

Évènement

IBSA TODAY #4

Notre vision : l'excellence en PMA

Compte-
rendu
des sessions

Session 3

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

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

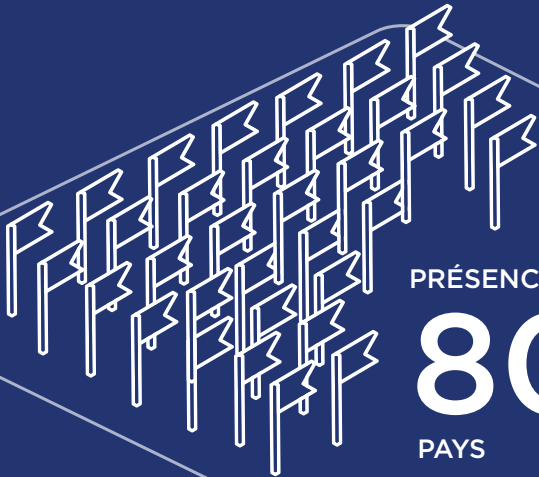


DOMAINES
THÉRAPEUTIQUES



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

3.

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

Pr. Jean-Marc Ayoubi (Paris),
Pr. Blandine Courbière (Marseille)

Comment gérer un endomètre fin ?
Dr. Anne Guivarch (Rennes)

Echec inattendu de fécondation
Dr. Lucie Delaroche (Paris)

**Résultats en PMA : quid de l'invisibilité
des statistiques ?**
Pr. Jean Luc Pouly
(Clermont-Ferrand)

SESSION 1

SESSION 2

SESSION 3

SESSION 4

1.

Dr Anne
Guivarch
(Rennes)

Comment gérer un endomètre fin ?

La prise en charge des patientes présentant **un endomètre fin représente toujours un défi majeur pour les cliniciens**. Nous allons, dans cette présentation, évaluer quel est **l'impact d'un endomètre fin** sur les chances d'obtention d'une grossesse, **les causes, les seuils et les conséquences**. Dans un second temps, nous verrons la **prise en charge à envisager pour ces patientes**.

Quelles sont les causes d'un endomètre fin ?

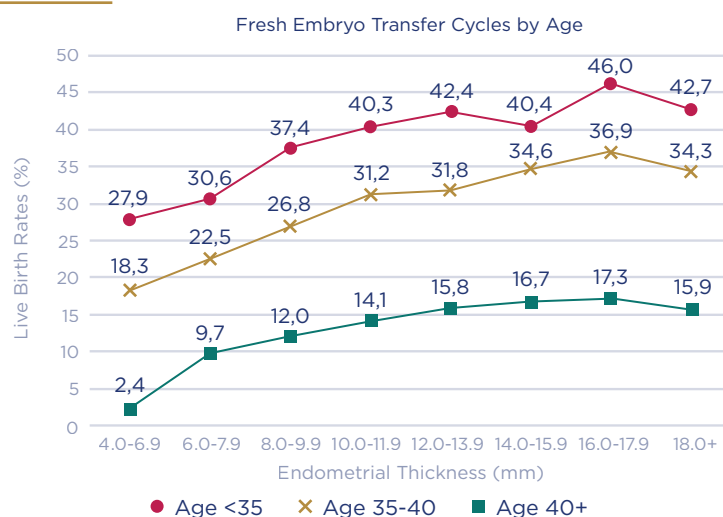
Les différentes causes de l'atrophie de l'endomètre sont :

- la **chirurgie ou les curetages répétés**,
- la **radiothérapie**,
- des **infections**,
- les **malformations utérines**,
- **idiopathiques**.

Quel est le seuil pour un endomètre fin ?

La littérature a pu apporter un consensus relatif pour un seuil : **7 mm**. En dessous de 7 mm, il y aurait un impact sur les chances de grossesse de la patiente. **Ce seuil est retrouvé en transfert frais tout comme en transfert d'embryon congelé.**¹

Cependant, l'âge rentre en compte étant donné que les **patientes jeunes ayant un endomètre fin ont plus de chance de réussite d'avoir une grossesse** que les femmes plus âgées.



Endometrial thickness and fresh IVF-ET live birth rates by age.
Mahutte. Optimal endometrial thickness in IVF. Fertil Steril 2021

Quelle est la fréquence et les conséquences de cette pathologie ?

La fréquence peut être estimée **entre 2 à 8%** mais celle-ci serait **vraisemblablement sous-évaluée**.

Les conséquences sont multiples. Il peut également être cité en plus de l'infertilité et des échecs répétés d'implantation :

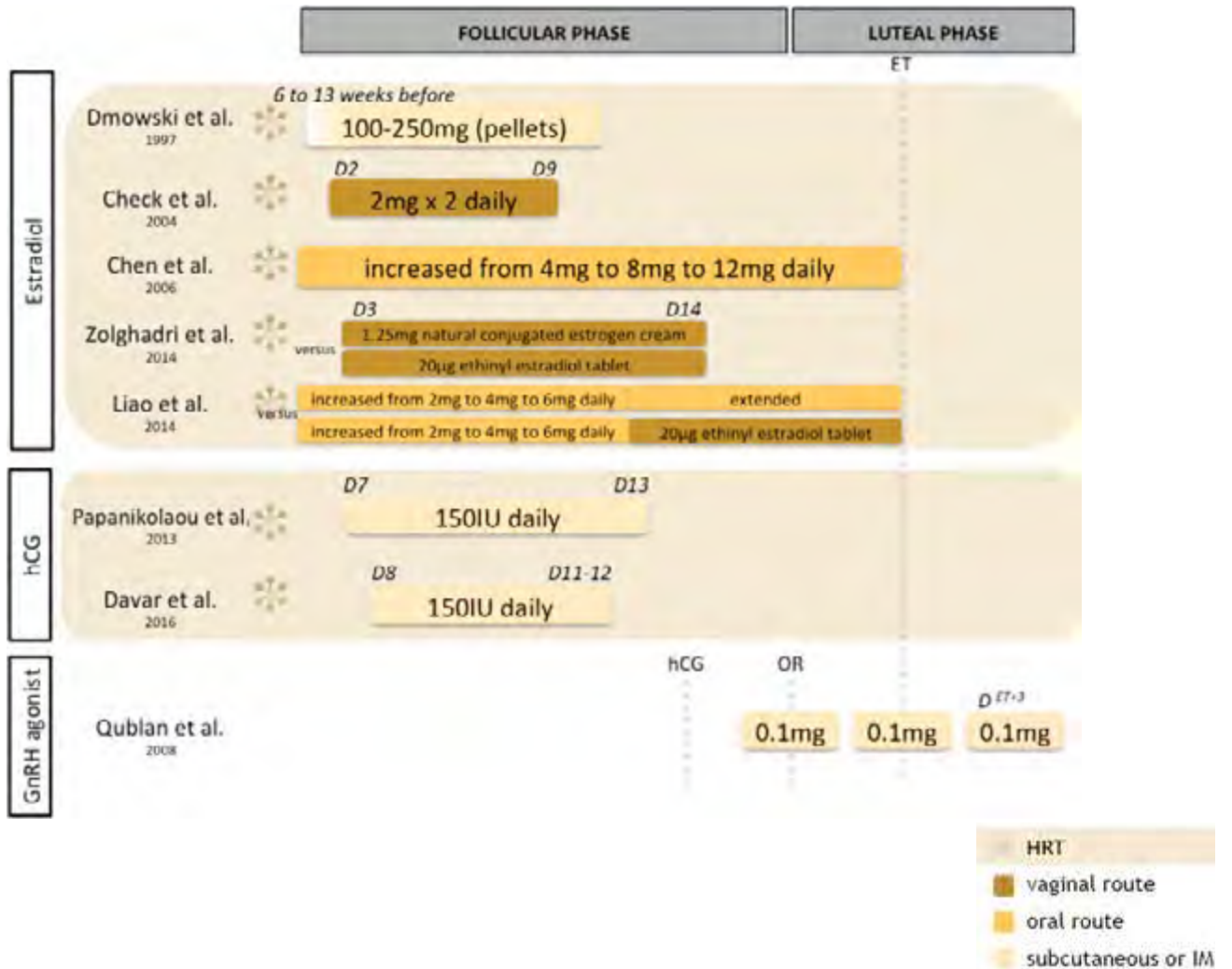
- les **fausses couches**,
- les **anomalies de la placentation**,
- les **conséquences obstétricales** : pré-éclampsie, hypotrophie, placenta prævia.

Quelle gestion pour ces endomètres fins ?²

L'arsenal thérapeutique est large et connu. Il comprend une **prise en charge hormonale, vasculaire, des facteurs de croissance et de la chirurgie**.

