

Les fausses couches en AMP

Causes liées au traitement

Impact des différents protocoles de TEC

Dr Isabelle **CEDRIN-DURNERIN**
*Service de Médecine de la reproduction
et préservation de la fertilité*

Hôpital jean Verdier
Université Paris XIII

TEC avec cycle naturel, stimulé ou cycle substitué

Yarali J Assist Reprod Genet 2016 33 études (RCT ou rétrospl.)

Cycle naturel vrai

Cycle naturel modifié (HCG)

Cycle stimulé

Cycle artificiel sans blocage

Cycle artificiel avec blocage / GnRHa

Pas d'évidence pour supériorité d'un protocole
Pas d'analyse du risque de FCS

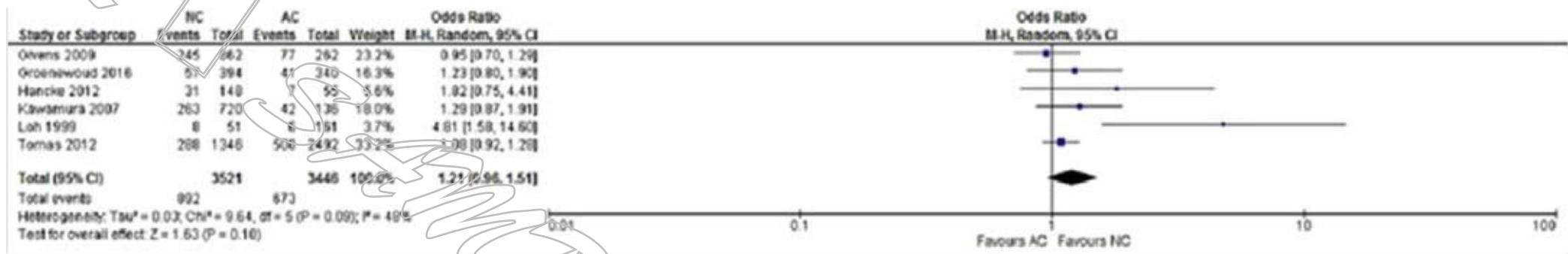
Ghobara Cochrane 2017 18 études RCT 3815 femmes

Pas d'évidence pour supériorité d'un protocole

Comparaison	Naissance vivante	FCS	Grossesse Clinique
Nat vs THS (1, Cattoli 1994)	Non estim.	Non estim.	1.06 (NS)
Nat vs THS GnRHa (1, Mounce 2015)	0.77 (NS)	Non estim.	0.87 (NS)
Nat modif vs THS (1, Groenewoud 2016)	1.34 (NS)	Non estim.	1.22 (NS)
Nat modif vs THS GnRHa (1, Greco 2016)	1.11 (NS)	0.74 (NS)	1.07 (NS)
Stim vs THS (1, Wright 2016)	Non estim.	Non estim.	1.09 (NS)

Groenewoud FS 2018 (6 études, 1RCT et 5 rétrospectives)

Cycle naturel (+/- modifié) = cycle artificiel (+/- GnRHa)



Poletto JBRA 2019 (5 études rétrospectives)

Cycle naturel (+/- modifié) = cycle artificiel (+/- GnRHa)

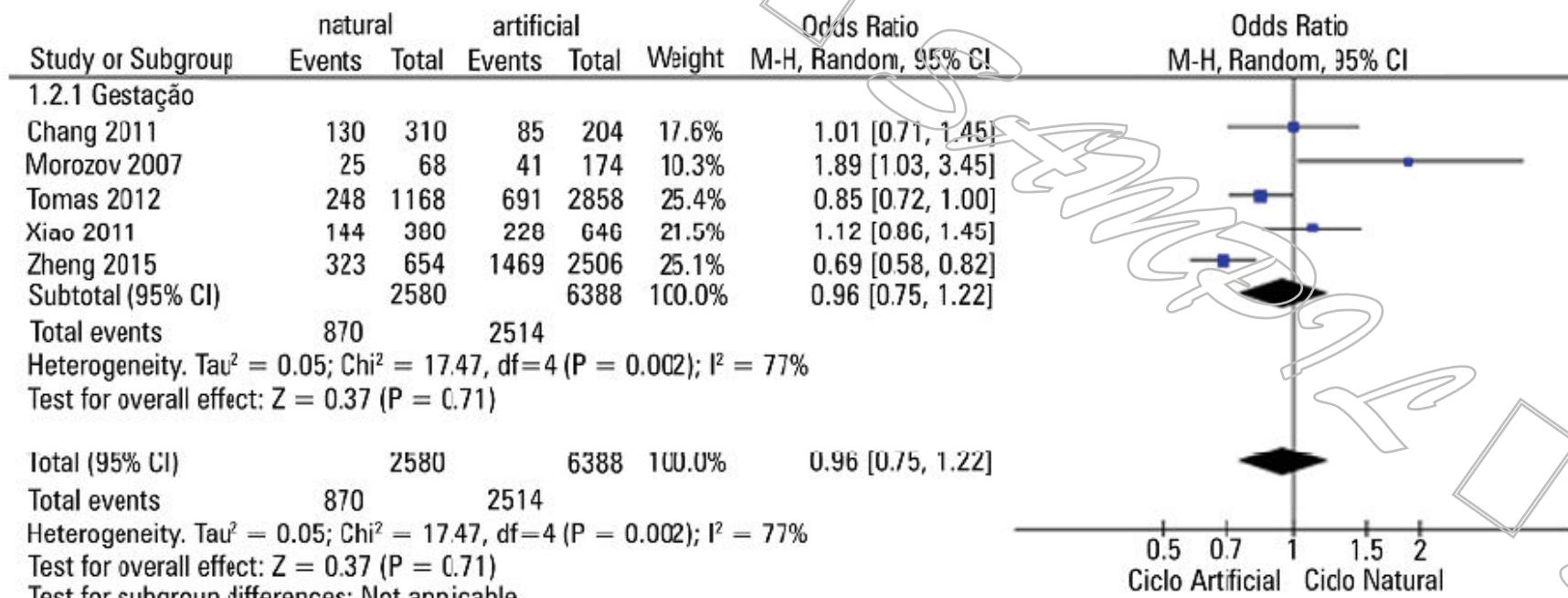


Figure 2. Artificial cycle x Natural cycle forest plot

Risque accru de FCS en THS

- Etude retrospective 1926 TEC Poissy (01/2012-06/2015)

Hatoum JARG 2018	Stim n=1061	THS n=865	P
Beta positif	n=192 (18.1%)	n=152 (17.6%)	NS
Pertes grossesses	29 %	53.2 %	0.0001
Naissance/ grossesse	59.9 %	29.6 %	0.0001

- 3844 grossesses / 14421 TEC dans 9 centres de FIV (2014-2016)

Vinsonneau (publication en cours)	THS vs mNC	HRT vs Stim C	Stim C vs mNC
OR multivarié pertes grossesses IC à 95 %	1.63 1.35-1.97	1.87 1.55-2.26	0.88 0.69-1.10

- 2015–2016 TEC en cycle substitué / patientes normo-ovulatoires (PCOS, DO exclus)

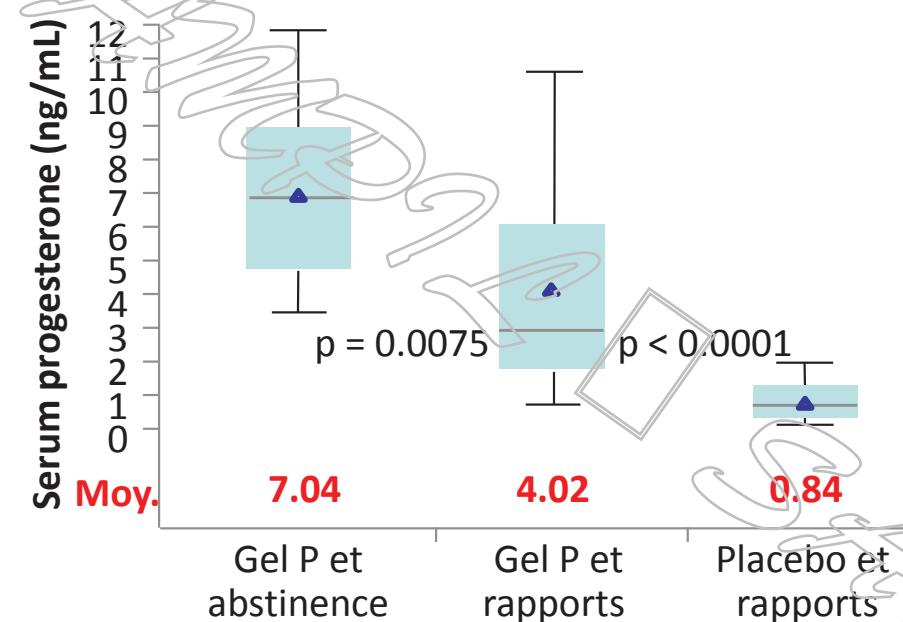
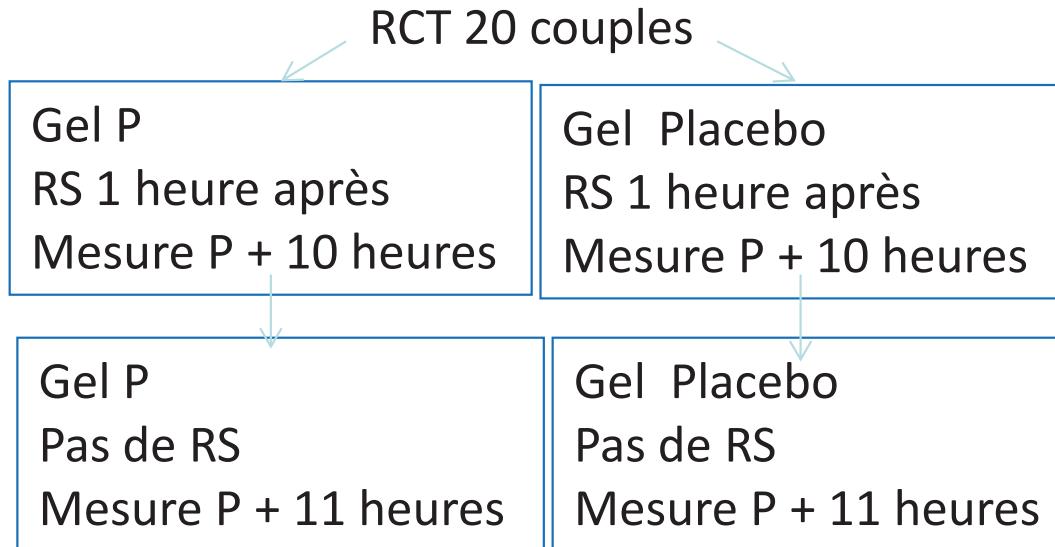
516 TEC Données JV non publiées	Cycle substitué n = 299	Cycle avec corps jaune n = 217	p
Taux de grossesse	36%	33%	0.49
Naissance / grossesse	61%	78%	0.019
Taux P (ng/ml) J β hCG patientes enceintes	12.9 \pm 8	42 \pm 25	< 0.001

