

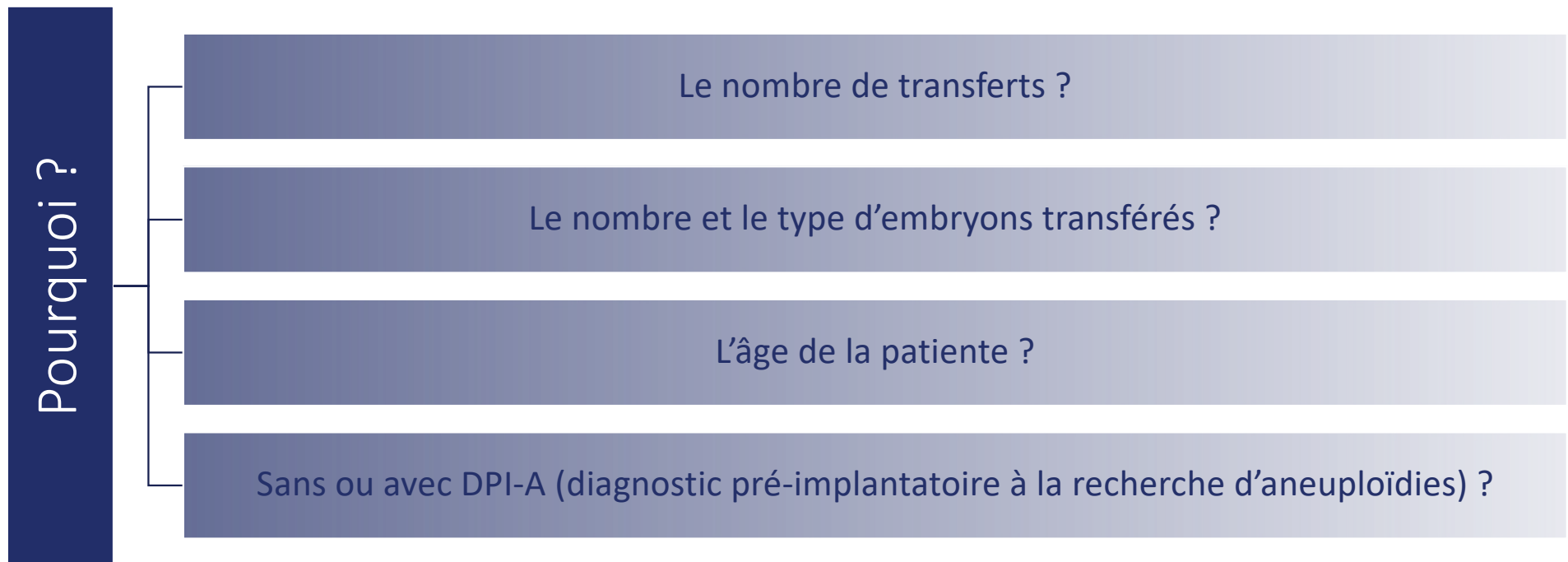


Echecs d'implantation répétés (RIF) ESHRE ou Lugano ? Bilan, CAT, point de vue d'un Gaulois

**Bouet PE, Delbos L, Dreux C,
Descamps P, Legendre G**



Une définition du RIF, c'est compliqué...



Une définition du RIF

Pour quoi ?

Pour uniformiser nos pratiques et les travaux scientifiques. Vaste utopie.

