Embryons congelés: Stratégies de transfert

Said LAZRAK

Président AFOG

(African Federation of Obstetrics /Gynecology)

Gynazur 27/28 juin 2024

slazrak2@gmail.com

INTRODUCTION

- Taux d'implantation presque égal qu'en frais
- Taux cumulatif de grossesse
- Coût
- Traitement plus simple
- Programmation

HISTORIQUE

- Trounson A and Mohr L – Mature 1983 :

  1ère grossesse sur embryon congelé (8 cellules, DMSO)

- Zeilmaker GH et al – Fertil Steril, 1984 :
  2 grossesse, 1er bébé né (DMSO)

HISTORIQUE

1983 – 2005 :

- Méthodes de congélation lente
- Cyroprotecteurs : DMSO, Propanediol
- Semi-automatisation, survie 50 à 60 %
- 5 à 10 % d'enfants-nés par embryon décongelé

2005 :

- Vitrification :
  - Méthode manuelle rapide
  - Efficacité augmentée
  - Taux de survie de 80 à 90 %
  - Taux d'implantation doublés

INDICATIONS DU TEC

FIV :

- Embryons surnuméraires
- Cycles annulés à cause d'un risque de OHSS
- Recherche de meilleurs résultats

Don d'ovocytes :

- Frais
- Congelés

Préservation de la fertilité :

- Médicale : cancer
- Sociale : mariage tardif

prog elevée sup a 1.5 ng/ml le j de hcg en cycle frais

- Fenêtre d'implantation est avancée du fait
- Altération endométriale +++et de mauvaise receptivite endometriale
- Pas d'effets sur la qualité ovocytaire et embryonnaire ??
- Le jour du déclenchement
- Cut off : 1.5 ng/ml à moduler avec le nombre d'ovocytes
- Que faire ? = FREEZE ALL : OUI

Review

Effect of progesterone elevation in follicular phase of IVF-cycles on the endometrial receptivity

B Lawrenz [a,b,*,1], HM Fatemi [a,1]

RBM ONLINE 2017

Impact négatif sur les taux de grossesse est observé si:

Bosch: P4 > 1.5 ng/ml en cycle frais

Venetis (meta-analyse 60000 cycles): à partir de 0.8 ng/ml

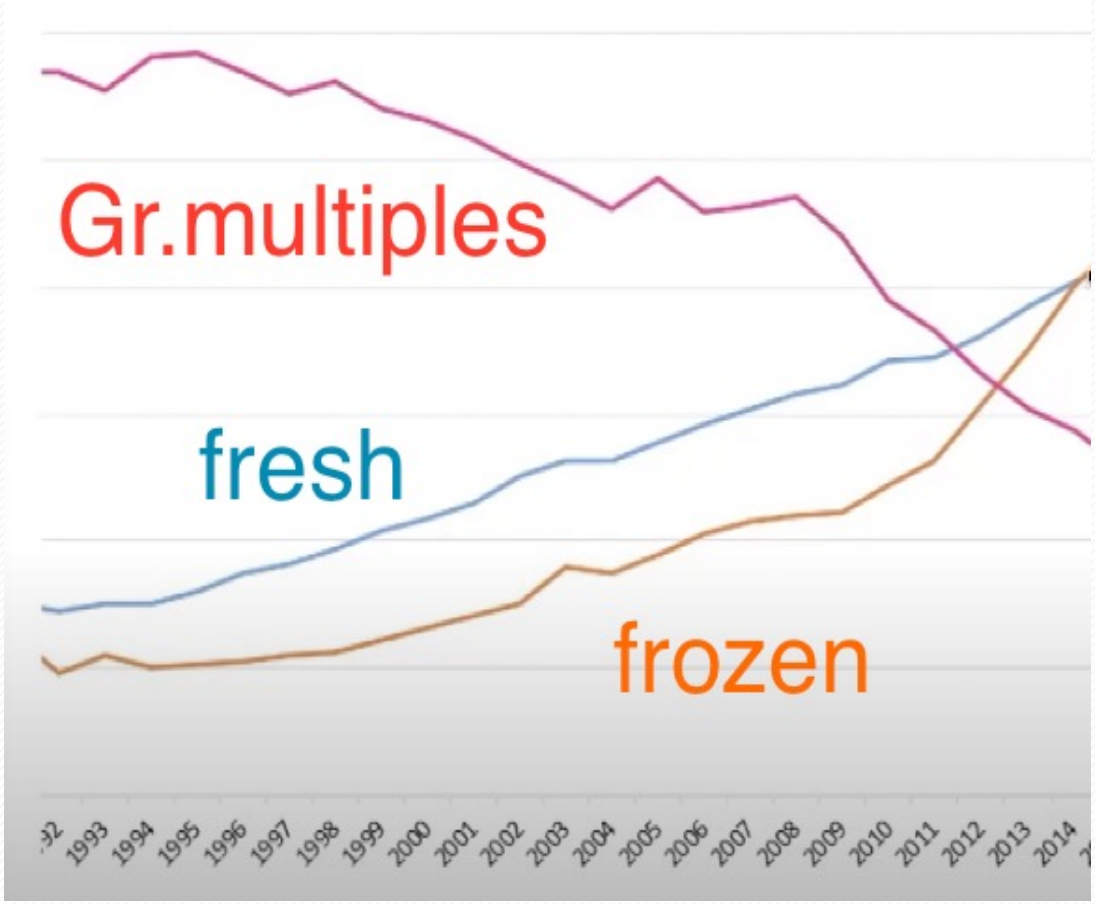
Griesinger (Meta-A) P4 > 1.5 ng/ml : faible et Normale réponse

