un classement de l'endomètre en **3 catégories : endomètre réceptif / partiellement réceptif / non réceptif⁶**.

Une étude prospective, très récente, menée sur 217 patientes avec RIF, a **évalué l'intérêt d'un transfert embryonnaire personnalisé en fonction du résultat du Win-test**. Dans le groupe des patientes avec transfert personnalisé, 22% ont eu le transfert le jour prévu (LH+6/7), 48%

ont eu un transfert différé d'une journée et 30% des patientes ont eu un transfert différé de 2 jours. Les conclusions de cette étude montraient **une augmentation significative du taux de naissance vivante dans le groupe ayant bénéficié de cette technique de transfert personnalisé.**

La littérature est très dynamique **sur le sujet des tests transcriptomiques.** On peut citer 3 autres tests développés :

- **Le test ERA sur 238 ARNm sélectionnés**
- **Le test ER map/ ER grade sur 40 ARNm sélectionnés**
- **Le ED panel sur 73 ARNm sélectionnés**

L'apport de cette technique reste malgré tout **controversé** dans la littérature. Il existe un certain nombre de biais dans les études notamment concernant la sélection des patientes (autres causes d'échecs d'implantation non recherchées) ou l'ajustement sur des facteurs confondants comme le tabac et l'IMC. Il est parfois à déplorer qu'il n'y ait **pas eu de recherche d'euploïdie des embryons transférés.** Il y a pour le moment **peu d'études prospectives randomisées.** De plus, une des limites, effectivement avancée pour ces techniques, est que finalement la biopsie n'est pas réalisée sur

le même cycle que le transfert, **il peut donc se poser la question de la reproductibilité entre les cycles.**

Il paraît nécessaire de **poursuivre les essais cliniques randomisés à large échelle afin de définir leur indication et la place de ces techniques en AMP.**

Les autres approches

La recherche de marqueurs de la réceptivité endométriale est **un domaine très dynamique.**

Il existe de nombreuses approches différentes comme par exemple :

- **L'analyse protéomique invasive** à partir de biopsie endométriale ;
- **Les approches non invasives transcriptomique et protéomique** à partir de sécrétions endométriales prélevées par lavage avec une solution saline ;
- **L'analyse du miRNome** : micro-ARN non codants qui participent à la régulation de l'expression des gènes et qui sont impliqués dans de multiples processus cellulaires. L'analyse du miRNome pourrait représenter un potentiel biomarqueur diagnostique de la réceptivité endométriale.

En synthèse

- La réceptivité endométriale est un **phénomène complexe**
- Les échecs d'implantation **sont fréquents en fertilité spontanée comme en AMP**
- En dehors des causes classiques, ces échecs pourraient être dus à :
 - **des déséquilibres immunitaires**
 - **une désynchronisation embryon/endomètre**
- **La recherche est très dynamique** dans ce domaine, avec de multiples approches innovantes pour tenter de déterminer le biomarqueur idéal de la réceptivité endométriale
- A l'avenir, nous pourrions peut-être proposer aux patientes **un transfert embryonnaire personnalisé en routine.**



Pr Samir
Hamamah
(Montpellier)



3.

Quels sont les indicateurs de performance des centres de FIV ?

La prise en charge des couples infertiles doit permettre, autant que possible, d'aboutir à la naissance d'un seul enfant et en bonne santé, le **"one healthy baby"**. Pour cela, nous avons besoin de centres solides, capables de garantir tout au long de l'année **la même rigueur**.

La variabilité intra et inter-centre existe mais comment peut-on expliquer ces résultats ? Est-ce dû au hasard ? À la variabilité du profil des patientes ? À des problèmes liés au laboratoire ?

Le succès de tout programme dépend de nombreux facteurs :

- des **procédures fiables**
- une **bonne exécution**
- un **monitoring régulier**

Les recommandations de Maribor⁷

Six indicateurs de performance ont été considérés dans les recommandations de Maribor. Ces indices, représentent un moyen fiable **pour vérifier la qualité des soins**.

Ils permettent d'évaluer le **volet clinique des différentes étapes du processus de FIV** : bilan de fertilité et diagnostic, stimulation ovarienne, prélèvement d'ovocytes, transfert d'embryons et naissance d'un bébé en bonne santé.

Les 6 indicateurs de performance définis dans ces recommandations sont :

- le **taux d'annulation de cycle** (avant prélèvement d'ovocytes),
- le **taux de cycles** avec syndrome d'hyperstimulation ovarienne modéré/sévère,
- la **proportion d'ovocytes matures à l'ICSI**,
- le **taux de complication après le prélèvement**,
- le **taux de grossesse clinique**,
- le **taux de grossesse multiple**.

