

Évènement

# IBSA TODAY #4

Notre vision : l'excellence en PMA

Compte-  
rendu  
des sessions

Session 2

Expérience ou  
recommandation :  
quel est le meilleur ?



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 ?



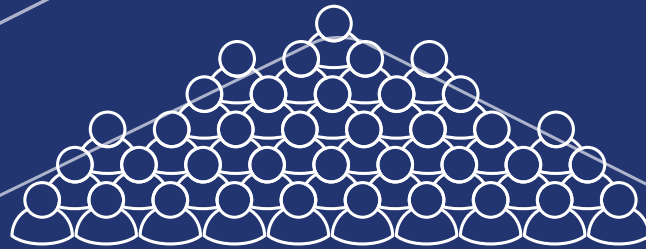
**Groupe  
pharmaceutique  
international**

BASÉ EN SUISSE

**10**

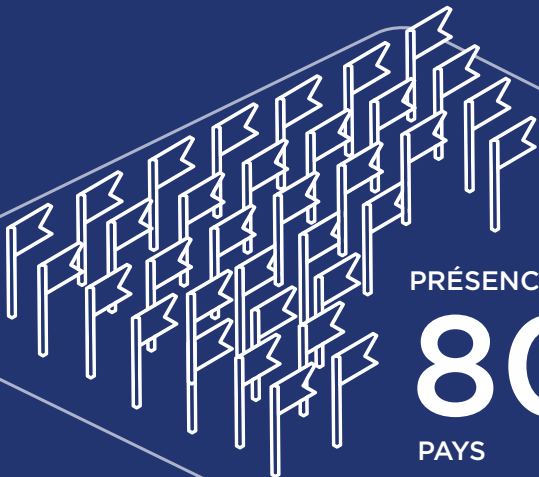


DOMAINES  
THÉRAPEUTIQUES



**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<sup>ère</sup> 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

## 2.

**Expérience ou recommandation :  
quel est le meilleur ?**

Dr. Tal Anahory (Montpellier),  
Dr. Arnaud Reignier (Nantes)

**Le concept POSEIDON : est-il applicable en pratique ?**  
Pr. Bruno Salle (Lyon)

**Soutien optimal de la phase lutéale en FIV**  
Dr. Paul Pirtea (Paris)

**Progestérone basse ou élevée pendant  
le protocole de stimulation ovarienne :  
bénéfice et risque**  
Pr. Peter Humaidan (Danemark)

SESSION 1

**SESSION 2**

SESSION 3

SESSION 4

1.

Pr Bruno  
SALLE  
(Lyon)

## Le concept POSEIDON : est-il applicable en pratique ?



En 2016, un groupe de spécialistes de la reproduction a tenté de redéfinir la notion de « mauvaise répondeuse » à travers la classification **POSEIDON** (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number) **basée sur 4 sous-groupes**, en tenant compte de l'âge de la patiente, du compte des follicules antraux, de l'AMH et des éventuelles réponses ovariennes lors du traitement préalable. **Pour rappel, la classification tient compte des réponses précédentes aux stimulations ovariennes. Pour être classées, les patientes doivent donc déjà avoir subi au moins une première stimulation ovarienne.**

### Rappel de la classification de POSEIDON et des 4 sous-groupes de patientes :



Les groupes 1 et 2 sont subdivisés en deux sous-groupes : **a et b**

Le sous-groupe **1a**, est constitué de patientes ayant obtenu moins de quatre ovocytes ;

Le sous-groupe **1b**, est constitué de patientes ayant obtenu de quatre à neuf ovocytes prélevés après une stimulation ovarienne standard.

Le sous-groupe **2a**, est constitué de patientes ayant obtenu moins de quatre ovocytes ;

Le sous-groupe **2b**, est constitué de patientes ayant obtenu quatre à neuf ovocytes prélevés après une stimulation ovarienne standard.

**Pour rappel, l'objectif est d'avoir un blastocyste J5 de qualité euploïdie pour maximiser les chances.**



## L'analyse SWOT de la classification de POSEIDON<sup>1</sup>

Le concept POSEIDON permet d'avoir **un discours assez tranché** vis-à-vis de la prise en charge, des protocoles et des chances de grossesses que l'on peut offrir aux patientes.

### SWOT

#### Forces

- inclusion de paramètres qualitatifs et quantitatifs dans les critères
- meilleure stratification des patientes de faible pronostic
- sous-populations plus homogènes de femmes à faible pronostic

#### Opportunités

- réalisation d'études pour évaluer des modalités de traitement dans les différents groupes
- recommandations de prise en charge selon le pronostic clinique
- calculateur pour prédire le nombre minimum d'ovocytes pour obtenir au moins un blastocyste euploïde

#### Faiblesses

- dépend de variables biologiques et visuelles
- absence de validation clinique (seuil arbitraire pour la réponse sous-optimale)
- variabilité inter-opérateurs pour l'évaluation AFC
- variabilité des niveaux d'AMH à l'aide de dosages manuels

#### Menaces

- risque de réticence à l'utilisation par les cliniciens
- mauvais recrutement des patientes en raison de critères plus stricts
- rentabilité

Il permet de **proposer des recommandations** pour les jeunes collaborateurs du centre.

# Vitrification ovocytaire – répartition selon la classification de POSEIDON

Pour nourrir cette présentation, nous avons effectué une classification des patientes que nous avons eu au cours de l'année dans notre centre (CHU de Lyon) et chez qui nous avons **réalisé une seule stimulation ovarienne en vue d'une vitrification ovocytaire**. Nous avons observé le **nombre d'ovocytes vitrifiés**.

n= 105 ponctions  
 n= 1243 ovocytes vitrifiés  
 12 ovocytes vitrifiés / ponction (en moyenne)  
 18.4 ovocytes vitrifiés par patiente sur la cumulation des ponctions (en moyenne)



n= 111 ponctions  
 n= 1044 ovocytes vitrifiés  
 9.4 ovocytes vitrifiés / ponction (en moyenne)  
 13.6 ovocytes vitrifiés par patiente sur la cumulation des ponctions (en moyenne)

n= 74 ponctions  
 n= 463 ovocytes vitrifiés  
 6.3 ovocytes vitrifiés / ponction (en moyenne)  
 11.1 ovocytes vitrifiés par patiente sur la cumulation des ponctions (en moyenne)

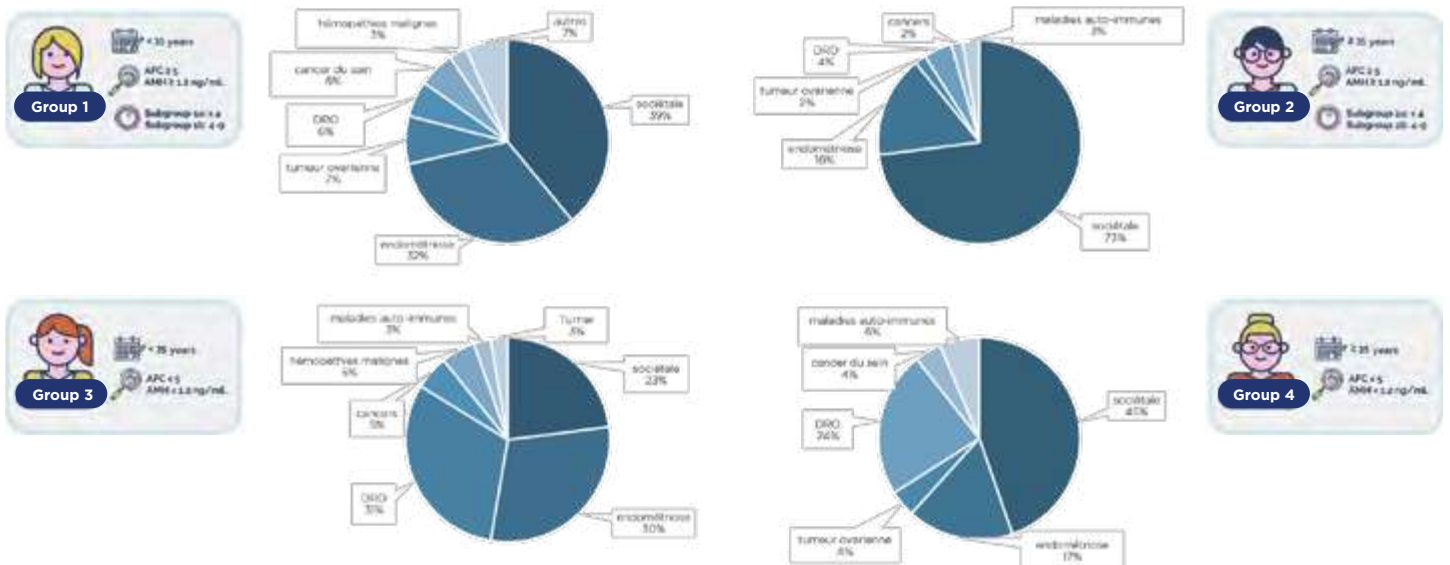
n= 44 ponctions  
 n= 216 ovocytes vitrifiés  
 5 ovocytes vitrifiés / ponction (en moyenne)  
 8.3 ovocytes vitrifiés par patiente sur la cumulation des ponctions (en moyenne)

Avec ces résultats, nous avons **confirmé la classification**. En effet, chez une femme de moins de 35 ans avec une bonne réserve ovarienne, 18 ovocytes ont pu être vitrifiés en moyenne sur l'accumulation des cycles. Pour les femmes de plus de 35 ans, nous avons trouvé un résultat aux alentours de 13 et quand on regarde pour les groupes 3 et 4, le nombre d'ovocytes par stimulation chute.