Requena : P4 > 1.8 ng/ml impacte négatif hyper-réponses

Xu : P4 > 2.25 ng/ml pour les hyper-réponses

TRANSFERT DES EMBRYONS CONGELÉS (VITRIFIÉS)

POLITIQUE DU SET UK (HEFA DATA)



TRANSFERT D'EMBRYONS VITRIFIÉS

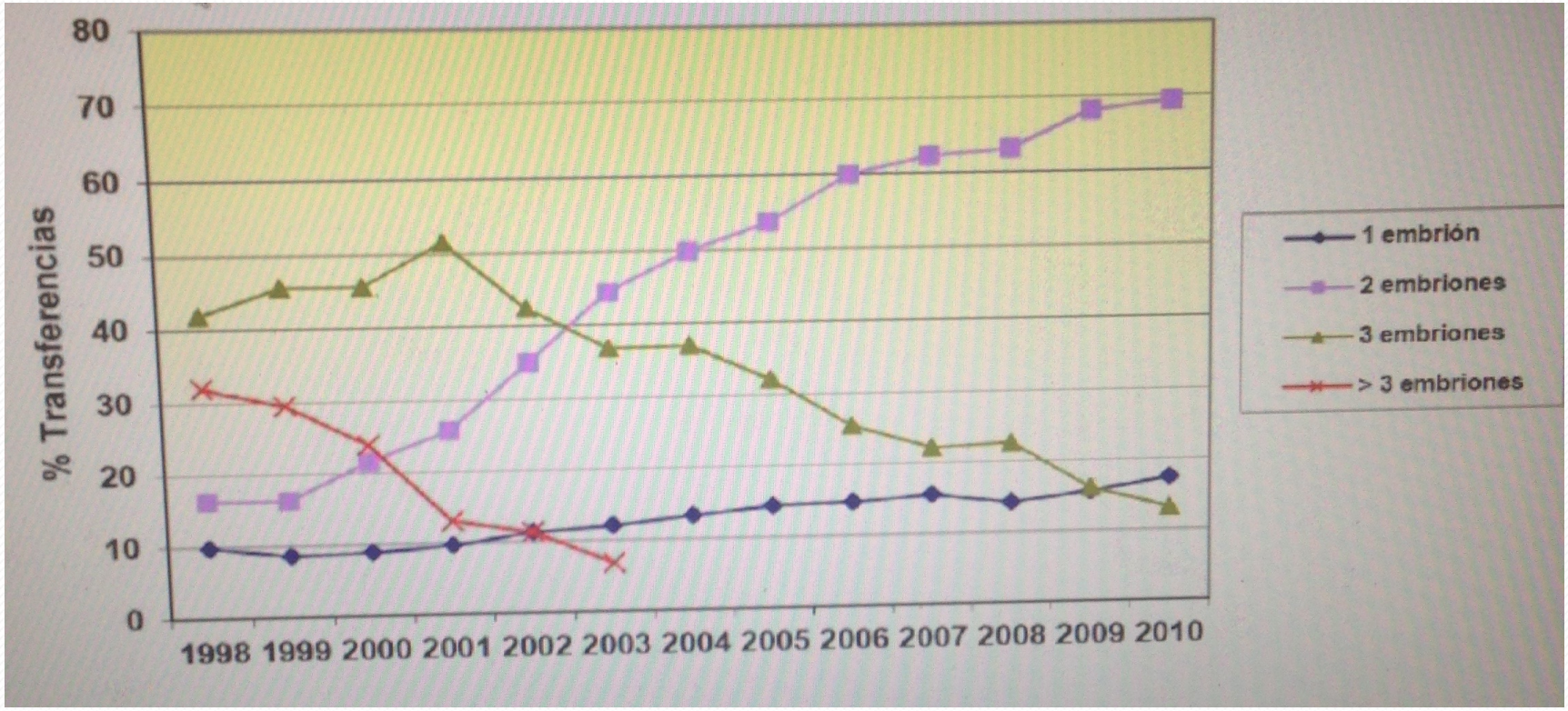
- 30-40 % des transferts aujourd'hui sont des TEC
- La vitrification permet de récupérer la presque totalité des embryons congelés
- Le freez-all est une excellente alternative en cas de risque d'OHSS
- Transfert différé en cas de découverte d'une pathologie en cours de cycle, complication lors de la ponction, P4 augmentée, PGT, préservation de fertilité
- Le freez-all est un choix pour certains centres
- Maitriser les différents protocoles est nécessaire pour réaliser un taux cumulé de grossesse optimal