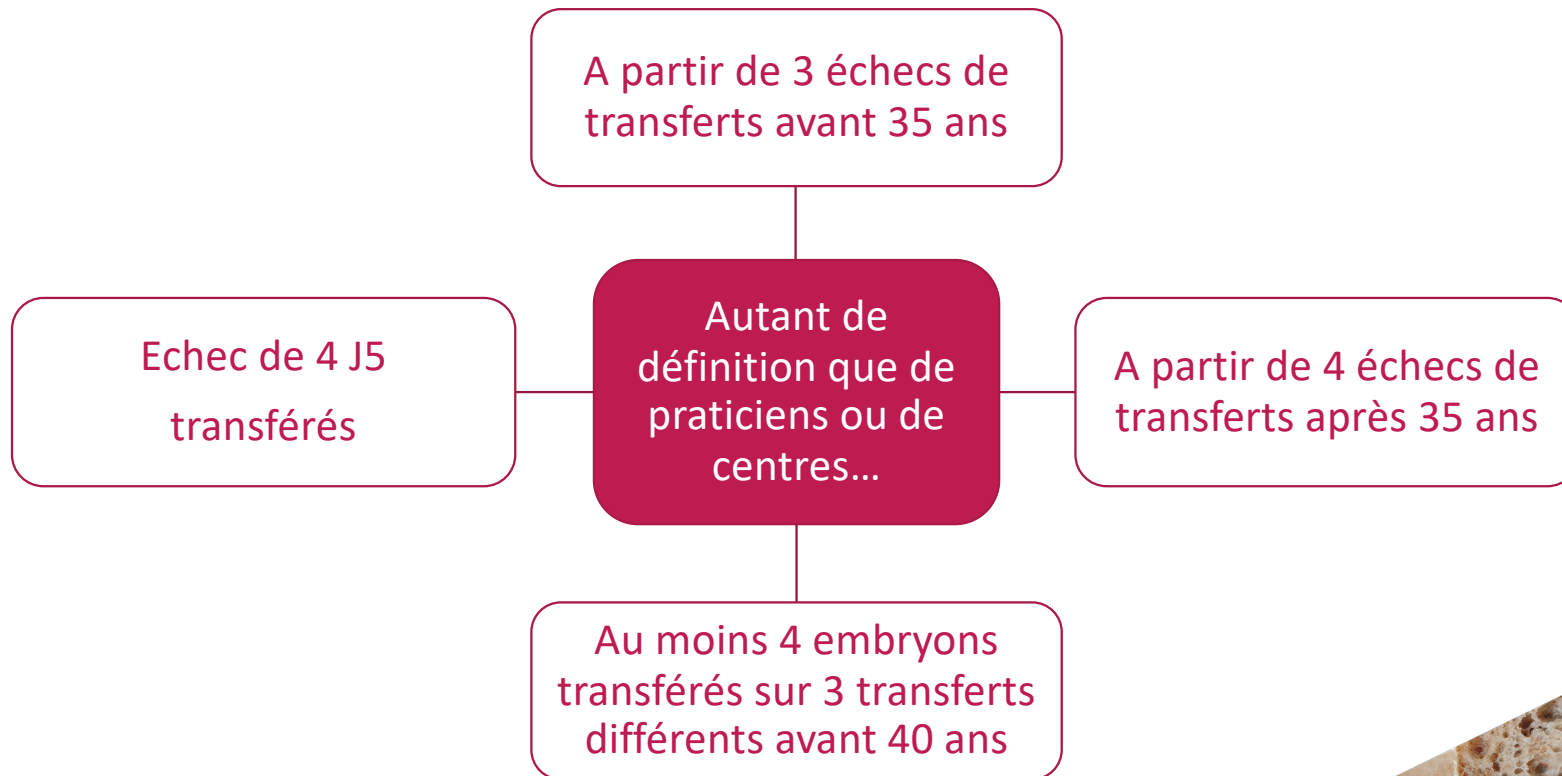
Problème : on ne fait pas tous la même chose et
on n'a pas tous le même système de santé.

Mais au minimum utilisons la même définition au sein d'une même équipe.

Donc c'est le bordel et cela continuera ! D'autant plus que quels examens
complémentaires faire ? Et quels traitements ? Ceci étant dit...



Définition : les versions traditions !



Mais en 10 ans, les choses ont évolué et la définition des RIF avec

On fait de plus en plus de **Jour 5**.