Dans notre centre, nous sommes très attachés, dans le cadre de la préservation sociétale de la fertilité, à obtenir **1 ovocyte par année civile de la patiente**, c'est à dire 30 ovocytes pour une femme de 30 ans, par exemple.

La question va donc se poser avec nos patientes des groupes 3 et 4 de POSEIDON, car il faudra répéter un certain nombre de cycles pour obtenir le nombre d'ovocytes souhaité. C'est intéressant de se servir de ces chiffres en consultation pour **expliquer aux patientes les objectifs et les modalités de prise en charge**.

Si l'on s'intéresse aux indications, la préservation de la fertilité pour raison sociétale est relativement importante chez les femmes de plus de 35 ans. Au fur et à mesure que l'âge avance, la part des insuffisances ovariennes augmente. Lorsqu'une femme se présente pour une préservation sociétale de la fertilité, mais qu'elle a des biomarqueurs de réserve ovarienne diminués, elle se retrouve finalement avec une indication médicale.



## Quelles sont les constatations cliniques<sup>1</sup> ?

Il y a vraisemblablement **deux catégories de groupes** :

- **Le groupe de faibles réponses attendues** (3 et 4)
- **Le groupe de faibles réponses inattendues** (1 et 2)

Dans la **population POSEIDON** :

- Environ **55 % tombent dans le groupe 4**
- Environ **10 % tombent dans le groupe 3**

Si l'on fait des perspectives futures sur le changement de projet parental, dans nos sociétés dites modernes, il est estimé que près de **76 % des patientes tomberont dans le groupe 4 de POSEIDON**. Un récent sondage, paru dans un magazine grand public, il y a près de 6 mois, mettait en avant un fait de société tout à fait nouveau. **30 à 40% des femmes entre 29 et 42 ans ne désirent, aujourd'hui, pas d'enfant**. Une partie de ces femmes qui pourra **se tourner vers la PMA ultérieurement et rentrer de facto dans les groupes 4 POSEIDON**. Allons-nous voir une transition de la patientèle des groupes 1/2 vers 3/4 ?

## Stratégie de management des groupes 1 et 2

La prise en charge des patientes appartenant aux groupes POSEIDON 1 et 2 nécessite **une approche diagnostique et thérapeutique distincte, tenant compte du fait que ces femmes disposent d'une réserve ovarienne suffisante**. Bien que les preuves concernant la prise en charge de ces patientes soient rares et proviennent principalement d'études rétrospectives, une augmentation du rendement en ovocytes représente un critère d'évaluation logique, étant donné que plus le nombre d'ovocytes récupérés est élevé, plus la probabilité d'obtenir une grossesse puis une naissance est grande.

Il existe **deux grandes théories de prises en charge** sur la nature d'une réponse ovarienne médiocre/sous-optimale inattendue. La sensibilité ovarienne au traitement par les gonadotrophines est la théorie dominante avec :

- variations génétiques des gonadotrophines et de leurs récepteurs
- polymorphisme du FSHR (Ser680Asn et Thr307Ala)
- sensibilité du récepteur réduite

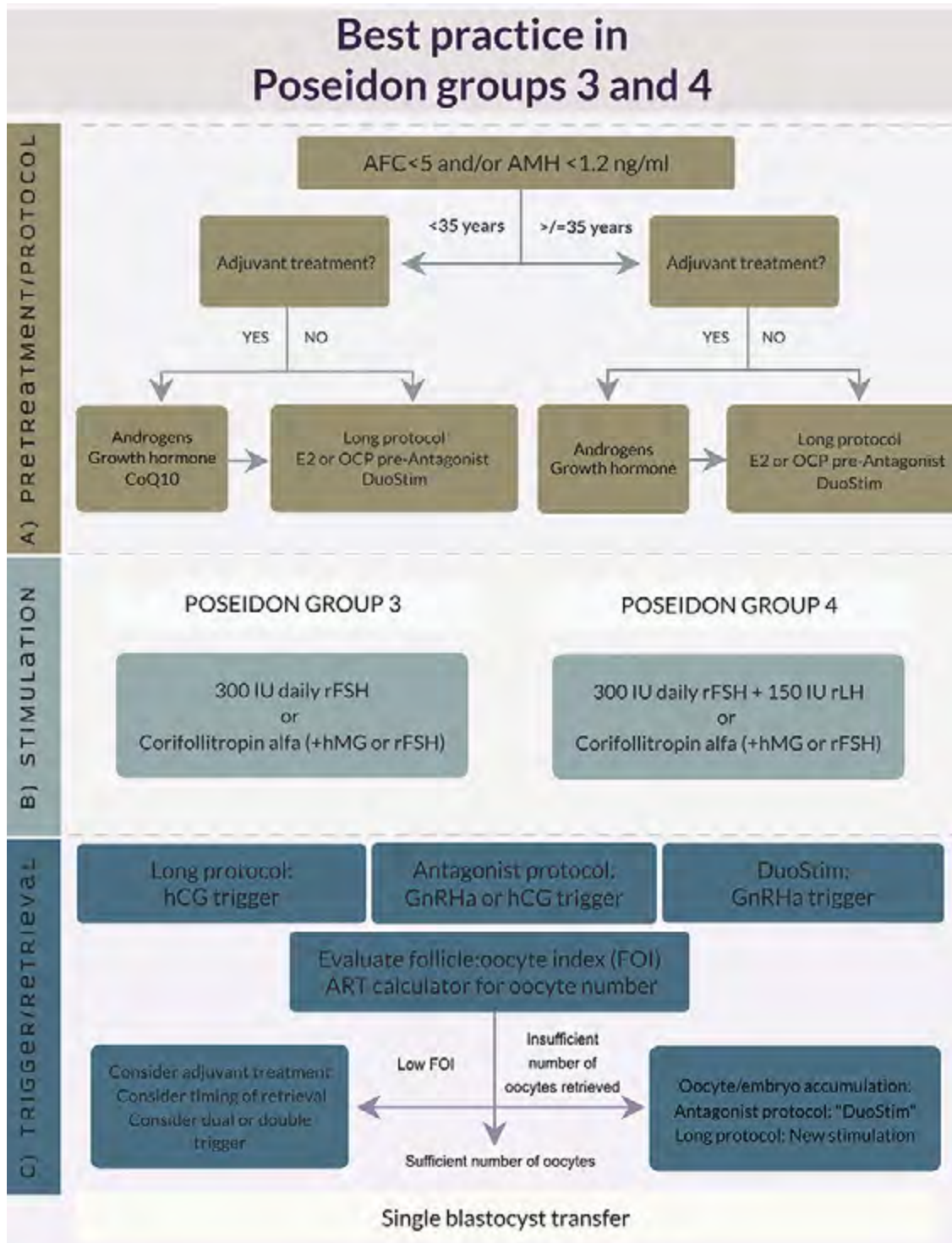
Pour cette théorie, la solution proposée et appuyée par la littérature est **une augmentation des doses de gonadotrophines**.

Une autre théorie, soutenue par un nombre de publication, consiste en **l'ajout d'activité LH qui semble améliorer le recrutement**.

Le polymorphisme du récepteur à la FSH ne peut pas se faire et est **réservé aux études fondamentales**.

## Stratégie de management des groupes 3 et 4<sup>2</sup>

De nombreuses stratégies existent et sont proposées pour **améliorer la prise en charge de ces patientes**. Un article récent a repris certains de ces éléments.