Stratégie d'ajustement des doses de P au T

Substitution hormonale adéquate pour CJ lutéal mais pas pour CJ gravidique

- De 3/2016 to 03/2017, doublement des doses de P si $P < 10 \text{ ng/ml}$ dans le but d'éviter FCS (Cedrin-Durnerin RBM 2019)

- Début administration P vaginale le soir de J0 à la dose de 200 mg x3 /j
- Mesure du taux de P le matin du transfert: J2, J3 or J5
- Transfert réalisé avant l'obtention des résultats
- SI $P > 10 \text{ ng/ml}$: maintien de la même dose de P dose (600 mg/j)
- Si $P < 10 \text{ ng/ml}$: augmentation de la dose de P vaginale à 400 mg x3 /jour
contre-indication des rapports sexuels
nouvelle mesure du taux de P 2 ou 3 jour plus tard



Inefficacité de l'augmentation des doses de P après T

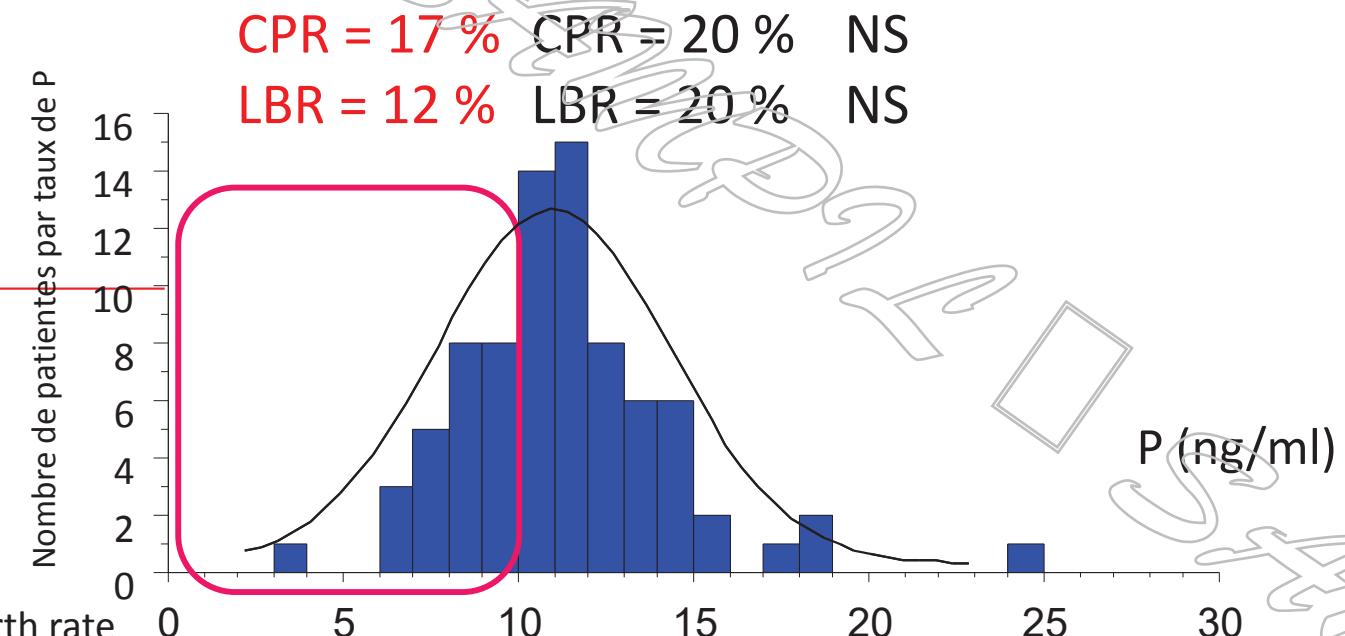
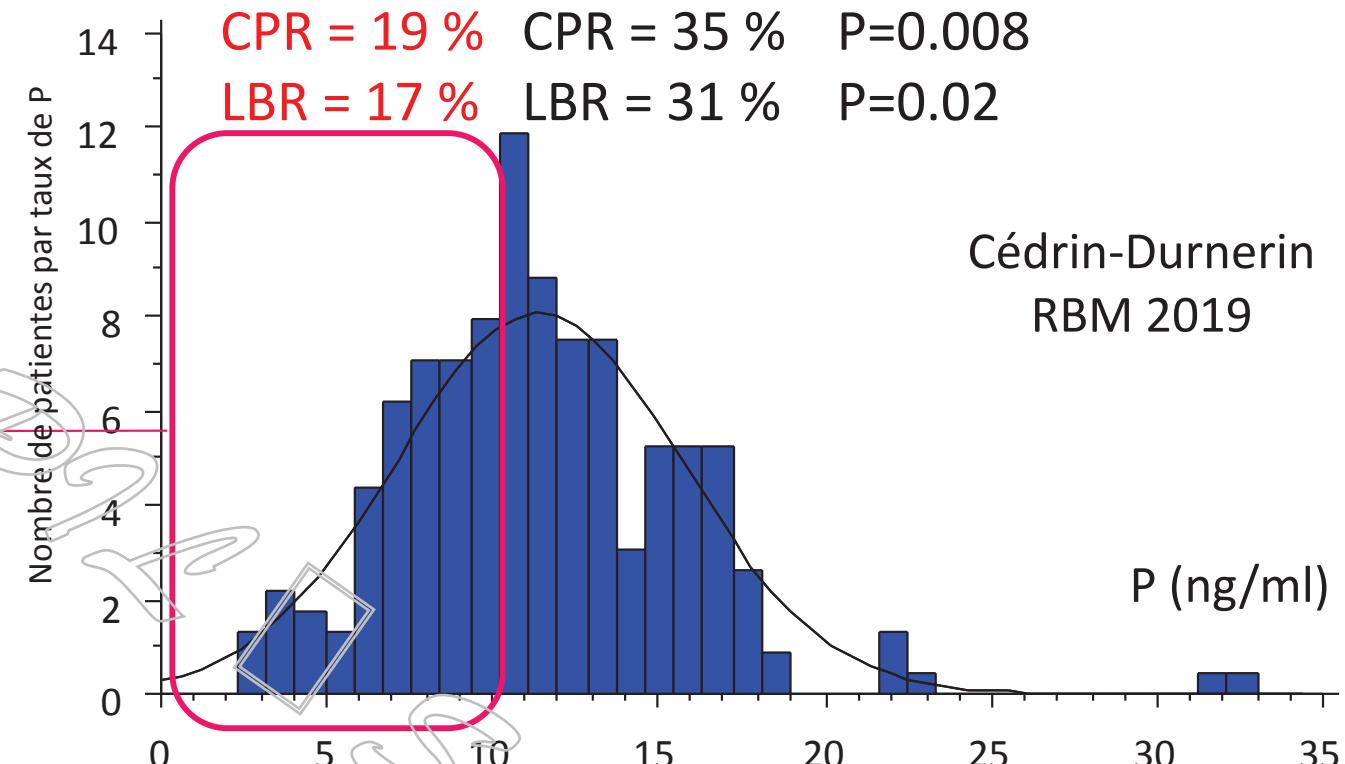
Taux de P le jour du T
Dose P 600 mg/jour
227 cycles

37 % des patientes
ont un taux
de P < 10 ng/ml

Taux de P 2 j post transfert
Dose P augmentée à 1200 mg
80 cycles

38 % des patientes
ont un taux de
P < 10 ng/ml

10% des patientes ont un taux de
P < 10 ng/mL, malgré
l'augmentation des doses de P



CPR = clinical pregnancy rate; LBR = live birth rate

Inefficacité de l'augmentation des doses de P après T

Brady JARG 2014

229 cycles substitués pour RDO: E2 oral (80 %) ou patch et PIM 175 mg (85 %) ou 200 mg
Mesure du taux de P le jour du T et si P <20 ng/ml, augmentation des doses de P de 50- 100 %

Table 2 Association between serum progesterone concentration at embryo transfer and IVF outcomes among 229 fresh egg donor cycles