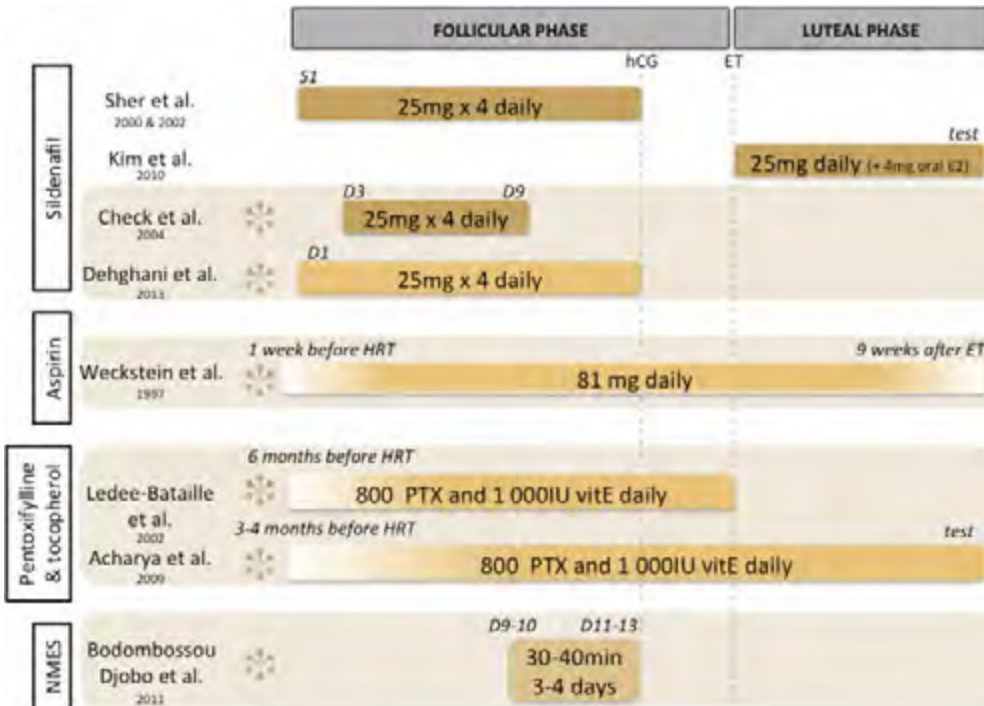
Prise en charge hormonale :

La récente publication de Ranisavljevic en 2019, détaille les différentes options hormonales étudiées pour stimuler la phase proliférative endométriale, à savoir : **l'estradiol, l'hCG et l'agoniste GnRH**. Cette publication présente **les protocoles utilisés sur les différentes études**.

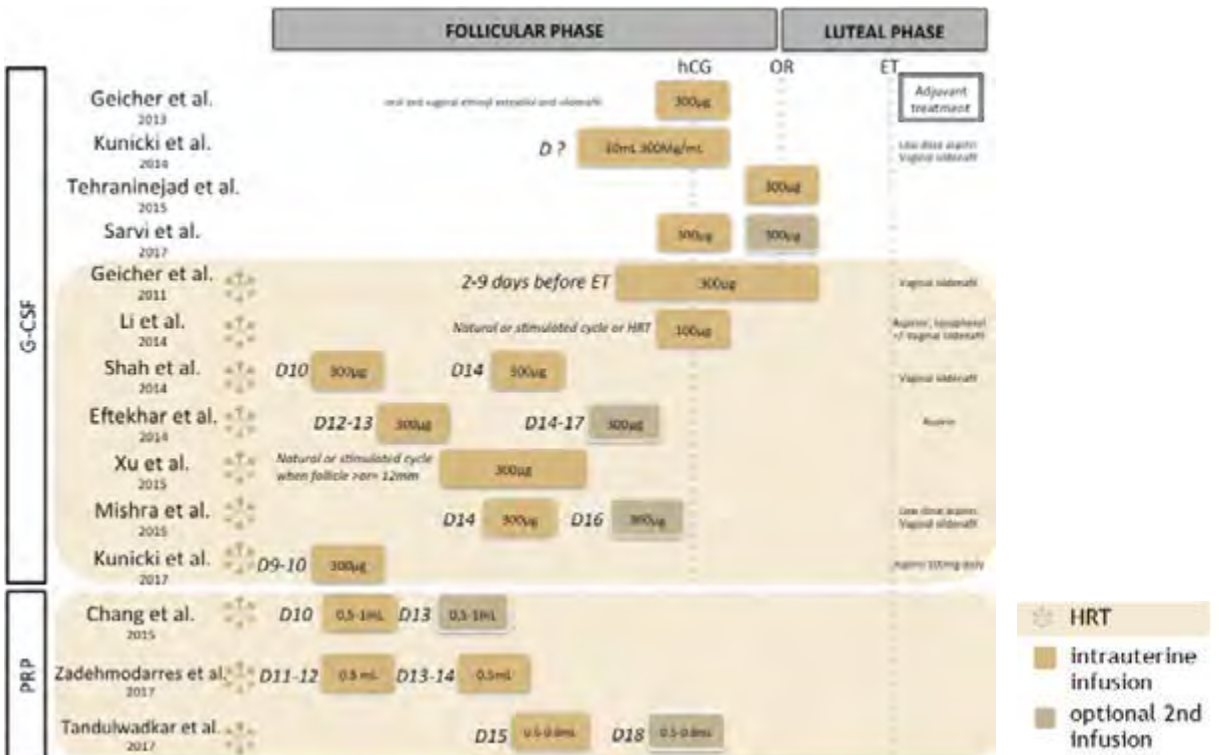


Prise en charge vasculaire :

La prise en charge vasculaire permet **d'augmenter la vascularisation de l'endomètre**. Dans cette prise en charge, nous retrouvons **des vasodilatateurs** tels que l'aspirine et l'association pentoxifylline et tocophérol.



Les facteurs de croissance



Lors de la publication, deux types de facteurs de croissance sont utilisés : **le G-CSF et le PRP**. Depuis 2019, de nombreuses études portent sur **les différentes prises en charge de l'endomètre fin**, avec une augmentation considérable sur les dernières années.

Quels sont les résultats de ces différentes prises en charge ?

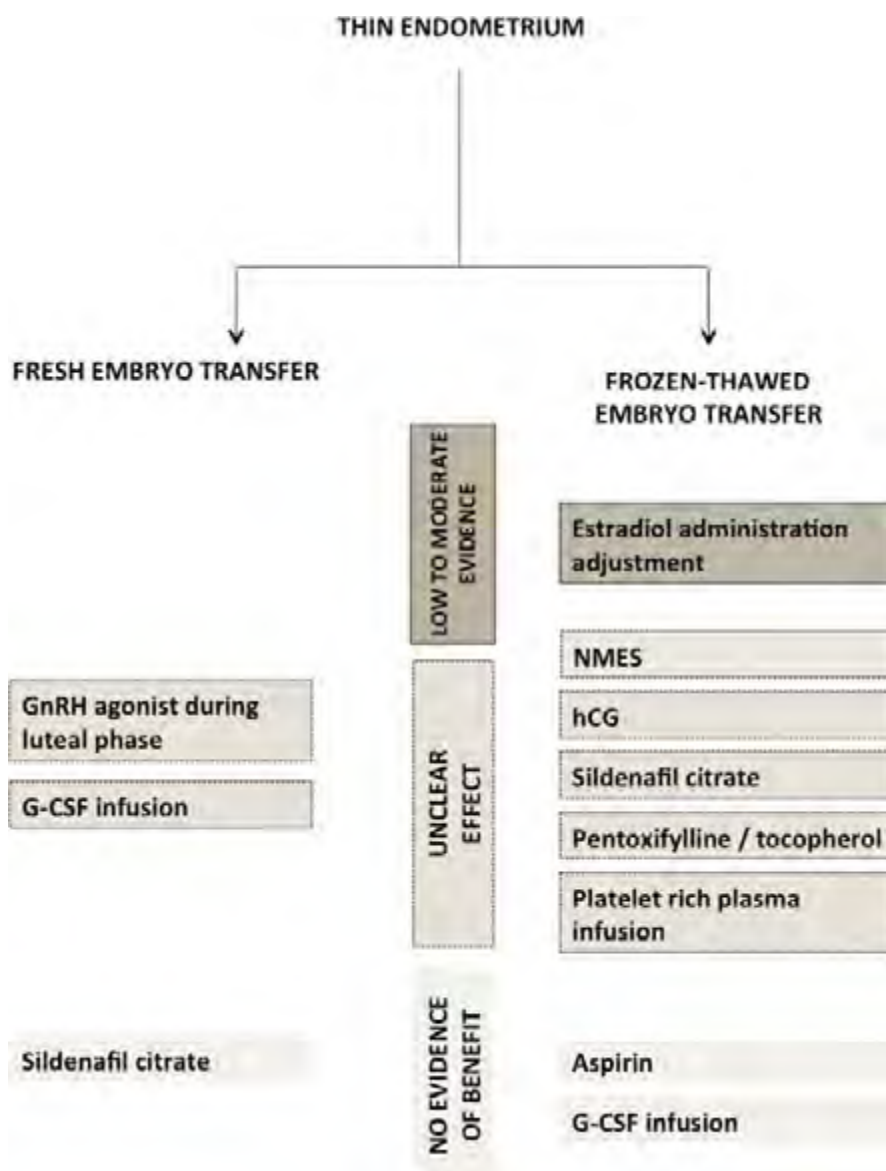
Sur la première publication de 2016, reprenant les différentes solutions proposées, nous voyons des résultats mitigés.

