

Évènement

IBSA TODAY #4

Notre vision : l'excellence en PMA

Compte-
rendu
des sessions

Session 1

Choisir et gérer les
gonadotrophines : rationnel
ou émotionnel ?

6 Janvier 2023

Paris

AVEC LA PARTICIPATION DE :

Dr. Tal ANAHORY - Pr. Jean-Marc AYOUBI - Pr. Blandine COURBIERE - Dr. Lucie DELAROCHE
Dr. Anne GUIVARCH - Pr. Samir HAMAMAH - Dr. Stéphanie HUBERLANT - Pr. Peter HUMAIDAN
Pr. Christos VENETIS - Dr. Frédéric LAMAZOU - Dr. Luc MULTIGNER (Inserm) - Dr. Paul PIRTEA
Pr. Jean Luc POULY - Dr. Khaled Razvan POCATE CHERIET - Dr. Arnaud REIGNIER - Pr. Bruno SALLE
Pr. Pietro SANTULLI - Dr. Eric SEDBON - Dr. Chadi YAZBECK



Caring Innovation



Dr. Silvio Dionisi

Head of Strategic Marketing IBSA Group

Science, innovation, technology, and know-how have always distinguished IBSA's history and have enabled the company to build over time a unique product portfolio, based on the improvement of existing technologies and molecules that can offer great value to Doctors and their Patients.

The research conducted in IBSA laboratories is mainly aimed at the treatment of diseases that, while not life-threatening, have a strong impact on normal daily activities.

Currently, Medically Assisted Procreation (MAP) represents one of the greatest challenges.

The philosophy of IBSA (regarding IVF) is to be as close as possible to the physiological ways of having a child: a need that corresponds to the deep need of women, who are increasingly oriented toward an approach that respects human nature.

Ibsa Today was born in France in 2020 as a result of the group's desire to strengthen its image in a country that is of primary importance for Ibsa, through a continuous program of scientific deepening.

We believe that this goal has been achieved.

This is the 4th edition and we have noticed a growing interest from the French medical class which has given us the impetus to continue our research in the field of fertility and to be closer to the needs of Doctors and Patients.

Qui sommes nous ?



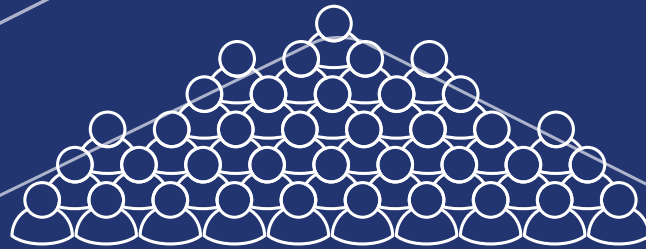
**Groupe
pharmaceutique
international**

BASÉ EN SUISSE

10

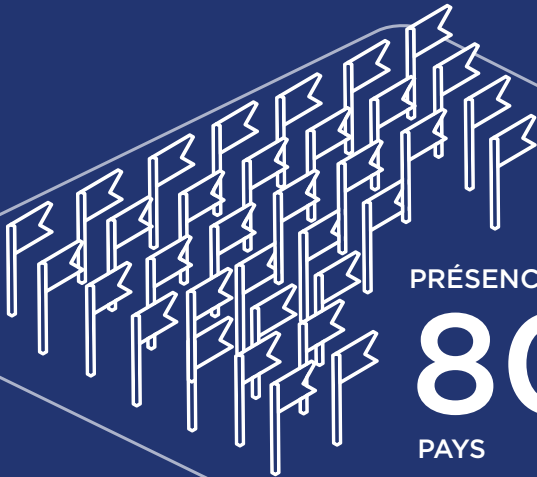


DOMAINES
THÉRAPEUTIQUES



2000

COLLABORATEURS
DANS LE MONDE



PRÉSENCE DANS PLUS DE

80

PAYS

Pour le Comité Scientifique

Pr Samir HAMAMAH



Que nous réserve l'avenir ?

Le prochain symposium IBSA Today, qui se tiendra le **6 janvier 2023**, proposera des pistes sur la stimulation ovarienne personnalisée, les patientes au pronostic défavorable, le concept POSEIDON, les taux sanguins de progestérone pendant la phase folliculaire, la phase lutéale optimale, les laboratoires de PMA, la stratégie nationale de prévention de l'infertilité, etc...

Les Symposia offrent un **contenu éducatif pluridisciplinaire** aux professionnels de la médecine de la reproduction de France et d'ailleurs. Le rendez-vous d'IBSA Today continuera à être leader pour l'information multidisciplinaire, l'éducation, le plaidoyer et les normes en médecine et science de la reproduction, avec **pour but d'assurer des soins de la médecine de la reproduction accessibles, éthiques et de qualité pour chaque personne.**

8h30

Introduction de la journée

Silvio Dionisi (Head of Strategic Marketing IBSA HQ),
Tiziano Fossati (Head of R&D Pharmaceutical IBSA HQ),
Fabrice Jover (General Manager IBSA Pharma France)
Parlez-nous d'innovation IBSA

SESSION I

8h45

Choisir et gérer les gonadotrophines : rationnel ou émotionnel ?

Modérateurs : K.R. Pocate Cheriet (Paris), S. Huberlant (Nîmes)

- **Efficacité élevée et risque réduit : est-ce que le type de gonadotrophine joue un rôle ? (20 min)**
C. Venetis (Australie)
- **Modification de la dose initiale de gonadotrophine : limite et bénéfice (20 min)**
C. Yazbeck (Paris)
- **Face à des patientes de mauvais pronostic, qui fait la différence : la gonadotrophine ou le médecin ? (20 min)**
F. Lamazou (Paris)
- **Table Ronde - Q&A (30 min)**

10h15

Pause café



SESSION II

10h45

Expérience ou recommandation : quel est le meilleur ?

Modérateurs : T. Anahory (Montpellier), A. Reignier (Nantes)

- **Le concept POSEIDON : est-il applicable en pratique ? (20 min)**
B. Salle (Lyon)
- **Soutien optimal de la phase lutéale en FIV (20 min)**
P. Pirtea (Paris)
- **Progestérone basse ou élevée pendant le protocole de stimulation ovarienne : bénéfice et risque (20 min)**
P. Humaidan (Danemark)
- **Table Ronde - Q&A (30 min)**

12h15

Déjeuner



SESSION III

13h30

44 ans après la 1^{ère} naissance en PMA : quels sont les problèmes non résolus ?

Modérateurs : J-M. Ayoubi (Paris), B. Courbière (Marseille)

- **Comment gérer un endomètre fin ? (20 min)**
A. Guivarch (Rennes)
- **Echec inattendu de fécondation (20 min)**
L. Delaroche (Paris)
- **Résultats en PMA : quid de l'invisibilité des statistiques ? (20 min)**
J. L. Pouly (Clermont-Ferrand)
- **Table Ronde - Q&A (30 min)**

15H00

Pause



SESSION IV

15H40

Déclin Mondial de la santé reproductive : fiction ou réalité ?

Modérateurs : P. Santulli (Paris), E. Sedbon (Paris)

- **Stratégie Nationale de prévention de l'infertilité (20 min)**
S. Hamamah (Paris)
- **Les facteurs environnementaux et le mode de vie influencent-ils la fertilité ? (20 min)**
L. Multigner (Rennes INSERM)
- **Table Ronde - Q&A (50 min)**



**VOUS ÉTIEZ PLUS DE
300 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.

Choisir et gérer les gonadotrophines : rationnel ou émotionnel ?

Dr. Khaled Razvan Pocate Cheriet (Paris),
Dr. Stéphanie Huberlant (Nîmes)

Efficacité élevée et risque réduit : est-ce que le type
de gonadotrophine joue un rôle ?
Pr. Christos Venetis (Australie)

Modification de la dose initiale de gonadotrophine :
limite et bénéfique
Dr. Chadi Yazbeck (Paris)

Face à des patientes de mauvais
pronostic, qui fait la différence :
la gonadotrophine ou
le médecin ?
Dr. Frédéric
Lamazou (Paris)

SESSION 1

SESSION 2

SESSION 3

SESSION 4

1.

Pr Christos
Venetis
(Australie)



Effacité élevée et risque réduit : est-ce que le type de gonadotrophine joue un rôle ?

Avant toute chose, face à une patiente dans un processus comme la FIV, il ne faut **jamais oublier l'objectif de maximiser l'efficacité tout en maintenant le risque le plus bas possible**. Dans cette présentation, nous allons **examiner les différentes gonadotrophines**, premier outil utilisé pour maximiser les résultats, et observer l'importance qu'elles peuvent avoir dans la modulation de ces deux paramètres : **efficacité/sécurité**

Comment évaluer l'efficacité ?

Afin d'évaluer l'efficacité en PMA, il existe, dans la littérature, de **nombreux critères à prendre en compte pour mesurer le succès et les étapes du parcours** :

Le taux cumulé de naissance vivante (CLBR)

Il s'agit d'un critère de mesure récent qui analyse **la chance d'avoir un bébé en tenant compte d'une simple ou de multiples stimulations**.

Le taux de naissance vivante (LBR)

Depuis des années, le taux de naissance vivante est le **critère de mesure traditionnel**.

Il est important, dans ce cas, de **garder en tête les autres facteurs capables d'influencer les résultats** : l'âge de la patiente, les facteurs liés à l'homme, le nombre de précédentes FIV, la réserve ovarienne, l'endométriase, et les paramètres liés au laboratoire comme le type de laboratoire, le type de transfert, etc.

Les COCs (cumulus-oocyte complex)

Le **nombre d'ovocytes ponctionnés** est une manière spécifique de mesurer

l'efficacité de la stimulation ovarienne. En effet le nombre d'ovocyte est **l'objectif de la stimulation ovarienne**.

Les facteurs qui peuvent avoir un impact sur ce paramètre sont : l'âge de la femme, la réserve ovarienne, l'endométriase mais aussi les facteurs liés à l'opérateur, la personne qui fait la collecte, le rinçage ou non, le diamètre des follicules ponctionnés, etc.

Le nombre de follicules

Le **nombre de follicules** est encore plus spécifique de la stimulation ovarienne car il s'agit là de **regarder la réponse folliculaire en lien avec la stimulation obtenue auprès de la patiente**.

Les facteurs ayant un impact sur ce paramètre sont : le nombre de follicules le jour du déclenchement, leur taille, la dose de FSH et les critères de déclenchement de la maturation des ovocytes.