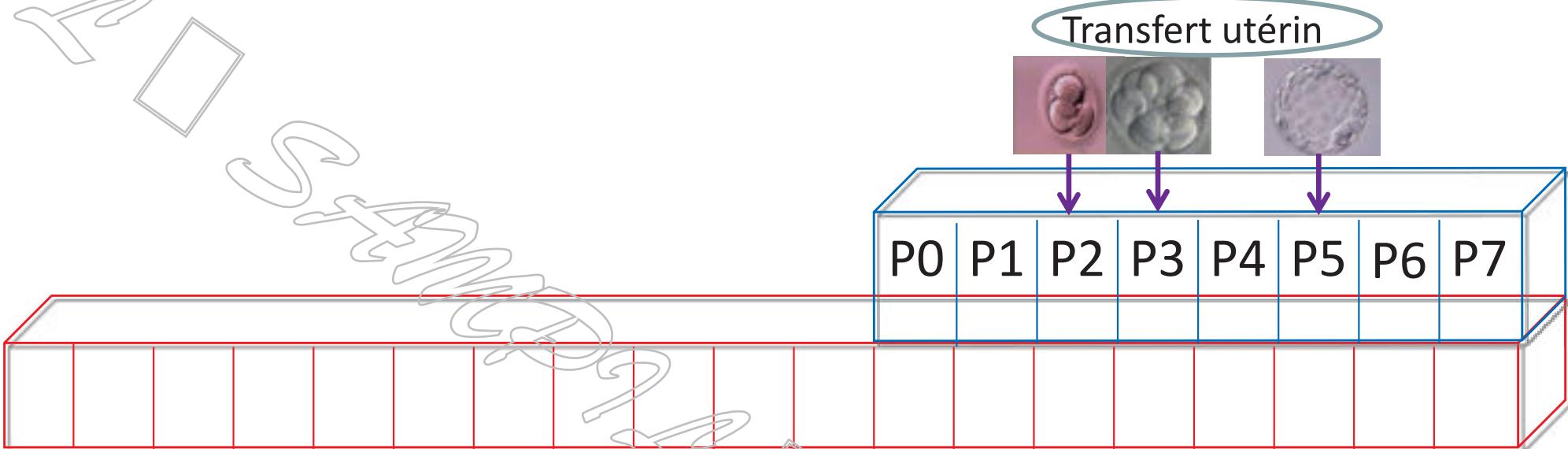
Outcome	P < 20 ng/ml (n=75)	P >= 20 ng/ml (n=154) (Referent group)	RR (95 % CI)	p-value
Clinical pregnancy ^b	42 (56.0 %)	113 (73.4 %)	0.75 (0.60–0.94)	0.01
Spontaneous abortion ^c	4 (5.3 %)	13 (8.4 %)	0.80 (0.27–2.33)	0.68
Live birth ^d	38 (50.7 %)	100 (64.9 %)	0.77 (0.60–0.98)	0.04
Multiple birth ^e	14 (18.7 %)	40 (26.0 %)	0.72 (0.42–1.25)	0.24

Aslih GE 2017

146 transferts frais J2 ou J3 avec soutien / P vag 200 mg/j, débuté le soir de la ponction
Mesure du taux de P 7 jours post T et si P < 15 ng/ml, randomisation 200 ou 300 mg/j

Progesterone <=15ng/ml			
	Group A (Endometrin® 200mg/day) n = 36	Group B (Endometrin® 300 mg/day) n = 35	
Pregnancy and live birth rates in Group A versus Group B			
Chemical pregnancy	11 (30.6%)	10 (28.6%)	
Clinical pregnancy	9 (25%)	10 (28.6%)	
Live birth	9 (25%)	6 (17.1%)	
	$\geq 17\text{ng/ml}$ n = 54	<17ng/ml n = 92	p-value
Analyse ROC cut off 17 ng/ml			
AUC 0,615 p=0.05			
Rate	$\geq 17\text{ng/ml}$ n = 54	<17ng/ml n = 92	p-value
Chemical pregnancy	26 (48.1%)	24 (26.1%)	0.011
Clinical pregnancy	24 (44.4%)	20 (21.7%)	0.005
Live birth	19 (35.2%)	16 (17.4%)	0.026

Surveillance hormonale des TEC THS



taux d' E2

Voie orale

Voie percutanée

Voie vaginale

Si endomètre ≥ 7 mm

Taux d'E2 avant introduction P ou Jour T
non corrélé aux taux de G

Bocca JARG 2015, Remohi HR 1997
Labarta 2017, Cédrin-Durnerin 2019

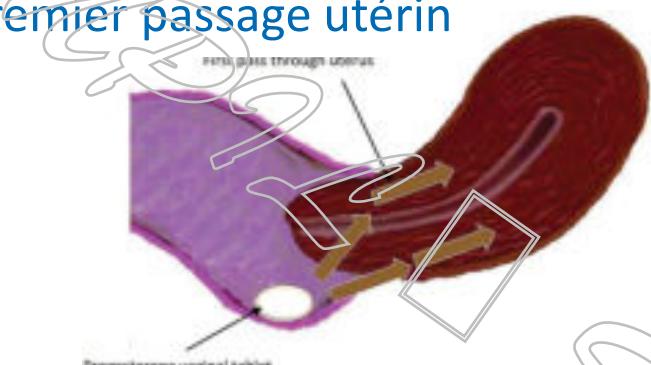
Taux de P?

Voie orale: P micronisée ou dydrogestérone

Voie parentérale: huileuse (IM), aqueuse (SC)

Voie vaginale: capsule, gel, cp effervescent, pessaire

Effet de premier passage utérin



Taux tissulaires utérins 10 fois > taux sanguins

De ziegler NY ac Sc 1997

Quelle progestérone en cycle substitué?

Comparaison études rétrospectives

IM > vaginale Haddad JARG 2007 (100 mg vs 600 mg)
Kasor FS 2012 (25-50 mg vs 90 mg x1)

IM = vaginale Shapiro HR 2014 (50 mg vs 90 mg x2)

Comparaison études prospectives

Zarei AGO 2017 (vag 800mg vs orale 20 mg)

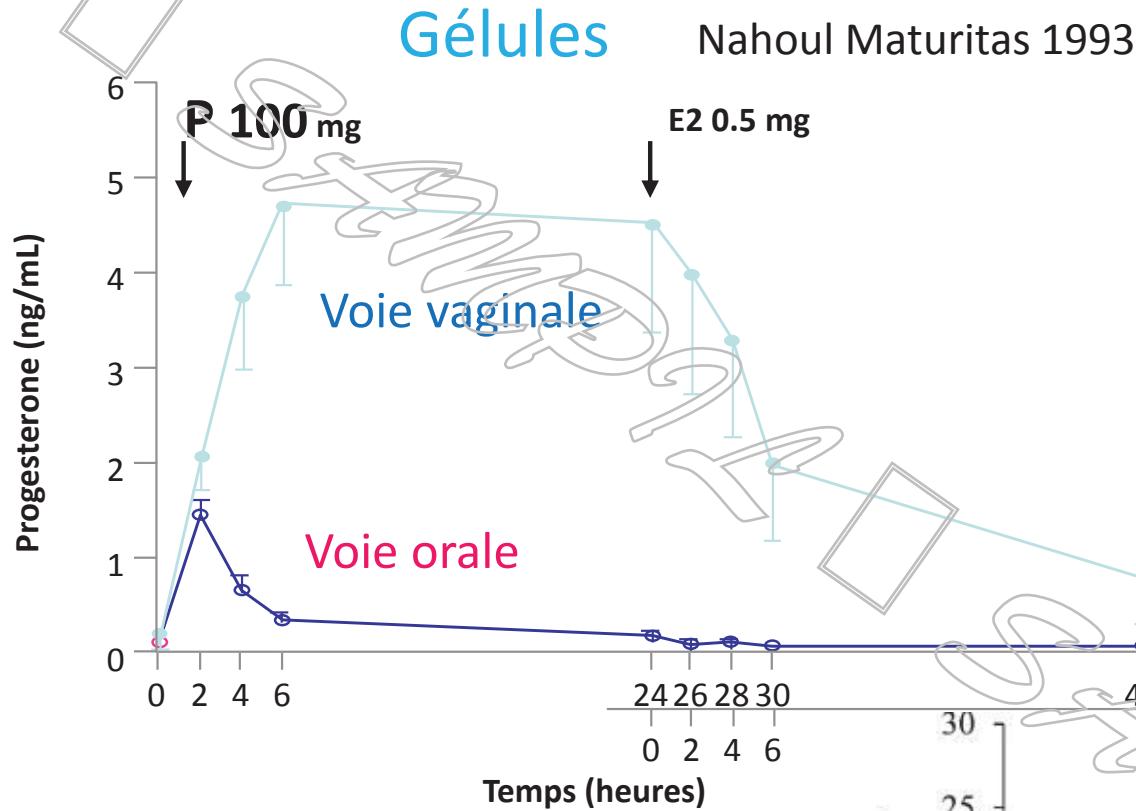
	Vaginal progesterone (n = 100)	Dydrogesterone (n = 100)	Dydrogesterone + GnRH- α (n = 100)	Dydrogesterone + hCG (n = 100)	p value
Clinical pregnancy rate (%)	20 (20.0 %)	9 (9.0 %)	25 (25.0 %)	17 (17.0 %)	0.03*
Ongoing pregnancy rate (%)	18 (18.0 %)	9 (9.0 %)	3 (3.0 %)	17 (17.0 %)	0.07*
Miscarriage rate (%)	4 (18.1 %)	5 (35.7 %)	4 (14.8 %)	4 (19.1 %)	0.98*

Devine FS 2018 (analyse intermédiaire → stop bras C)
IM 50 mg
Vag 400 mg x j
+/- Vag 400 mg/j
endometrin