Summary of described efficacy of the different therapeutic options for refractory endometrium

- No evidence of benefit
- Unclear effect
- Beneficial intervention

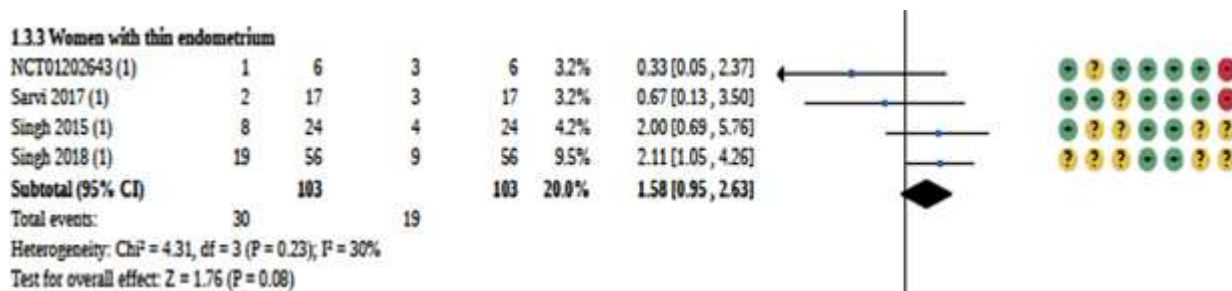
Therapeutic option	Efficacy
Physiological arguments	
high doses of estradiol	●
long courses of estradiol	●
vaginal estradiol	●
systemic HCG	●
intrauterine PRP	●
intrauterine G-CSF	●
GnRH analogues	●
AAS, vitamins et supplements	
aspirin	●
nitroglycerin patches	●
vitamin E	●
L-arginine	●
pentoxifiline	●
sildenafil	●
Surgical strategies	
hysteroscopy	●
stem cells	●
uterine transplantation	●

Plus récemment, une publication de 2019 canadienne reprend les données et classe les thérapies en fonction de leur niveau de preuve. Les niveaux de preuve restent faibles malgré une mise à jour sur l'utilisation des facteurs de croissance.



Dans les prochaines recommandations de l'ESHRE, il sera indiqué sur les échecs répétés d'implantation : **“Une réévaluation de l'épaisseur de l'endomètre est recommandée. Une révision du schéma thérapeutique de traitement à l'estradiol est recommandée si l'endomètre reste mince et qu'une hystérocopie pour exclure le syndrome d'Asherman peut être envisagée.”**

Concernant les injections de G-CSF, une revue de la Cochrane de 2020 suggère qu'**il n'y a pas de significativité dans les différentes études** qui pourraient permettre d'évaluer un impact positif de ce traitement récent.



Forest plot of comparison : 1 G-CSF versus placebo/no treatment in women undergoing assisted reproduction, outcome: 1.3 Clinical pregnancy rate.

Les dernières avancées de bioingénierie permettent de reconstituer un endomètre fin altéré et de voir les solutions envisagées. **Ceci permet de voir la relation entre un type d'altération et sa solution adaptée.**³

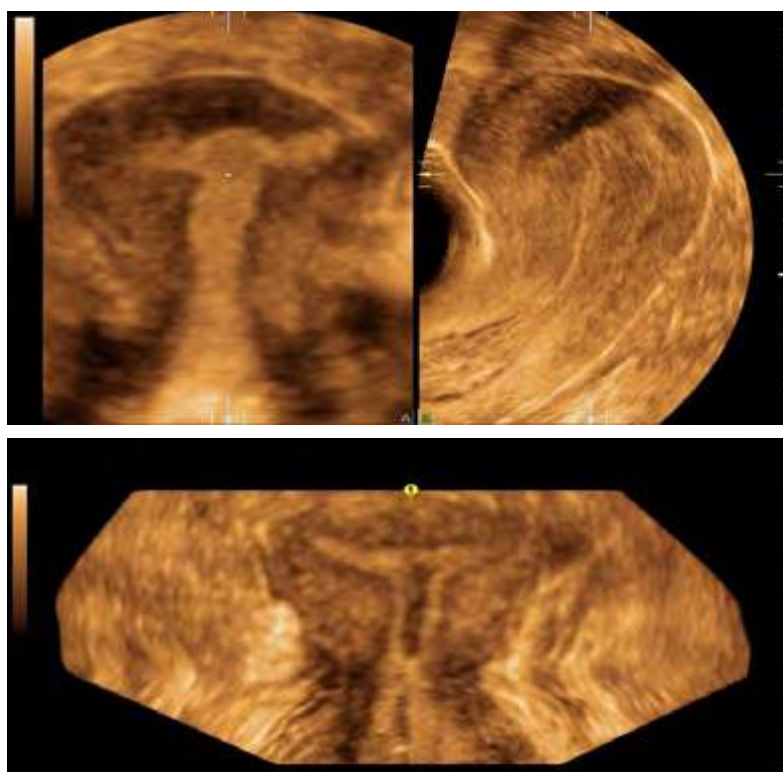
Et la chirurgie ?

L'**hystérocopie est le traitement de 1ère intention de la synéchie**, préférentiellement aux ciseaux pour limiter le risque de nouvelles adhérences associées à des interventions afin de réduire le risque de récurrence qui est élevé.⁴

L'hystérocopie est toujours **recommandée pour éliminer une pathologie endométriale en cas d'endomètre fin**. Il y aurait 18 à 30% de pathologie endométriale non diagnostiquée dans les échecs de FIV. L'ajout de l'hystérocopie en tant qu'**investigation supplémentaire** chez les patientes présentant un premier échec de FIV/ICSI pourrait **améliorer les taux de naissance vivante**.⁵

Y a-t-il une place pour l'hystérocopie opératoire dans les endomètres fins idiopathiques ?

Le Pr Hervé Fernandez **associe les endomètres fins à des hypoplasies utérines**. Les hypoplasies utérines représentent **4% des malformations utérines**. Dans ces cas, nous observons une cavité utérine de taille réduite, type U1: a, b et c. Le diagnostic se fait souvent au cours d'un bilan d'infertilité. **Ces hypoplasies sont souvent associées à des endomètres fins**.



Une technique chirurgicale débattue consiste à effectuer **une métroplastie en ouvrant sur le myomètre pour stimuler la croissance endométriale**. Cette technique a été évaluée dans une étude rétrospective effectuée par une équipe à l'hôpital Bicêtre, entre 2012 et 2018. **Les résultats obtenus après la plastie sont relativement bons :**

- 48,5% de patientes (N=16) avec naissance vivante dont 57,9% de grossesses spontanées
- 20 enfants dont 16 (80 %) enfants nés à terme
- 2 AVB (Accouchement par voie basse) <37SA
- 8 césariennes (42,1%) dont une gémellaire, une hémorragie de la délivrance et un placenta accreta
- 5 grossesses non viables : 3 FCS (Fausse couche spontanée), 1 FCT (Fausse couche tardive et 1 GEU (Grossesse extra utérine).

Le Dr. Guivarch a souhaité regarder les résultats obtenus dans son centre, chez les femmes qui présentaient un endomètre fin, avec un utérus peu hypotrophique, voire seulement normal, mais tubulé. **Sur les 12 patientes qui ont bénéficié d'une métroplastie, 7 ont accouché.**

Conclusion

- Il n'y a, à ce jour, **pas de remède miracle pour la prise en charge de l'endomètre fin**. Les traitements de stimulation en cycle stimulé ou substitué doivent être variés (voie d'administration E2).
- Beaucoup de recherches sur les facteurs de croissance endométriale sont en cours. **Des réponses à ce sujet pourront, peut-être, être apportées dans un futur proche.**
- Nécessité de **protocoles de recherche uniformisés** pour obtenir des résultats interprétables et indiscutables.
- Ne pas négliger **la recherche en chirurgie avec les techniques « soft » de métroplastie**.

(1) Liu KE, Hartman M, Hartman A, Luo ZC, Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. Hum Reprod. 2018 Oct 1;33(10):1883-1888.

(2) Ranisavljevic N, Raad J, Anahory T, Grynberg M, Sonigo C. Embryo transfer strategy and therapeutic options in infertile patients with thin endometrium: a systematic review. J Assist Reprod Genet. 2019 Nov;36(11):2217-2231.

(3) de Miguel-Gómez L, Ferrero H, López-Martínez S, Campo H, López-Pérez N, Faus A, Hervás D, Santamaría X, Pellicer A, Cervelló I. Stem cell paracrine actions in tissue regeneration and potential therapeutic effect in human endometrium: a retrospective study. BJOG. 2020 Apr;127(5):551-560.

(4) Garcia-Velasco JA, Acevedo B, Alvarez C, Alvarez M, Bellver J, Fontes J, Landeras J, Manau D, Martinez F, Muñoz E, Robles A, Rodriguez-Tabernero L. Strategies to manage refractory endometrium: state of the art in 2016. Reprod Biomed Online. 2016 May;32(5):474-89.