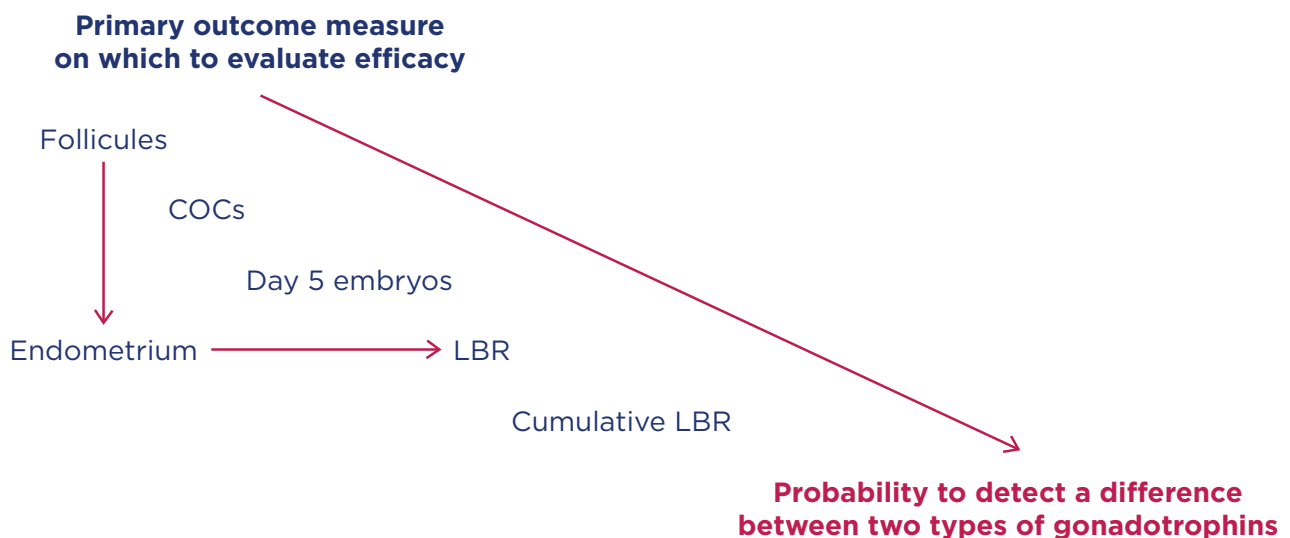
Il faut retenir que chaque fois que l'on souhaite mesurer l'efficacité, **plus on s'éloigne de ce que l'on cherche à évaluer plus il y a de risque que d'autres facteurs viennent parasiter les résultats**.

Efficacy in IVF - Live birth - cumulative live birth

Female	Male	Couple	Lab
<ul style="list-style-type: none">- Female age- Ovarian reserve- Endometriosis	<ul style="list-style-type: none">- Male factor	<ul style="list-style-type: none">- Number of previous trials	<ul style="list-style-type: none">- Lab quality- Developmental stage at ET- ET

Il est important de rappeler l'ensemble des paramètres pouvant impacter les résultats obtenus que ce soit les caractéristiques du couple en PMA, les paramètres physiologiques de la femme ainsi que d'éventuelles conditions pathologiques comme l'endométriose ou l'insuffisance ovarienne prématurée. Mais aussi l'infertilité de l'homme qui influence les résultats au niveau de l'embryon. Récemment, les paramètres du laboratoire tant sur les outils techniques, que sur les protocoles/seuils (comme le seuil pour ponctionner les follicules) et la qualité de l'opérateur peuvent influencer les résultats.

Pour mesurer l'efficacité des gonadotrophines, le nombre de follicules semble être une mesure très raisonnable, mais en étant vigilant sur le fait de garder un protocole stable permettant la comparaison, comme par exemple les critères définis pour initier le déclenchement de la maturation finale.



La mesure de l'impact entre deux types d'intervention, comme deux types de gonadotrophines, sur la stimulation ovarienne va fortement diminuer en s'éloignant du nombre de follicules. Ceci est dû aux biais cliniques ajoutés par la pratique quotidienne sur l'évaluation des interventions. Par exemple, nous devons également prendre en compte l'endomètre lors de la mesure du LBR et du CLBR.

En pratique, comment mesurer l'efficacité des gonadotrophines :

- Prendre en compte le **nombre de follicules**.
- Quel **type de protocole au niveau de la GnRH** ?
- Quelle **dose de gonadotrophines** ?
- Quel **critère pour le déclenchement de la maturation finale** ?
- Regarder le **nombre d'ovocytes ponctionnés** ou le **nombre d'ovocytes en métaphase II** ?
- Les **critères de maturité ovocytaire**, de **qualité ovocytaire**, de **qualité embryonnaire à J5** pris en compte par l'équipe des biologistes.

Sur le taux de naissance vivante :

- Transfert en **cycle frais/cycle congelé**,
- **Age de la patiente, facteur d'infertilité masculine**,
- Prendre en compte le **nombre d'ovocytes obtenus** qui peut influencer la qualité endométriale, si le PGT a été fait.

Le type de traitement pour la stimulation joue-t-il un rôle sur l'efficacité ou la sécurité ?

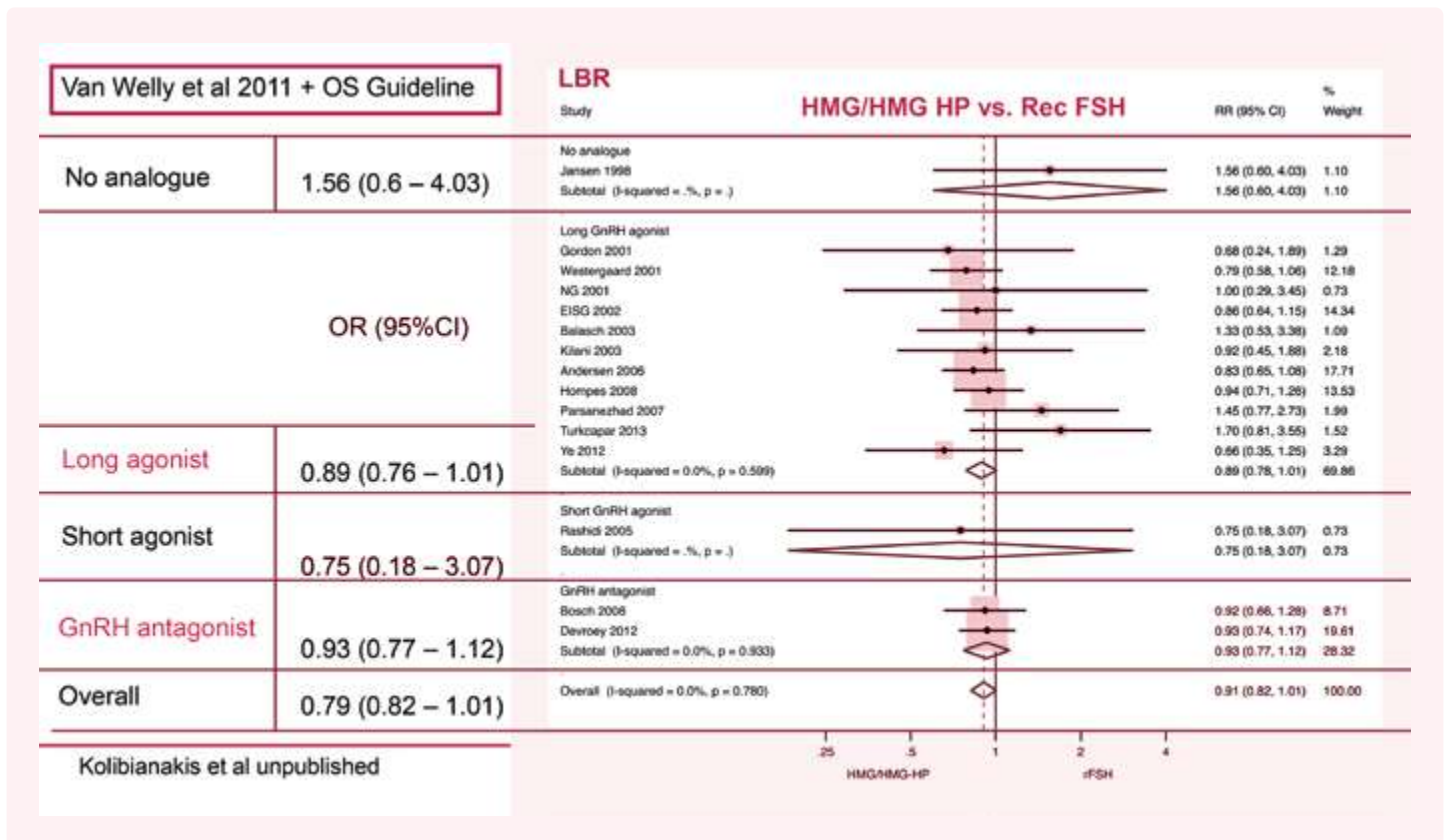
FSH recombinante vs hMG

Cette comparaison se fait en se focalisant sur l'analyse Cochrane publiée en 2011, qui n'a pas été mise à jour depuis, ni prise en compte par le groupe de travail de l'ESHRE. Cette méta-analyse indiquait qu'il y avait **significativement moins de naissances vivantes avec la rFSH qu'avec l'hMG** (OR=0,84, IC à 95 % 0,72 à 0,99). Elle montrait de plus une légère **supériorité avec hMG dans les cycles agonistes**.

Pourtant, le groupe de recommandations de l'ESHRE a décidé de choisir des termes précis pour **une recommandation similaire entre une FSH recombinante et hMG**. Ceci est probablement dû aux conclusions d'un second travail sur des études récentes randomisées qui indiquait que cette **différence n'était pas considérée comme cliniquement significative**.

Le travail intéressant à faire dès lors est de **combinaison l'ensemble de ces quatre études récentes avec la méta-analyse**.

Cette analyse tient compte des types de protocoles utilisés.



En ce qui concerne la **tolérance**, si l'on compare le **taux de syndrome d'hyperstimulation ovarienne**, **il n'y a pas de différence significative** ni dans la méta-analyse Cochrane ni dans les études incluses dans les recommandations de l'ESHRE.

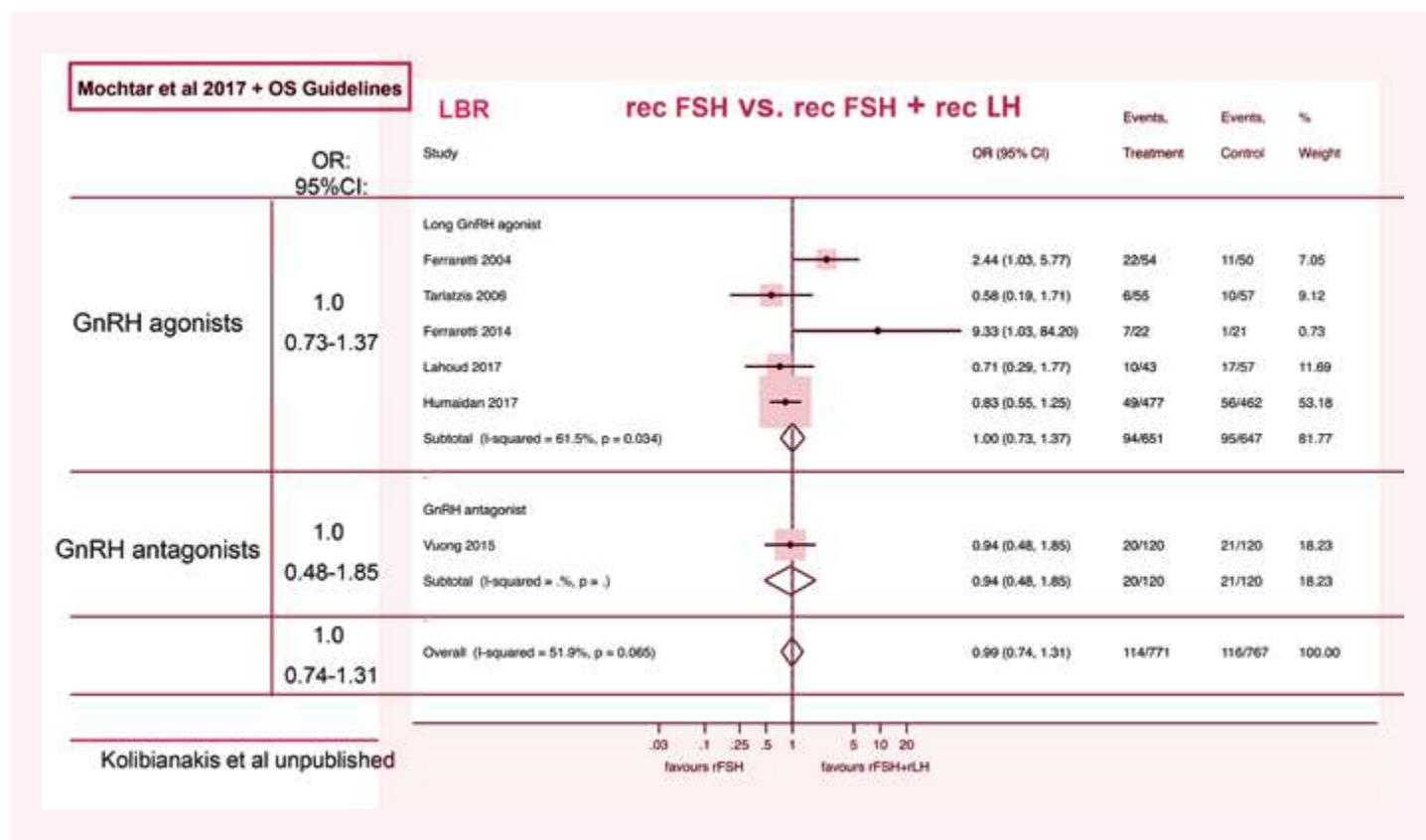
La conclusion des recommandations est donc la suivante²