ENDOMETRIAL PREPARATION REGIMENS

- Natural cycle
- Modified natural cycle (MNC)
- Hormonal therapy cycle (HTC)
- Hormonal therapy cycle with GnRH agonist
- Stimulated cycle

- *Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. Cochrane. 2017*

POLITIQUES DE TRANSFERT



TIMING DU REPLACEMENT

- Stratégie : replacement synchrone des embryons par rapport à la maturation sécrétoire de l'endomètre

REPLACEMENT DES EMBRYONS

- Transfert dans une phase lutéale de bonne qualité
- Endomètre idéalement ≥ 8 mm
- Patiente avec cycle normal :

  Transfert en cycle naturel

- Patiente sans cycle au spanioménorrhéique :

  Cycle de substitution hormonale

TYPE DE PRÉPARATION ENDOMÉTRIALE

Cycle naturel : avec ou sans déclenchement

Cycle artificiel :

- Avec gonadotrophines
- Avec THS : oral, transdermique, gel, avec ou sans blocage par agoniste

CYCLE NATUREL

- Monitorage hormonal à partir de J10
- LH, E2, Prog, Echo follicule + endomètre J12
- Soit détection du pic de LH
- Soit administration d'hCG 5000 IU sur follicule sup à 18 mm et endomètre sup à 8 mm
- Progestérone en phase lutéale 3 x 200 mg (micronisée par voie vaginale)

TEC EN CYCLE NATUREL MODIFIÉ

- Echo vaginale début de cycle
- Echo vaginale J9-12 : endomètre (>7 mm) et follicule dominant (17-20 mm)
- Détection pic de LH
- Déclenchement HCG
- Dosage P4 la veille du transfert (15-30 ng/ml)
- Soutien de Phase lutéale (progetérone vaginale ou HCG) pas d'évidence
- Transfert blasto à (HCG +7)ou si embryon J3 à
- (HCG +5)
- Dosage de Bhcg 10 à 12 jours après TEC

TEC CYCLE SUBSTITUÉ

- Echographie après 8-14 jours d'estrogènes
- Endomètre > 7 mm trilaminaire et vérifier ovaires
- Demarrer Progestérone vaginale 600-800 mg/jour ou injectable 25-50 mg/ jour
- Dosage de progestérone la veille du transfert et ajuster
- Doit etre sup a 8.8 ng/ml
- Transfert blasto Progestérone +6 et embryons J3 progestérone +4
- Test de grossesse 10 à 12 jours après TEC