Les autres font de plus en plus de **DPI-A** et donc le prennent en considération dans leur définition.

En France, on doit adapter notre définition car chez nous la principale cause de RIF... c'est de transférer des **embryons aneuploïdes**.



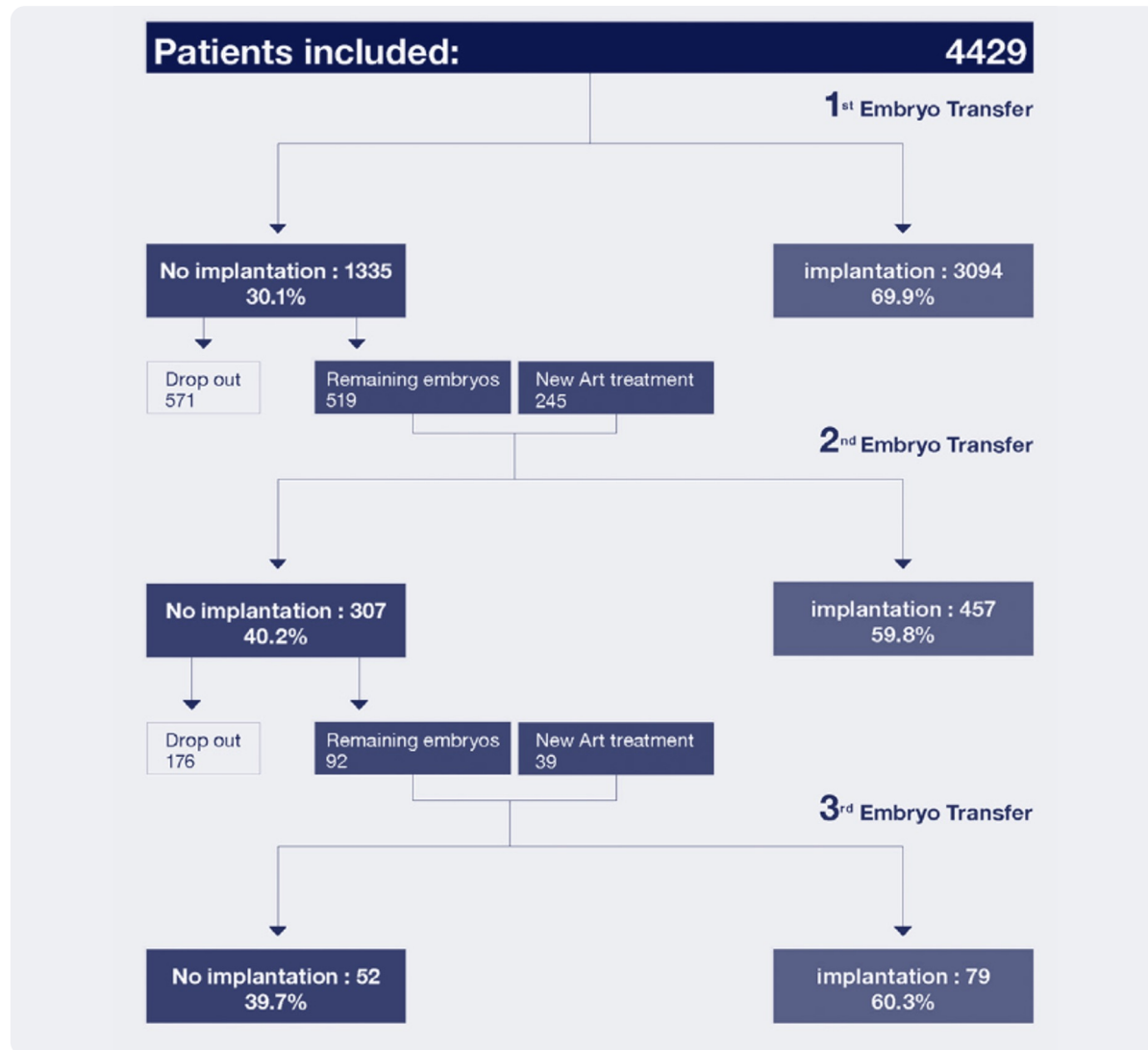
L'étude de référence

Rate of true recurrent implantation failure is low: results of three successive frozen euploid single embryo transfers