The use of recombinant FSH and human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation is equally recommended	Strong	
--	---------------	--

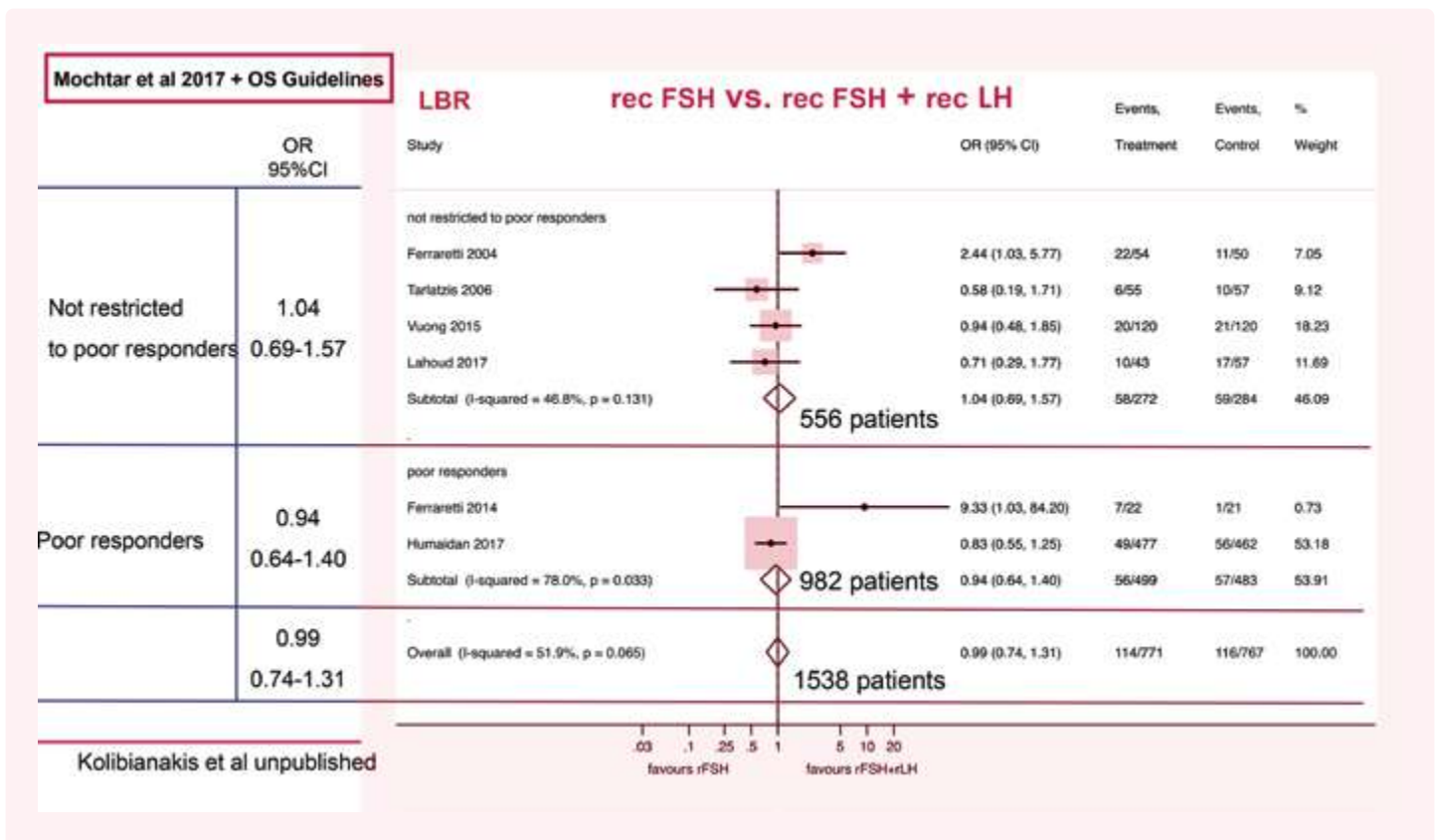
FSH recombinante vs FSH recombinante + LH recombinante

Il est intéressant de regarder les guidelines proposées par des confrères expérimentés. Dans ces recommandations, il est écrit : “Après de longues discussions, le groupe n’a pas pu parvenir à un consensus en ce qui concerne rFSH+rLH, soit en tant que composé unique, soit en tant que préparations séparées et a décidé de ne formuler aucune recommandation sur le sujet”. **C’est assez intéressant de comprendre pourquoi.**

Si l'on regarde les données de la méta-analyse Cochrane de 2017 utilisée, bien plus récente que celle vu précédemment, **il n’y a pas de différence statistiquement significative que ce soit dans les protocoles agonistes ou antagonistes.**

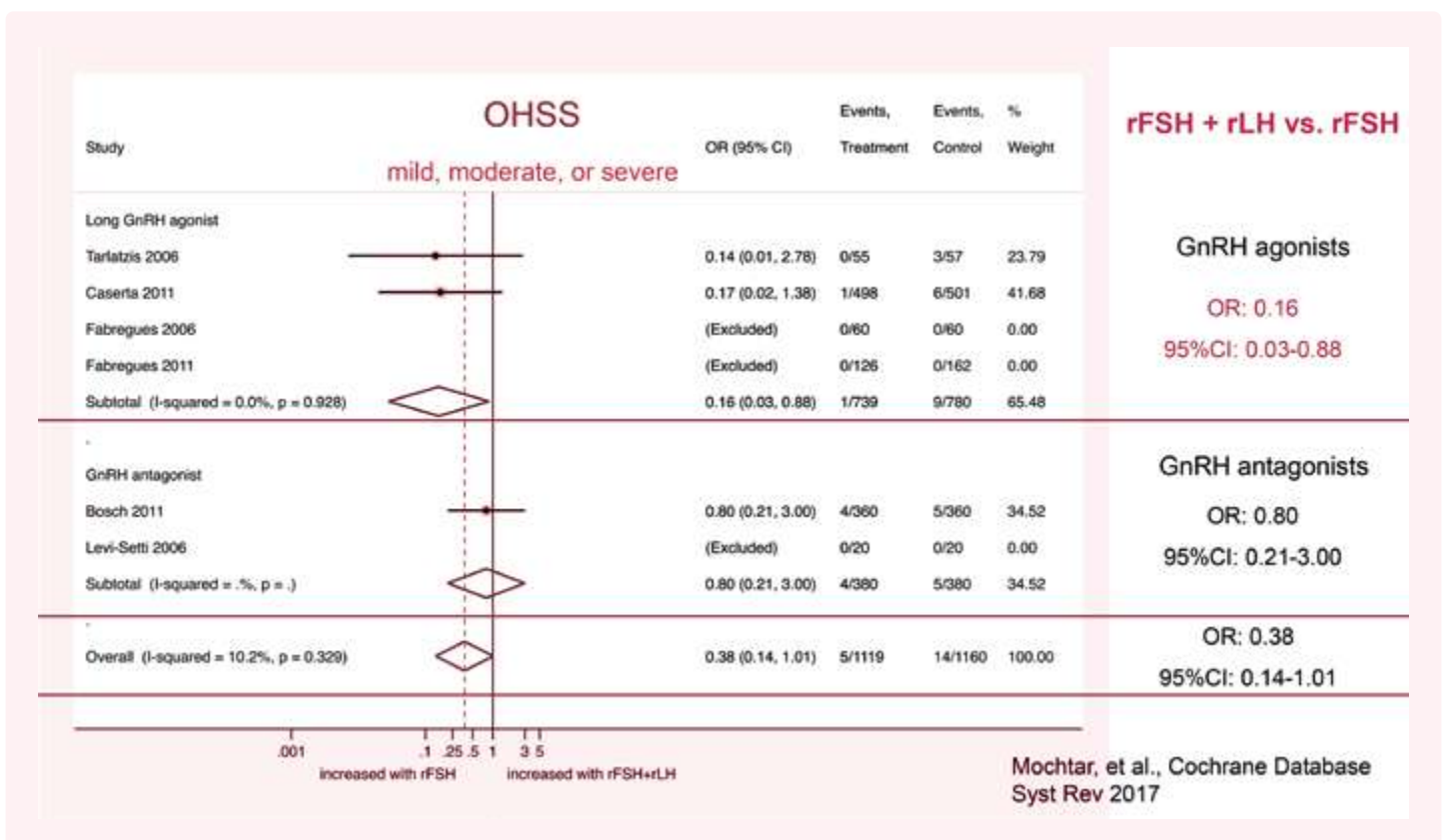


De même, en regardant selon les profils des patientes, **il n’y a pas de différence entre les résultats des deux groupes rFSH vs. rFSH + rLH.**



Cependant, une étude (Ferraretti 2014) suggère qu'il pourrait y avoir un **effet très significatif en faveur de la LH recombinante**. Mais cette étude présente un très petit effectif de patientes, et il s'agissait plutôt d'un **prétraitement à la LH avant l'administration de FSH** plutôt qu'une association FSH et LH.^{2,3}

Si l'on reprend les études de la méta-analyse Cochrane et celles des recommandations, on s'aperçoit qu'il n'y a **pas de différence significative entre les 2 groupes de traitement** et ce quel que soit le type de protocole ou les profils des patientes.⁴ Il est à prendre en compte que **les définitions de ces profils patientes peuvent être différents d'une étude à l'autre**.



En termes de tolérance, la méta-analyse Cochrane conclut ne **pas avoir trouvé de preuve claire d'une différence entre la rLH associée à la rFSH et la rFSH seule sur les taux d'hyperstimulation ovarienne.**

hMG vs FSH recombinante + LH recombinante

hMG et LH possèdent des activités LH d'origines différentes et **la comparaison peut être intéressante.** L'utilisation de LH recombinante + FSH recombinante pour la stimulation ovarienne n'est **probablement pas recommandée** par rapport à la hMG dans les protocoles agonistes de la GnRH **pour des raisons de tolérance.** Ces résultats sont basés sur une seule étude publiée en 2010, de faible effectif, qui rapportait une **différence statistiquement significative de SHO** dans le groupe rFSH+rLH par rapport au groupe hMG.^{2,5}

La conclusion des recommandations suite au faible niveau de preuve est donc la suivante :²

The use of recombinant LH + recombinant FSH for ovarian stimulation is probably not recommended over human menopausal gonadotropin in GnRH agonist protocols with regards to safety

Conditional



Ces recommandations proviennent **d'une seule étude et expliquent le niveau de preuve.**

FSH à action prolongée vs FSH quotidienne

Dans une méta-analyse publiée en 2016 par Griesinger, il était reporté une **petite différence sur le nombre d'ovocytes récupérés en faveur du traitement de longue durée d'action**, mais cette différence n'a **pas été retrouvée sur les autres paramètres étudiés** (taux de grossesse et taux de naissance vivante).⁶

Dans une autre méta-analyse, publiée en 2019, **aucune différence n'a été retrouvée en termes de taux de naissance vivante**, cependant une **légère différence avait été retrouvée sur les COCs, les métaphases II et le nombre d'embryons.**⁷

En ce qui concerne **la tolérance entre les 2 traitements**, il n'y avait pas de différence significative sur les hyperstimulations ovariennes.