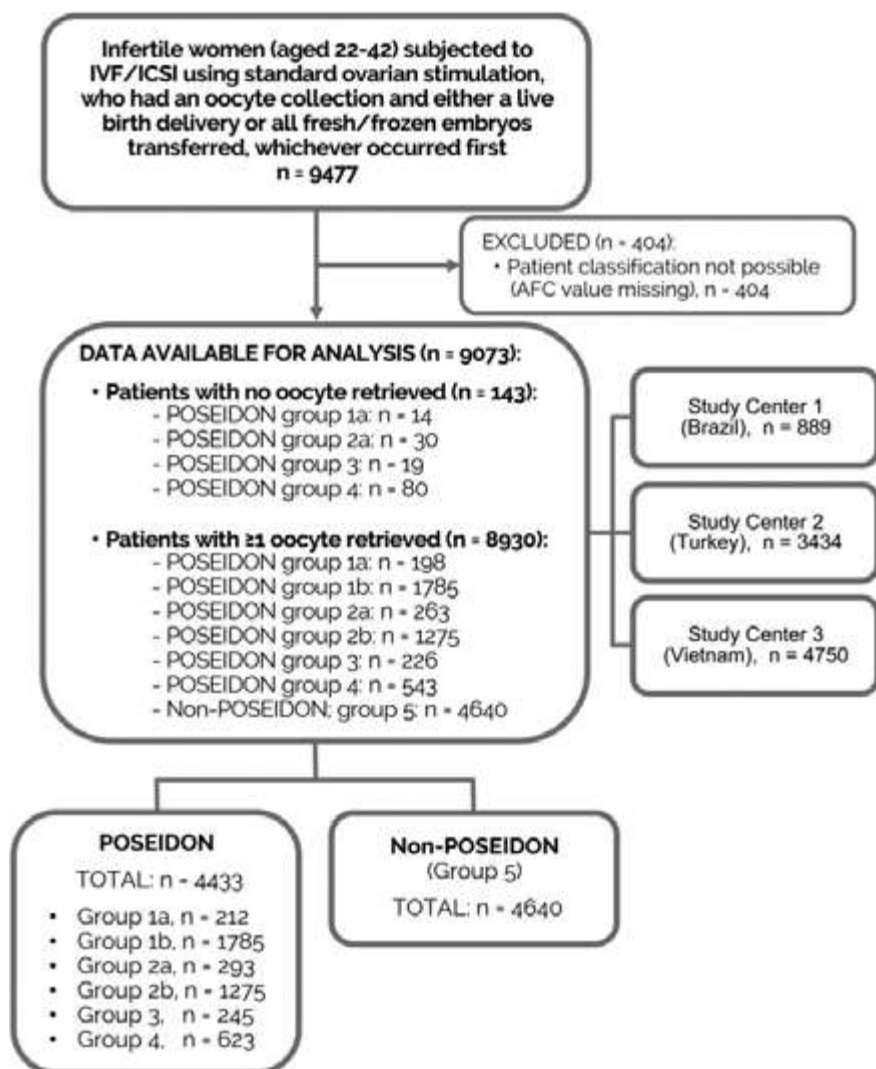
Dans cet article, **les protocoles avec 300 UI de FSH ou corifollitropine alfa seuls sont mis en avant** mais il existe également des protocoles avec **l'activité LH directement**.

La **DHEA fait partie des traitements adjuvants intéressants**. Cependant, la conclusion de cet article était qu'il y a **peu d'évidence en termes de traitement adjuvant** pour essayer d'améliorer le nombre et la qualité ovocytaire que ce soit en termes de protocole de stimulation et en termes de management du déclenchement de l'ovulation. Bien que tous les protocoles n'aient pas été explorés dans cet article.



## Que se passe-t-il en vie réelle ?<sup>3</sup>

Une étude de cohorte rétrospective multicentrique, basée sur la population impliquant 9073 patientes traitées dans trois cliniques de fertilité au Brésil, en Turquie et au Vietnam entre 2015 et 2017, a été menée pour évaluer les taux de grossesse en fonction des différents groupes de patientes.



En termes de traitement, s'agissant d'une étude en vie réelle, sont retrouvés des **protocoles antagonistes mais aussi agonistes** (environ 30%), **toutes les formes et associations de gonadotrophines, et toutes les modalités de déclenchement de l'ovulation.**

Dans cette étude, on remarque que **les taux de patientes non transférées sont relativement importants dans les groupes 3 et 4.** Les résultats en termes de taux cumulé de grossesse sont les suivants :

	Groupe 1a	Groupe 1b	Groupe 2a	Groupe 2b	Groupe 3	Groupe 4	Total	Groupe 5*
<b>Taux cumulé de grossesse (%)</b>	27,8	47,8	14	30,5	29,4	12,5	33,7	50,6

\*(Non-POSEIDON)

**Les taux de grossesse sont relativement satisfaisants dans les groupes 1 et 2** présentant une réponse sous-optimale (4-9 ovocytes récupérés) à la stimulation. Les différences retrouvées sont principalement déterminées par l'âge de la patiente et le nombre d'ovocytes récupérés, reflétant ainsi **l'importance de la qualité et de la quantité des ovocytes.** Ces résultats confirment **l'utilité médicale de la classification POSEIDON** avec le rapport de taux cumulés par rapport au pronostic attendu par la classification.

## Conclusion

L'intérêt de la classification POSEIDON est double d'un point de vue médical et prise en charge.

En plus d'avoir **une indication sur les taux de grossesses attendus**, il est toujours intéressant de pouvoir **classifier les patientes**, notamment dans le cadre de la stimulation de l'ovulation en vue de la préservation de la fertilité.

Cette classification nous **permet d'avoir un discours franc et d'expliquer aux patientes les difficultés de stimulation** que nous pouvons rencontrer et **leur donner les chances de grossesse**.

---

(1) Drakopoulos P, Bardhi E, Boudry L, Vaiarelli A, Makrigiannakis A, Esteves SC, Tournaye H, Blockeel C. Update on the management of poor ovarian response in IVF: the shift from Bologna criteria to the Poseidon concept. Ther Adv Reprod Health. 2020 Jul 31;14:2633494120941480.

(2) Haahr T, Dosouto C, Alviggi C, Esteves SC, Humaidan P. Management Strategies for POSEIDON Groups 3 and 4. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Sep 11;10:614.

(3) Esteves SC, Yarali H, Vuong LN, Carvalho JF, Özbek İY, Polat M, Le HL, Pham TD, Ho TM, Humaidan P, Alviggi C. Cumulative delivery rate per aspiration IVF/ICSI cycle in POSEIDON patients: a real-world evidence study of 9073 patients. Hum Reprod. 2021 Jul 19;36(8):2157-2169.

2.

## Soutien optimal de la phase lutéale en FIV

Dans le soutien de la phase lutéale, c'est **la progestérone qui prime**. Nous allons dans cette présentation étudier **comment reproduire l'effet de la progestérone de manière efficace mais aussi économique**.

Dr Paul Pirtea  
(Suresnes)



### Progestérone : différentes voies d'administration



**Intramusculaire (50-100 mg/jour)**  
non disponible en France

- **Concentrations plasmatiques supraphysiologiques**  
- au moins 20 ng/ml



**Sous-cutanée (25 mg/jour)**

- **Augmentation rapide suivie d'une diminution rapide** de la concentration plasmatique
- **Concentrations plasmatiques plus élevées** que par voie vaginale, au moins 20 ng/ml - mais inférieures au niveau tissulaire



**Orale (200 mg/jour ou plus)**

- **Augmentation rapide suivie d'une diminution progressive des concentrations plasmatiques**, stables après 72h
- **Premier effet de passage hépatique** avec plusieurs métabolites actifs biologiques
- **Difficile de mesurer** les concentrations plasmatiques



**Vaginale (200-1200 mg/jour)**

- **Concentrations plasmatiques stables, taux tissulaires constants**, 1<sup>er</sup> pic à 6h et relative stabilité après 48h
- **Absorption rapide / Taux plasmatique plus élevé** par rapport à la voie orale / au moins 10 ng/ml
- **Premier effet de passage utérin** avec délivrance ciblée dans l'endomètre
- **Effets systémiques minimes** mais possible défaut d'absorption répétitif

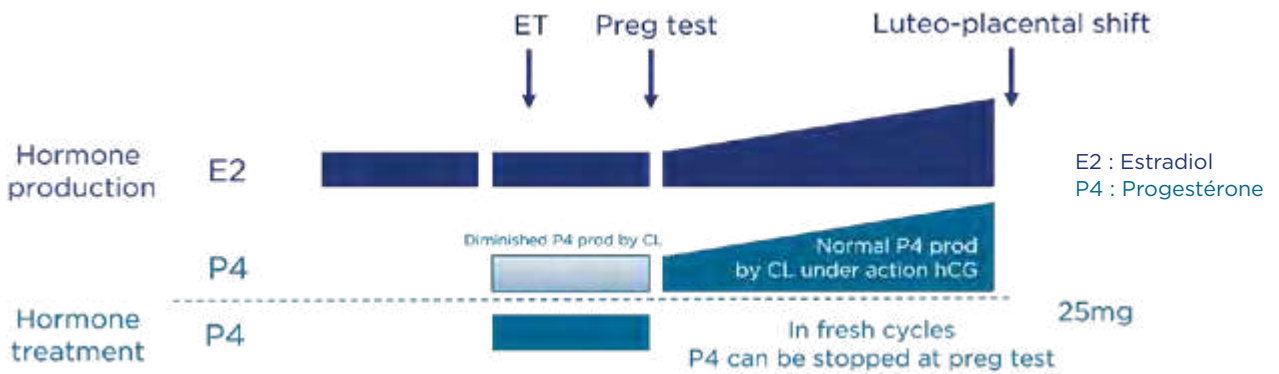


**Rectale**

- **Peu utilisé**, donc peu de données
- **Niveaux sériques présumés similaires** à ceux de la voie vaginale avec la même dose

## En FIV - transfert frais

En transfert frais, la **progestérone endogène issue du corps jaune est présente**.