Paul Pirtea, M.D.,^{a,b} Dominique De Ziegler, M.D.,^b Xin Tao, Ph.D.,^c Li Sun, Ph.D.,^c Yiping Zhan, Ph.D.,^c Jean Marc Ayoubi, M.D.,^b Emre Seli, M.D.,^{a,d} Jason M. Franasiak, M.D., H.C.L.D.,^a and Richard T. Scott Jr., M.D., H.C.L.D.^a

- Cohorte rétrospective, clinique du New Jersey, 2012-2018.
- 4429 femmes avec **utérus normal** pouvant avoir eu jusqu'à 3 cycles de TEC en cycle substitué.
- En systématique, SET de J5 après DPI-A fait au jour 5 (NGS). Exclusion des mosaïques.

Pirtea P et al. *Fertility & Sterility*. 2021



Pirtea P et al. *Fertility & Sterility*. 2021



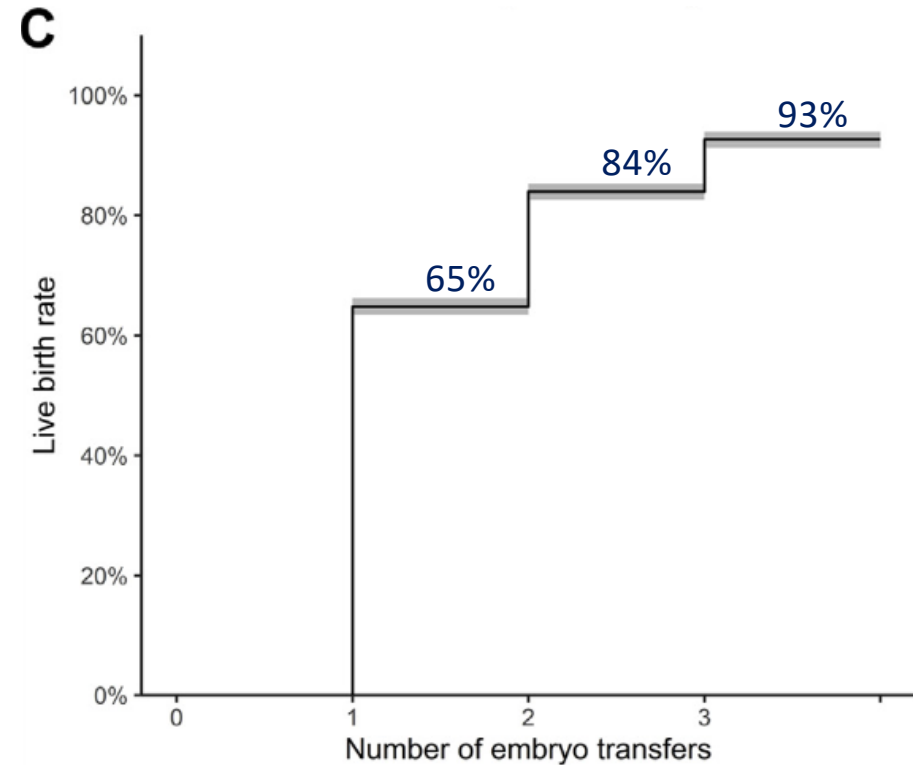
Patient demographics and treatment cycle characteristics.