(5) Zikopoulos A, Galani A, Siristatidis C, Georgiou I, Mastora E, Paraskevaïdi M, Zikopoulos K, Kolibianakis E. Is Hysteroscopy Prior to IVF Associated with an Increased Probability of Live Births in Patients with Normal Transvaginal Scan Findings after Their First Failed IVF Trial? J Clin Med. 2022 Feb 24;11(5):1217.

2.

Échec inattendu de fécondation

Dr Lucie Delaroche
(Paris)



La fécondation est la rencontre de l'ovocyte et du spermatozoïde qui, en conception naturelle, a lieu dans l'ampoule de la trompe de Fallope. Mais avant cela, le spermatozoïde et l'ovocyte doivent avoir réalisé un certain nombre d'étapes préalables et avoir acquis des compétences. **Pour l'ovocyte, il est nécessaire d'acquérir la compétence méiotique** (passage du stade métaphase 1 au stade métaphase 2) ainsi que la maturation cytoplasmique et membranaire. **Pour le spermatozoïde, il faut qu'il ait acquis son pouvoir fécondant dans les voies génitales féminines au préalable qu'on appelle la capacitation.**

La fécondation, quand elle est monospermique, aboutit à la **formation d'un zygote qui a 2 pronuclei et 2 globules polaires**. Elle se déroule en 6 étapes :

1. **Traversée du cumulus (GD9 et BMP15)**

2. **Reconnaissance et fixation primaire à la zone pellucide (ZP1 à 4)**

- Réaction acrosomique
- Liaison secondaire à la ZP
- Traversée de la ZP

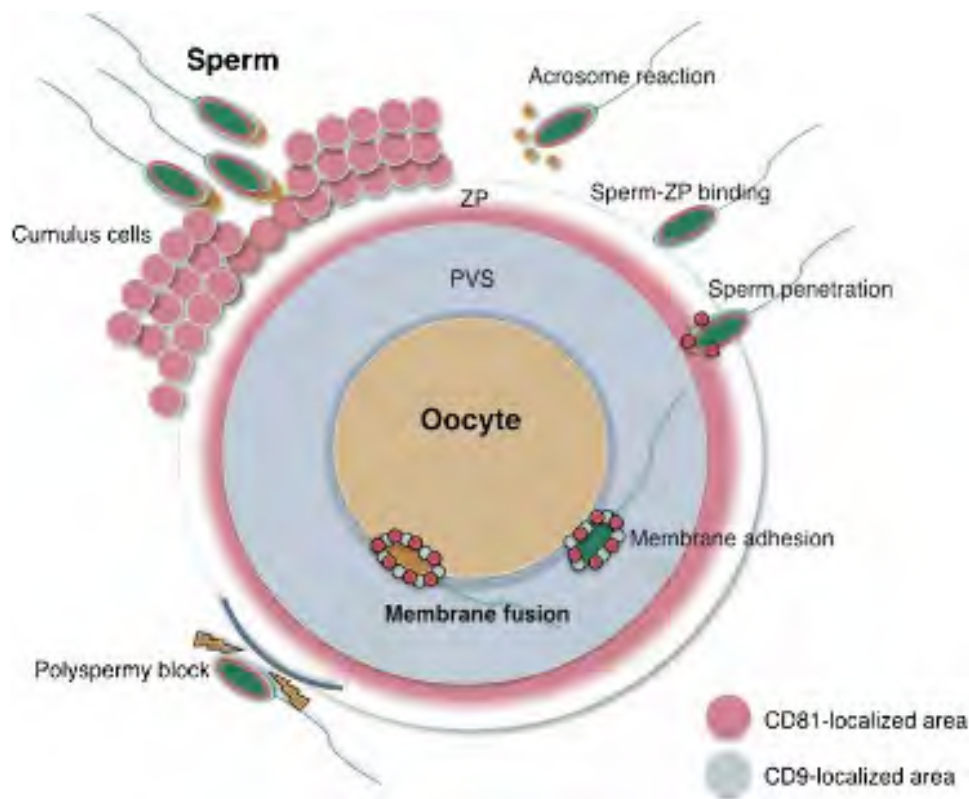
3. **Fusion des 2 membranes plasmiques (CD9)**

4. **Libération intra-ovocytaire de facteurs spermatiques (PLC zéta)**

- Activation ovocytaire (cascade d'oscillations calciques)
- Réaction corticale ovocytaire (blocage à la polyspermie)
- Reprise de la méiose et expulsion du 2^{ème} globule polaire

5. **Formation des fuseaux méiotiques**

6. **Formation des 2 pronuclei, migration, apposition et syngamie → Zygote**



Le premier consensus de 2011 a permis l'observation de la fenêtre de fécondation entre 16 à 18h après la mise en fécondation des gamètes. Ces timings ont pu être affinés récemment dans une étude publiée en 2021 et grâce à l'utilisation du Time Lapse. Cette étude était portée sur 54 000 zygotes issus d'ICSI et 23 000 issus de FIV. Dans cette étude, la majorité des fécondations avaient lieu entre 15h et 17h30 avec un pic de 98% d'observation à 16h30 +/- 30 min post-insémination. Ensuite, la proportion des ovocytes fécondés baisse jusqu'à 87%, 19h30-20h. **Cette étude montre que sans le Time Lapse, 11% des ovocytes auraient été oubliés et classés en « non fécondés » alors qu'ils étaient normalement fécondés.**¹

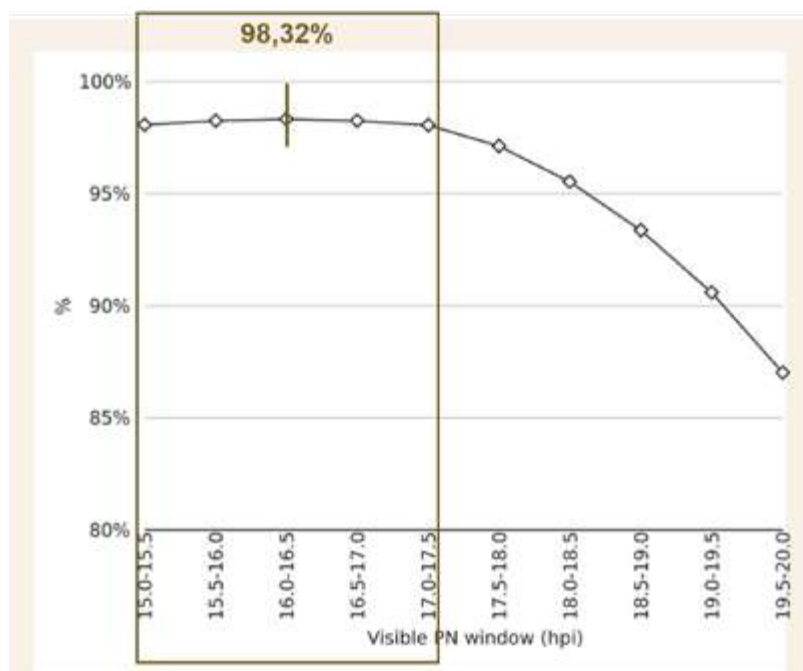


Figure 1. The percentage of human zygotes exhibiting visible pronuclei in each 30-min window post-insemination. hpi, hours post-insemination; PN, pronuclei.

Le Time Lapse a permis de réaliser une cartographie fine des événements de la fécondation. Nous savons maintenant qu'il y a **une vague cytoplasmique qui se produit avant l'apparition des PN.** L'ensemble de ces événements et les durées entre ces événements peuvent être prédictifs de la qualité des embryons. Il a été montré par Coticchio qu'**une durée élevée entre la disparition du halo cytoplasmique et la disparition des PN était associée à une augmentation de la fragmentation embryonnaire et une diminution du nombre de blastomères à J 3.**²

Fécondation = 16.5 ± 0.5 h post insémination

Table V Time intervals (\pm SD) between discrete fertilization events assessed in relation to the number of cells and degree of fragmentation of resulting embryos on Day 3 of development (68 h post-insemination).