Un soutien en progestérone peut être fait avec **une ou deux formes en même temps**, et **peut être arrêté au moment du test de grossesse**, soit 10-11 jours après le transfert.

## En FIV - embryons congelés

Au vu de l'absence à date de progestérone validée en TEC, il est **difficile d'avoir une ligne directrice**. **Les cycles congelés présentent beaucoup d'avantages** comme contrôler la durée de l'exposition à la progestérone, et synchroniser tous les embryons avec la meilleure fenêtre d'implantation.

**Différentes formes existent aujourd'hui** entre la forme parentérale premièrement décrite mais douloureuse ; la forme orale qui présente une faible biodisponibilité et une difficulté de mesure ; la forme transdermique mais avec une faible perméabilité ; ainsi que la forme vaginale.

En l'état, aujourd'hui, **il existe deux types de cycles de transfert d'embryons congelés** :

**1.** Le **cycle naturel** est plutôt indiqué chez les femmes qui :

- présentent des **cycles réguliers**
- présentent des **contre-indications** aux hormones
- **fument**
- présentent un **risque de thrombose**

**2.** Le **cycle artificiel** ou substitué

Ce cycle est privilégié pour les **femmes ayant des cycles irréguliers**.

Le TEC THS présente également un **gain pratique en programmant les activités du centre de PMA**.

## Quelle dose de progestérone pour les transferts d'embryons congelés ?

**La dose de progestérone exogène va bien évidemment dépendre du type de cycle.**

**En cycle naturel, le corps jaune présente la progestérone endogène.** Il n'est donc pas nécessaire d'administrer de fortes doses de progestérone exogène du fait de la production endogène.

**En cycle artificiel, il n'y a pas de corps jaune comme dans le cycle naturel.** Il est donc légitime de se demander quelle dose de progestérone est nécessaire pour soutenir la phase lutéale ?



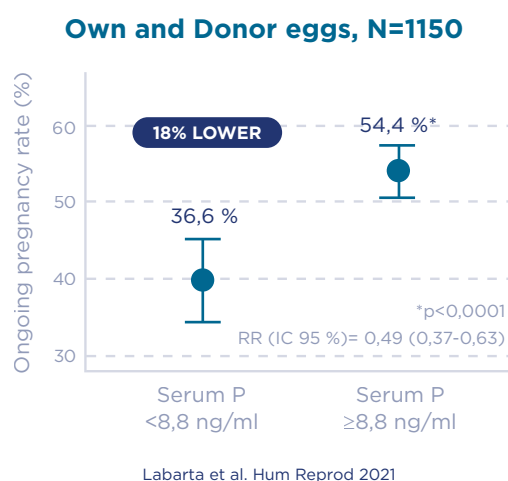
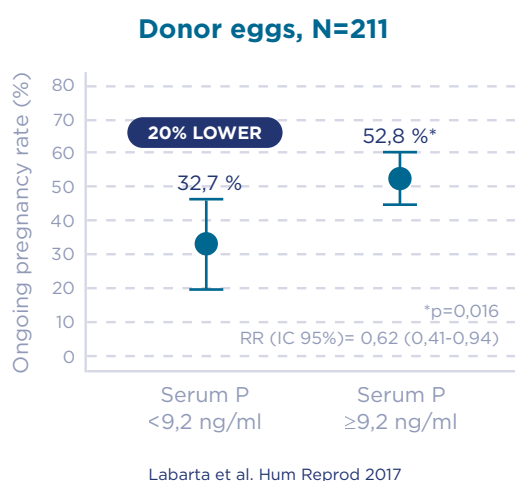
Une étude datant de 2016 s'est intéressée à **la différence entre des cycles naturels vs. des cycles substitués** et a permis de montrer que :<sup>1</sup>

- Les **niveaux de progestérone circulante sont importants**
- En termes de taux de grossesse, le remplacement hormonal pour les cycles naturels et artificiels sont équivalents pour les transferts d'embryons congelés. **Deux pratiques qui sont similaires sur les résultats.**

En soutien de la phase lutéale, la question n'est plus quelle dose de progestérone mais **quels taux plasmatiques**. En effet, les taux circulants de progestérone sont étudiés depuis 1995 et montrent **un lien avec les chances de grossesse**.

Dans une étude d'Elena Labarta en 2017, chez des receveuses d'ovocytes, les patientes avec une concentration circulante de progestérone en dessous de 9,2 ng/mL, avaient 20% de moins de taux de grossesse en cours.

Une autre étude, en 2021, de la même équipe, a évalué que 18% des patientes présentaient un taux de progestérone circulante inférieur à 8,8 ng/mL. Cette concentration a été considérée comme un cut-off critique en dessous duquel on observe **une chute des taux de grossesse, des taux de naissance vivante mais aussi une augmentation du taux de fausses couches**.<sup>2,3</sup>



## En cycle naturel, quelles sont les données ?

Une étude de Gaggiotti-Marre a montré que **sans soutien de la phase lutéale, environ un tiers des patientes se situe à moins de 10 ng/mL**.<sup>4</sup> Cette proportion a été confirmée par d'autres études par la suite.

**Les raisons qui peuvent expliquer cette concentration faible de progestérone** ont été étudiées dans une étude rétrospective.<sup>5</sup> On peut noter :

- **Poids plus élevé** ( $\beta = -0,05$  ; IC à 95% -0,08 à -0,01)
- **L'heure du prélèvement sanguin pendant la journée** ( $\beta = -0,13$  ; IC à 95% -0,25 à -0,01)
- **Antécédents de faible progestérone sérique** ( $\beta = -3,13$  ; IC à 95% -4,45 à -1,81)

En pratique, cela signifie qu'en cas de soutien de la phase lutéale uniquement par de la progestérone vaginale, 30% des femmes présentent des valeurs basses de progestérone circulante.

## Quel est le cut-off supérieur pour éviter une baisse des résultats ?

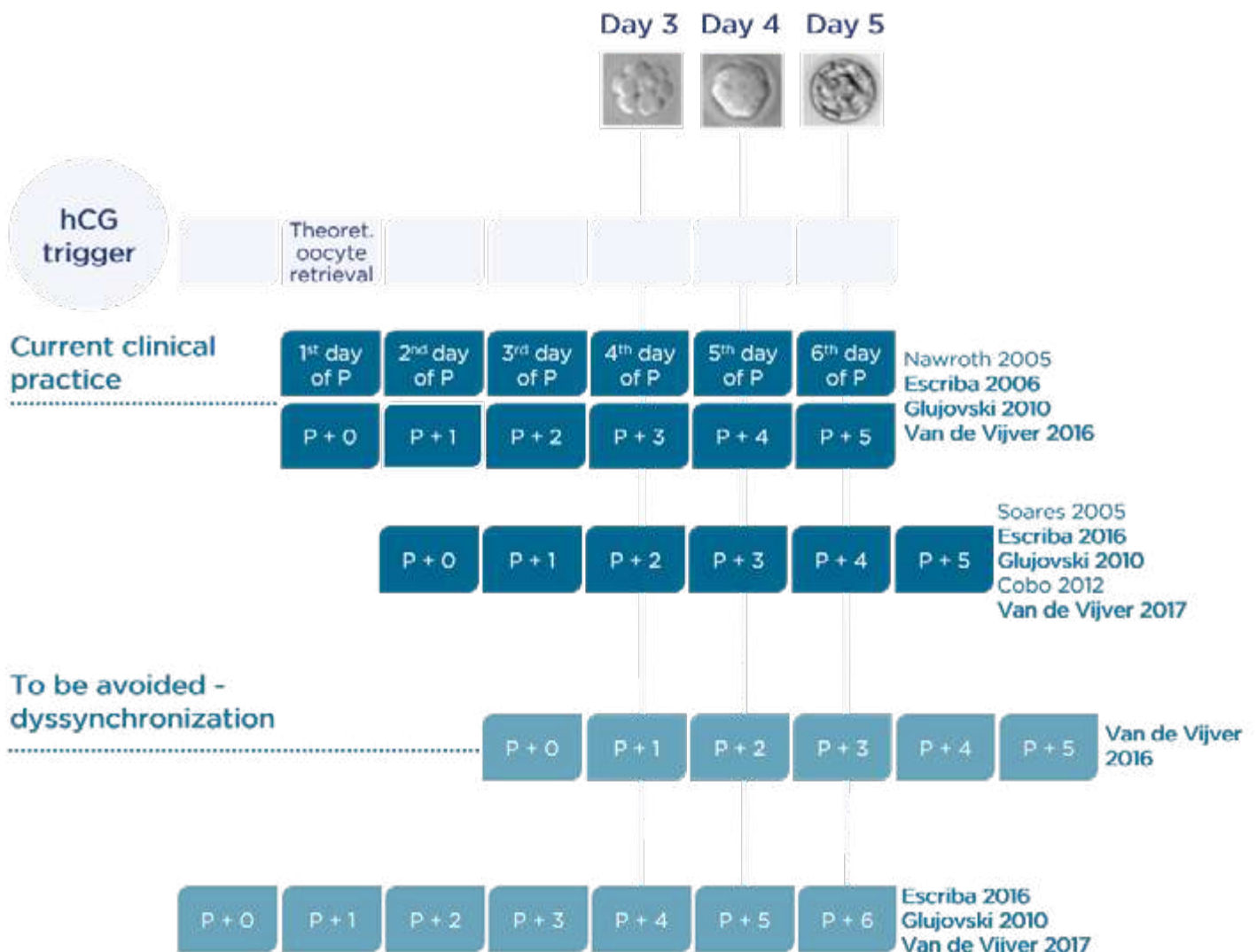
Trois études ont proposé **des valeurs différentes** pour ce cut-off :