Variable	Mean (SD)
Age at first TVOR (y)	35.39 (4.20)
BMI closest to first TVOR (kg/m ²)	25.47 (5.36)
Minimum antimüllerian hormone value (ng/mL)	3.01 (3.40)
Day 3 FSH value (mIU/mL)	8.70 (3.76)
MII rate from the first TVOR	12.51 (8.21)
ZPN rate from the first TVOR	10.50 (7.10)

↳ Plutôt des bonnes répondeuses

Conclusion des auteurs :

- Le « vrai RIF » d'origine utérine est **très rare** et concerne **moins de 10%** des couples (J5 avec DPI-A).
- Définition du RIF dans ce cas-là : **après échecs de 3 SET J5 euploïdes.**



Pirtea P et al. *Fertility & Sterility*. 2021

2^{ème} étude de référence, même année, même revue

ORIGINAL ARTICLES: ASSISTED REPRODUCTION

Check for updates

A new definition of recurrent implantation failure on the basis of anticipated blastocyst aneuploidy rates across female age

Baris Ata, M.D., M.Sc.,^a Erkan Kalafat, M.D., M.Sc.,^{a,b} and Edgardo Somigliana, M.D., Ph.D.^{c,d}

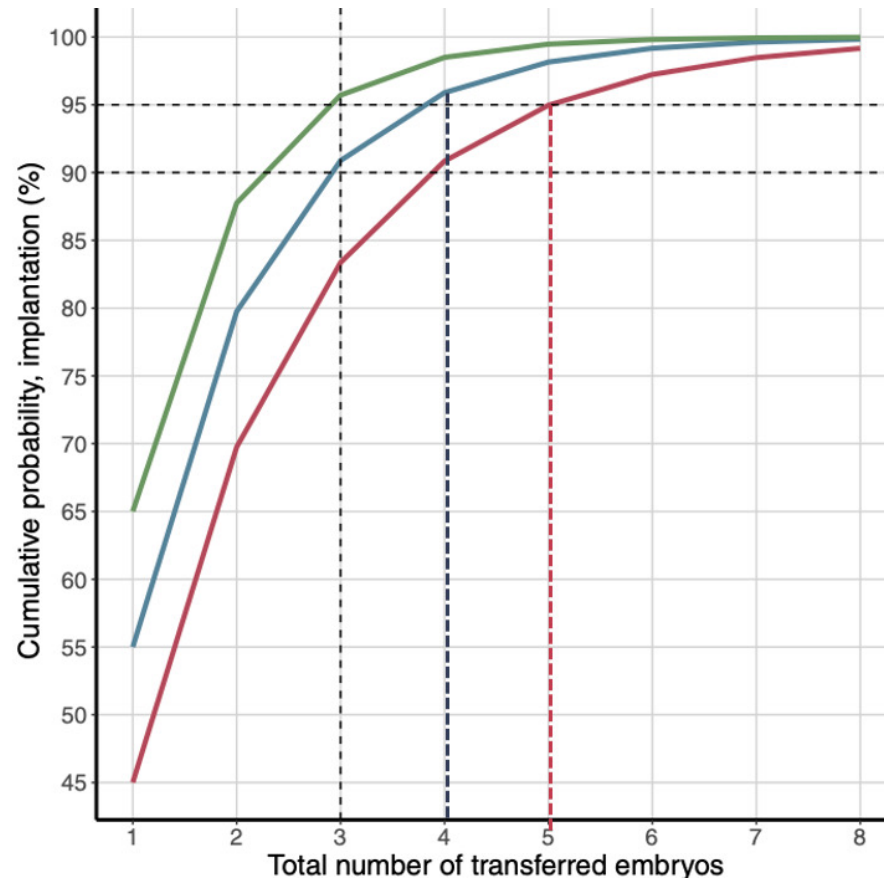
Ata B et al. *Fertility & Sterility*. 2021

- Etude utilisant des données publiées dans différentes études puis modélisation mathématique.
- **Hypothèse** : l'échec d'implantation est causé par un autre facteur que l'aneuploïdie.
- **La question** : quelle serait le nombre total d'embryons euploïdes à transférer pour atteindre un taux cumulé d'implantation de 95%.