MACKENS H.R 2017

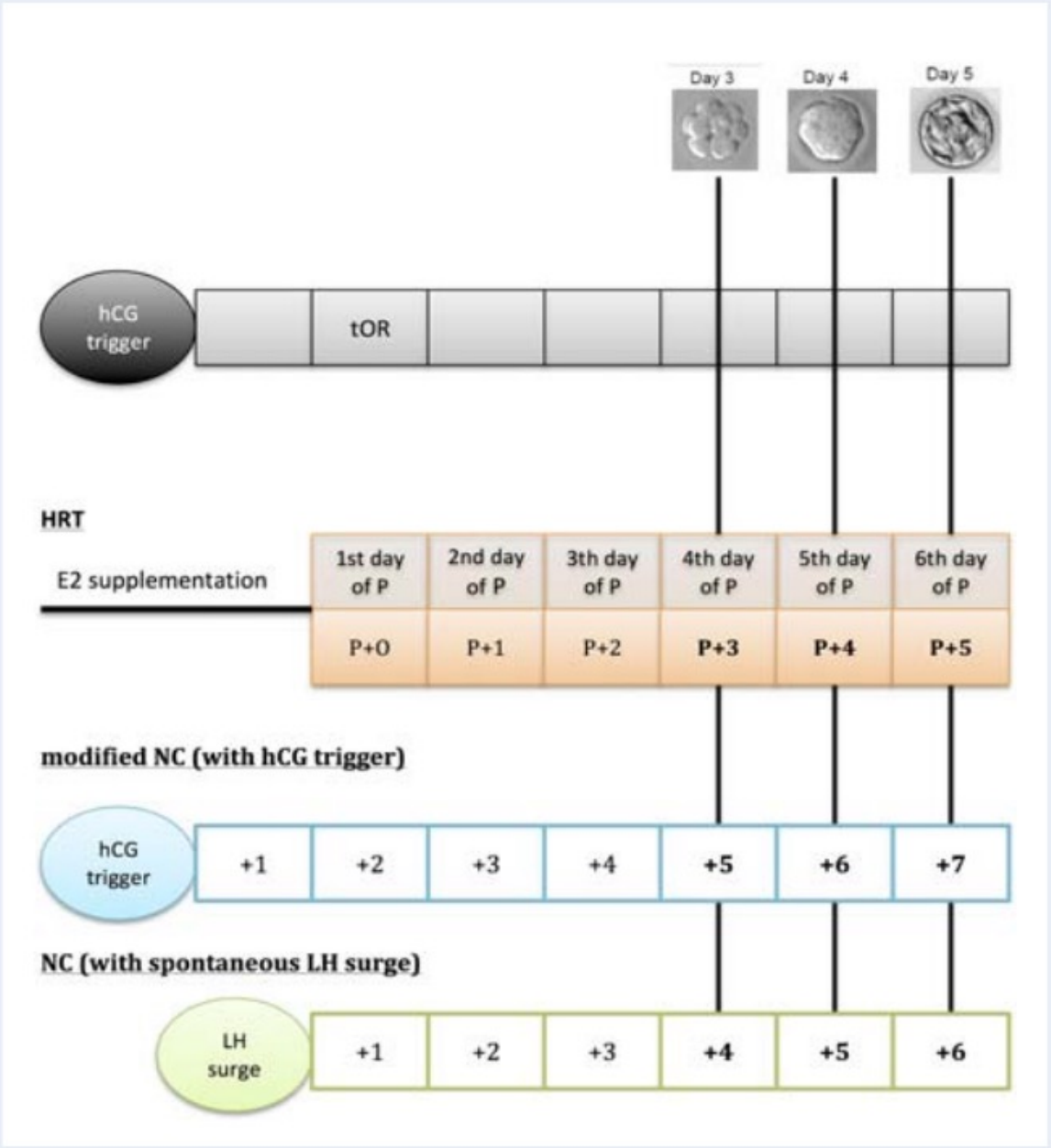


Figure 2 Clinical practice proposal for embryo transfer timing in the different preparation methods. tOR, theoretical oocyte retrieval, E2, estradiol, P, progesterone, NC, natural cycle.

L'ADMINISTRATION D'OESTROGÈNES

- **Voie orale :** Valérate d'estradiol ou estradiol micronisé =» 2 à 8 mg /j
- **Voie transdermique :** estradiol =» 75 à 300 ug/2 à 3 jours
- **Moins utilisés :** dispositifs sous-cutanés, voie vaginale, voie IM

DÉSENSIBILISATION HYPOPHYSAIRE AGONISTE GNRH

- L'inhibition de l'ovulation n'est pas toujours atteinte par un traitement à base d'estrogènes seuls (Simon et al 1998)
- Avantages : évite les annulations dues à une lutéinisation endométriale précoce
- Agoniste dépôt (ou journalier) : début environ 7 jours avant la date attendue des prochaines règles
    - Tendances en faveur de l'agoniste dépôt
    - Pas de différence entre dépôt et journalier