- 32,5 ng/mL
- 16,5 ng/mL
- 14,1 ng/mL

Pour rappel, Fillicori depuis 1993 a publié que **le taux naturel peut atteindre jusqu'à 35 ng/mL**. Le cut-off supérieur ne peut donc pas se trouver aux alentours de 15 ng/mL. De plus, en cycle congelé, le groupe de Gibbons a mis en évidence un taux à 89,3 ng /mL atteint avec de l'intramusculaire. **En conséquence, les valeurs de cut-off supérieur ne sont pas encore déterminées ?**

## Fenêtre d'implantation

Beaucoup de biopsies se font aujourd'hui en France et permettent de proposer une **fenêtre d'implantation flexible**. La **biopsie ERA** est aussi proposée pour prédire la fenêtre d'implantation. Mais le même groupe qui avait proposé la biopsie ERA vient de publier un article dans lequel les auteurs expliquent qu'il n'y a **pas de bénéfice clinique de cette biopsie**. Résultats renforcés par d'autres études dont celle de Doyle 2022.



### **Progestérone en phase mi-lutéale :**

- Transformations sécrétoires, décidualisation et réceptivité utérine

### **Progestérone en début de grossesse :**

- Immunomodulation (prévention du rejet foetal) et régulation du flux sanguin sous-endométrial

La progestérone est un temporisateur naturel pour déterminer l'ouverture et la fermeture de la fenêtre d'implantation.

On observe un taux de grossesse plus élevé si la progestérone a été initiée au moment du prélèvement d'ovocytes ou au prélèvement d'ovocytes + 1 (FET des embryons au stade de clivage).

**La fenêtre d'implantation est assez large, de 72h, et les tests de réceptivité ne sont pas très utiles. Prolonger la progestérone de 24h n'impacte pas les résultats non plus.**

### **L'absence de corps jaune a-t-elle une influence sur le risque de pré-éclampsie ?**

Une étude publiée dans le Lancet en 2019, a montré qu'il y avait **un risque accru de pré-éclampsie après le transfert de blastocystes congelés** par rapport au transfert d'embryon frais chez les femmes de bon pronostic. Mais il faut garder en tête que l'on parle d'un **risque faible**, sur une petite population.<sup>11</sup>

# Conclusion

Pour conclure cette présentation, nous pouvons dire que :

- **Aucune progestérone exogène n'a été validée** pour le transfert d'embryon congelé.
- Aujourd'hui, le taux sérique de progestérone **compte malgré les taux tissulaires.**
- Combiner systématiquement la progestérone vaginale à une progestérone injectable **peut être intéressant.**
- Le **taux sérique de progestérone** dans le cycle naturel compte aussi.
- Les tests de réceptivité **ne sont pas aujourd'hui nécessaires.**

(1) Groenewoud ER, Cohlen BJ, Al-Oraiby A, Brinkhuis EA, Broekmans FJ, de Bruin JP, van den Dool G, Fleisher K, Friederich J, Goddijn M, Hoek A, Hoozemans DA, Kaaijk EM, Koks CA, Laven JS, van der Linden PJ, Manger AP, Slappendel E, Spinder T, Kollen BJ, Macklon NS. A randomized controlled, non-inferiority trial of modified natural versus artificial cycle for cryo-thawed embryo transfer. *Hum Reprod.* 2016 Jul;31(7):1483-92.

(2) Labarta E, Mariani G, Holtmann N, Celada P, Remohí J, Bosch E. Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: a prospective study. *Hum Reprod.* 2017 Dec 1;32(12):2437-2442.

(3) Labarta E, Mariani G, Paoletti S, Rodriguez-Varela C, Vidal C, Giles J, Bellver J, Cruz F, Marzal A, Celada P, Olmo I, Alamá P, Remohí J, Bosch E. Impact of low serum progesterone levels on the day of embryo transfer on pregnancy outcome: a prospective cohort study in artificial cycles with vaginal progesterone. *Hum Reprod.* 2021 Feb 18;36(3):683-692.

(4) Gaggiotti-Marre S, Álvarez M, González-Foruria I, Parriego M, Garcia S, Martínez F, Barri PN, Polyzos NP, Coroleu B. Low progesterone levels on the day before natural cycle frozen embryo transfer are negatively associated with live birth rates. *Hum Reprod.* 2020 Jul 1;35(7):1623-1629.

(5) González-Foruria I, Gaggiotti-Marre S, Álvarez M, Martínez F, García S, Rodríguez I, Coroleu B, Polyzos NP. Factors associated with serum progesterone concentrations the day before cryopreserved embryo transfer in artificial cycles. *Reprod Biomed Online.* 2020 Jun;40(6):797-804.

(6) Devine K, Richter KS, Widra EA, McKeeby JL. Vitrified blastocyst transfer cycles with the use of only vaginal progesterone replacement with Endometrin have inferior ongoing pregnancy rates: results from the planned interim analysis of a three-arm randomized controlled noninferiority trial. *Fertil Steril.* 2018 Feb;109(2):266-275.

(7) Devine K, Richter KS, Jahandideh S, Widra EA, McKeeby JL. Intramuscular progesterone optimizes live birth from programmed frozen embryo transfer: a randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 2021 Sep;116(3):633-643.

(8) Turgut EN, Boynukalın FK, Gülto muk M, Yarkıner Z, Bahçeci M. Comparison of intramuscular versus subcutaneous aqueous progesterone for luteal phase support in artificially prepared frozen embryo transfer cycles. *Turk J Obstet Gynecol.* 2020 Dec;17(4):240-246.

(9) Yarali H, Polat M, Mumusoglu S, Ozbek IY, Erden M, Bozdag G, Humaidan P. Subcutaneous luteal phase progesterone rescue rectifies ongoing pregnancy rates in hormone replacement therapy vitrified-warmed blastocyst transfer cycles. *Reprod Biomed Online.* 2021 Jul;43(1):45-51.

(10) Álvarez M, Gaggiotti-Marre S, Martínez F, Coll L, García S, González-Foruria I, Rodríguez I, Parriego M, Polyzos NP, Coroleu B. Individualised luteal phase support in artificially prepared frozen embryo transfer cycles based on serum progesterone levels: a prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2021 May 17;36(6):1552-1560.

(11) Wei D, Liu JY, Sun Y, Shi Y, Zhang B, Liu JQ, Tan J, Liang X, Cao Y, Wang Z, Qin Y, Zhao H, Zhou Y, Ren H, Hao G, Ling X, Zhao J, Zhang Y, Qi X, Zhang L, Deng X, Chen X, Zhu Y, Wang X, Tian LF, Lv Q, Ma X, Zhang H, Legro RS, Chen ZJ. Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019 Mar 30;393(10178):1310-1318.



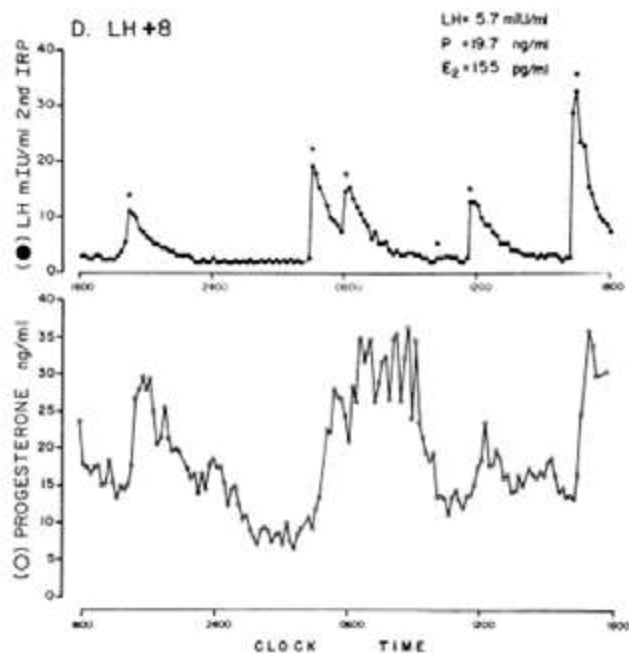
Pr Peter Humaidan  
(Danemark)

## Progesterone basse ou élevée pendant le protocole de stimulation ovarienne : bénéfique et risque

Après toute la stimulation ovarienne, la phase lutéale est perturbée. Le niveau supraphysiologique de stéroïdes (E2 et P4) au début de la phase lutéale intermédiaire exerce une rétroaction négative sur l'axe hypothalamo-hypophysaire **réduisant la sécrétion de LH au début de la phase lutéale**.