Leurs résultats en cas de DPI-A

- Known Euploid ~ 45% Plutôt 38-40 ans
- Known Euploid ~ 55% Plutôt 35-37 ans
- Known Euploid ~ 65% Plutôt moins de 35 ans

- Effet de l'âge visible malgré le DPI-A
- On atteint 95% de taux d'implantation :
 - Après 3 J5 transférés à < 35 ans.
 - Après 4 J5 transférés entre 35 et 37 ans.
 - Après 5 J5 transférés entre 38 et 40 ans.



Comparaison de ces 2 études : elles sont d'accord !

L'étude franco-américaine¹ : à un âge moyen de 35 ans, on a 93% de taux de naissances vivantes cumulés après 3 SET J5 euploïdes.

L'étude turco-italienne² : avec une euploïdie de 65% (correspondant globalement à un âge de moins de 35 ans), il faut 3 SET J5 euploïdes pour arriver à 95% de taux d'implantation cumulé.

Donnée supplémentaire de Ata et al² : la définition du RIF ne peut être indépendante de l'âge même en cas d'euploïdie. Plus l'âge avance, plus il faudra de TE avant de parler de RIF qu'on ait fait ou non du DPI-A³.

¹Pirtea P et al. *Fertility Sterility*. 2021, ²Ata B et al. *Fertility Sterility*. 2021, ³Pirtea, P. et al. *Fertility and Sterility*. 2023

Par conséquent, nouvelles définitions

Conférence de consensus de Lugano en juillet 2022¹

Recommandations ESHRE 2023²

¹Pirtea, P. *et al. Fertility and Sterility*. 2023, ²Cimadomo, D. *et al. Hum Reprod Open*. 2023

Consensus Lugano

LUGANO 2022

Conférence de consensus réunissant notamment certains des auteurs de la publication de 2022¹.

Même conclusion que cette publication: le vrai RIF est rare et représente moins de 10% des couples infertiles quand on fait du J5 + DPI-A^{1,2}.

Définition du RIF : au moins 3 échecs de SET J5 euploïdes.
A adapter si pas de DPI-A et à ajuster à l'âge de la patiente^{2,3}.

¹Pirtea P et al. *Fertility & Sterility*. 2021, ²Pirtea P et al. *Fertility & Sterility*. 2023, ³Ata B. et al. *Fertility & Sterility*. 2021

Si pas de DPI-A

A PARTIR DES DONNÉES DE LA SART 2020

80% d'euploïdie à moins de 35 ans....

...Un peu optimiste 🤔 :

- Plutôt 60% d'euploïdies à moins de 35 ans
- Plutôt 50% à 35-37 ans...
- Idem pour les > 40 ans.

Estimation model for of the number of unscreened good-quality embryos needed to be equivalent to 3 successive euploid embryo transfers and achieve a 95% chance of sustained implantation on the basis of the observed aneuploidy rate (20).

Age (y)	Observed aneuploidy rate	No. of untested blastocysts to achieve a 95% chance of sustained implantation
<35	20%	4
35-37	30%	5
38-40	50%	7
41-42	70%	13
≥43	85%	27

Blastocyst euploidy rates with comprehensive chromosome analysis according to female partner's age.

Study	< 35 y	35-37 y	38-40 y	41-42 y	> 42 y
Ata et al. 2012 (4) ^a	60%-63%	51%-55%	36%-39%	21%-25%	13%-17%
Demko et al. 2016 (6) ^{b,c}	60%	55%	45%	35%	20%
Barash et al. 2017 (3) ^c	62%	57%	44%	30%	
Hong et al. 2019 (7) ^d	74%	65%	47%	29%	15%
Irani et al. (5) 2020	55%	45%	32%	18%	8%
	60%	50%	40%	25%	15%

Note: ^aPublished and unpublished data.