L'ADMINISTRATION DE LA PROGESTÉRONE

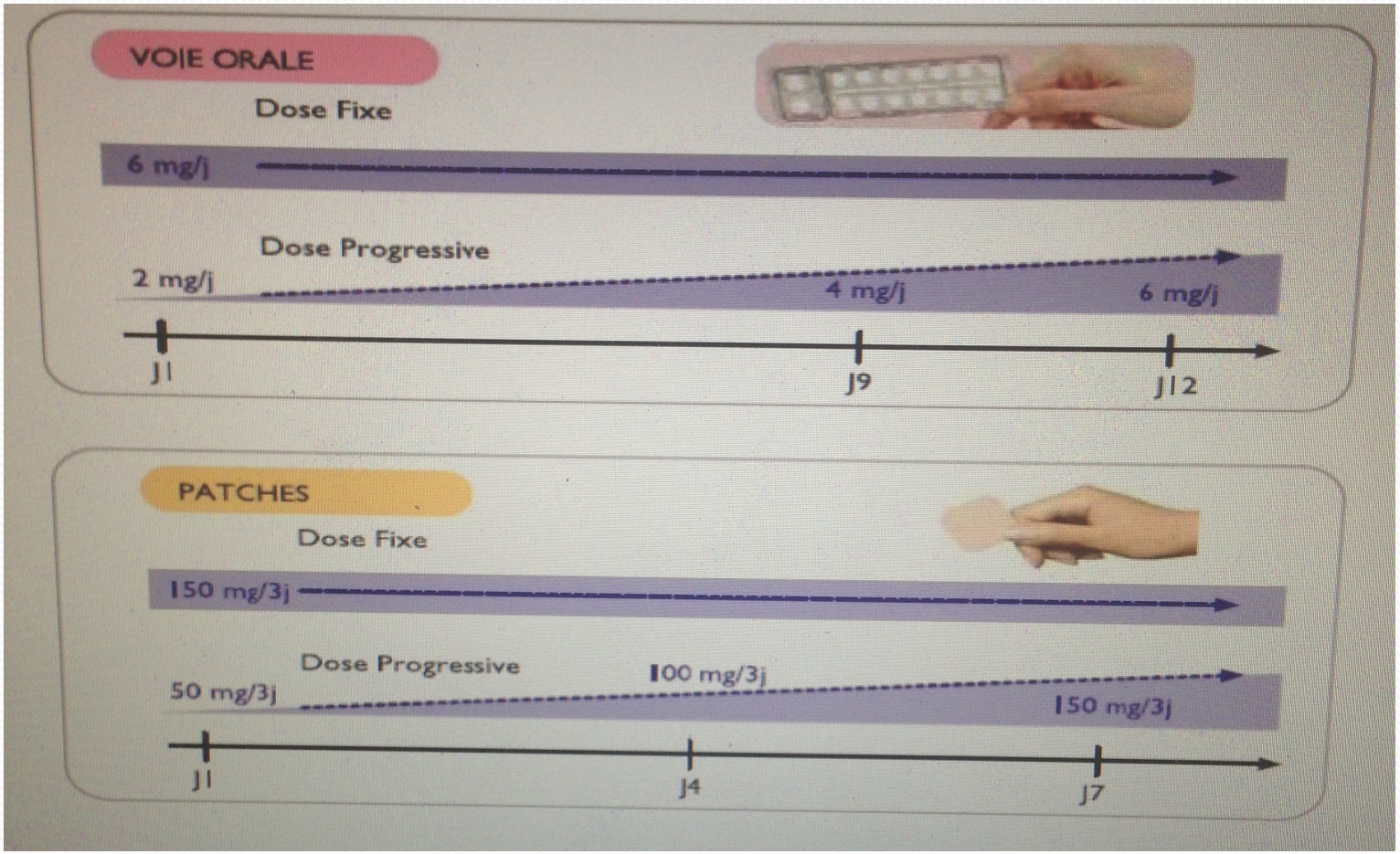
- Par voie vaginale, IM (ou sous-cutanés)
  - Voie orale : pas indiquée afin d'obtenir un support adéquat de la phase lutéale, pas de réponse sécrétoire adéquate
  - Voie vaginale : 200 à 800 mg/j
  - Voie IM : 25 à 100 mg/j
  - Voie sous cutanée

- Quand commencer ?
  - Le jour de la PF/dévitrification ovocytaire ou bien à J1 (Escriba et al, 2005)

PROTOCOLES TEC PLANIFIÉ

- Pilule + GnRH + Oestrogènes + Progestérones
- Pilule (variable selon programmation)
- Comprimés ou patchs au 21 jours de préparation endométriale
- Embryon J3 : transféré le 4^{e} jour de progestérone
- Embryon J5 : transféré le 6^{e} jours de progestérone

COMPARAISON DE 4 PROTOCOLES



Aucune différence

REVUE 2013

- Cycle naturel vs cycle naturel avec hCG
- Soutien de la phase lutéale
- Cycle naturel vs cycle artificiel
- Cycle naturel vs cycle artificiel avec GnRHa
- Cycle artificiel vs cycle artificiel avec GnRHa

➡ **Aucune différence**

COCHRANE 2008-2010 : CONCLUSIONS

- Pas d'évidence suffisante pour recommander un protocole spécifique pour la préparation de l'endomètre en vu d'un TEC
- Meilleurs taux de grossesse et moins d'annulations si la progestérone est commencée le jour équivalent à la PF

POURQUOI CHOISIR UN TRAITEMENT OU UN AUTRE??