**La LH (hCG) joue un rôle crucial pendant la phase lutéale, car elle a une action sur :**

- l'activité stéroïdienne du corps jaune
- la régulation à la hausse des facteurs de croissance, VEGFA, FGF2
- la régulation à la hausse des cytokines impliquées dans l'implantation
- la stimulation des récepteurs LH dans l'endomètre



Filicori et al.,  
J. Clin. Invest, 1984

Figure 5. Plasma concentrations of LH (●) and P (○) during 24 h of blood sampling at 10-min intervals in volunteer D, who was studied in the MLP (LH mid cycle surge + 8 d). The mean LH, E<sub>2</sub>, and P concentrations on the day of the study are shown in the upper right hand corner. Asterisks indicate significant LH pulsations. The cross-correlation between LH and P in this subject is significant ( $P < 0.05$ ) at +30-40 min.

Dans un article de 1984, Filicori, montrait que **chaque pic de LH était suivi d'une sécrétion de progestérone**. Sur ce graphique, on peut voir également que les concentrations de progestérone peuvent aller jusqu'à 35 ng/ml, mais en moyenne, cela **représente entre 11 et 12 ng/ml**. C'est cette valeur que nous devons prendre pour cible pour les protocoles de transfert d'embryons congelés.<sup>1</sup>

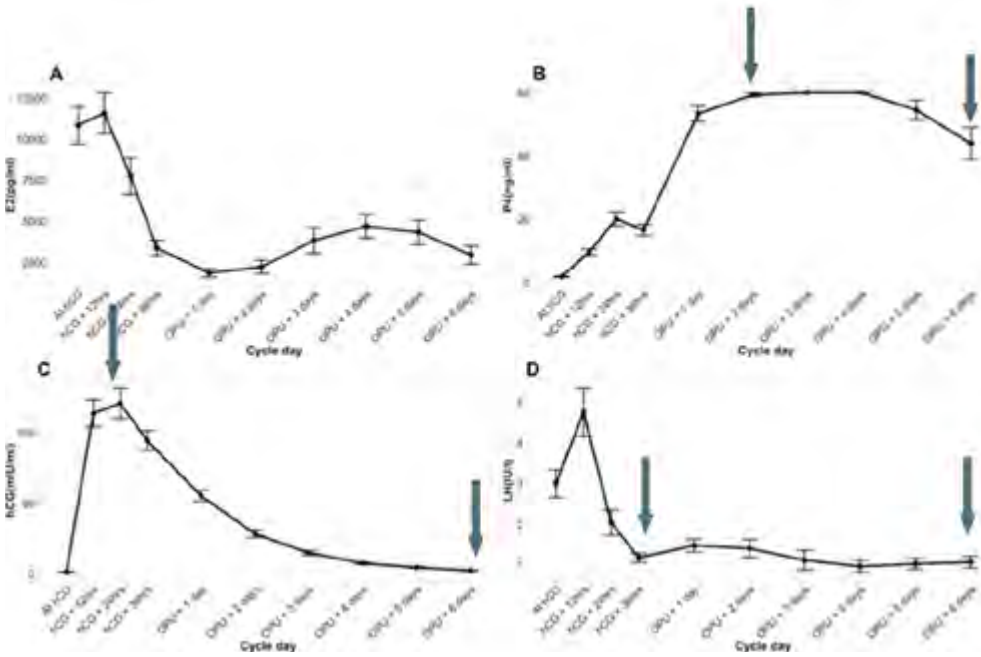
Il est intéressant de se rappeler **les effets lutéaux de la progestérone**. Elle permet de :

- transformer l'endomètre en **phase sécrétoire**
- réguler la **fenêtre d'implantation (WOI)**
- augmenter la **vascularisation de l'endomètre**
- jouer un **rôle Immunomodulateur**
- réduire les **contractions utérines** lors de la péri-implantation

# Vague de progestérone après le déclenchement

De combien de progestérone avons-nous besoin pour l'implantation? Il est intéressant de regarder tout d'abord **les taux de progestérone en post déclenchement selon les protocoles utilisés.**

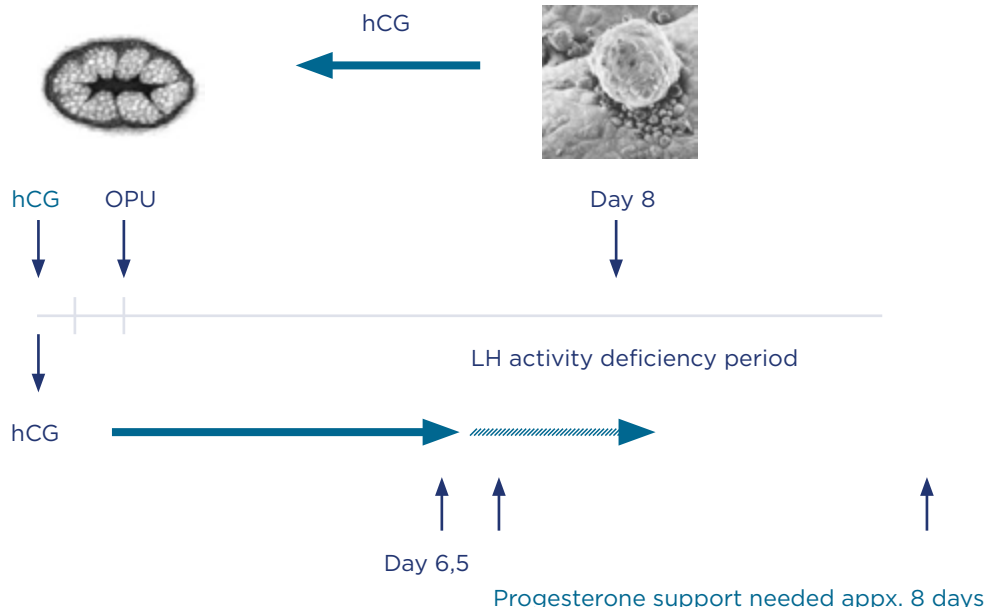
Une étude publiée en 2020 a permis de comprendre ce qu'il se passait au niveau de l'endocrinologie de la phase lutéale après un déclenchement avec 6 500 UI d'hCG chez 161 patientes. On remarque que le **pic d'hCG est atteint 24h après le déclenchement, le pic de progestérone est atteint après la récupération des ovocytes J+2 et après les jours 4 et 5 la concentration de progestérone commence à redescendre.**<sup>2</sup>



Nous pouvons observer la vague de progestérone qui **augmente fortement en quantité avant de redescendre, avec un embryon qui s'implante** au sommet de la courbe de manière naturelle.

**Figure 1.** Hormonal characteristics in early luteal phase after hCG trigger

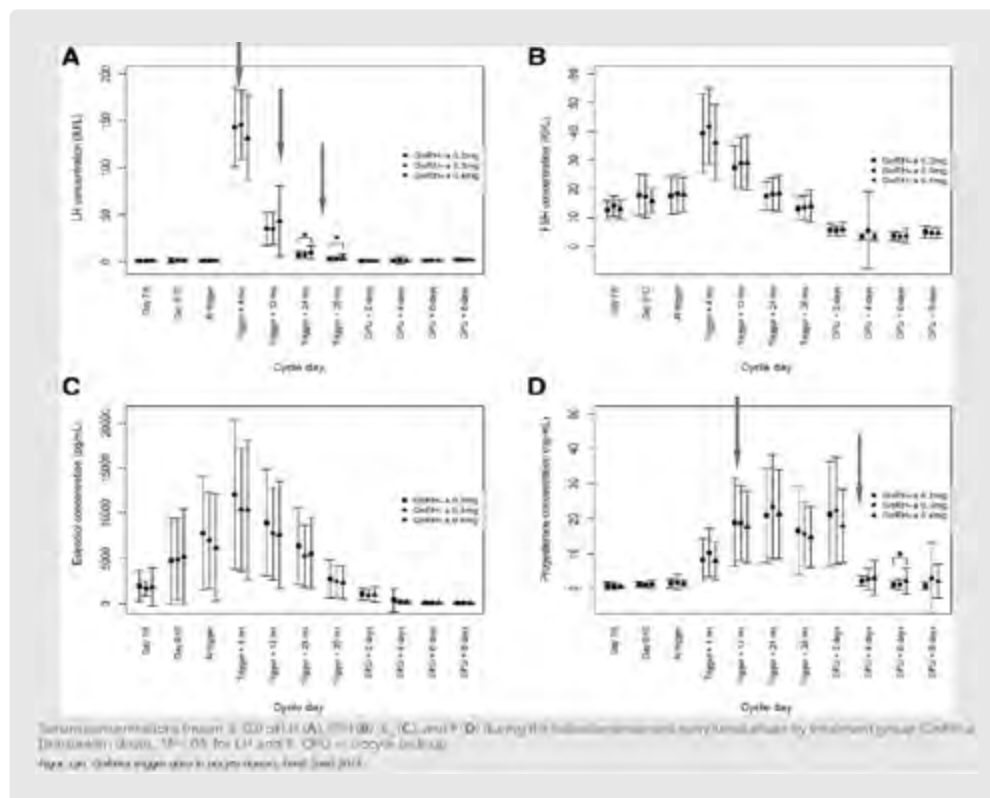
La réalité de la phase lutéale après déclenchement à l'hCG est **une modification de cette vague avec une quantité plus importante et plus courte.** Qu'en est-il de la concentration de progestérone et de la fenêtre d'implantation ? Cela explique **le besoin de supplémenter en progestérone pour pallier ce gap et maintenir la fenêtre implantatoire.**