Interval	Embryo cell no. and percent of fragmentation on Day 3				P
	<8 cell >20% frag (n = 73)	<8 cell <20% frag (n° = 84)	\geq 8 cell >20% frag (n° = 13)	\geq 8 cell <20% frag (n° = 281)	
PBI emission—Cytoplasmic wave	2.3 \pm 0.8	2.2 \pm 0.8	2.0 \pm 0.5	2.2 \pm 0.8	>0.05
Cytoplasmic wave—Female PN appearance	0.8 \pm 0.4	0.8 \pm 0.5	0.8 \pm 0.3	0.7 \pm 0.4	>0.05
Cytoplasmic wave—Male PN appearance	0.9 \pm 0.5	0.9 \pm 0.6	0.8 \pm 0.4	0.8 \pm 0.5	>0.05
Male PN appearance—Juxtaposition	2.3 \pm 1.9	2.2 \pm 1.6	1.7 \pm 1.0	2.2 \pm 2.1	>0.05
Female NPB polarization—Juxtaposition	0.3 \pm 2.3	0.4 \pm 2.1	0.5 \pm 2.0	0.4 \pm 2.8	>0.05
Male NPB polarization—Juxtaposition	2.9 \pm 4.2	2.7 \pm 4.5	2.9 \pm 2.8	2.6 \pm 4.1	>0.05
Halo appearance—Halo disappearance	12.8 \pm 4.8	12.7 \pm 4.1	14.0 \pm 3.3	10.7 \pm 3.1	0.0001
Halo disappearance—PN breakdown	1.9 \pm 3.4	1.1 \pm 1.4	1.0 \pm 0.5	0.9 \pm 0.6	0.0001
PN breakdown—Cleavage	4.7 \pm 4.6	3.3 \pm 1.4	3.4 \pm 1.1	3.1 \pm 1.0	0.0001
Male PN appearance—Male PN breakdown	20.5 \pm 6.2	20.5 \pm 6.3	18.9 \pm 3.1	17.1 \pm 2.7	0.0001

Quels sont les objectifs en termes de taux de fécondation ?

Ils ont été définis par le consensus de Vienne avec les Key Performance Indicators (KPI), dans une population de moins de 40 ans avec des ovocytes frais, du sperme frais ou congelé, sans PGT-A .

Ils prévoient un taux de fécondation cible en ICSI de 80% avec un taux attendu de 65% et un taux de 60% pour la FIV avec une cible à 75%.

L'échec total de fécondation se définit par l'absence totale d'ovocyte fécondé. Cela représente **5 à 20% des FIV**, selon les auteurs, et **1 à 5% des ICSI**. D'après les KPI, il faut **avoir moins de 5% des cycles avec échecs totaux de fécondation.**

La définition de la pauci-fécondation est **un taux de fécondation à moins de 25%.**

Les étiologies des échecs de fécondation

EN FIV

Toutes les étapes peuvent être défailtantes mais **il y a des différences entre la FIV et l'ICSI**. En FIV, ce sont surtout les premières étapes de la fécondation telles que, **la fixation, la pénétration et la fusion gamétique, qui peuvent être défailtantes** de part des :

- Échecs de **fixation à la ZP** (mutations des gènes des récepteurs ovocytaires et spermatiques : ZP1, ZP2, ZP3)
- Échecs de **réaction acrosomique**
- Échecs de **pénétration**
- Échecs de **fusion gamétique** (anomalies d'expression de protéines spermatiques : IZUMO1 et SPESP1)

En FIV classique, la majorité des ovocytes non fécondés est due à une cause spermatique avec l'absence d'un noyau fécondé. Dans 60 à 90% des ovocytes non fécondés, aucun noyau spermatique n'est retrouvé. Chez 15% des ovocytes non fécondés, nous retrouvons la présence d'une tête spermatique dans l'ovocyte mais soit, avec un défaut de décondensation de la chromatine spermatique, soit avec une condensation prématurée des chromatines sœurs.

L'échec en FIV classique est ainsi majoritairement dû à une cause spermatique.

En ICSI

En ICSI, les anomalies retrouvées vont être plus variées. On peut avoir :

- Des **anomalies de décondensation de la tête spermatique**
- Une **condensation prématurée de la chromatine spermatique**
- Des **défauts du réseau radial de microtubules** (sperm aster)
- Des **anomalies du fuseau**
- Une **immaturité cytoplasmique ovocytaire**

La cause la plus fréquente des échecs de fécondation en ICSI est le **défaut d'activation ovocytaire**. **Les facteurs spermatiques avec plusieurs mutations incriminées peuvent en être la cause** : gènes PLCZ1, ACTL9, ACTL7A, SPATA16, DPY19L2, PICK1.

Elle peut également être causée par **des facteurs ovocytaires avec des mutations dans les gènes** WEE2, PATL2, TUBB8, CDC20, TLE6, NLRP5.

Il peut aussi y avoir **des défauts post-activation ovocytaire, échec de la syngamie avec des dysfonctions du centrosome**.

Peut-on prédire un échec de fécondation ?

La mobilité spermatique et le nombre total de spermatozoïdes mobiles inséminés sont un **gage de bon taux de fécondation**.

Quant à la morphologie, il a été montré qu'une **diminution des formes typiques inférieures à 5% engendrerait une augmentation du risque d'échec total de fécondation**. Cependant, **la question sur la FIV ou l'ICSI en cas de tératospermie n'est pas claire**. Il n'y a pas de méta-analyse sur ce sujet. Certains auteurs montrent qu'il y a une supériorité de l'ICSI par rapport à la FIV en cas de tératospermie, d'autres montrent qu'il n'y a pas d'amélioration des taux de fécondation, ni des taux de grossesse par l'ICSI en cas de tératospermie.

Concernant la fragmentation de l'ADN spermatique, **des auteurs ont montré qu'elle pouvait être associée à un taux de succès bas**. D'autres ont pu démontrer **une corrélation entre une fragmentation élevée de l'ADN spermatique à une asthénospermie et donc une diminution du taux de fécondation**.³

Il existe des **modèles plus complets de prédiction d'échec de fécondation**. Tian a étudié près de 100 000 cycles dont 5 000 cycles d'échecs de fécondation et 4 000 de pauci-fécondation. Ils ont retrouvé un **certain nombre de paramètres cliniques et biologiques prédictifs des échecs totaux de fécondation** avec une AUC de 0,74 :

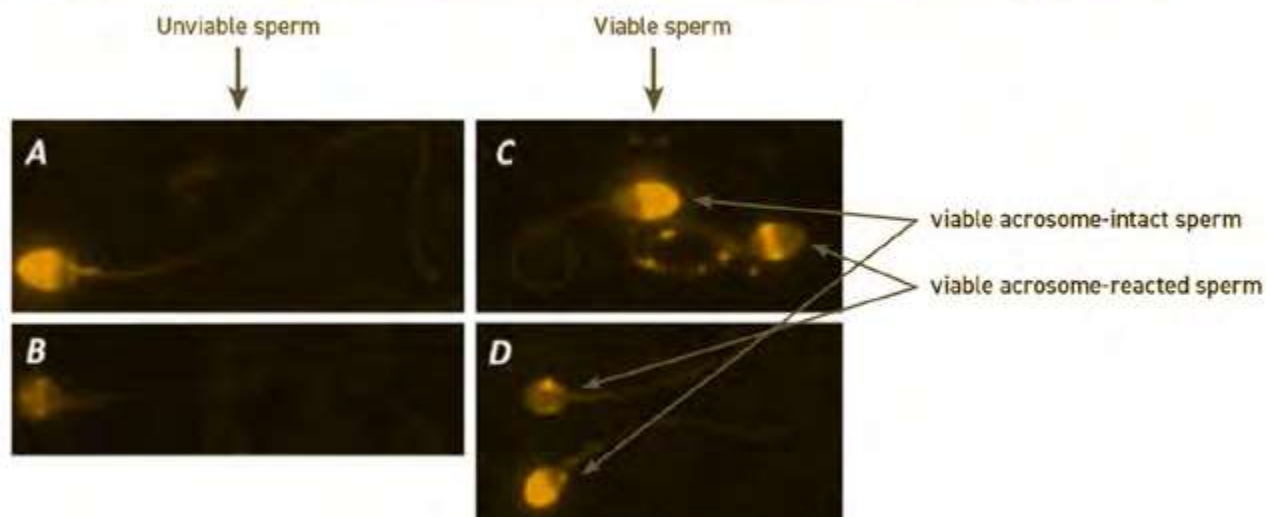
- L'âge de la patiente ≥ 35 ans
- L'âge du patient ≥ 45 ans
- Le BMI de la patiente ≥ 28
- Une infertilité primaire
- Des antécédents d'échecs d'AMP
- Un cycle naturel ou mini-stimulation
- Le nombre d'ovocytes ponctionnés < 5
- La technique de FIV classique (versus ICSI)
- Une mauvaise qualité spermatique (OAT sévère et azoospermie)
- Une AMH basse < 1.1 ng/ml

Ces résultats ont été corroborés par Wang, qui avait proposé un modèle de prédiction, mais dans lequel **les taux de LH et de progestérone, avant l'injection d'hCG, étaient prédictifs des échecs totaux de fécondation**.⁴

Existe-il des tests diagnostiques ?

Il existe un test dynamique, basé sur l'étude *in vitro* de la réaction acrosomique. Il consiste à provoquer *in vitro*, soit par le ionophore calcique soit par la progestérone, la réaction acrosomique.

Fig. 4.1 Examples of FITC-PNA-stained acrosome-intact and acrosome-reacted, viable and unviable spermatozoa



Mais les différents auteurs concluent que cette technique, même s'il y a une corrélation avec le taux de fécondation, **n'est ni sensible, ni spécifique**. Le manuel 2021 de l'OMS indique que **cette technique n'a pas fait ses preuves pour être utilisée en routine**.