. Conditions médicales :

- Contre-indication pour un THS
- Accessibilité au control échographique et hormonal

. Questions d'organisation :

- Eviter les week end
- Organisation du patient
- Volume d'activité du centre

PROPOSITION DE CAT

- Simplicité
- Cout
- Effets secondaires

→ **Cycle naturel + HCG**

- Endométriose
- SOPK
- Insuffisance ovarienne

→ **Cycle artificiel + aGnRH**

EN CAS DE GROSSESSE SUR CYCLE SUBSTITUÉ

- prolonger la substitution hormonale jusqu'à 8 semaines de grossesse = période de relais placentaire.

Résultats

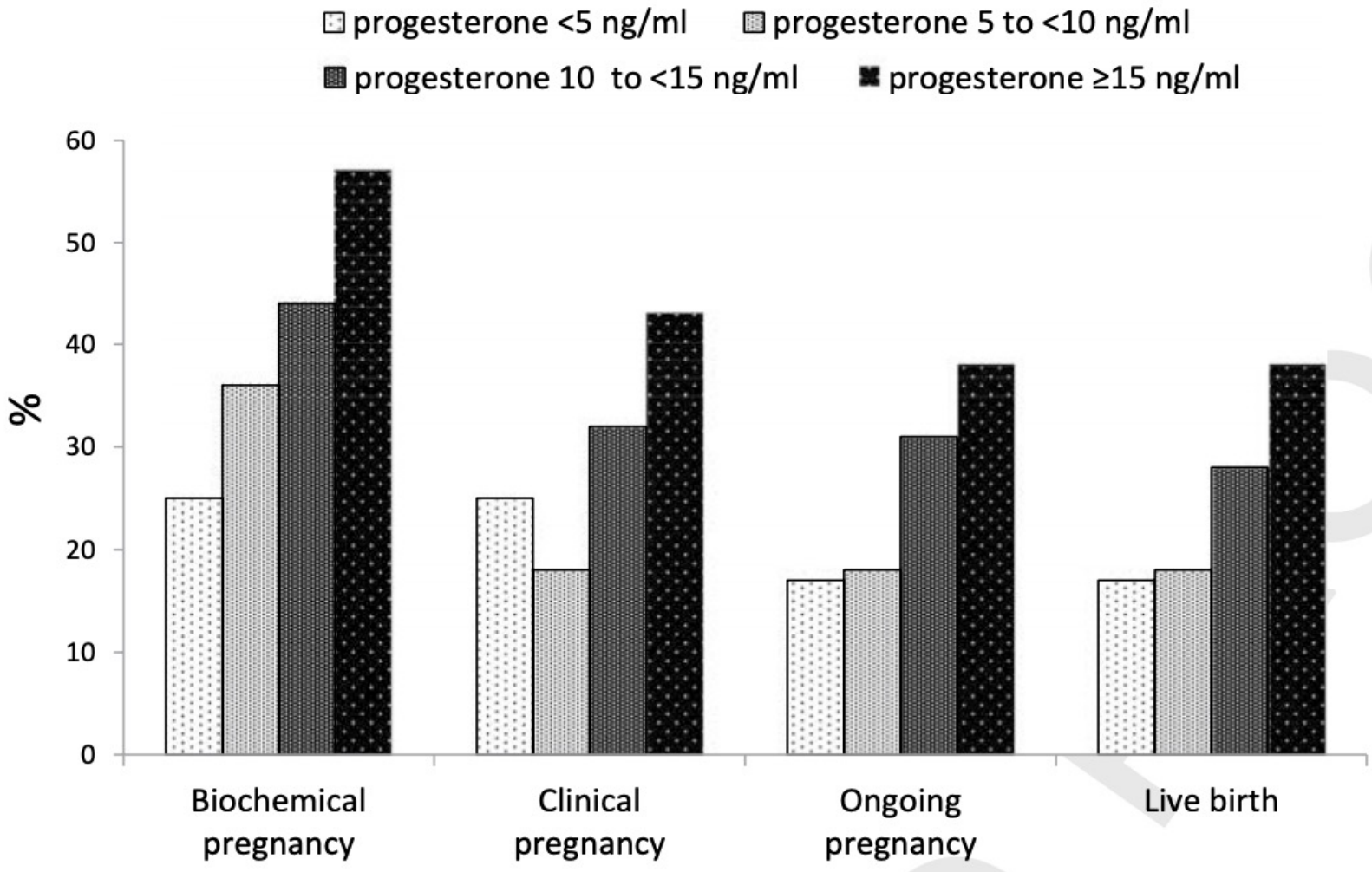
- Taux d'implantation ,de grossesses cliniques et de nouveau-nés vivants est presque identique entre les patientes avec un transfert en frais qu'en différé
- Elective froozen embryo transfer does improve reproductive outcome in normo-responder patients
- Celeda et al. ESHRE 2015