Le groupe de travail conclut qu'il est important que chaque hôpital et/ou médecin individuel **surveille et vérifie régulièrement ses propres performances** à l'aide de ces indicateurs. Cela constitue une **étape importante vers l'amélioration des résultats de la FIV et la mise à disposition de services de FIV de haute qualité**.

Facteurs liés au mode de vie qui affectent l'infertilité

Aujourd'hui il faut intégrer dans notre pratique les facteurs liés au **mode de vie qui peuvent interagir avec les résultats de la FIV**. En effet, un IMC > 35 va impacter d'un facteur 2 le temps pour concevoir un enfant. Un IMC < 19 va, pour sa part, augmenter de 4 fois le temps pour obtenir une grossesse. D'autres facteurs comme **le tabac, la caféine, les drogues etc. vont avoir un impact sur le risque d'infertilité**. C'est un chapitre qu'il va falloir intégrer dans la prise en charge bioclinique des patientes en AMP.

Factor	Impact on fertility	Reference
Obesity (IMC>35)	Time to conception ↑ 2-fold	Clark et al, Hum Reprod 1998;13:1502-5
Underweight (IMC<19)	Time to conception ↑ 4-fold	Clark et al, Hum Reprod 1998;13:1502-5
Smoking	RR infertility ↑ 60%	Augood et al, Hum Reprod 1998;13:1532-9.
Alcohol (<2 drinks/d)	RR infertility ↑ 60%	Eggert al, Fertil Steril 2004;81:379-83
Caffeine (>250mg/d)	Fecundability ↓ 45%	Wilcox et al, Lancet 1988;2:1453-6.
Illicit drugs	RR infertility ↑ 70%	Mueller et al, Epidemiology 1990; 1:195-200
Toxins/solvents	RR infertility ↑ 70%	Hruska et al, Clin Obstet Gynecol 2000;43:821-9

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Fertil Steril 2017;107:52-8

D'autres facteurs sont aussi à prendre en compte pour essayer d'analyser et de comprendre certains de nos résultats :

- Les **perturbateurs endocriniens** dont de nombreux peuvent aujourd'hui être dosés et interprétés
- Le **sommeil** qui a un impact non négligeable sur la fertilité
- Le **stress des patientes** sur lequel nous devons travailler à l'avenir. Proposer des sortes de « coach de fertilité » pour diminuer l'anxiété, la dépression et la baisse de l'estime de soi liées aux échecs.

Quel est le challenge en 2022 ?

Tout d'abord, il est important de **mieux manipuler les gamètes** pour assurer un embryon viable. Ceci passe par un **contrôle strict de la qualité** à toutes les étapes au laboratoire de FIV (sélectionner les meilleurs gamètes, le meilleur embryon, ...).

Un groupe de travail s'est réuni pour établir des recommandations à ce sujet. **Les guidelines du Caire en 2020⁸** ont proposé une vingtaine de lignes directrices consensuelles sur les **conditions de culture de la FIV** (l'environnement du laboratoire, les équipements, les milieux de culture, etc.). **Tout le processus est important et mérite notre attention.**

Les recommandations de Vienne en 2017⁹, ont établi une liste de **19 indicateurs de performance dont 12 sont des indicateurs clés**, qu'il faut monitorer régulièrement, cinq indicateurs de performance et deux indicateurs de référence. Pour chaque indicateur, **2 valeurs sont définies** : les valeurs minimales de niveau de performance et des valeurs d'aspiration recommandées. **A chaque centre ensuite de définir sa propre valeur cible qu'il pourra atteindre.**

Parmi ces indicateurs la proportion de blastocyste de bonne qualité par rapport au nombre total de blastocyste peut être déduite des indicateurs précédents, **il n'y a pas de valeur de référence**. De plus, le taux de blastocystes utiles est un indicateur pertinent mais **il n'y a pas non plus de valeur de référence** (disparité des pratiques entre les centres).

Les démarches qualité du laboratoire d'AMP

En France, **de nombreux organismes encadrent le laboratoire d'AMP** :

- Le COFRAC
- L'Agence de la biomédecine
- La direction du LBM
- L'ARS

L'ISO 15189 est une accréditation qui permet de « **faire ce que vous dites et de dire ce que vous faites** ». C'est une démarche qualité basée sur des indicateurs mesurables puisque **les indicateurs qu'on ne peut pas mesurer ne peuvent pas être contrôlés**.

Terminologie ISO - indicateurs clés de performance :

- **Fiable** : mesure quelque chose d'utile ; définir le processus à surveiller
- **Robuste** : minimise les effets externes ; mesurer uniquement le processus prévu
- **Routine** : la collecte de données ne doit pas être ardue

Quels sont les points de contrôle au laboratoire ?

Il a été défini **186 facteurs et variables** à contrôler au laboratoire (qualité de l'air, température, les machines, les incubateurs, les milieux de cultures ...). **Cela doit faire partie intégrante de la démarche qualité**.