Et puis, il y a le séquençage du gène de la PLCZ 1, dont 3 mutations sont très fréquemment retrouvées dans les échecs de fécondation en ICSI. **Cependant, il ne peut pas non plus être utilisé en routine**.

Que faire en cas d'échec de fécondation ?

En cas d'échecs de FIV, nous pouvons nous orienter sur **une Technique ICSI**. Celle-ci pourrait se faire sur le même cycle.

La technique de rescue ICSI

L'idée est de faire, dans le même cycle, **une ICSI pour contourner la barrière mécanique**. Cependant, cette technique **ne nous donne pas de données sur les taux de fécondation, mais uniquement sur les taux de grossesse**. Les résultats étaient bas à cause du vieillissement ovocytaire et de la désynchronisation avec l'endomètre. Les ovocytes non vus fécondés en FIV, 18 à 24h après la mise en fécondation des gamètes, ont été injectés.

Aujourd'hui, **cette technique a un intérêt potentiel uniquement en cas de freeze all**. Mais, elle soulève un questionnement sur le contenu chromosomique des embryons issus de cette technique.

Privilégier l'ICSI au lieu de la FIV ?

Une méta-analyse de 2013 montrait **un avantage de l'ICSI par rapport à la FIV dans les infertilités inexplicables ayant des échecs totaux de fécondation**. Une donnée remise en question par une méta-analyse de Huang en 2022, montre que **l'ICSI n'est pas supérieure à la FIV dans le traitement de l'infertilité liée à des facteurs non masculins**.

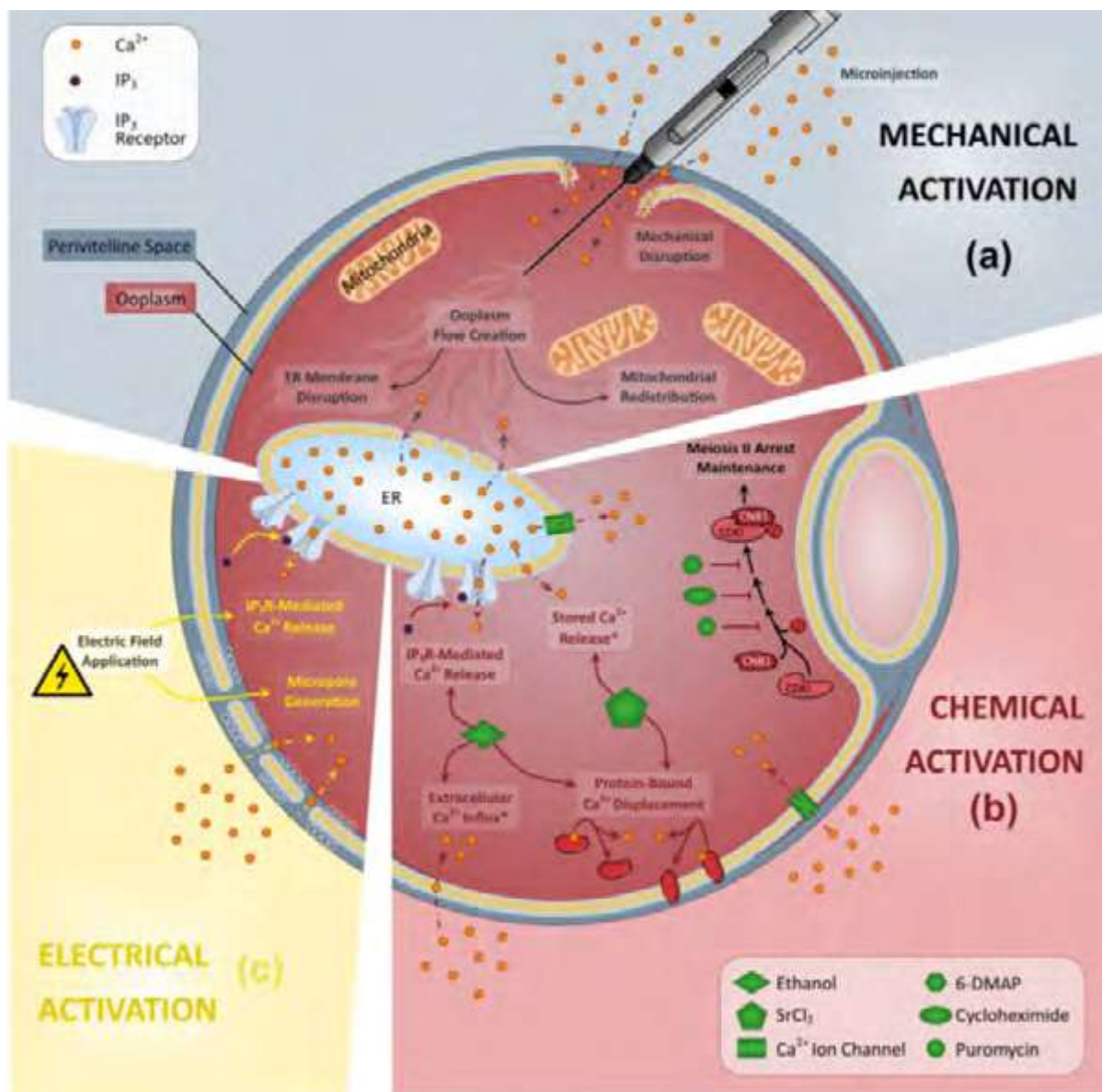
Que faire après un échec de fécondation ?

Plusieurs pistes ont été explorées pour essayer d'améliorer la fécondation. La première serait **d'améliorer la qualité spermatique** en utilisant un milieu enrichi avec de l'acide hyaluronique pour que les spermatozoïdes aient un potentiel fécondant plus important. L'utilisation de cette technique de PICSI a été étudiée et semble améliorer les taux de fécondation et le nombre d'embryons utiles.

Une autre piste serait de **changer l'origine du sperme**. Une étude a montré que, chez les couples en échec d'ICSI, le sperme testiculaire donnait de meilleurs résultats que le sperme éjaculé en termes de taux cumulés de naissance vivante et de fausse couche, même si les taux de fécondation étaient identiques.

La dernière piste serait, en cas d'échec de fécondation en ICSI, **d'activer l'ovocyte en provoquant des influx de calcium dans le cytoplasme**. Il existe différents moyens de le faire :

- Stimuli électriques,
- Stimuli mécaniques,
- Stimuli chimiques (ionophore calcique ou de chlorure de strontium).



L'activation ovocytaire artificielle (AOA)

L'efficacité et la sécurité de cette technique ont été étudiées. Les auteurs montrent qu'il y a un **bénéfice à activer l'ovocyte par du ionophore calcique en termes de taux de fécondation et de taux de grossesse, mais ceci uniquement pour les causes d'infertilité masculine** et non celles liées à l'ovocyte. Dans ce dernier cas, il faudra avoir recours à un don d'ovocyte.

Que faire des 0 pronucléi (OPN) ?

La prévalence des OPN est de 10 à 20%. Ce sont des ovocytes considérés aujourd'hui comme non fécondés qui ont, pour certains, une disparition précoce des pronucléi, ou une absence de formation des pronucléi. Les blastocystes qui en sont issus ont l'air euploïde (75% diploïde/biparental, 6% haploïde, 2% triploïde). **Quand ils sont transférés, quelques naissances vivantes sont obtenues : 15 à 25%, avec ou sans PGT-A préalable.**

Cependant, une récente étude montre que, lorsqu'ils sont transférés, les bébés qui en sont issus ont des poids de naissance plus élevés par rapport aux 2PN. **Les auteurs concluent en disant que ces embryons peuvent être utilisés en 2^{ème} choix, mais plutôt avec une évaluation du contenu génétique et une information préalable des couples.**⁶

Conclusion

Revoir les timings d'observation de la fécondation notamment pour les visualisations statiques : 16h et 16h30 post insémination.

En cas d'échec de fécondation :

- Vérifier les timings. Si >17h : garder les OPN en culture longue. Blastocystes de 2^{ème} choix.
- Si le nombre d'ovocytes est faible, refaire une tentative après optimisation de la stimulation.

Si échec de fécondation en FIV :

- Refaire une FIV si l'échec survient au rang n+1.
- Refaire une FIV si l'échec survient quand le nombre d'ovocytes est faible.
- Proposer l'ICSI.

Si échec de fécondation en ICSI :

- Si l'échec est dû à une cause spermatique, faire une ICSI avec acide hyaluronique, sperme testiculaire et activer artificiellement l'ovocyte (mais cette technique n'est pas autorisée en France).
- Recours au don d'ovocytes en cas de cause ovocytaire.

(1) Barrie A, Smith R, Campbell A, Fishel S. Optimisation of the timing of fertilisation assessment for oocytes cultured in standard incubation: lessons learnt from time-lapse imaging of 78 348 embryos. Hum Reprod. 2021 Oct 18;36(11):2840-2847.