La conclusion des recommandations est donc la suivante :²

The use of long-acting and daily recombinant FSH is equally recommended in GnRH antagonist cycles for normal responders

Strong



Conclusion

Une chose importante à souligner avant de conclure, pour mettre en perspective les résultats que nous avons évoqués. **Il faut garder en tête que nos pratiques ont beaucoup évolué avec le temps.** La plupart des études que nous avons examinées aujourd'hui étaient réalisées dans le cadre de protocoles agonistes **alors qu'aujourd'hui, nous sommes une majorité à pratiquer davantage de protocoles antagonistes.** Hélas, nous **n'avons pas toutes les preuves que nous souhaiterions avoir.**

Lorsque l'on compare **la sécurité** pour nos patientes, il semble **peu probable que le type de gonadotrophine joue un rôle important.** Il est beaucoup plus important d'examiner la dose utilisée en relation avec la typologie de la patiente, les critères de déclenchement et le signal de déclenchement. En ce qui concerne **l'efficacité**, il semble **peu probable d'obtenir des différences avec les protocoles d'études actuels** et nous n'avons **aucune preuve aujourd'hui avec une significativité clinique frappante.**

(1) van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, Al-Inany HG. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;2011(2):CD005354. doi: 10.1002/14651858.CD005354.pub2. PMID: 21328276; PMCID: PMC7388278.

(2) Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, Kolibianakis E, Kunicki M, La Marca A, Lainas G, Le Clef N, Massin N, Mastenbroek S, Polyzos N, Sunkara SK, Timeva T, Töyli M, Urbancsek J, Vermeulen N, Broekmans F. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI⁺. *Hum Reprod Open.* 2020 May 1;2020(2):hoaa009. doi: 10.1093/hropen/hoaa009. Erratum in: *Hum Reprod Open.* 2020 Dec 29;2020(4):hoaa067. PMID: 32395637; PMCID: PMC7203749.

(3) Ferraretti AP, Gianaroli L, Motrenko T, Feliciani E, Tabanelli C, Magli MC. LH pretreatment as a novel strategy for poor responders. *Biomed Res Int.* 2014;2014:926172. doi: 10.1155/2014/926172. Epub 2014 Aug 12. PMID: 25197669; PMCID: PMC4145542.

(4) Mochtar MH, Danhof NA, Ayeleke RO, Van der Veen F, van Wely M. Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 24;5(5):CD005070. doi: 10.1002/14651858.CD005070.pub3. PMID: 28537052; PMCID: PMC6481753.

(5) Pacchiarotti A, Sbracia M, Frega A, Selman H, Rinaldi L, Pacchiarotti A. Urinary hMG (Meropur) versus recombinant FSH plus recombinant LH (Pergoveris) in IVF: a multicenter, prospective, randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2010 Nov;94(6):2467-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.035. Epub 2010 May 26. PMID: 20537626.

(6) Griesinger G, Boostanfar R, Gordon K, Gates D, McCrary Sisk C, Stegmann BJ. Corifollitropin alfa versus recombinant follicle-stimulating hormone: an individual patient data meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2016 Jul;33(1):56-60. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.04.005. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27178762.

(7) Cozzolino M, Vitagliano A, Cecchino GN, Ambrosini G, Garcia-Velasco JA. Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2019 Apr;111(4):722-733. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.047. Erratum in: *Fertil Steril.* 2020 Dec;114(6):1358. PMID: 30929731.

2.

Modification de la dose initiale de gonadotrophine : limites et bénéfices

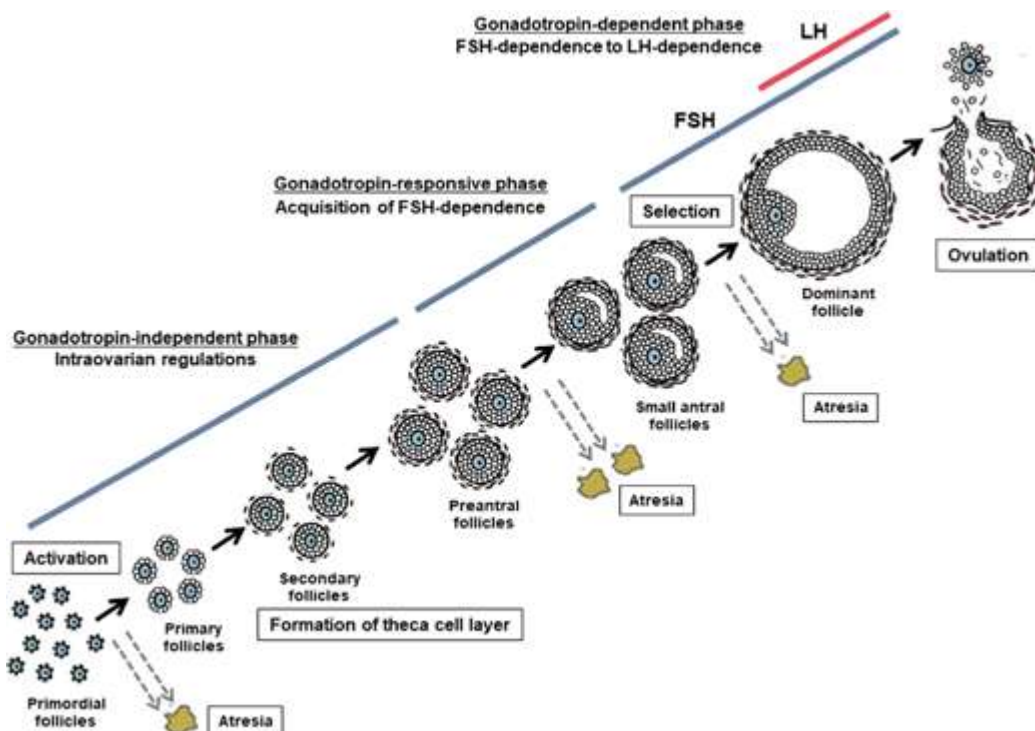
Dr Chadi YAZBECK,
(Paris)



L'individualisation de la dose initiale d'hormone folliculostimulante (FSH) est considérée comme une pratique clinique standard pendant la stimulation ovarienne. De plus, **la dose de gonadotrophine est régulièrement ajustée pendant la stimulation** pour éviter une hyper ou une hypo réponse ovarienne.

Avant de parler de la dose de gonadotrophine, il faut **rappeler les notions de réponse ovarienne**. Dans la littérature, il a été démontré que la réponse ovarienne, à travers le nombre d'ovocytes obtenus, **dépend de la dose de FSH donnée**. Celle-ci est variable d'une patiente à l'autre. Pour rappel, on considère qu'une femme est une **mauvaise répondeuse si 3 ovocytes ou moins** sont obtenus tandis qu'une **hyper répondeuse se définit par l'obtention de 15 à 20 ovocytes**.

Le problème actuel est que l'ajustement de dose de gonadotrophine se fait **au cours de la stimulation ovarienne** et qu'il y a très peu d'études qui évaluent cette modification au cours de la stimulation.



L'individualisation et l'ajustement de la dose de gonadotrophine sont-ils donc des pratiques fondées sur des preuves ? Que dit la littérature sur ces pratiques ? Nous allons aborder ces points dans cette présentation.

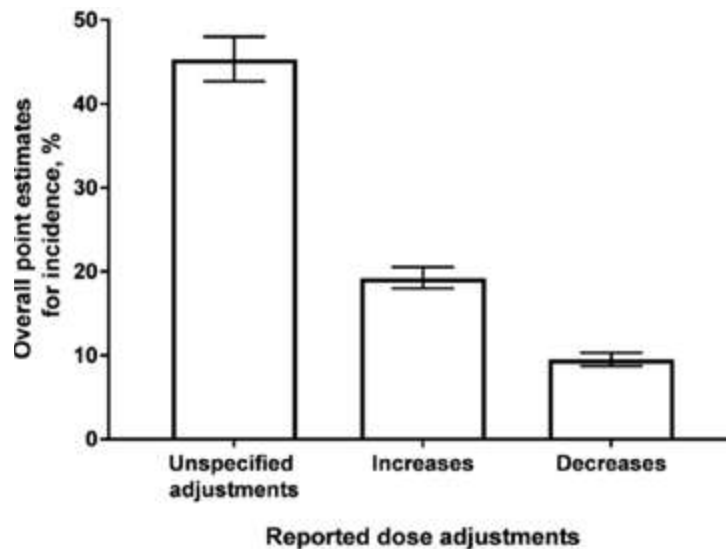
Individualisation de la dose durant la stimulation ovarienne

L'individualisation de la stimulation ovarienne dépend de 2 conditions¹:

- un **test de réserve ovarienne** préalable pour pouvoir choisir la dose de départ ;
- une **relation dose-réponse entre la dose de FSH et la réponse ovarienne** qui peut être différente d'une femme à l'autre.

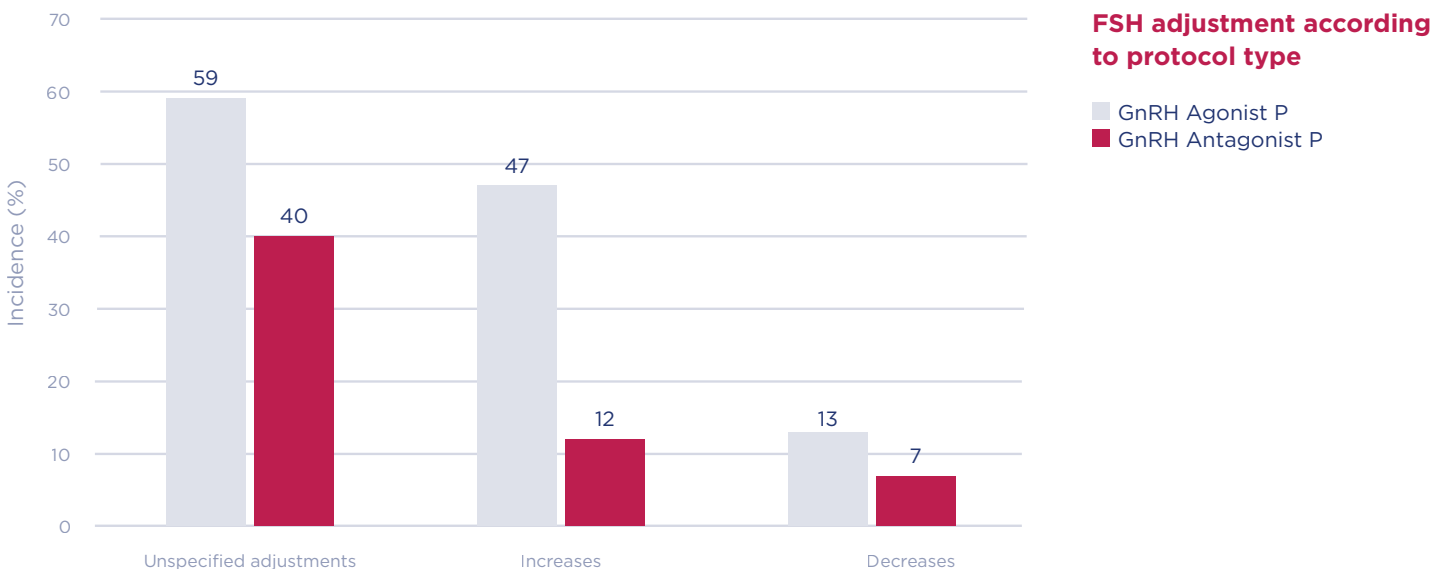
Néanmoins, la réponse ovarienne des patientes n'est pas la même pour une même augmentation de dose. Cet ajustement de dose a été revu dans une méta-analyse publiée en 2021 qui regroupe des essais majoritairement européens ayant eu lieu entre 2007 et 2017 et autorisant les modifications de dose de FSH au cours de la stimulation. L'objectif de cette étude était **d'évaluer la proportion de femmes ayant bénéficié d'au moins un ajustement de dose au cours de la stimulation.**

Les résultats de cette étude montrent que des modifications de doses ont eu lieu dans 45% des cas et plus souvent en termes d'augmentation (19,2%) que de diminution (9,5%).