REMAINING QUESTIONS

- Should we Determine P level before day of embryo Transfer

Serum progesterone concentration and live birth rate in frozen–thawed embryo transfers with hormonally prepared endometrium

Cedrin RBMO 2018



PROGESTERONE a J-1 du TRANSFERT EN CYCLE NATUREL DE BLASTOCYSTE

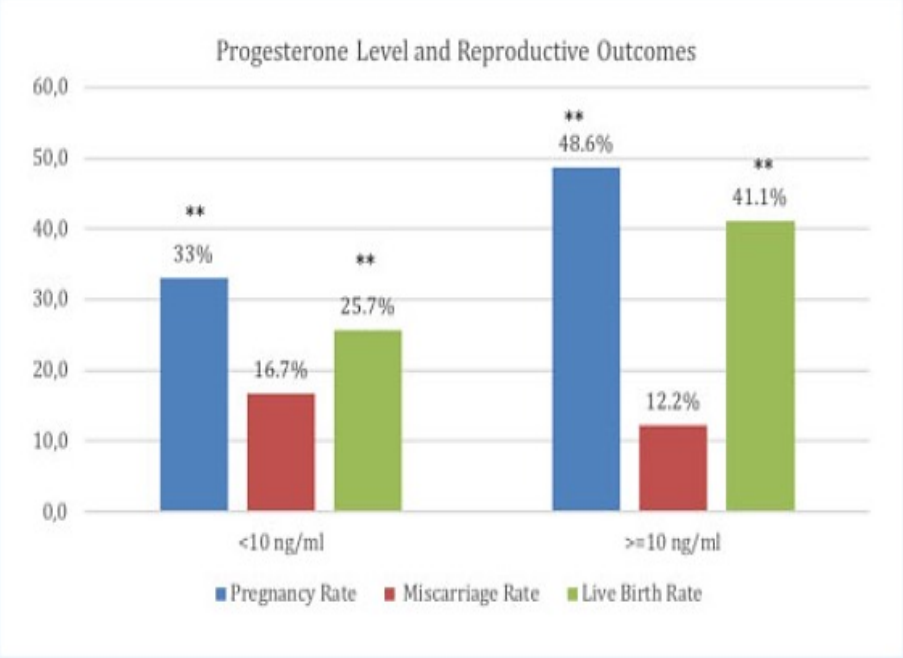


Figure 1 Comparison of reproductive outcomes in patients with serum progesterone levels <10 and >10 ng/ml.

Table III Logistic regression model showing live birth rate according to serum progesterone levels (ng/ml) on the day before blastocyst frozen embryo transfer, adjusted for patients who did and did not undergo preimplantation genetic testing for aneuploidies and maternal age.

	OR	95% CI
Progesterone	1.05	1.02–1.09
PGT-A	2.49	1.41–4.44
Maternal age	0.95	0.89–1.01

OR, odds ratio.

Gaggiotti-Marre Human Reprod 2020

THE DAY OF EMBRYO TRANSFER (DAY 5)

Study design, size, duration:

Prospective cohort study including 1166 patients undergoing embryo transfer after an artificial endometrial preparation cycle with estradiol valerianate and vaginal micronized progesterone (400 mg/12 hours).

Summary answer:

Patients with serum Progesterone levels <8.8 ng/mL the day of embryo transfer had significantly lower ongoing pregnancy rate than the rest of patients.

- *E Labarta. Human Reprod. 2017*
- *E Labarta. Oral Presentation. ESHRE 2019*

FACTS WITH P LEVEL ON HRT – FET CYCLES

- 30 % of patients with 800 mg Vaginal P have P level < 9.2 ng/ml
- 80 % of patients showed again the same level if Luteal Phase not corrected
- Patients with low level at day 5 are also found to have low P at day 4
- Adding with Sub Cut P (25mg / day) correct the Pregnancy rate and the miscarriage rate