(2) Coticchio G, Mignini Renzini M, Novara PV, Lain M, De Ponti E, Turchi D, Fadini R, Dal Canto M. Focused time-lapse analysis reveals novel aspects of human fertilization and suggests new parameters of embryo viability. Hum Reprod. 2018 Jan 1;33(1):23-31.

(3) Tang L, Rao M, Yang W, Yao Y, Luo Q, Lu L, Wang L, Zhao S. Predictive value of the sperm DNA fragmentation index for low or failed IVF fertilization in men with mild-to-moderate asthenozoospermia. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2021 Jun;50(6):101868.

(4) Tian T, Chen L, Yang R, Long X, Li Q, Hao Y, Kong F, Li R, Wang Y, Qiao J. Prediction of Fertilization Disorders in the In Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection: A Retrospective Study of 106,728 Treatment Cycles. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Apr 20;13:870708.

(5) Huang JX, Gao YQ, Chen XT, Han YQ, Song JY, Sun ZG. Impact of intracytoplasmic sperm injection in women with non-male factor infertility: A systematic review and meta-analysis. Front Reprod Health. 2022 Oct 28;4:1029381.

(6) Li M, Huang J, Zhuang X, Lin S, Dang Y, Wang Y, Liu D, Li R, Liu P, Qiao J. Obstetric and neonatal outcomes after the transfer of vitrified-warmed blastocysts developing from nonpronuclear and monopronuclear zygotes: a retrospective cohort study. Fertil Steril. 2021 Jan;115(1):110-117.



Pr. Jean Luc
Pouly
(Clermont-Ferrand)

3.

Résultats en PMA : quid de l'invisibilité des statistiques ?

L'informatique permet aujourd'hui des calculs gigantesques, ultrarapides et dans tous les sens. De plus, des bases de données médicales (et pas que) titanesques sont constituées chaque année. Il est donc possible de faire des statistiques sur tout. **C'est la pléthore qui est devenue le problème.**

Point crucial : enjeu et définitions

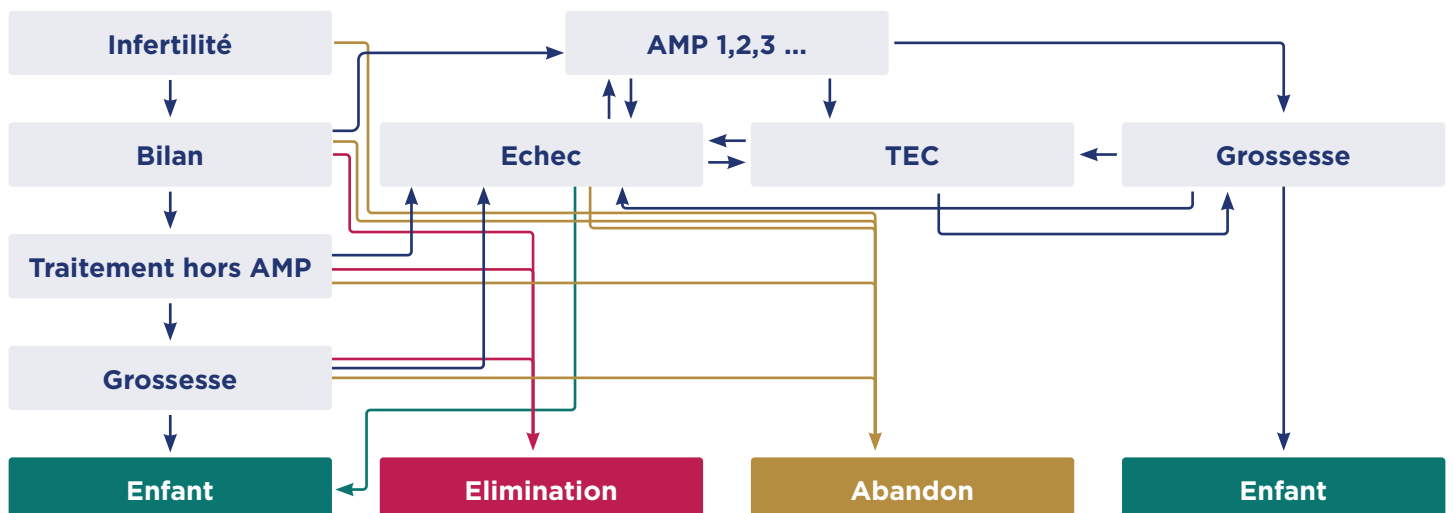
Dans une statistique, il est important de définir :

- Quel est le point d'entrée ?
- Quel est le point de sortie (résultat) ?

Mais aujourd'hui, nous proposons des statistiques intermédiaires entre ces deux points. Ce qui permet d'avoir des résultats nouveaux sur des sous parties.
Tout dépend du but recherché et des facteurs d'influence.

Statistiques dans la PMA

Dans le parcours du couple infertile pour obtenir un enfant, **de très nombreuses statistiques peuvent être calculées.**



Le parcours est ouvert sur les issues et permet d'avoir des statistiques sur de nombreux points :

- Parcours d'AMP et nombre de grossesse
- Parcours d'AMP et enfant né
- Par AMP en prenant le nombre de TEC et résultats en enfant né
- Etc..

Définition du point d'entrée

En fonction du point d'entrée que nous allons définir, le résultat de la statistique va être modulé. En AMP, le point d'entrée peut être défini à différents niveaux :

- À partir de la prise de rendez-vous en stérilité,
- Au début du bilan,
- Au début du traitement,
- À partir de la programmation de la première AMP,
- À partir de la réalisation de la première AMP.

Ensuite, nous allons définir **quelle est la population étudiée. Les cas ont été sélectionnés en fonction :**

- Durée d'infertilité,
- Type d'infertilité,
- Âge,
- Parcours préalable,
- Causes multiples d'infertilité – classification,
- ...

Concernant le point de sortie, le taux de grossesse ne veut pas dire grand-chose, étant donné qu'au niveau européen nous retrouvons des taux de fausse couche allant de 3 à 30%. **Il est beaucoup plus intéressant de prendre le taux d'accouchement d'enfant vivant et en bonne santé.**

Les différences entre les centres peuvent venir de la sélection des patientes. Par exemple, si dans un centre nous avons une femme de 26 ans – AHH – échec de 1 cycle de stimulation en HMG, la statistique aura tendance à être bien meilleure que pour les centres qui incluent une femme de 41 ans - Salpingectomie bilatérale – BMI 37 – AMH : 0,6 - CFA : 4.

Certains prennent uniquement les indications évidentes, d'autres vont inclure des indications abusives ou prendre des indications qui auraient dû être éliminées.

En fonction de ces sélections, nous aurons des résultats différents.

Différences entre les statistiques nationales et internationales

Au niveau international, **il existe différentes statistiques publiées :**

- ESHRE consortium : 2018-2019
- ICMART : 2018-2019
- ABM : 2019-2020

Par centre, elles sont accessibles dans un grand nombre de pays :

- En France : ABM
- Aux USA : SART

Sont-elles fiables ?

- Aux USA : un audit externe a montré moins de 1 % d'erreur.
- En France : étude personnelle sur 70 000 TEC : décalage du nombre d'accouchement de seulement 25 cas. Avec presque toujours des discussions entre fausse couche tardive, Interruption Thérapeutique de Grossesse tardive et accouchement..

Comparaison des résultats d'AMP entre différents pays

Lorsque nous comparons les statistiques entre les différents pays, **certains pays présentent de meilleurs résultats, d'autres moins bons. Il est intéressant d'essayer de comprendre pourquoi.**

	Ponctions	Population (millions)	AMP/million d'habitant	% ICSI	% de grossesse	% d'accouch.
Belgique	16677	11,4	1 463	80,7%	25,8%	18,5%
Danemark	11864	5,9	2 011	47,5%	24,4%	23,5%
Finlande	4550	5,5	827	48,9%	26,6%	18,7%
France	60933	67,8	899	66,1%	24,6%	20,2%
Allemagne	59284	82,9	715	76,9%	28,3%	20,6%
Italie	55705	60,5	921	87,6%	21,3%	14,0%
Pologne	14634	38,4	381	94,0%	30,5%	20,9%
Russie	67470	147,8	456	58,1%	27,1%	19,6%
Espagne	51591	49	1 053	90,4%	29,5%	18,6%
Suède	11833	10,2	1 160	52,9%	28,4%	22,3%
Pays-Bas	14115	17,1	825	58,5%	31,0%	23,8%
Royaume-Uni	45447	65	699	58,7%	32,8%	29,4%
Europe	421659	450	937	67,0%	27,9%	20,1%
USA	208604	327	637	70,1%	35,4%	30,2%

→ Toute stérilité est traitée en FIV

→ Prise en charge limitée avec l'âge: 40 ans

→ Qualité ? sélection par l'argent DONC Première tentative +++

Par exemple, la Suède, les Pays-Bas et le Royaume-Uni présentent de meilleurs taux d'accouchements. En effet, dans ces pays, la prise en charge est limitée aux femmes de moins de 40 ans. Nous pouvons aussi remarquer que le nombre d'AMP par million d'habitants est plus bas qu'au Royaume-Uni ou qu'en France par exemple. La sélection des patientes est donc différente.