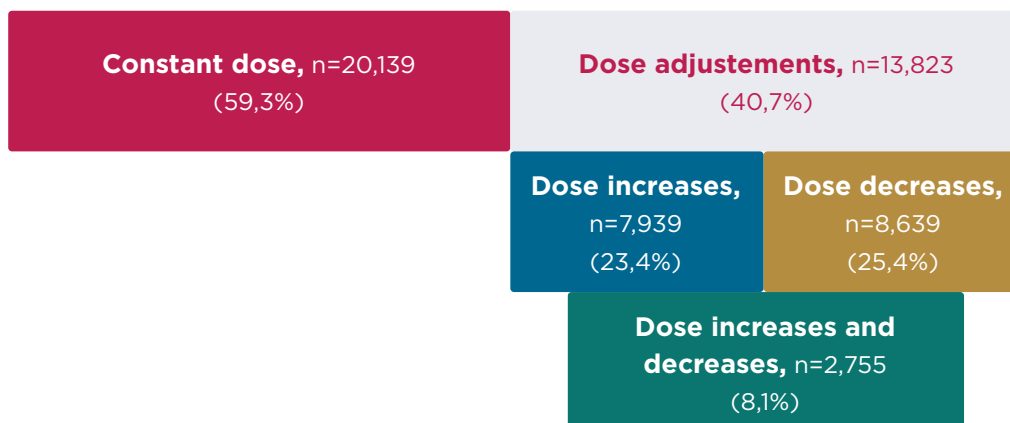


L'ajustement posologique se produisait le **6^{ème} jour de la stimulation.**

Dans l'analyse en sous-groupe, on remarque que les **modifications de doses sont plus fréquentes lors des protocoles agonistes** que lors des protocoles antagonistes.



Une autre étude observationnelle rétrospective, américaine, a analysé des données issues d'une base de données de dossiers médicaux de 39 cliniques aux États Unis. Les résultats montrent là encore, **une forte proportion d'ajustement de dose dans 40,7% des cas, mais cette fois, plutôt des diminutions (25,4%)** que des augmentations (23,4%). 8,1% ayant eu à la fois des diminutions et des augmentations de dose.³

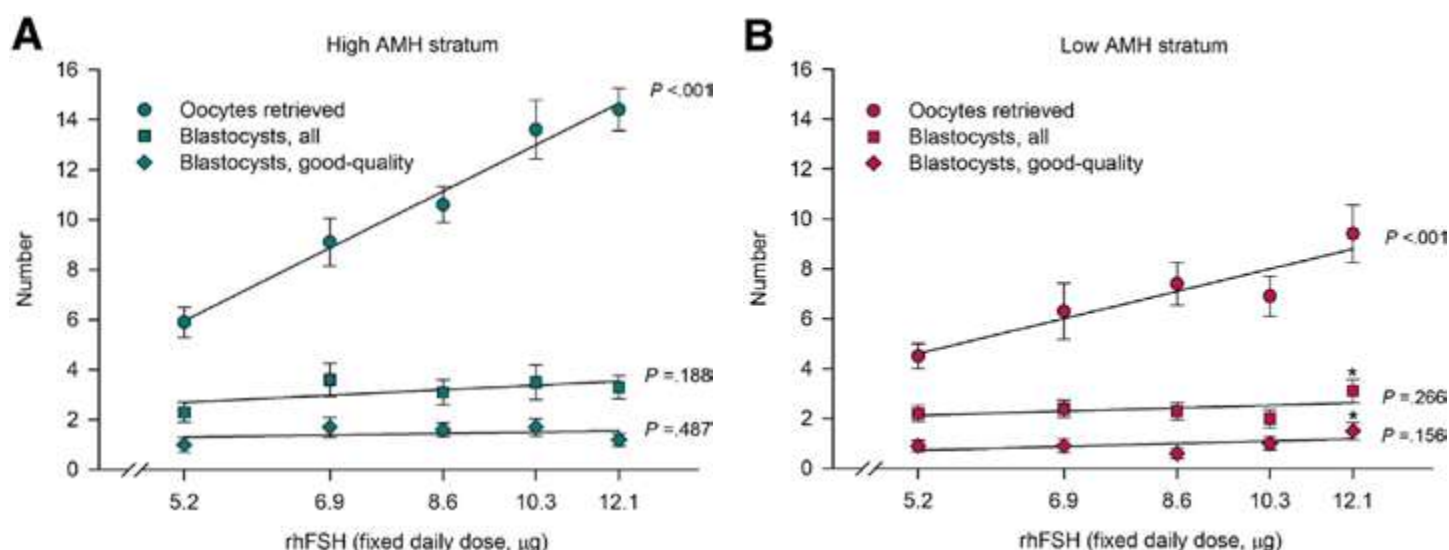


Cette étude montre, elle aussi, que l'ajustement de la dose pendant la stimulation ovarienne est courant dans la pratique clinique aux États-Unis et survient plus souvent chez les patientes :

- **plus jeunes** (34,8 vs. 35,9 ans)
- avec un **faible BMI** (25,1 vs. 25,5 kg/m²)
- avec une **réserve ovarienne élevée** (59,6% vs. 45,2%)
- qui présentent des **troubles de l'ovulation/syndrome des ovaires polykystiques** (14% vs. 9%)
- chez des **patientes appartenant au groupe 1 de POSEIDON** (38,3% vs. 28,5%)

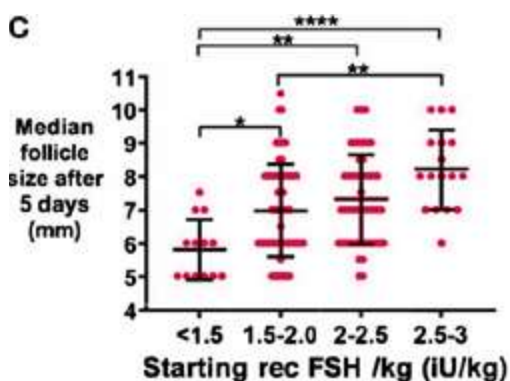
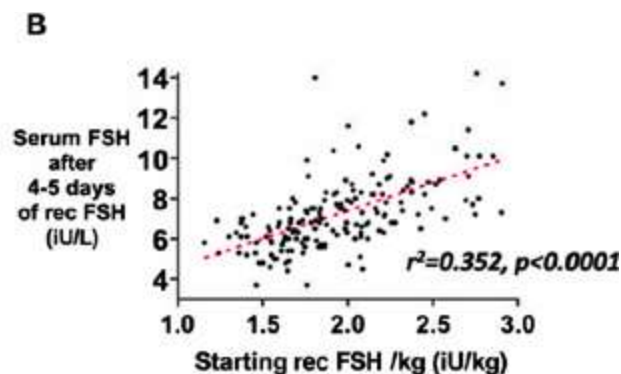
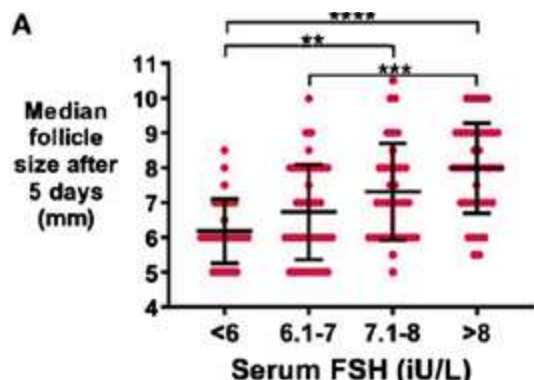
Relation entre la dose de FSH et la réponse ovarienne

Cette relation a été étudiée par Arce en 2014. Il a démontré que quelle que soit la patiente, normo-répondeuse, faible répondeuse voire hyper-répondeuse, **il existe un effet dose-réponse et celui-ci est linéaire.**⁴



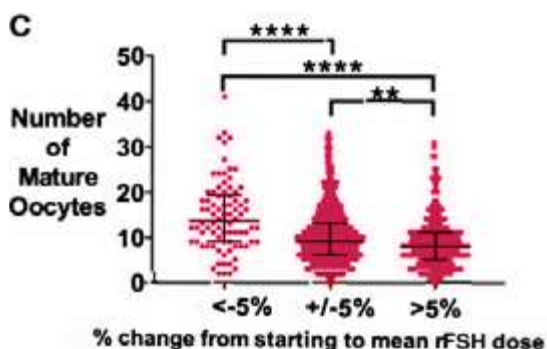
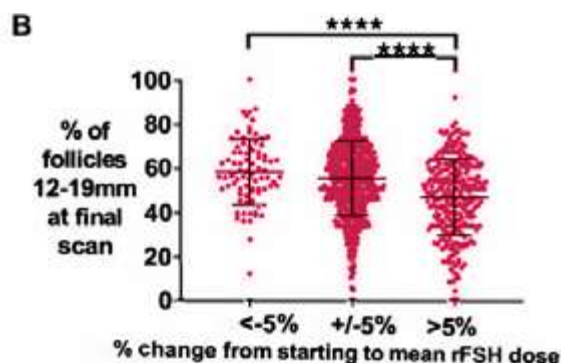
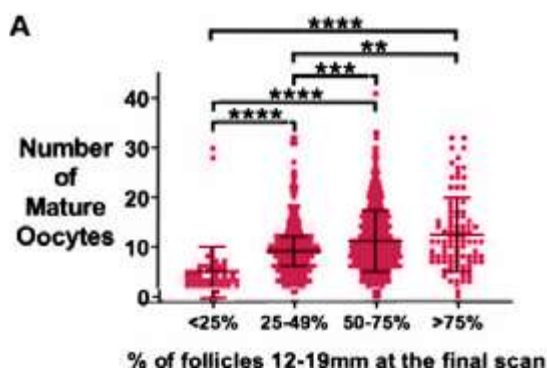
Une autre étude a ensuite étudié **la relation entre le taux sérique de FSH et la croissance folliculaire chez les normo-répondeuses**. Les conclusions de cette étude montrent que la **dose de FSH est corrélée de manière significative à la croissance folliculaire pendant la stimulation ovarienne**.

Le recrutement précoce des follicules, à l'aide d'une dose suffisante de FSH dès le début de la stimulation, était associé à une variabilité réduite de la taille des follicules au moment du déclenchement de la maturation des ovocytes et à une augmentation du nombre d'ovocytes matures récupérés au jour 5.⁵



Lorsque l'on s'intéresse à l'effet de la modification de la dose de FSH sur la variabilité de la taille du follicule le jour du déclenchement, on s'aperçoit qu'**une augmentation supérieure à 5%** induit :

- une **réduction de la proportion de follicules** de 12 à 19 mm ;
- la **récupération d'un moins grand nombre d'ovocytes matures**.