Outcome	A	B	C*	Overall χ^2
No. of transfers	218	217	210	
Positive hCG	141 (65)	143 (66)	126 (60)	P = .41
Biochemical pregnancy losses	18 (13)	28 (20)	42 (33)	P = .0002
Clinical pregnancy	123 (56)	115 (53)	84 (40)	P = .002
Clinical pregnancy losses	13 (11)	13 (11)	19 (23)	P = .038
Overall pregnancy losses	31 (22)	41 (29)	61 (48)	P < .0001
Ongoing pregnancy	110 (50)	102 (47)	65 (31)	P < .0001

Mesure des taux de P sous P vaginale

- Absorption rapide avec état d'équilibre en quelques heures



Pic en 7 h
CC max : 11 à 15 ng/ml
Administration répétée
CC moy: 9 ng/ml

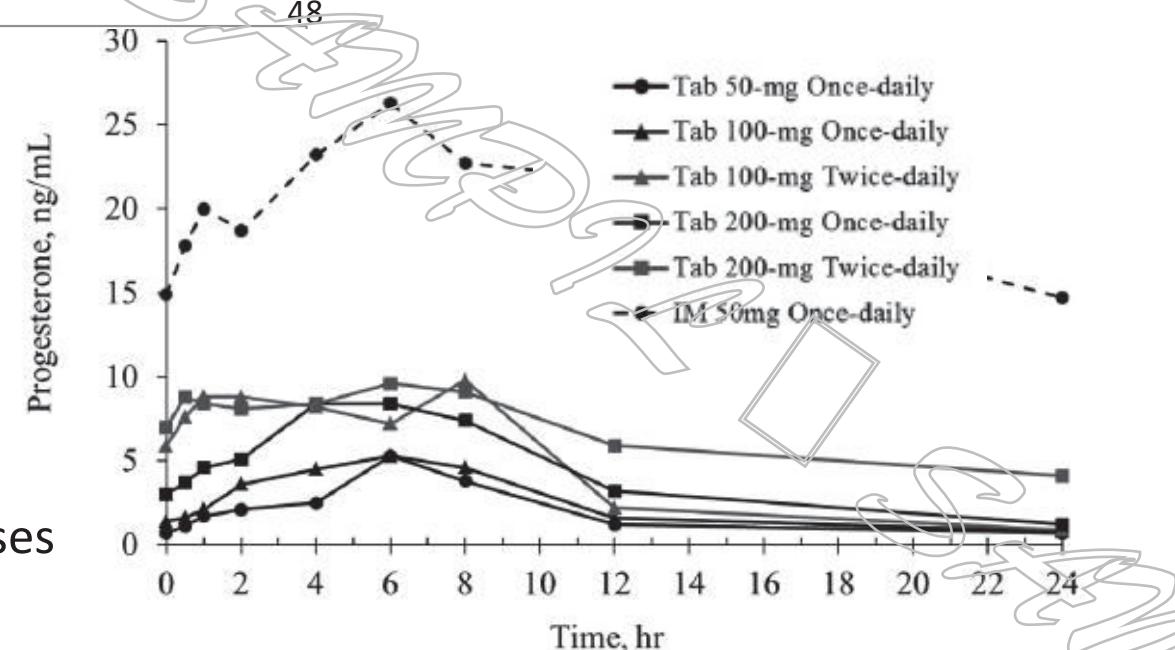
- Absorption vaginale limitée

Paulson JCEM 2014

Endometrin

10 ème jour d'administration

Augmentation des taux sanguins et utérins
non proportionnelle à l'augmentation de doses



Importance du taux de P en cycle substitué avec P vaginale

Ref	Pop. n	E2	Dose P (mg/j)	Timing dosage P	J transfert	Effet sur issue	% sous seuil/ ROC
Yovich 2015 Retrosp.	TEC 529	Vag.	Pessaire 1 200	J2 ou 3 post transfert emb	Eset J5	LBR optimal pour $15 < P < 30$ ng/ml	?
Basnayake 2017 Retrosp.	TEC 1580	Oral	Variable Gel ou pessaire	J16 (test β hCG)	J3 ou J5	LBR 3.15 plus faible pour $P < 15$ ng/ml	85 %
Labarta 2017 Prospect.	RDO 211	Oral Patch	Capsule 800	Jour transfert	J5	OPR diminué pour $P < 9.2$ ng/ml (Q<) OR 0.62 (0.41-0.94)	25 % 11 ng/ml
Alsbjerg 2018 Retrosp.	TEC 244	Oral	Gel 90 x 3	J9 à 11 (test β hCG)	J5	OPR diminué pour $P < 11$ ng/ml OR 0.54 (0.32-0.91)	51 % 11 ng/ml
Gaggiotti 2018 Retrosp.	TEC 244	Oral	Capsule 600	J4 1 j avant T Annul si $P < 5$	J5 Euploïdes	LBR diminué pour $P < 10.64$ ng/ml OR 0.57 (0.34-0.97)	50 %
Cedrin 2019 Retrosp.	TEC 227	Vag Patch	Capsule 600	Jour transfert	J2,J3,J5	LBR moitié moindre pour $P < 10$ ng/ml	37 % 10.7 12.3 ng/ml

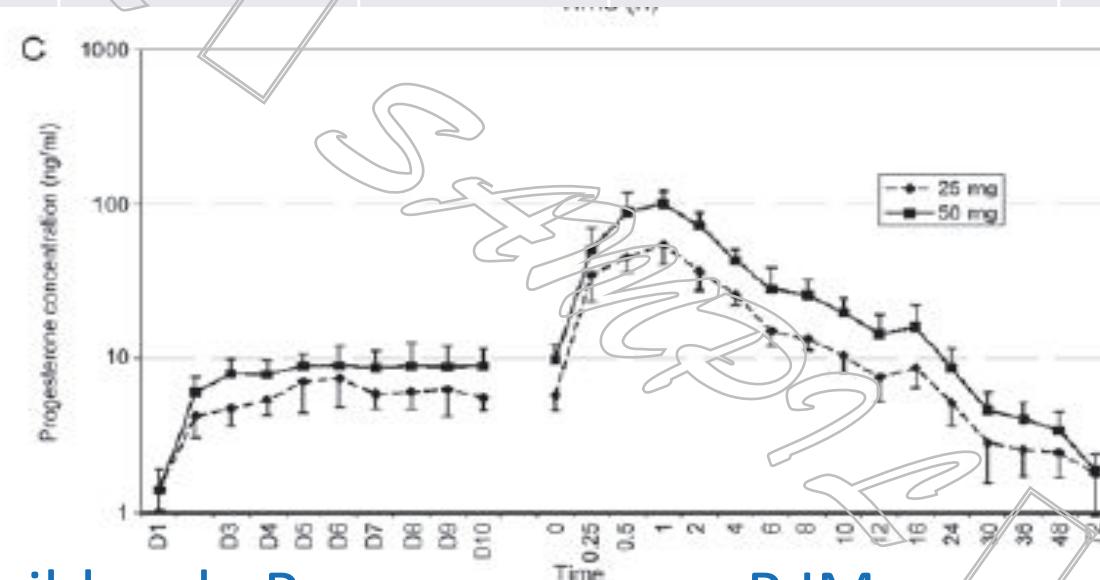
TEC, transfert embryon congelé; RDO, receveuse don d'ovocytes; LBR, live birth rate; OPR, ongoing pregnancy rate.

Importance du taux de P en cycle substitué avec P IM

Ref	Pop. n	E2	Dose P (mg/j)	Timing dosage P	Jour transfert	Effet sur l'issue	% sous seuil/ROC
Brady 2014 Retrosp.	RDO 229	Vag. Patch	175 or 200	J transfert	J3	LBR diminué pour P < 20 ng/ml	32 %
Kofinas 2015 Retrosp.	TEC PGS 213	Oral	50 or 75	J transfert P>10 ng/ml requis	eSET J5 euploïde	LBR diminué pour P > 30 ng/ml (+ G bio et FCS)	? Oui