- *Labarta 2020, Unpublished Data*

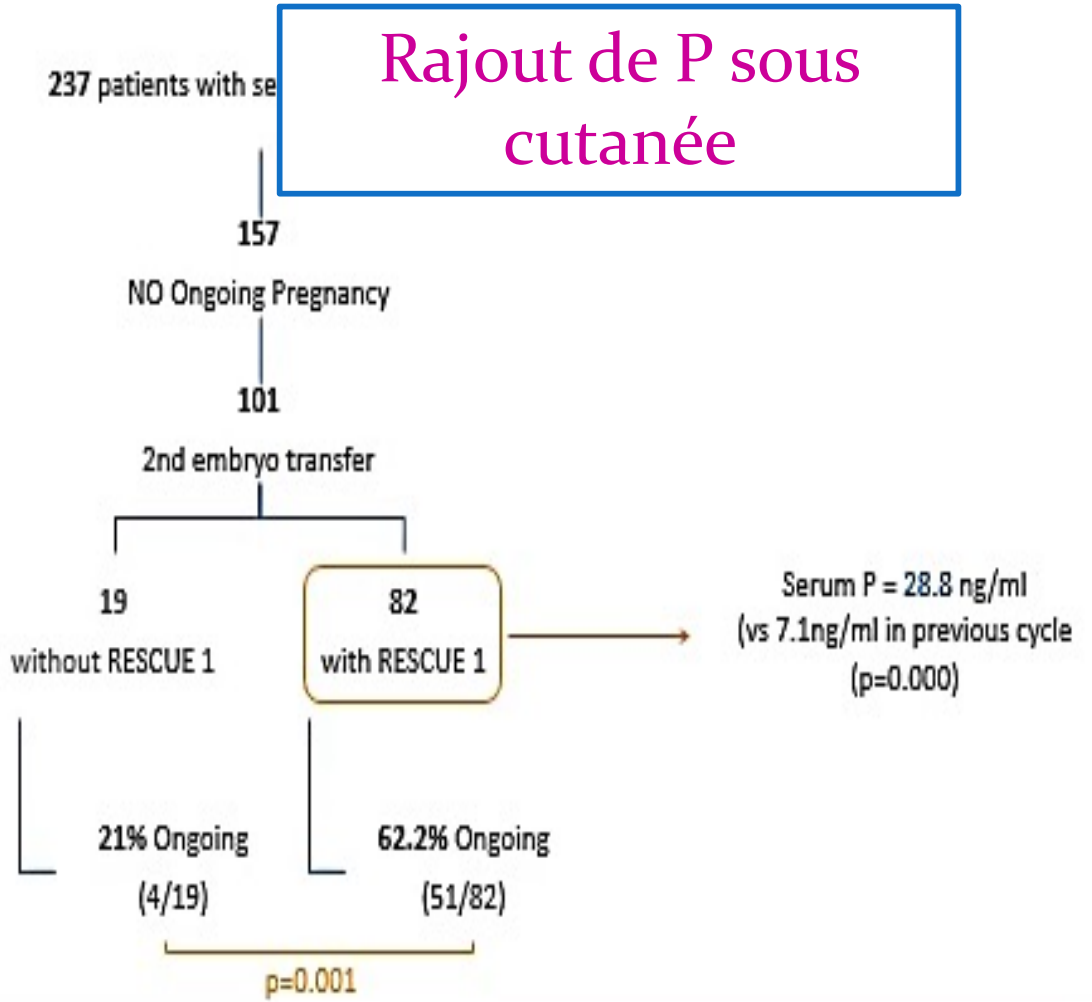
IVIRMA Global

Corrigible?

Rescue Strategy 1

Antécédent de P basse et pas de grossesse

Rajout de P sous cutanée



Labarta et al. 2019. To be published . IVI RMA Valencia.

- *E Labarta. Oral Presentation. ESHRE 2019*

IVIRMA Global

Corrigible?

Rescue Strategy 2

Retrospective analysis

1642 artificial cycles for ET (December-March 2019)

HRT cycle: Estradiol valerianate + 400mg/12h natural micronized P

30% Own eggs + 70% Donated eggs

Serum P levels on Day of ET

< 9.2 ng/ml	>=9,2 ng/ml
507 patients (31%)	1135 patients (69%)
RESCUE THERAPY -800mg/d vaginal P + 25mg/d SC P	SAME LPS 800mg/d vaginal P

P basse le jour du TEC

Thérapie de sauvetage

Rajout de P sous cutanée

Innovation

Labarta et al. 2019. To be published . IVI RMA Valencia.

TAKE HOME MESSAGE : CONGELÉS rajout de la prog depend du j de laVE

- **Si cong J3 transfert au 4eme j prog**
- **si J5 transfert au 6eme j de la prog?**

- Cut off 8,5-9.2 ng/ml le plus communement admis sup a 8.8 NG/ML
- **Solutions si inf a ce taux :** rescue par une autre forme de progesterone: prog sous cutanée

CONCLUSION (1)

- L'implantation : processus complexe nécessitant une parfaite synchronisation entre endomètre et embryon
- Pas encore d'outil parfait pour l'étude la réceptivité endométriale
- Pas d'évidence suffisante pour recommander un protocole spécifique pour la préparation de l'endomètre en vue d'un TEC
- Le choix du protocole dépend des conditions médicales de la patiente et/ou de l'organisation de la patiente / centre d'AMP

Merci pour votre attention