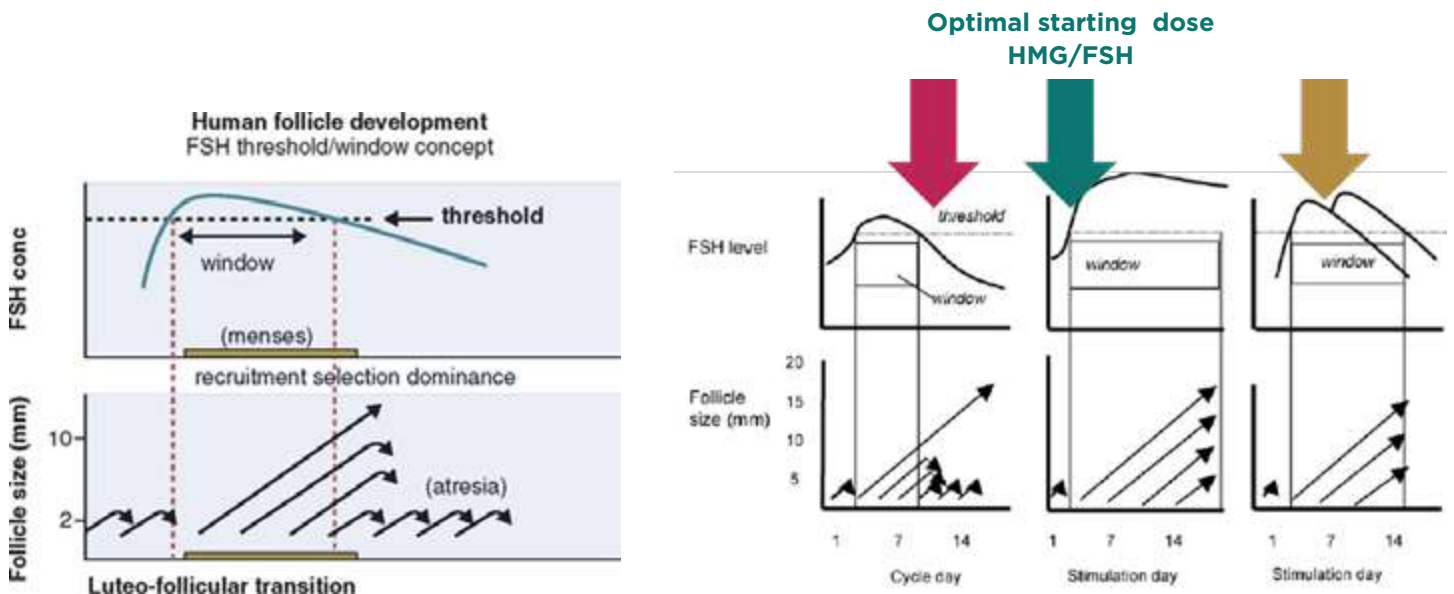


Le concept de la fenêtre de FSH

Ces résultats peuvent s'expliquer par la **fenêtre FSH**. La fenêtre de FSH correspond à **la période durant laquelle la sécrétion de FSH permet le développement folliculaire**. Dans un cycle naturel, on assiste à la « **fermeture de la fenêtre de FSH** », c'est-à-dire que le taux de **FSH diminue**. Il y aura alors une **apoptose de tous les follicules sauf du follicule dominant**, qui possède un seuil très bas de stimulation.⁶

En cas de stimulation ovarienne, il existe **3 cas de figure** :

- **La fenêtre va être dépassée** par une dose de départ optimale, on assiste alors à un recrutement maximal de follicules ;
- **Une situation suboptimale** où la concentration de FSH ne va pas beaucoup dépasser la fenêtre et une augmentation de dose permet une amélioration, mais celle-ci va être partielle ;
- **L'ajout de FSH a lieu trop tard** dans le cycle car la fenêtre est dépassée et l'apoptose des follicules non-sensibles a commencé.



Différentes observations ont été faites par les auteurs :

- **La réponse étant dépendante de la réserve de la patiente**, chez celles qui ont une réserve basse, il ne sera pas possible de recruter plus de follicules que ceux disponibles en réserve. **Une modification de dose à ne pas dépasser de 2,25 UI/kg** est ainsi définie, ce qui correspond à une dose de 150 unités. Ils estiment donc entre **75 et 150 unités, la dose maximale pour pouvoir encore modifier la réponse folliculaire chez ces patientes**.
- D'autres auteurs se sont basés sur **le taux d'œstradiol à J5-J6 comme marqueur de la réponse ovarienne pour modifier leur dose**. La dose de FSH est augmentée si l'œstradiol sérique est jugé sous-optimal, même si la croissance folliculaire semble adéquate. Cette relation semble être indirecte, **le nombre de follicules de 12 à 19 mm à la fin de la stimulation était un meilleur prédicteur du nombre d'ovocytes matures récupérés que le taux d'œstradiol sérique**.⁵

Importance de la dose de départ de FSH

Cette importance de dose de départ est liée à la demi-vie de la FSH. Avec une demi-vie de FSH d'un jour, on obtient un plateau de dose cible en 3-4 jours avec des injections quotidiennes.

Si la dose de FSH est insuffisante au départ, le recrutement sera suboptimal. Le recrutement sera uniquement réalisé pour les follicules sensibles. Même si l'augmentation de la dose permet une deuxième vague de recrutement des follicules, la cohorte obtenue sera hétérogène. C'est la raison pour laquelle les auteurs proposent une **stratégie de step-down**, c'est-à-dire **démarrer plus fort pour recruter un maximum de follicules et réduire la dose par la suite du steady state à 5 jours environ.**⁵

Individualisation de la dose de FSH à l'aide de marqueurs de réserve ovarienne pour les femmes subissant une FIV/ICSI

Un concept qui est aujourd'hui en discussion. Une méta-analyse Cochrane, rassemblant 20 essais, a étudié cette individualisation de la dose de FSH, mais aussi la variabilité des doses pendant le cycle. Les auteurs ont conclu qu'**il n'y avait pas de preuve pour justifier un ajustement de dose pendant le cycle** par rapport à une dose de départ de 150 unités chez des normo-répondeuses ou faibles répondeuses. Ils ont aussi conclu, qu'**une diminution de la dose chez les patientes hyper-répondeuses** permet de réduire le syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Mais cette étude comporte de nombreux biais notamment sur **l'hétérogénéité des designs des essais** de cette méta-analyse.¹

Un article italien a repris une conférence de consensus Delphi composée de 29 experts nationaux. Le panel est parvenu à un consensus élevé concernant certaines déclarations :

- **dose fixe de FSH chez les normo-répondeuses et les mauvaises-répondeuses,**
- **importance de prédire la réponse ovarienne, en tenant compte de plusieurs marqueurs** pour sélectionner le bon protocole de stimulation pour chaque patiente,
- **simplification et standardisation de la thérapie** pour améliorer l'efficacité pendant la stimulation.

Le débat est resté ouvert concernant l'utilité de modifier la posologie de 12,5 UI/jour pendant la stimulation pour améliorer l'efficacité de la stimulation. En effet, les résultats provenaient d'une seule étude qui n'avait pas permis de conclure à l'intérêt de cette démarche.⁷

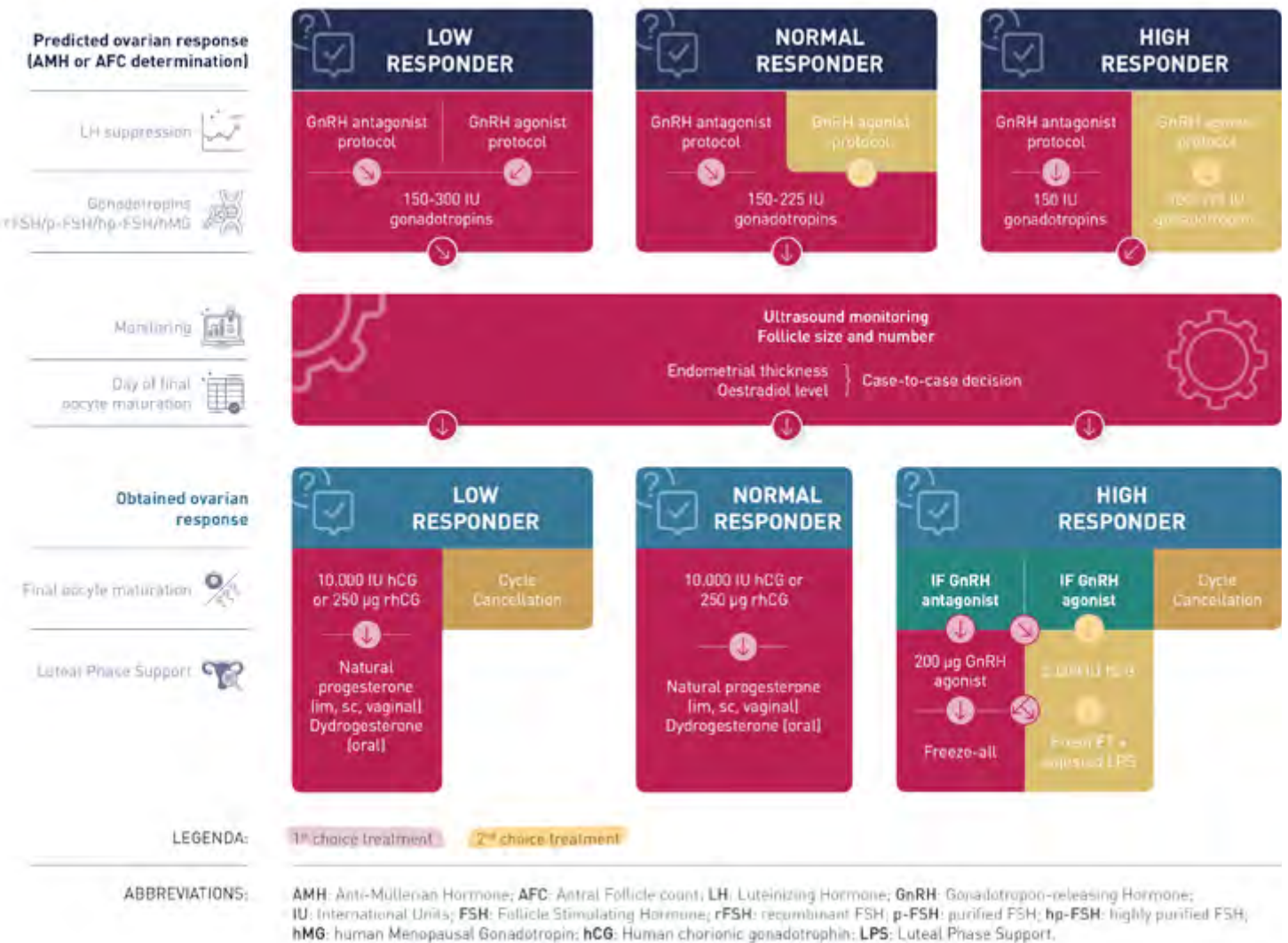
Stratégie d'individualisation de dose : le coasting

Le coasting permet de couper la dose de FSH en fin de stimulation (de 1 à 6 jours) en administrant une injection d'hCG pour déclencher l'ovulation. Ceci plus particulièrement dans les cycles de protocoles antagonistes avec hyperstimulation et un déclenchement par hCG. Le coasting ne **doit pas être initié trop tôt ou trop tard** et la **durée du coasting reste à déterminer** pour ne pas réduire les follicules.