Forme aqueuse SC

Sator GE 2013



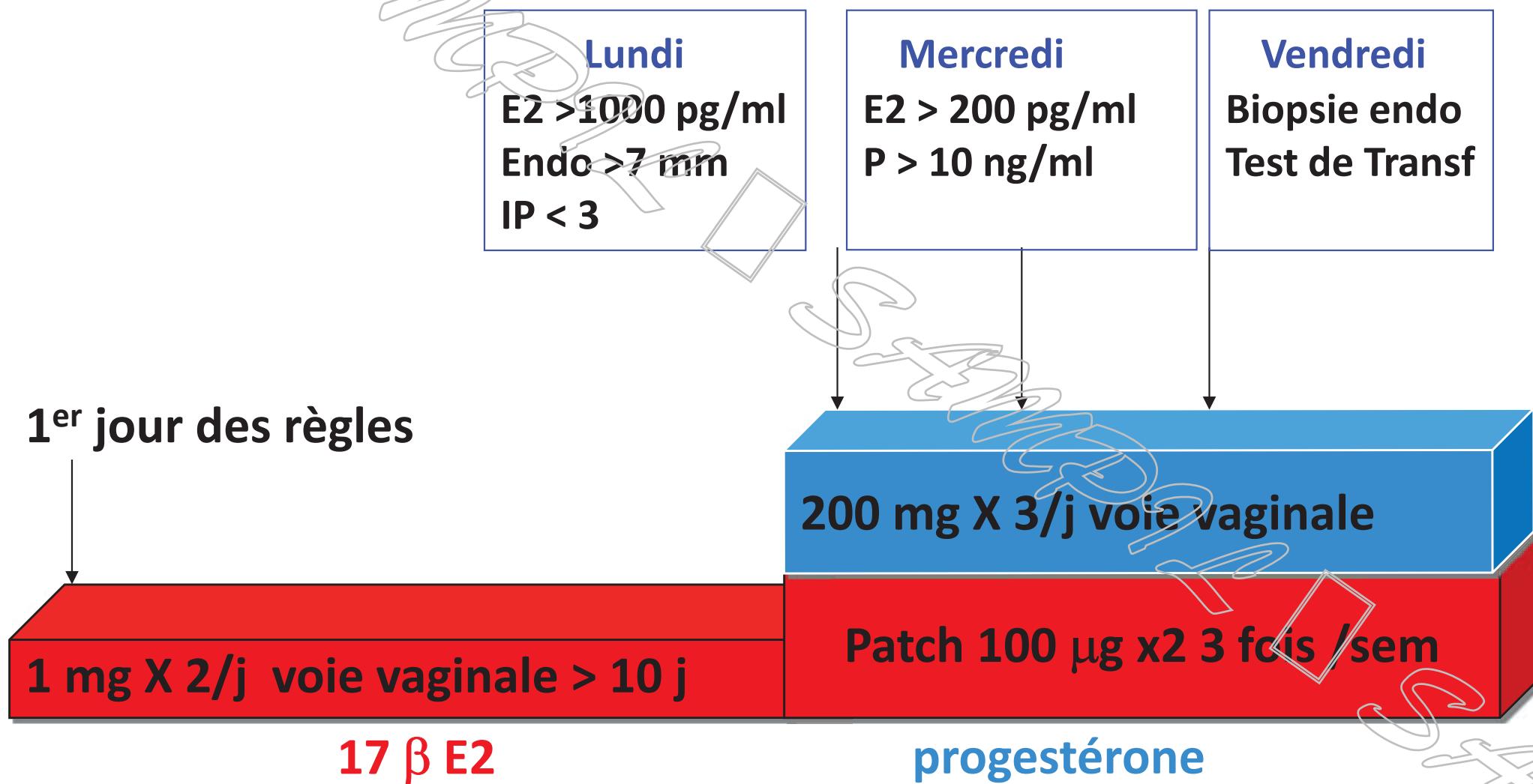
Taux faibles de P non rares avec P IM

Seuil plus élevé 20 ng/ml? (Absence premier passage utérin)

Un plafond avec augmentation des FCS?

Modèle du cycle témoin en don d'ovocytes

Toutes receveuses avec ou sans fonction ovarienne

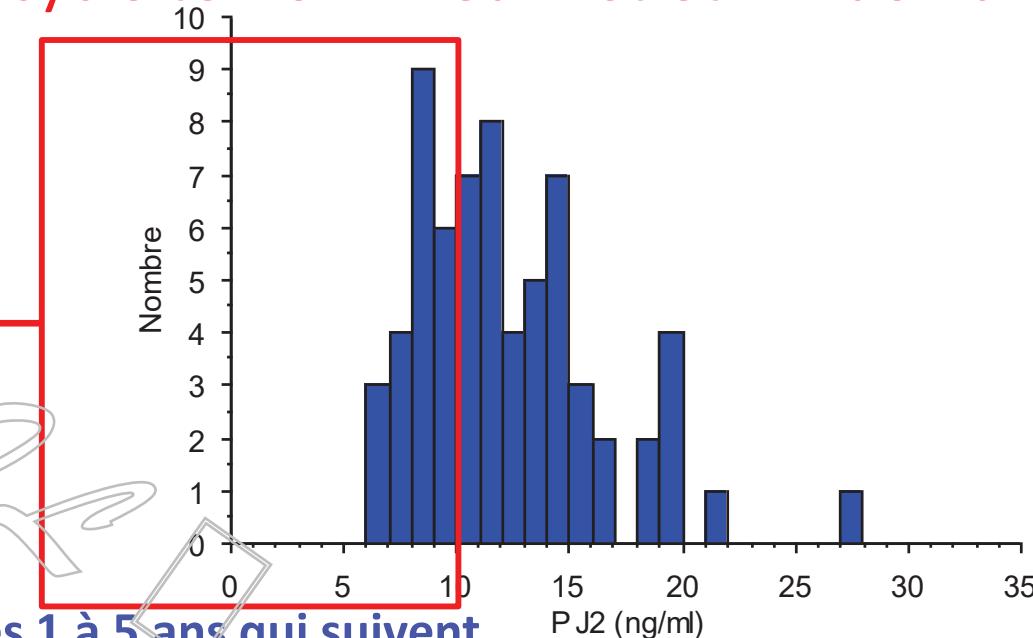


Résultats des DO en fonction du taux de P cycle témoin

2011–2016: 66 receveuses cycle témoin Médifirst et > 1 don avec T

- Cycle témoin

1/3 a une P < 10 ng/ml
au 2^{ème} jour introduction P



- Résultats du ou des DO dans les 1 à 5 ans qui suivent

Données non publiées	P < 10 ng/ml n = 22	P > 10 ng/ml n = 44	p
	Au premier transfert		
Taux de grossesse/ transfert	23% (5)	48% (21)	0.05
Taux de naissance vivante/ transfert	9% (2)	36% (16)	0.04
Au total sur la prise en charge			
Taux de naissance vivante/ Patiente	27% (6)	52% (23)	0.05
Taux de naissance vivante/ Transfert	14,3% (42 T)	28% (82T)	0.08

+ 2 2^{ème} enfant sur TEC

Stratégie d'ajustement des doses de P avant T

Des taux de P adéquats au moment de l'implantation sont nécessaires à l'établissement et au maintien de la grossesse

- De 3/2017 à 10/2018, Mesure du taux de P avant T et si nécessaire report du transfert pour obtenir $P > 10 \text{ ng/ml}$

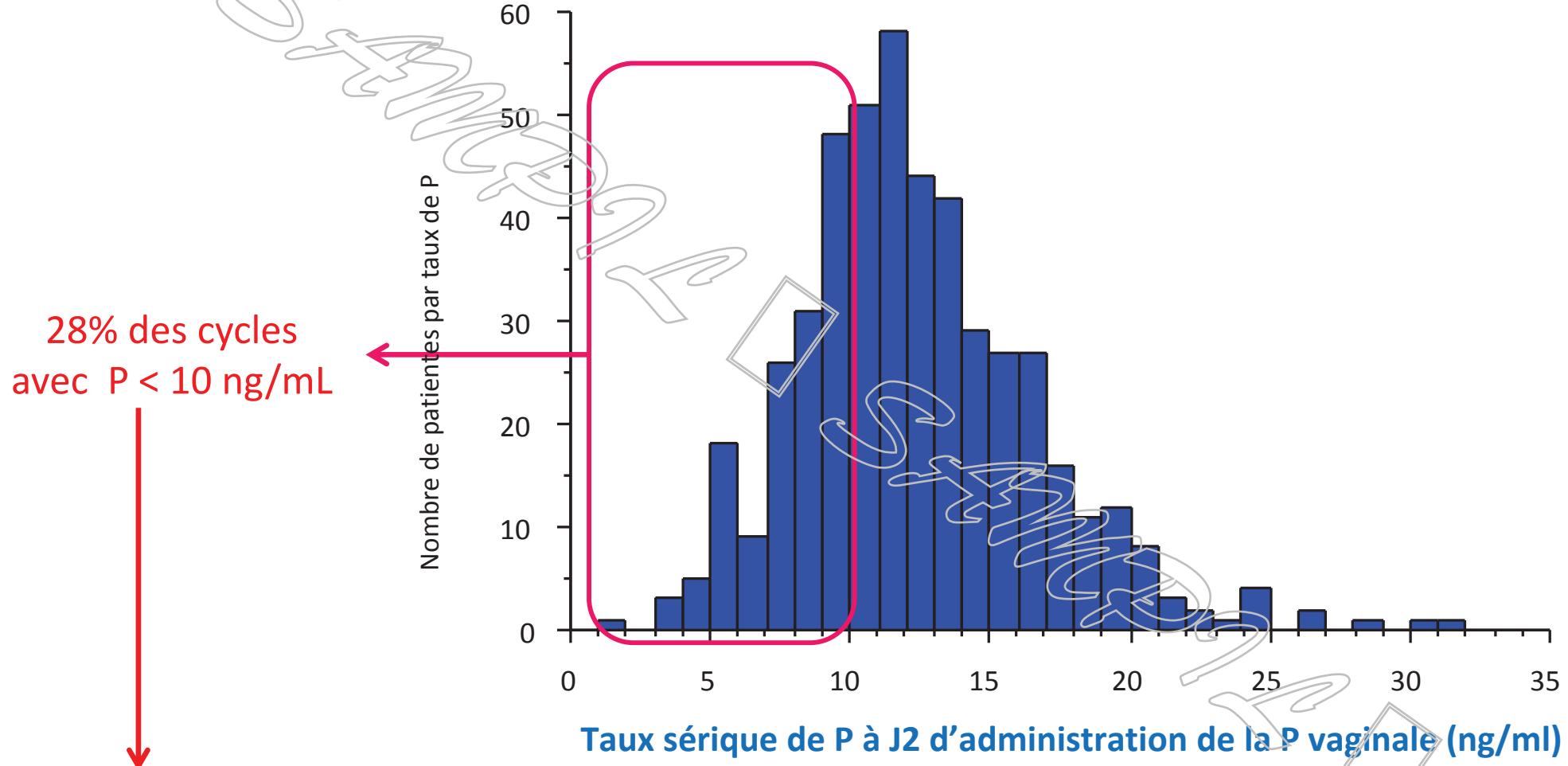
- Début administration P vaginale le soir de J0 à la dose de 200 mg x3 /j
- Mesure du taux de P le matin de J2
- Si $P > 10 \text{ ng/ml}$: maintien de la même dose de P dose (600 mg/j) et transfert des embryons en phase avec le stade embryonnaire
- Si $P < 10 \text{ ng/ml}$: augmentation de la dose de P vaginale à 400 mg x3 /jour contre-indication des rapports sexuels nouvelle mesure du taux de P le lendemain
 - Si $P > 10 \text{ ng/ml}$: maintien de la même dose de P (1200 mg/j) et transfert reporté d'un jour selon le stade embryonnaire
 - Si $P < 10 \text{ ng/ml}$, nouvelle mesure du taux de P le lendemain
 - Si $P > 10 \text{ ng/ml}$: maintien de la même dose de P (1200 mg/j) et transfert reporté de 2 jours selon le stade embryonnaire
 - Si $P < 10 \text{ ng/ml}$, annulation du cycle