## Endocrinologie de la phase lutéale après déclenchement avec un agoniste de la GnRH

En complément, nous allons maintenant nous intéresser à une **analyse relativement similaire, sur des concentrations de LH et de progestérone après un déclenchement par agoniste.**

Une étude a été menée sur 165 patientes avec des doses de Triptoréline 0,2, 0,3 ou 0,4 mg. Le premier résultat à souligner est qu'il n'y a **aucune différence significative observée entre les groupes de déclencheurs (0,2 / 0,3 / 0,4 mg).**



Une technique utilisée dans ce travail, est la possibilité de vérifier si la patiente a ovulé, en pratiquant un **test urinaire pour détecter une poussée de LH après le déclenchement.** Sur le panneau A, le premier pic élevé de 150 UI de LH correspond au pic de déclenchement tandis que 12h après, on peut voir une nouvelle mesure plus importante de LH correspondant à la bonne ovulation.

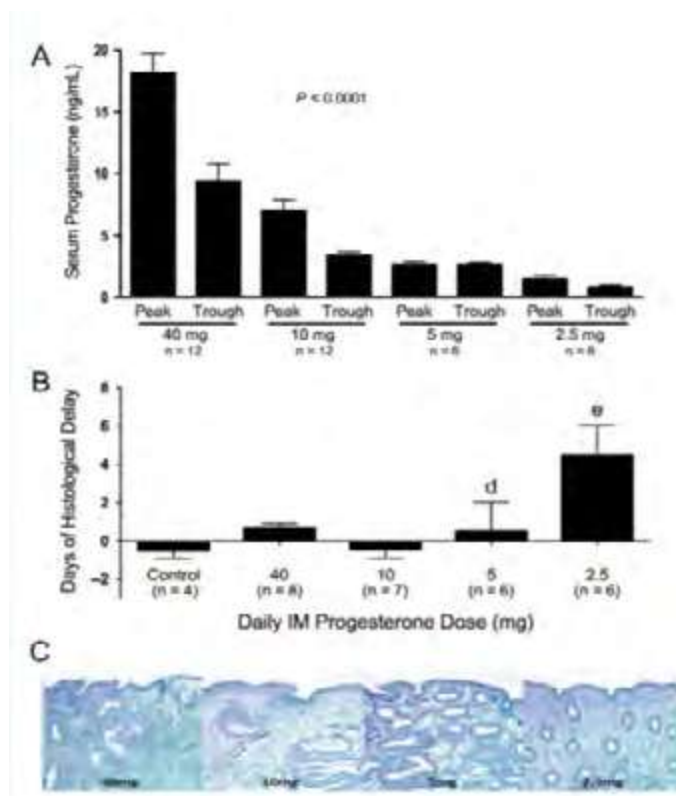
L'autre message que l'on peut voir dans ces résultats est qu'après un déclenchement avec un agoniste, **les concentrations en progestérone sont plus faibles qu'après un déclenchement par hCG** (Agoniste : 20 ng/ml vs hCG : 60 ng/ml).<sup>3</sup>

## La progestérone sérique est-elle prédictive de la réceptivité endométriale ?

Dans une étude où les patientes ont été traitées par des **injections de progestérone** (2.5 mg, 5 mg, 10 mg et 40 mg), les concentrations de progestérone ont été mesurées au pic et 2 à 3 heures après l'injection. Il est important de retenir qu'il y a une grande différence entre les concentrations observées au pic et celles quelques heures après une injection. **Il faut donc standardiser le monitoring de la progestérone et ne pas le faire juste après l'administration.**

Lorsque l'on observe les biopsies de l'endomètre pour les 4 groupes, après 10 jours d'exposition à la progestérone, pour les doses 40, 10 et 5 mg, les endomètres sont réceptifs. **Seule la dose 2,5 mg est considérée comme non réceptive.**

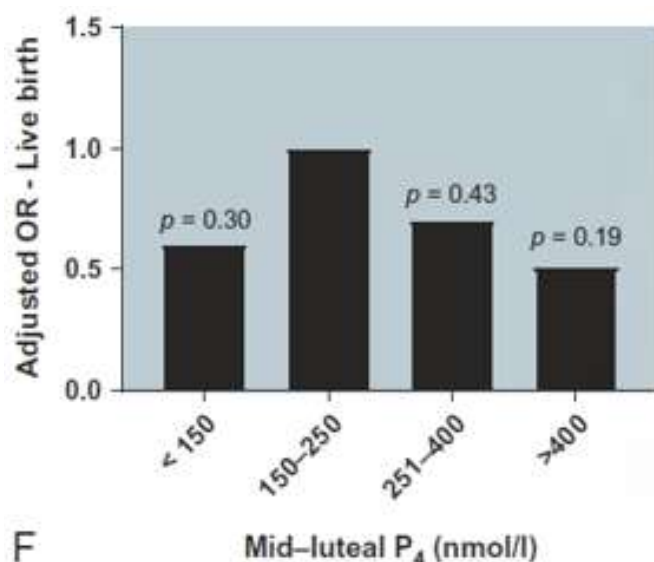
Cependant, lorsque l'on réalise une analyse génétique, on s'aperçoit que **seule la dose de 40 mg permet de créer une expression suffisante** des gènes impliqués dans la réceptivité endométriale. Même si l'endomètre semblait réceptif, **il ne l'était pas pour les doses de 5 et 10 mg.**



## Que dire de la progestérone sérique et les taux de naissances vivantes en transfert frais ?

**En transfert congelé, nous avons appris l'impact négatif d'une dose basse de progestérone** (inférieure à 10 ng/ml) sur les résultats obtenus avec approximativement une perte de 12-14% des naissances vivantes.

**Qu'en est-il pour les transferts frais ?** Dans une étude réalisée chez 602 patientes, nous avons prélevé des échantillons de sang pour chaque patiente, le jour du déclenchement et le jour du transfert d'embryons et nous avons mesuré la progestérone. Nous avons observé que malgré les différences non significatives, **si les taux de progestérone étaient trop bas, il y avait une différence de 12% et s'ils étaient trop hauts, nous avons une différence de 16%.<sup>5</sup>**



On retrouve donc la courbe typique en forme de cloche : **trop ou pas assez peut avoir des impacts négatifs sur les résultats.**

Dans cette étude, nous pouvons observer deux éléments : **taux sérique optimal de 50 ng/mL en frais et 50 % des patientes sont en dessous ou au-dessus du taux optimal.**

Une autre étude réalisée par des confrères d'Alger a montré les mêmes types de résultats sur 300 patientes, avec des cut-off un peu différents. **C'est-à-dire que des concentrations trop basses et trop élevées impactent négativement les résultats.** Dans cette étude, les taux sériques pour obtenir les meilleurs taux de naissances vivantes étaient compris entre 40 à 60 ng/ml.<sup>6</sup>

## Doit-on surveiller la progestérone dans les cycles de transfert frais ?

Dans le transfert frais, **le corps jaune va produire de la progestérone**, et nous devons jouer avec ce paramètre.