Le coasting a été étudié dans une méta-analyse publiée en 2017. Les auteurs ont trouvé des **preuves de faible qualité suggérant que le coasting réduisait davantage les taux d'hyperstimulation ovarienne que l'absence de coasting.** Cependant, concernant les autres critères étudiés, notamment **le taux de grossesse, les résultats n'étaient pas significatifs.**⁸

Que préconisent les recommandations de ESHRE ?

Concernant les changements de doses, **les recommandations préconisent le “cas par cas”**, ce qui laisse le champ large.



Dans leur position, ils indiquent que **l’ajustement est “probablement non recommandé”**. Cela signifie, qu’il est **possible de modifier ou non la dose de FSH** mais ceci va dépendre du management, de la patiente et du médecin.⁹

Conclusion

L'ajustement de la dose de gonadotrophine pendant la stimulation est très répandu en pratique réelle (plus de 40% des cycles). En Europe, les augmentations sont plus fréquentes alors qu'aux Etats-Unis ce sont plutôt les diminutions qui prédominent. Ceci pouvant probablement être expliqué par des **doses de départ différentes dans les deux continents**.

Commencer la stimulation avec une dose suffisante de FSH **réduit la variabilité de la taille des follicules et maximise le nombre d'ovocytes matures récupérés**. Cela **limite aussi les ajustements de dose de FSH**.

Dans les protocoles agonistes de la GnRH, le step-down et le coasting, **aident à réduire le syndrome d'hyperstimulation ovarienne**.

Dans les protocoles antagonistes, **l'ajustement posologique a des indications limitées**.

(1) Lensen SF, Wilkinson J, Leijdekkers JA, La Marca A, Mol BWJ, Marjoribanks J, Torrance H, Broekmans FJ. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 1;2(2):CD012693.

(2) Fatemi H, Bilger W, Denis D, Griesinger G, La Marca A, Longobardi S, Mahony M, Yin X, D'Hooghe T. Dose adjustment of follicle-stimulating hormone (FSH) during ovarian stimulation as part of medically-assisted reproduction in clinical studies: a systematic review covering 10 years (2007-2017). *Reprod Biol Endocrinol*. 2021 May 11;19(1):68.

(3) Mahony MC, Hayward B, Mottla GL, Richter KS, Beall S, Ball GD, D'Hooghe T. Recombinant Human Follicle-Stimulating Hormone Alfa Dose Adjustment in US Clinical Practice: An Observational, Retrospective Analysis of a Real-World Electronic Medical Records Database. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Dec 9;12:742089.

(4) Arce JC, Andersen AN, Fernández-Sánchez M, Visnova H, Bosch E, García-Velasco JA, Barri P, de Sutter P, Klein BM, Fauser BC. Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, antimüllerian hormone-stratified, dose-response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2014 Dec;102(6):1633-40.e5.

(5) Abbara A, Patel A, Hunjan T, Clarke SA, Chia G, Eng PC, Phylactou M, Comminos AN, Lavery S, Trew GH, Salim R, Rai RS, Kelsey TW, Dhillon WS. FSH Requirements for Follicle Growth During Controlled Ovarian Stimulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Aug 27;10:579.

(6) Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC. The Science behind 25 Years of Ovarian Stimulation for in Vitro fertilization. *Endocr Rev*. 2006 Apr;27(2):170-207.

(7) Bulletti C, Allegra A, Mignini Renzini M, Vaiarelli A. How fixed versus variable gonadotropin dose during controlled ovarian stimulation could influence the management of infertility patients undergoing IVF treatment: a national Delphi consensus. *Gynecol Endocrinol*. 2021 Mar;37(3):255-263.

(8) D'Angelo A, Amso NN, Hassan R. Coasting (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 23;5(5):CD002811.

(9) ESHRE Guideline. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI>



Dr Frédéric
LAMAZOU
(Neuilly sur Seine)

3.



Face à des patientes de mauvais pronostic, qui fait la différence : la gonadotrophine ou le médecin ?

Face à une insuffisance ovarienne, le gynécologue se retrouve avec une réflexion à mener et une stratégie à définir. **Il doit prendre des décisions : fertilité naturelle ? Fécondation *in vitro* ? Don d'ovocytes ?** Il est important d'impliquer le couple et de donner le vrai pronostic à la patiente pour **éviter les faux espoirs**. Il est à noter que la **notion d'insuffisance ovarienne se rapportera aux groupes 3 et 4 de la classification POSEIDON**.

Comment définir un pronostic et donc une prise en charge ?

AMH / CFA

L'AMH est utilisée depuis des années pour analyser la réponse aux stimulations et n'est pas corrélée à la qualité embryonnaire, la qualité ovocytaire ou les chances d'obtention d'une grossesse. **Le Comptage Folliculaire Antral** est également non corrélé à la qualité ovocytaire ou embryonnaire, ainsi qu'aux chances d'obtention d'une grossesse. Par ailleurs, **le CFA souffre d'une grande variabilité inter/intra-observateur**.

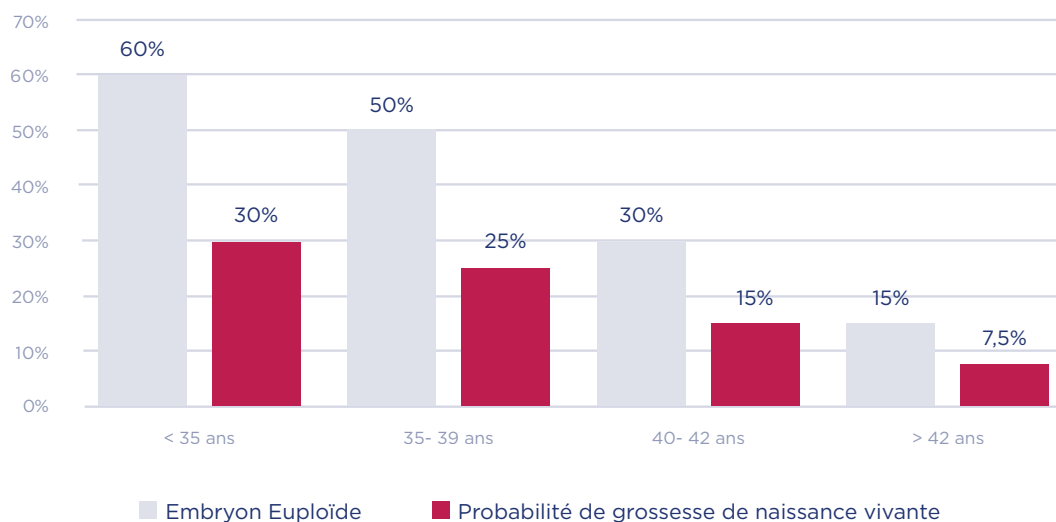
Influence de l'âge

L'âge est le facteur le plus intéressant car celui-ci présente un vrai impact sur la qualité ovocytaire. Dans une étude, qui indique le pourcentage de blastocystes anormaux en fonction de l'âge de la patiente, sont présentés les résultats suivants :

nombre d'ovocytes	% de blastocystes anormaux			
	< 35 ans	35-39 ans	40-42 ans	>42 ans
1-3				
4-6				
7-10	40%	50%	70%	85%
>10				

Cette même étude va plus loin en proposant **un objectif d'ovocytes à obtenir selon les tranches d'âge**. Pour obtenir 1 blastocyste euploïde chez une patiente de 39 à 40 ans, il faut obtenir 11 ovocytes. Sachant que sur les critères POSEIDON nous avons des CFA inférieurs à 5, cela signifie d'emblée **plusieurs tentatives nécessaires pour obtenir statistiquement 1 embryon euploïde**.¹

Les données des tests PGS montrent un taux d'implantation par embryon euploïde de 50 %. Ainsi, **la probabilité de grossesse de naissance vivante est de 15% entre 40 et 42 ans et de 7,5% après 42 ans**.



Le cycle naturel

Pour débiter la prise en charge chez ce type de patientes, la première chose à faire est **d'essayer en cycle naturel**, mais cela avec une stratégie pour amplifier la fertilité naturelle. Pour cela, plusieurs moyens sont à notre disposition :

- **Identifier et traiter l'endométriose**
- **Améliorer l'hygiène de vie de la patiente** pour améliorer la fertilité naturelle (sommeil, alimentation, activité sportive...)
- **Booster la fertilité masculine** d'autant plus si la patiente est en insuffisance ovarienne :
 - Cure de varicocèle pour améliorer la qualité spermatique
 - Stimuler la spermatogenèse
 - Améliorer l'hygiène de vie

Nous avons fait une étude dans notre centre, sur 125 hommes avec des infertilités longues, certains en échec de parcours FIV. **55% de ces hommes présentaient des varicocèles, pourtant nombreux n'étaient pas opérés ni traités**.

A l'issue de la prise en charge andrologique de ces patients, 6 mois après la première consultation de ces hommes avec un TMS inférieur à un million, **une grossesse spontanée et évolutive a été possible pour 22% des couples**. Après une seule tentative de FIV, nous avons obtenu **48% de grossesse**.²

Améliorer la prise en charge masculine fait partie intégrante de la prise en charge PMA.

La FIV

S'il est envisagé de débiter une FIV, il faut garder en tête que **la FIV est un traitement lourd, coûteux, qui n'est ni anodin, ni sans risque**. Les taux de naissance vivante chez les femmes avec insuffisances ovariennes sont **entre 6 et 7% par cycle**.

Quelles sont les stratégies pour améliorer le nombre d'ovocytes ?

Nous allons maintenant balayer un certain nombre de stratégies connues, pour discuter de leur intérêt afin d'**améliorer les chances de ces patientes d'obtenir une grossesse** :

La DHEA

Une méta-analyse indique que cela pourrait **améliorer l'implantation, les taux de grossesse clinique et les taux de naissance vivante**. Il est important de souligner que **ce traitement n'est pas dangereux** pour les patientes et qu'il peut **s'utiliser sans redouter d'effet délétère**.³

La testostérone

Une méta-analyse a trouvé **une différence en termes de naissance vivante en faveur de ce traitement**. Mais lors d'une discussion à l'ESHRE 2022, il a été souligné que pour avoir une efficacité de ce traitement il faudrait utiliser la testostérone à une **dose importante et au moins 3 mois avant la tentative**. Il existe alors **une balance bénéfice risque** à discuter pour la patiente de par les **effets indésirables** d'un apport d'androgène sur une si longue période.⁴

L'hormone de croissance (GH)

Quelques études montrent que chez les patientes en IOP (insuffisance ovarienne prématurée), ce traitement permet une **amélioration des résultats avec davantage d'ovocytes collectés et d'embryons**. Par contre, en termes de naissances vivantes, ces résultats ne sont pas retrouvés. Cependant, malgré ces résultats, **ce traitement n'est pas sans risque** et n'est pas simple à manier. Il fait partie de notre arsenal thérapeutique pour ces patientes mais avec lequel **il faut rester prudent**.⁵

La supplémentation en LH chez les mauvaises répondeuses

Qu'en est-il aujourd'hui de l'utilisation et l'adaptation des gonadotrophines ? On s'accorde à dire **qu'une supplémentation en LH pour toutes les patientes n'est pas bénéfique**. Par contre, **chez les mauvaises répondeuses**, des études montrent qu'il y aurait plus d'ovocytes en métaphase 2 et plus de grossesses chez les patientes ayant bénéficié de ce traitement. Même si le taux de naissance vivante n'est pas significatif, il y a **une tendance qui semble intéressante**.⁶