Résultats

Taux moyen de P à J2 d'administration de la P = 12.38 ± 4.29 ng/ml

481 cycles TEC substitués
(Données non publiées)

centiles	10	25	50	75	90
P ng/ml	7.6	9.5	11.8	14.8	17.8



39 cycles annulés pour incapacité à obtenir $P > 10$ ng/ml ($n=36$) ou l'obtenir à temps ($n=3$) malgré l'augmentation des doses à 1200 mg/j (29 % des cycles avec $P < 10$ ng/ml; 8 % du total)

442 cycles de TEC substitués avec $P > 10$ ng/ml avant T

Données non publiées	Transfert en phase n=346	Transfert décalé d'1 jour n= 80	Transfert décalé de 2 jours n=16	p
Age (ans)	34.6 ± 4.7	34.1 ± 5.0	34.0 ± 6.5	NS
BMI (kg/m ²)	25 ± 4.6	24.9 ± 5	25.7 ± 5.8	NS
Avant début P				
E2 (pg/ml)	1191 ± 807	943 ± 704	919 ± 784	0.02
LH (UI/l)	5.5 ± 5.4	4.8 ± 5.4	5.5 ± 5.3	NS
P (ng/ml)	0.2 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0.2 ± 0.1	NS
Endomètre (mm)	9.6 ± 2.1	9.9 ± 2.7	9.0 ± 1.9	NS
Après début P				
P J2 (ng/ml)	14.2 ± 3.6	8.2 ± 1.7	7.6 ± 1.6	<0.001
P J3 (ng/ml)	NA	12.5 ± 2.8	8.5 ± 1.8	<0.001
P J4 (ng/ml)	NA	NA	12.0 ± 1.9	
Dernière P < T (ng/ml)	14.2 ± 3.6	12.5 ± 2.8	12.0 ± 1.9	<0.001
Transfert				
Nombre d'embryons	1.5 ± 0.6	1.5 ± 0.6	1.25 ± 0.4	NS
J2 (%)	7.5	8.7	0	
J3 (%)	44.2	32.5	56.2	NS
J5 (%)	48.3	58.8	43.8	
Issue				
β hCG > 100 UI/L (%)	38.7	47.5	12.5	0.02
AC+ 8 SA en US (%)	29.7	31.2	6.2	0.06
G évolutive à 12 SA (%)	29.5	28.7	6.2	0.06

Stratégie d'ajustement des doses de P avant T

- Décalage du T de 24 heures semble efficace pour $P < 10 \text{ ng/ml}$
80 patientes T décalé d'1 jour (2017-2018) vs 85 patientes (2016-2017)
Taux de grossesse évolutive 28.7% vs 17% $p=0.02$
mais 2 dosages pour 28 % des patientes
et annulation après 3 dosages pour 8 % des patientes
- 11/2018 à 03/2019, Mesure du taux de P avant T et si nécessaire ajout d'une autre voie d'administration de la P

- Début administration P vaginale le soir de J0 à la dose de 400 mg x2 /j
- Mesure du taux de P le matin de J1
- Si $P > 11 \text{ ng/ml}$: maintien de la même dose de P dose (800 mg/j) et transfert des embryons en phase avec le stade embryonnaire
- Si $P < 11 \text{ ng/ml}$: maintien de la même dose de P dose (800 mg/j)
ajout de P orale dydrogestérone 10 mg X 3 / jour
décalage du transfert de 24 heures

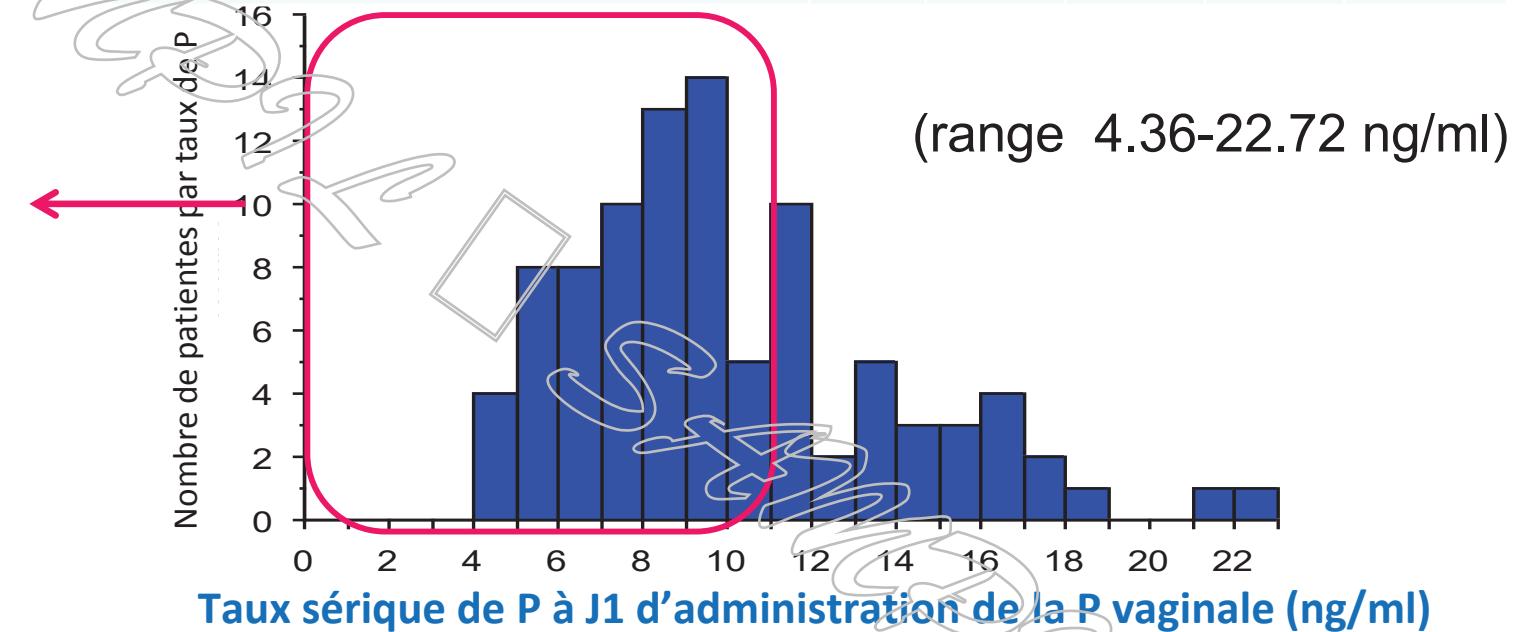
Résultats

94 cycles TEC substitués
(Données non publiées)

Taux moyen de P à J1 d'administration de la P = 10.04 ± 3.84 ng/ml
Plus faible que taux observé à J2 = 12.38 ± 4.29 ng/ml

centiles	10	25	50	75	90
P J1 ng/ml 11/2018-03/2019	5.7	7.3	9.4	11.8	15.8
P J2 ng/ml 03/2017-11/2018	7.6	9.5	11.8	14.8	17.8