### Importance de la variabilité interindividuelle :

Dans une étude publiée en 2018, nous avons sélectionné 10 femmes subissant un traitement de FIV et sept jours après le prélèvement des ovocytes, nous avons effectué des prélèvements répétés (toutes les heures pendant 12 heures et pendant deux de ces heures, toutes les 15 min) pour **analyser les concentrations de progestérone, d'œstradiol et de LH.**

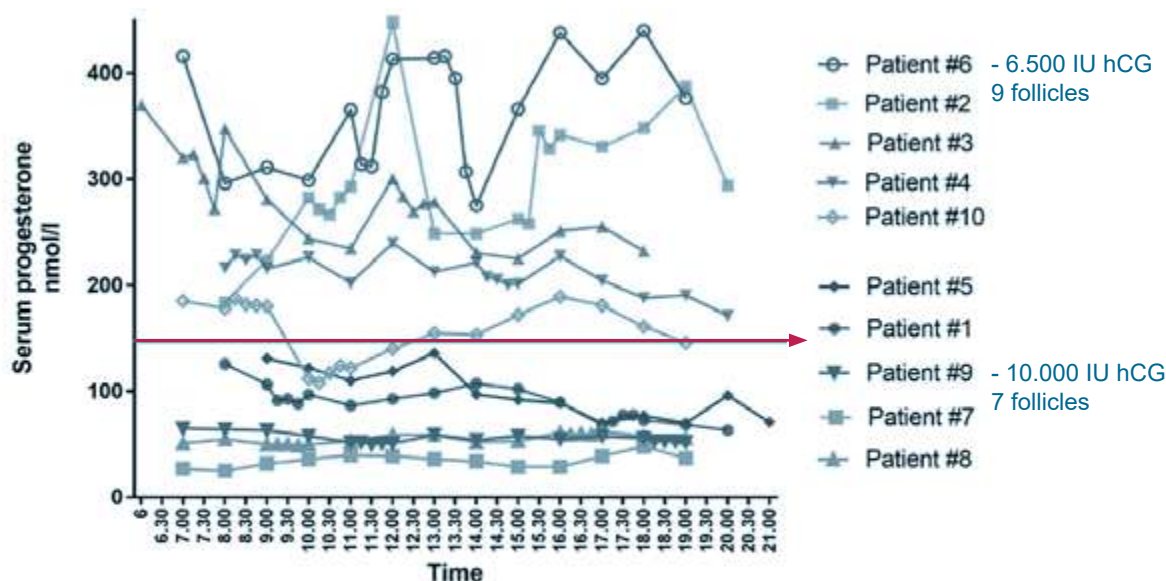


FIGURE 1 | Individual mid-luteal serum profiles of progesterone over a 12-h interval in 10 patients undergoing controlled ovarian stimulation for *in vitro* fertilization treatment.

Dans un premier temps, nous pouvons observer que **les femmes qui ont un taux de progestérone sous la ligne rouge restent toujours sous la ligne rouge et celles au-dessus, restent au-dessus.** Lorsque nous comparons deux de ces patientes, nous remarquons que celle qui a les taux les plus hauts, a été déclenchée avec 6500 UI d'hCG et a obtenu 9 follicules. La patiente qui avait des taux extrêmement bas a été déclenchée par 10 000 unités d'hCG et a obtenu 7 follicules. **Cela nous révèle que de nombreux facteurs déterminent la fonction du corps jaune et sa capacité à produire de la progestérone.**<sup>7</sup>

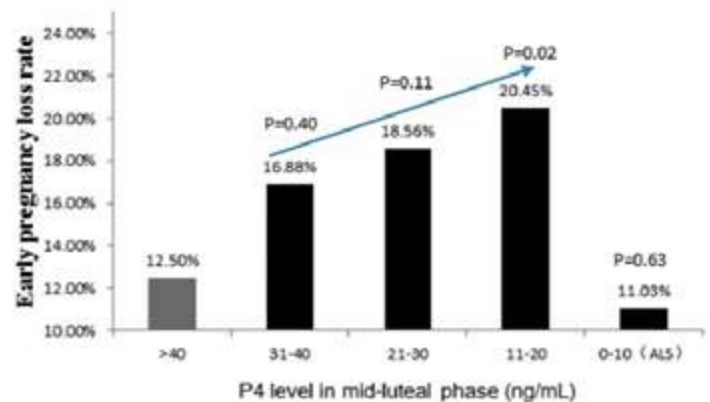
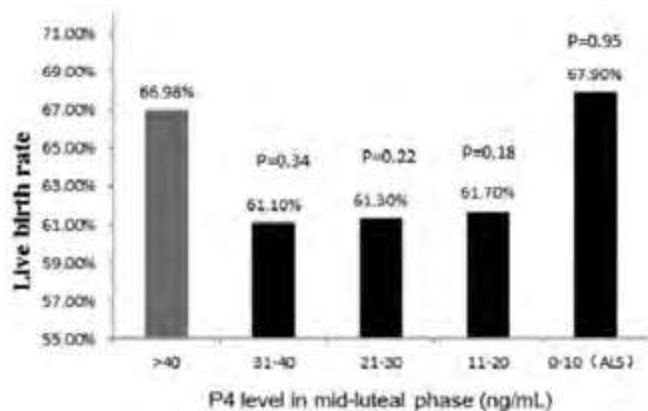


## Progesterone faible : peut-on faire une rescue en cycle frais ?

Peu de données existent aujourd'hui pour établir **la place de la stratégie de rescue en cycle de transfert frais**. Nous devons attendre d'avoir d'autres études. Il existe une étude rétrospective chinoise, sur 1401 femmes ayant subi leur premier traitement de fécondation *in vitro* avec un protocole long d'agoniste de la GnRH, embryons au stade clivés, dont la méthodologie de l'étude est la suivante :

- Progesterone vaginale micronisée 90 mg, 8 % par jour
- Progesterone sérique mesurée sur ET-1 et ET+6 (OU +9)
- Pas de différence en P4 sur ET-1
- ET+6 : définition de 5 groupes de : 0 - 10 ng/ml -> 40 ng/ml
- Groupe 0 - 10 ng/ml (23%) supplémenté en dydrogestérone orale, 10 mg, deux fois par jour - à partir de ET+6
- Groupe I (> 40 ng/mL) est considéré comme le groupe témoin.

Nous devons rester prudent sur les résultats de cette étude car les taux de naissance vivante sont très élevés, quasiment à 67%. Nous observons que le groupe qui a bénéficié de la stratégie de rescue a les mêmes taux de naissance vivante que le groupe témoin à 40 ng/mL. Nous observons aussi que plus la concentration de progesterone est basse, plus les fausses couches précoces sont élevées. **Le groupe ayant bénéficié du rescue semble être protégé des fausses couches mais d'autres études sont nécessaires.**<sup>8</sup>



## Conclusion

**La surveillance des niveaux de progestérone en phase mi-lutéale dans les cycles d'embryons frais et congelés pourrait être la prochaine étape** pour améliorer les résultats de la PMA.

**Il existe des seuils de progestérone en phase mi-lutéale pour avoir une réceptivité endométriale :**

- 50 ng/ml en cycles de transfert frais
- 10 ng/ml dans les cycles de transfert d'embryons congelés

En cycles de transferts frais, **le taux est bien supérieur en raison de la présence supraphysiologique d'estradiol** qui va induire une diminution de la sensibilité des récepteurs à la progestérone nécessitant donc une quantité plus importante. Mais nous manquons encore de données pour les cycles de transferts frais.

**La progestérone est la clé du succès** et nous venons de commencer à découvrir son impact. **Nous devons monitorer nos patientes après ou autour du jour du transfert et garder en tête qu'il faut individualiser la prise en charge de chaque patiente.**

(1) Filicori M, Butler JP, Crowley WF Jr. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. J Clin Invest. 1984 Jun;73(6):1638-47.

(2) Vuong LN, Ho TM, Pham TD, Ho VNA, Andersen CY, Humaidan P. The early luteal hormonal profile in IVF patients triggered with hCG. Hum Reprod. 2020 Jan 1;35(1):157-166.

(3) Vuong TN, Ho MT, Ha TD, Phung HT, Huynh GB, Humaidan P. Gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in oocyte donors co-treated with a gonadotropin-releasing hormone antagonist: a dose-finding study. Fertil Steril. 2016 Feb;105(2):356-63.

(4) Young SL, Savaris RF, Lessey BA, Sharkey AM, Balthazar U, Zaino RJ, Sherwin RA, Fritz MA. Effect of randomized serum progesterone concentration on secretory endometrial histologic development and gene expression. Hum Reprod. 2017 Sep 1;32(9):1903-1914.

(5) Thomsen LH, Kesmodel US, Erb K, Bungum L, Pedersen D, Hauge B, Elbæk HO, Povlsen BB, Andersen CY, Humaidan P. The impact of luteal serum progesterone levels on live birth rates-a prospective study of 602 IVF/ICSI cycles. Hum Reprod. 2018 Aug 1;33(8):1506-1516.

(6) Benmachiche A, Benbouhedja S, Zoghmar A, Al Humaidan PSH. The impact of preovulatory versus midluteal serum progesterone level on live birth rates during fresh embryo transfer. PLoS One. 2021 Feb 11;16(2):e0246440.

(7) Thomsen LH, Kesmodel US, Andersen CY, Humaidan P. Daytime Variation in Serum Progesterone During the Mid-Luteal Phase in Women Undergoing In Vitro Fertilization Treatment. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Mar 19;9:92.

(8) Tu J, Lin G, Gong F. Additional luteal support might improve IVF outcomes in patients with low progesterone level in middle luteal phase following a GnRH agonist protocol. Gynecol Endocrinol. 2021 Feb;37(2):132-136.

# 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