	Group 1 (n=52)	Group 2 (n=50)	Group 3 (n=35)	p Value
Suppressed LH levels (IU/l)	2.5 ± 1.1 (0.6-6.5)	3.27 ± 1.7 (0.5-6.5)	2.59 ± 1.1 (0.24-5)	NS
Duration of ovarian stimulation (days)	10 ± 1.2	11.7 ± 1.8	12 ± 2.9	NS
Dose of r-FSH used (IU)	2034.1 ± 314.7	2384 ± 503.6	2590.7 ± 851.9	p < 0.01
Dose of r-LH used (IU)	448 ± 147.8			
Total r-LH + r-FSH dose (IU)	2034.1 ± 314.7	2832 ± 624.6	2590.7 ± 851.9	p < 0.01
Serum LH levels on stimulation days 7 (IU/l)	3.3 ± 2.1	1.9 ± 1.7	1.6 ± 0.8	p < 0.01
Serum E ₂ levels on stimulation days 7 (pg/ml)	788 ± 438.2	166.4 ± 88.1	178.5 ± 77.7	p < 0.01
Serum E ₂ levels on the day of the hCG (pg/ml)	2975 ± 1354.4	1576.2 ± 1007	1329.2 ± 635	p < 0.01
Endometrial thickness on the day of hCG (mm)	11 ± 1.8	11 ± 1.4	10.6 ± 2.2	NS
Number of retrieved oocytes	10.8 ± 4	6.6 ± 3.4	6.4 ± 3.3	p < 0.01
Number of MII oocytes	8.9 ± 3.3	5.5 ± 2.8	5.5 ± 3	p < 0.01
Fertilization rate	73.1 ± 16	74.9 ± 15	74.7 ± 20	NS
Number of embryos transferred	1.8 ± 0.7	1.5 ± 0.7	1.7 ± 0.7	NS
Implantation rate (%)	34.7 (32/92)	36.1 (22/61)	15 (9/60)	p < 0.02
Positive hCG (%)	33 (64.7%)	26 (57.8%)	11 (32.4%)	p < 0.05
Clinical pregnancy (%)	27 (52.9%)	19 (42.2%)	8 (23.5%)	p < 0.05
Ongoing pregnancy (%)	25 (49%)	17 (37.8%)	8 (23.5%)	p < 0.05
Abortion rate	10 (19.6%)	10 (22.2%)	5 (14.7%)	NS
Live birth rate	22 (42.3%)	16 (32%)	5 (14.2%)	NS

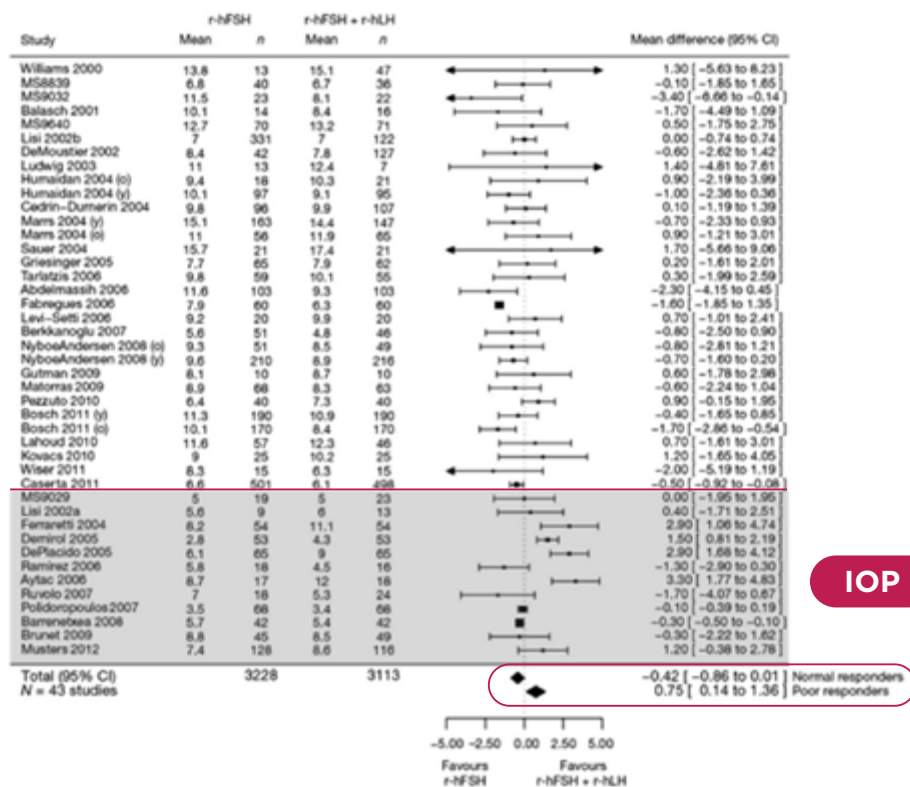
Values are mean ± SD or number (%).
HCG = human chorionic gonadotrophin;
MII = metaphase II;
r-FSH = recombinant FSH;
r-LH = recombinant LH.

Group 1 : mauvaise répondeuse avec ajout de LH ;

Group 2 : mauvaise répondeuse contrôlé

Chez les femmes de plus de 35 ans, en particulier chez les IOP, **des résultats similaires ont été retrouvés** (bénéfice significatif sur les taux d'implantation et taux de grossesse clinique).⁷

Enfin, dans la méta-analyse de Lehert, les auteurs concluent qu'**il n'y a pas d'intérêt à la supplémentation en LH**, sauf chez les patientes IOP où sont observées des améliorations significatives des taux de grossesse clinique.⁸



Forest plot of the number of oocytes retrieved in normal versus poor responders (intention-to-treat population).

Dans l'étude Humaidan, on constate cette même tendance d'**amélioration des résultats chez les patientes IOP sévères** (groupe 4 POSEIDON).⁹

De nombreuses études indiquent qu'effectivement, **pour les patientes IOP, il y aurait un bénéfice à ajouter de la LH**, même s'il s'agit plutôt de tendances que des résultats significatifs tranchés. Cependant, nous pouvons retenir **qu'aucune étude ne montre un effet défavorable de la LH sur les résultats de la patiente**.

Bénéfice de la supplémentation LH		Pas de bénéfice
<p>Arguments physiologiques</p> <p>Lahoud et al. 2006 Kol et al. 2008 Huang et al 2015 Tesarik et al. 2003 Alviggi et al 2018 Jeppesen et al 2012 Alviggi et al. 2013 Tosun et al 2022 Bosch et al. 2021</p> <p>Chez les 30-35ans</p> <p>Garcia Velasquo et al. 2007 Pezzuto et al. 2010 Hils et al. 2012 Conforti et al. 2019 Motoras et al 2009 Bosch et al. 2011</p> <p>Chez les plus de 35 ans</p> <p>Younnis et al 2017 Kisrhenbaum et al 2021</p>	<p>Meilleur taux d'implantation et/ou de grossesse</p> <p>Conforti et al. 2019 Santi et al. 2017 Bosch et al. 2011</p> <p>Chez les IOP</p> <p>Hilier et al. 2001 Ruvolo et al 2007 Regan et al 2018 Lehert et al 2017 Humaidan et al. 2017 Tosun et al 2022 Arvis et al 2020</p> <p>Plus d'ovocytes</p> <p>Setti et al 2015 Devroey et al. 2012 Lehert et al 2010 Bsoch et al. 2008 Hompes et al. 2008 MERIT Study 2006 Santi et al. 2017</p>	<p>Griesinger et Shapiro et al 2011 Barrenetxea et al 2008 Konig et al 2013 Vuong et al 2015</p>

Conclusion

Le rôle du médecin est fondamental car il doit établir un pronostic, définir une stratégie et surtout évaluer la prise en charge à proposer à la patiente. Est-ce qu'on propose la fertilité naturelle ? Est-ce qu'on se dirige vers la FIV ? Est-ce qu'on propose le don d'ovocytes ? Parfois, il faut se demander s'il est bénéfique de proposer un traitement lourd quand il y a des probabilité de grossesse de l'ordre de 3%.

Viser la fertilité naturelle, dans un premier temps, est très important en boostant les paramètres sur lesquels on peut agir, comme, par exemple, **la prise en charge andrologique**. Concernant la FIV, **la DHEA peut être intéressante. Des stimulations fortes ou une supplémentation en LH représentent d'autres moyens sur lesquels s'appuyer.**

Enfin, il ne faut **pas s'acharner dans l'échec chez ces patientes**. Ce n'est pas parce qu'elles ont le droit à 4 tentatives qu'il faut tenter les 4. Il ne faut pas hésiter à aborder très tôt le sujet du don d'ovocytes.

(1) Ata B, Kaplan B, Danzer H, Glassner M, Opsahl M, Tan SL, Munné S. Array CGH analysis shows that aneuploidy is not related to the number of embryos generated. *Reprod Biomed Online*. 2012 Jun;24(6):614-20.

(2) Lamazou et al. In submission

(3) Zhang M, Niu W, Wang Y, Xu J, Bao X, Wang L, Du L, Sun Y. Dehydroepiandrosterone treatment in women with poor ovarian response undergoing IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2016 Aug;33(8):981-91.

(4) Bosdou JK, Venetis CA, Kolibianakis EM, Toulis KA, Goulis DG, Zepiridis L, Tarlatzis BC. The use of androgens or androgen-modulating agents in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(2):127-145.

(5) Bassiouny YA, Dakhly DMR, Bayoumi YA, Hashish NM. Does the addition of growth hormone to the in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection antagonist protocol improve outcomes in poor responders? A randomized, controlled trial. *Fertil Steril*. 2016 Mar;105(3):697-702.

(6) Yazıcı Yılmaz F, Görkemli H, Çolakoğlu MC, Aktan M, Gezginç K. The evaluation of recombinant LH supplementation in patients with suboptimal response to recombinant FSH undergoing IVF treatment with GnRH agonist down-regulation. *Gynecol Endocrinol*. 2015 Feb;31(2):141-4.

(7) Hill MJ, Levens ED, Levy G, Ryan ME, Csokmay JM, DeCherney AH, Whitcomb BW. The use of recombinant luteinizing hormone in patients undergoing assisted reproductive techniques with advanced reproductive age: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012 May;97(5):1108-14.e1.

(8) Lehert P, Kolibianakis EM, Venetis CA, Schertz J, Saunders H, Arriagada P, Copt S, Tarlatzis B. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014 Feb 20;12:17.

(9) Humaidan P, Chin W, Rogoff D, D'Hooghe T, Longobardi S, Hubbard J, Schertz J; ESPART Study Investigators. Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders. *Hum Reprod*. 2017 Mar 1;32(3):544-555.

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





Les contenus des présentations des experts sont retranscrits et ont pour but de mettre en avant les expériences et les pratiques des médecins spécialistes en fertilité.

Ils ne s'adressent qu'aux médecins français spécialistes de la fertilité. Il est possible que ces contenus ne soient pas en accord avec les recommandations des autorités françaises en vigueur ni avec les applications professionnelles autorisées en France.

Ils ne contiennent aucune directive liée aux pratiques professionnelles concernant la fertilité. Ils représentent l'avis de leurs auteurs et n'engagent pas le laboratoire IBSA Pharma.



Vous souhaitez voir ou revoir les précédentes sessions ?

N'attendez plus, revivez IBSA TODAY 2020, 2021 et 2022

2020

IBSA Today #1

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

2021

IBSA Today #2

SESSION I

Covid 19 & ART

SESSION II

Artificial Intelligence In ART

SESSION III

Endometriosis : state of ART

SESSION IV

RIF : Think about vagina microbiome

2022

IBSA Today #3

SESSION I

Current understanding in COS (controlled ovarian stimulation)

SESSION II

RIF : whose fault is it ?

SESSION III

It is time to revisit some concepts in ART

SESSION IV

Paradox program of ART

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