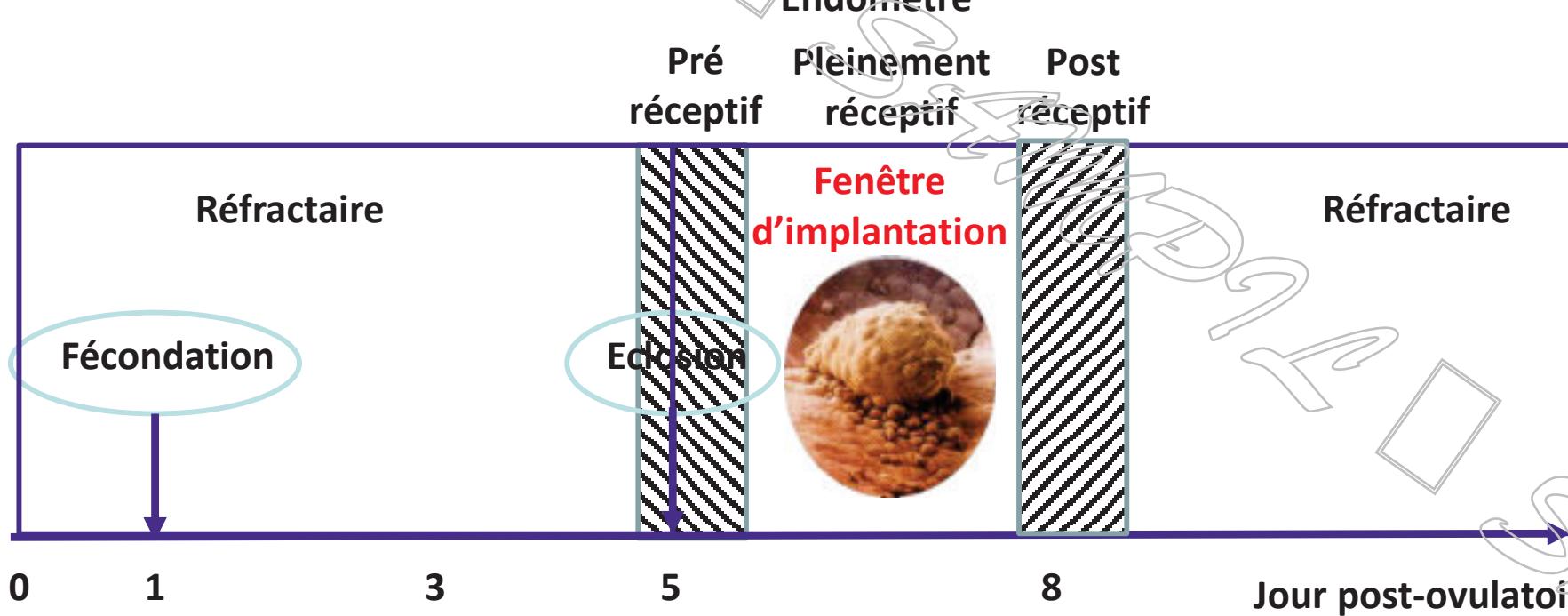
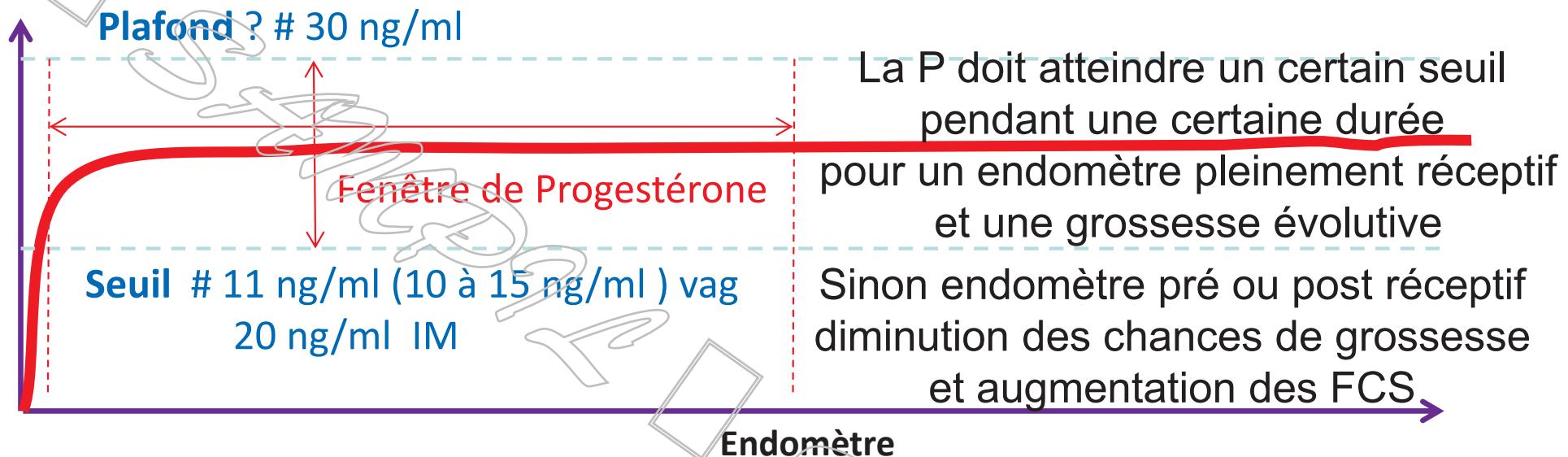
2/3 des cycles (n=62)
avec P < 11 ng/mL
Ajout dydrogestérone
et T décalé 24 heures



	T décalé + Dydrogestérone	T en phase	p
Age	34 ± 5	34 ± 5	NS
Nb embryons transférés	1.5 ± 0.6	1.6 ± 0.6	NS
Taux de grossesse hCG + AC + à l'écho	35 % (22/62) 29 % (18/62)	34 % (11/32) 25 % (8/32)	NS NS

Stratégie d'ajustement des doses de P avant T

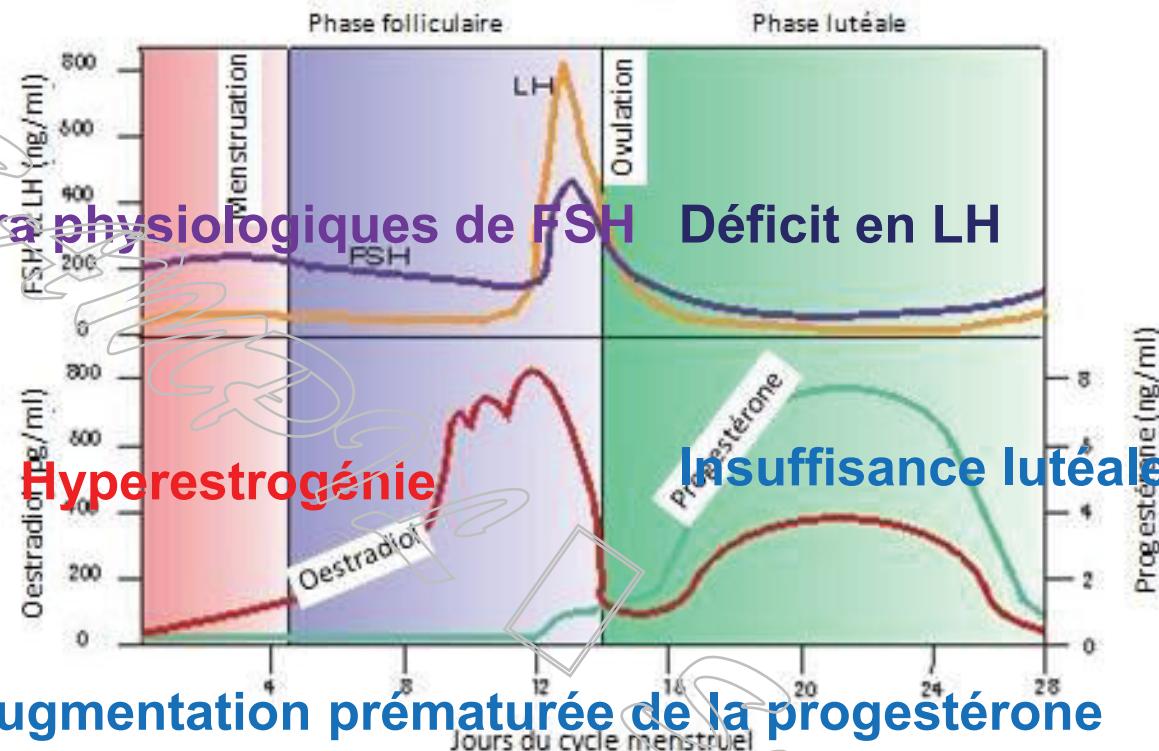
Hypothèse de fenêtre de progestérone



L'insuffisance lutéale post FIV

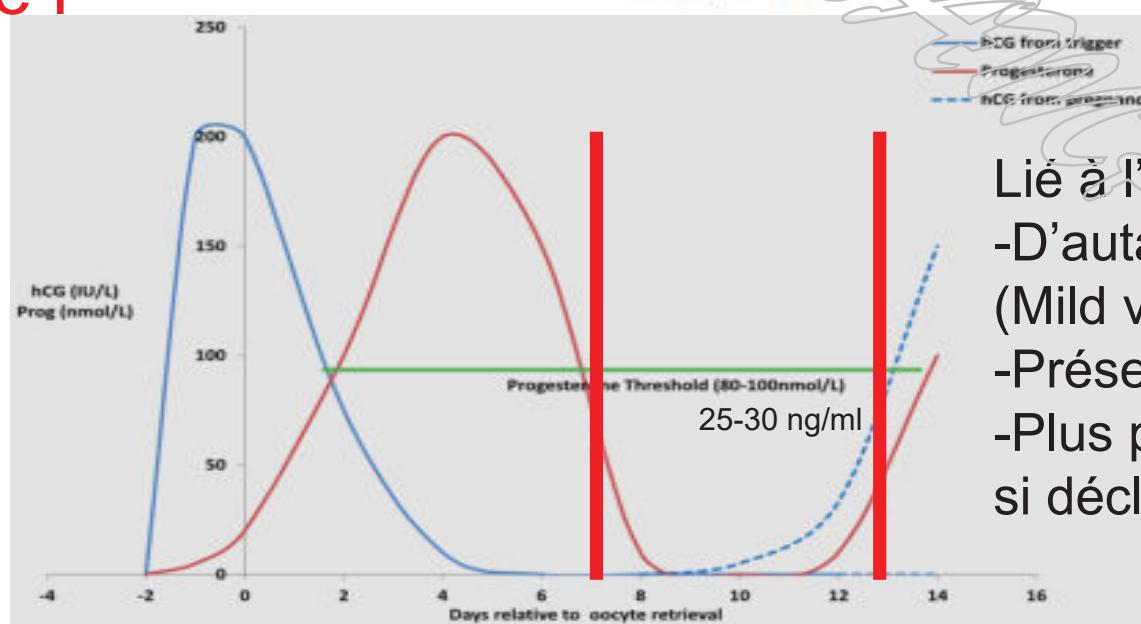
Causes

Doses supra physiologiques de FSH Déficit en LH



Le gap de P

Augmentation prématuée de la progestérone



Lié à l'insuffisance d'activité LH
-D'autant plus marqué que E2 élevé (Mild vs stim forte)
-Présent protocole Ag et antagonis
-Plus précoce et plus profond si déclenchement GnRHa vs hCG

Peut on mettre en évidence le gap de P ?