Certains paramètres du laboratoire sont extrêmement importants :

- **L'osmolarité du milieu de culture**
- **La vibration des embryons** qui permet une amélioration du développement des blastocystes
- **La pression d'oxygène basse** (taux d'oxygène séquentiel) pour diminuer le stress embryonnaire

Adopter un suivi qualité permanent – Anticiper les conduites à tenir

L'objectif est **de prévoir et d'anticiper les problèmes** qui peuvent arriver au sein du laboratoire de FIV et de **mettre en place des stratégies et des conduites à tenir en cas de problème**. Manager et gérer les risques pour ne pas se poser de question en cas d'imprévu pour garantir la **meilleure qualité pendant le parcours de soin des patients et des gamètes**.

Pour ce faire, **il faut rédiger des procédures**, et **intégrer toutes les personnes du laboratoire** dans ce travail, qu'ils soient biologiste ou technicien. Cela permet d'agir en temps réel et de façon coordonnée.

Face à un problème donné, **il faut pouvoir s'interroger et mener une enquête pour comprendre ce qu'il se passe** : est-ce que toutes les tentatives présentent le même problème ? S'agit-il d'une seule patiente ou de plusieurs ? S'agit-il de toutes les patientes d'un même incubateur ? Depuis combien de temps ? Il faut avoir une **démarche qualité en permanence pour être en mesure d'identifier la source de la variabilité des résultats de la FIV**.

La qualité doit faire partie intégrante du programme d'AMP, mais les techniques qui peuvent fonctionner dans un laboratoire, peuvent ne pas fonctionner dans un autre. **Il est important de pouvoir sélectionner une méthode qui fonctionnera dans votre environnement, avec vos patients et avec vos conditions de laboratoire**.

En synthèse

La qualité doit inclure tous les aspects du centre d'AMP :

- **Les installations** : structure physique / ergonomie & design / construction / finition / entretien / nettoyage
- **Les équipements** : spécifications / performances & fiabilité / vérification / étalonnage / maintenance
- **Le personnel** : antécédents / éducation / formation / compétence / test de compétence
- **Les procédures** : méthodes / processus / systèmes (standard operating procedure)

La qualité doit être intégrale et ne peut pas être «ajoutée».

Enfin, plus le centre est capable de **maitriser les détails**, plus il sera capable de garantir tout au long de l'année la même rigueur dans les soins des patientes.

**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



Anomalies utérines et échecs répétés d'implantation embryonnaire

(1) Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2009; 91(4):1215-23

(2) Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod*. 2013; 28(8):2032-44

La fenêtre d'implantation : existe-t-il un marqueur ?

(3) Baron C, Haouzi D, Gala A, Ferrieres-Hoa A, Vintejou E, Brouillet S, Hamamah S. La réceptivité endométriale en aide médicale à la procréation : Une piste à ne pas oublier devant un échec d'implantation [Endometrial receptivity in assisted reproductive techniques: An aspect to investigate in embryo implantation failure]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2021; 49(2):128-36

(4) Ochoa-Bernal MA, Fazleabas AT. Physiologic Events of Embryo Implantation and Decidualization in Human and Non-Human Primates. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(6):1973

(5) Lédée N, Petitbarat M, Chevrier L, Vitoux D, Vezmar K, Rahmati M, et al. The Uterine Immune Profile May Help Women With Repeated Unexplained Embryo Implantation Failure After In Vitro Fertilization. *Am J Reprod Immunol*. 2016; 75(3):388-401

(6) Haouzi D, Entezami F, Torre A, Innocenti C, Antoine Y, Mauries C, et al. (2021). Customized Frozen Embryo Transfer after Identification of the Receptivity Window with a Transcriptomic Approach Improves the Implantation and Live Birth Rates in Patients with Repeated Implantation Failure. *Reproductive Sci*. 2021; 28(1):69-78

Quels sont les indicateurs de performance des centres de FIV?

(7) ESHRE Clinic PI Working Group, Vlaisavljevic V, Apter S, Capalbo A, D'Angelo A, Gianaroli L, Griesinger G, et al. The Maribor consensus: report of an expert meeting on the development of performance indicators for clinical practice in ART. *Hum Reprod Open*. 2021; 2021(3):hoab022

(8) Consensus Group C. 'There is only one thing that is truly important in an IVF laboratory: everything' Cairo Consensus Guidelines on IVF Culture Conditions. *Reprod Biomed Online*. 2020; 40(1):33-60

(9) ESHRE Special Interest Group of Embryology and Alpha Scientists in Reproductive Medicine. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators. *Reprod Biomed Online*. 2017; 35(5):494-510



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@ibsa-group.com

www.ibsa-pharma.fr



Caring Innovation