Au contraire, le Danemark a des résultats intéressants car il réalise un très grand nombre de FIV par million d'habitants (2000 vs 900 en France). Ce qui laisse penser que dans la sélection des patientes, des femmes qui n'auraient pas l'indication FIV en France, sont incluses dans les résultats danois.

Pour les USA, il y a un autre phénomène qui entre en compte qui est la sélection des patients par l'argent. Dans les statistiques que nous allons observer, il y a une proportion plus importante de premières tentatives. Et les premières tentatives, sont celles qui ont un meilleur taux de succès.

Méthodes statistiques

Il en existe de multiples, de plus en plus sophistiquées, mais aussi de plus en plus opaques ou complexes à comprendre.

Complexes : Odd ratio

- Permet de prendre en compte des différences objectives : âge, technique, nombre d'embryons transférés, rang de tentative ...mais aussi subjectives : indications, réserve ovarienne,..
- Mais avec la nécessité d'un grand nombre de cas.

Taux cumulatifs

- Méthode de calcul actuariel ou brut ou multi-implémenté.
- Résultats après plusieurs cycles d'AMP.

Méta-analyses.

Études en vie réelle.

Exemple de taux cumulatifs dans notre centre de Clermont-Ferrand :

L'étude porte sur toutes les patientes avec une première tentative entre janvier 2010 et décembre 2017. Ont été exclues dès le départ toutes les patientes étrangères ou sans Sécurité Sociale ainsi que celles avec don d'ovocytes ou d'embryons. Les résultats ont été actualisés le 31 décembre 2020. L'étude a porté au total sur 2539 patientes.

3 ans après la fin de l'étude, que sont devenues ces patientes ?

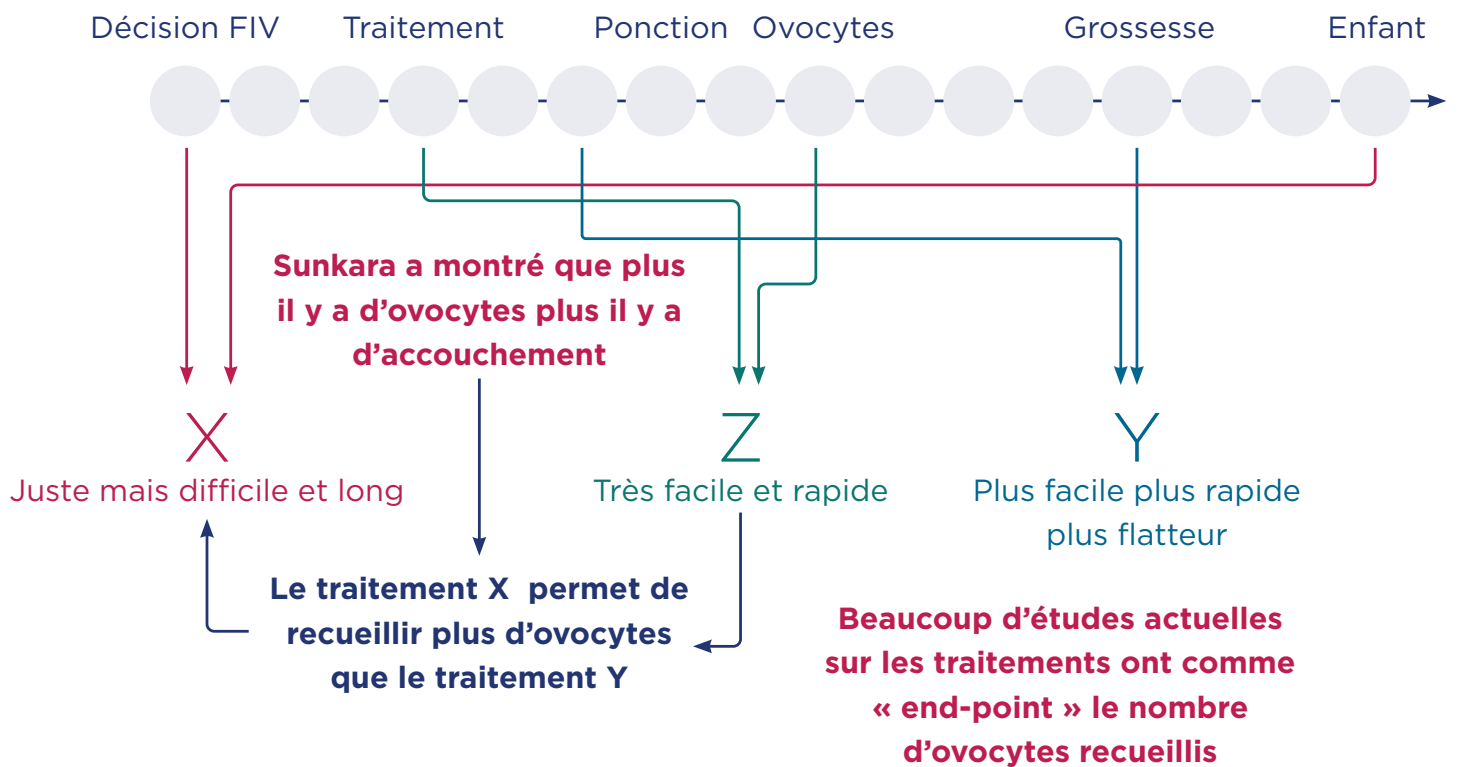
	tent 1	tent 2	tent 3	tent 4	tent 5	tent 6	total	%	
ponctions	2539	1363	686	343	110	41	5082		
acc. frais	542	233	92	50	14	1	932	36,7%	Taux d' acc / tent 23,9 % + 4,8 % après succès
acc. congelés	176	77	19	12	1	0	285	11,2%	
total acc. FIV	718	310	111	62	15	1	1217	47,9%	
% accouchement / tent	28,3 %	22,7 %	16,1 %	18,1 %	13,6 %	2,4 %	23,9 %		
acc. nat après échec	69	48	21	5	2	1	146	5,8%	TOTAL: 11,3%
acc. autre (DO AE)	19	8	9	5	1	2	42	1,7%	
séparation - maladie	42	17	17	5	2	1	76	3,0%	
parti	35	27	27	14	3	0	106	4,2%	
éviction	87	79	64	74	32	14	350	13,8%	
abandon	56	52	28	26	9	2	173	6,8%	16,8 % à 23,4 % Issue incertaine
inconnu	113	76	44	15	10	4	262	10,3%	
en cours	37	59	33	27	7	2	165	6,5%	
acc supplémentaire	67	42	22	23	7	4	165	6,5%	

Si nous analysons les résultats bruts nous obtenons 47,9% grossesse à la fin de l'étude, mais si nous ajoutons toutes les grossesses qui ne sont pas liées aux FIV les résultats peuvent augmenter.

Les analyses intermédiaires

Elles sont beaucoup plus faciles et beaucoup plus rapides. Elles permettent d'obtenir une réponse ciblée à un problème particulier. Mais dans ce cas, **moins de cas sont utilisés pour l'analyse et il faut faire attention aux extrapolations.**

De nombreuses études utilisent comme end-point le nombre d'ovocytes, ce qui est plus facile et plus rapide. Cependant cela ne se reportera pas forcément sur le nombre de grossesse ou sur le nombre de naissance vivante.



La signification des statistiques

On parle d'un résultat statistiquement significatif si : $P < 0,05$. Par ailleurs si $P = 0,04$ cela montre qu'il y a 4 % de probabilité qu'il y ait une erreur et si $P = 0,06$, alors nous avons 6 % de probabilité qu'il y ait une erreur. Finalement, la différence entre 5% et 6% est très faible.

Quelle est la signification des différences ?

Prenons l'exemple des résultats de l'étude comparant le poids des enfants après une TEC versus en frais (12000 versus 20000 enfants). Nous observons une différence significative ($p < 0,01$) de 3263 grammes versus 3195 grammes. **Est-ce que 60 grammes d'écart, même si statistiquement significatif, sont cliniquement pertinents ?**

Un autre biais peut aussi venir du fait que les résultats aient été publiés ou non publiés. Par exemple, un centre en France a montré dans une publication que sur les 2000 transferts étudiés, il y avait davantage de GEU (grossesse extra utérine) après transferts tardifs ($p = 0,04$). Cependant, dans un article en cours sur 72500 transferts (comprenant les 2000 précédents), il est retrouvé plus de GEU après transferts précoces ($p < 0,027$). Pourtant la première étude est publiée et la deuxième étude ne va pas être publiée (engagement statutaire).

Conclusion

Aujourd'hui, nous ne sommes pas dans l'invisibilité des statistiques mais **devant pléthore de chiffres dans tous les sens**. Il s'agit d'un vrai problème car **il est très difficile de s'y retrouver**. Pour de nombreux sujets, il serait aujourd'hui très intéressant de **revenir à de vraies études, prospectives, randomisées et bien faites**.

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



Notes

A series of 20 horizontal dotted lines for writing notes.



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