Daytime Variation in Serum Progesterone During the Mid-Luteal Phase in Women Undergoing *In Vitro* Fertilization Treatment

Lise Haaber Thomsen^{1,2*}, Ulrik Schioler Kesmodel^{3,4}, Claus Yding Andersen⁵
and Dorte Humsa-Han^{1,2}

7 jours post ponction
Dosage toutes les heures pdt 12 h
Dosage tous les ¼ d'heures / 2 heures

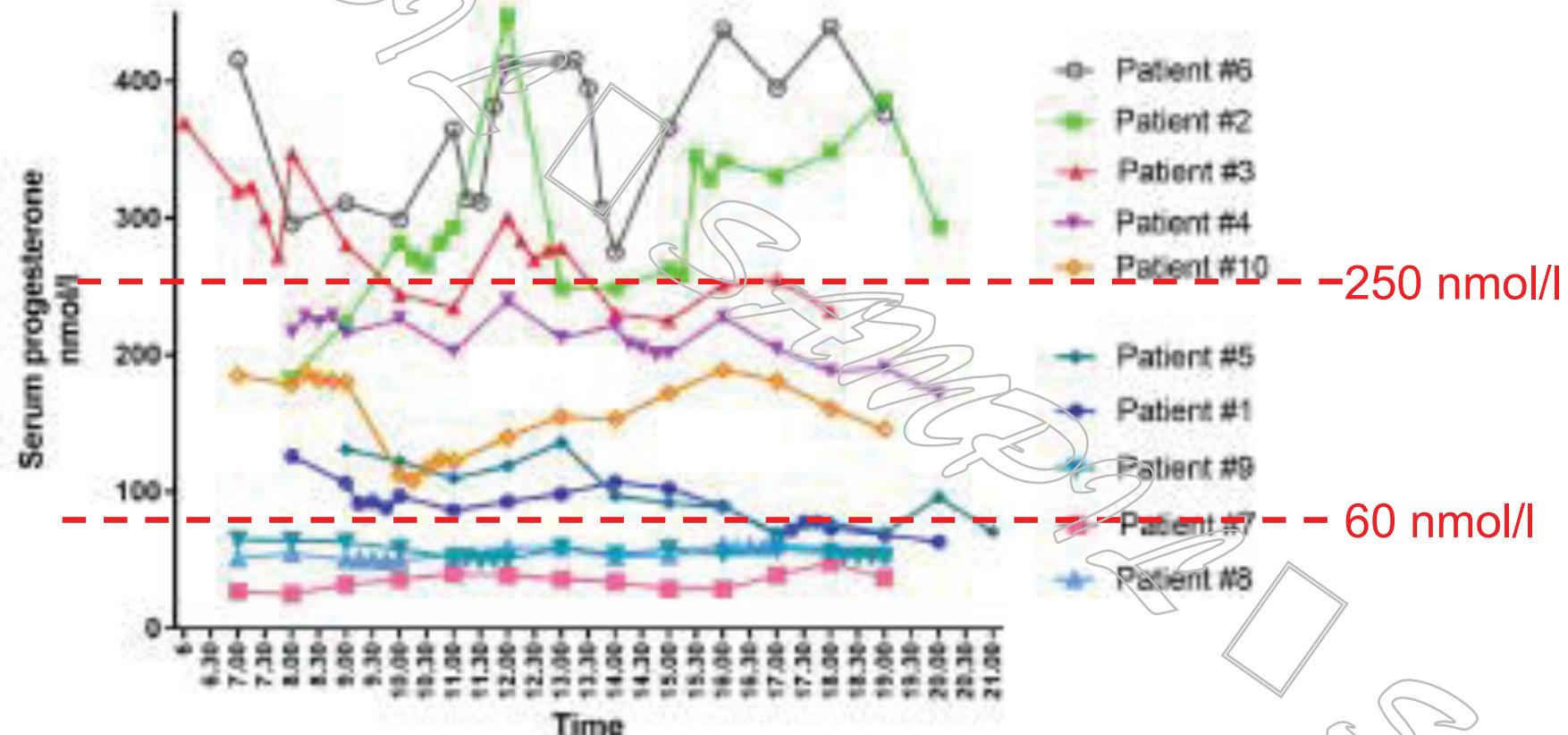


FIGURE 1 | Individual mid-luteal serum profiles of progesterone over a 12-h interval in 10 patients undergoing controlled ovarian stimulation for *in vitro* fertilization treatment.

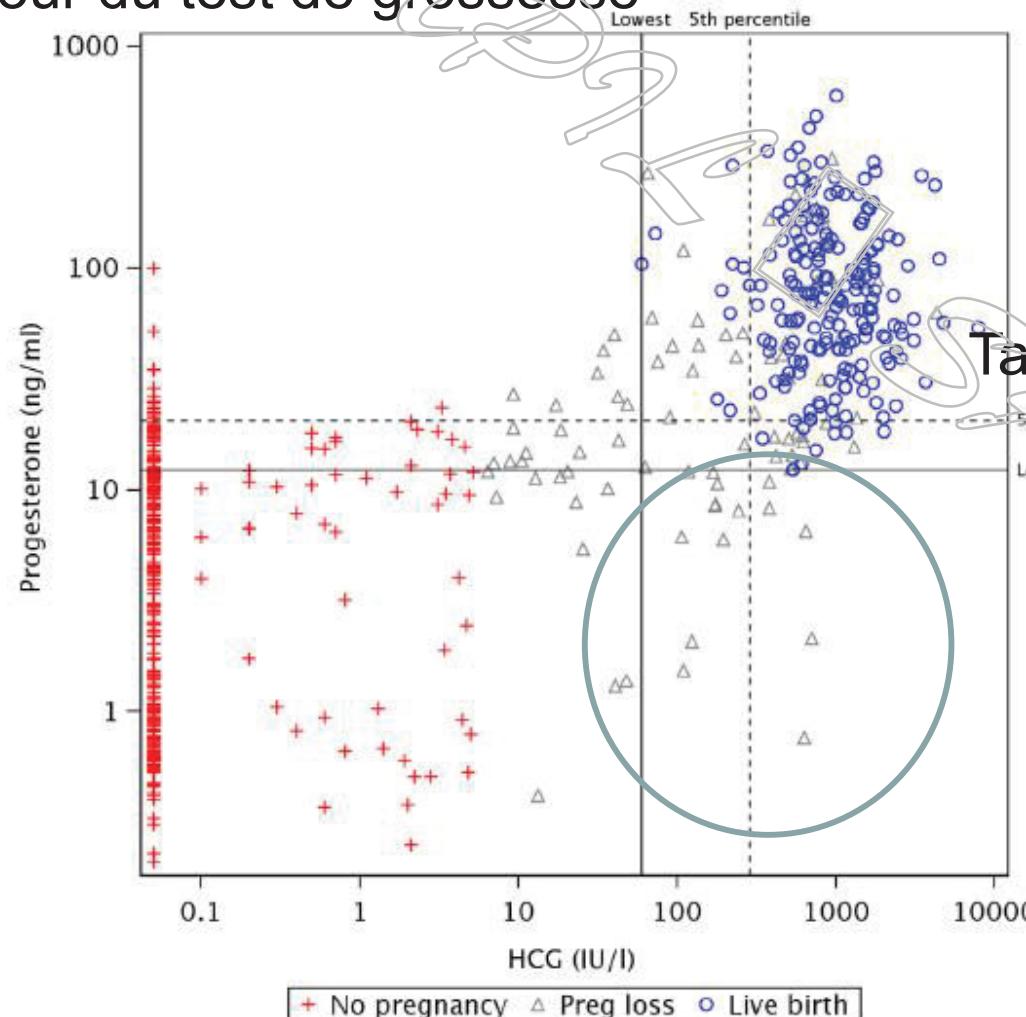
Combien de patientes concernées?

FIV après déclenchement / hCG

600 ISCI Prot antag (MEGASET), Transfert blasto, P vag 600 mg/jour

Dosage PJ blasto non corrélé aux chances de grossesses, ni FCS

Le jour du test de grossesse



Taux moyen 100 ng/ml
IQR 70-150 ng/ml

Taux P le plus faible avec naissance
12.3 ng/ml

Patientes avec
taux β HCG élevés et P bas

FCS

10 % de la cohorte

Petersen RBM 2018

Take Home messages: FCS liées au traitement

1. Rôle critique de la P dans l'établissement et le maintien de la grossesse

Transformation déciduale de l'endomètre doit être complète au moment de l'implantation

Si endomètre non pleinement réceptif, implantation possible mais taux diminué et risque accru FCS ultérieure

2. Quelque soit la voie d'administration de la progestérone, un pourcentage non négligeable de patientes présentent des taux insuffisants de P

Caractéristique semble liée à la patiente mais possibilité mauvaise observance, mauvaise administration, effet intercurrent (RS, infection, allergie)

Meilleure voie d'administration à déterminer par dosage de P ?

Association de plusieurs voies d'administration?

3. Taux P sous traitement lié aux chances de grossesse et risques de FCS

Dosage P à J2 voire J1 après introduction

Seuil à retenir dépendant de la voie d'administration de la P

plus élevés avec voie IM ou orale vs V vaginale (1^{er} passage utérin)

Taux > 11-12 ng/ml voie vaginale et > 20 ng/ml voie parentérale
non mesurable avec didrogéstérone

A obtenir avant le transfert qui peut être décalé de 24 heures

A poursuivre jusqu'au relai placentaire (aug E2 et P) ou jusqu'à 12 SA

Ou rescue du corps jaune gravidique par hCG embryonnaire si corps jaune