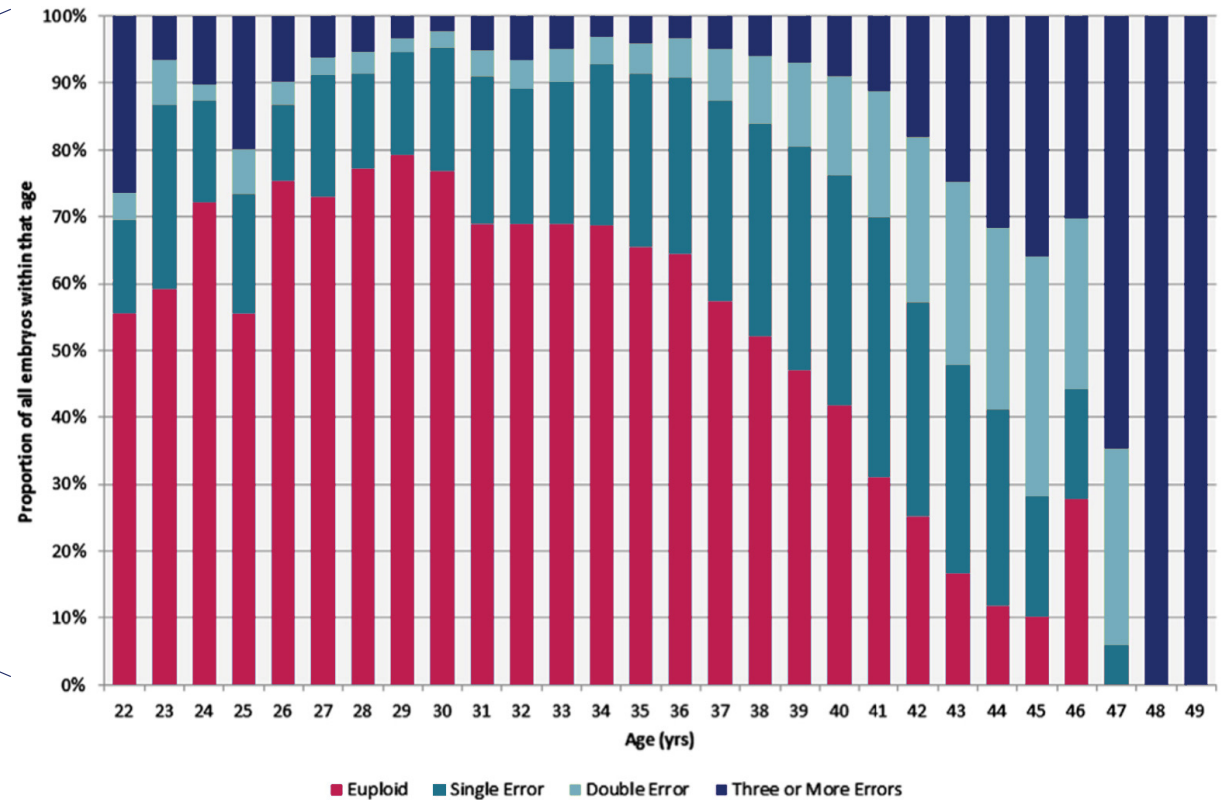
^b Figures for only day five embryos.

^c Based on approximations from the published figures and graphs in the original publications.

^d Only women who underwent ovarian stimulation are included in the table.

Si pas de DPI-A

En allant voir une publication américaine de référence (Franasiak et al.), on n'est pas à 80% mais entre 60 et 70%



Si pas de DPI-A, comme par chez nous !

Age	Observed aneuploidy rate	Number of untested blastocysts
< 35	20%	4
35-37	30%	5
38-40	50%	7
41-42	70%	13
43+	85%	27

➔ Voir 5 SET J5, pour parler de RIF

➔ Voir 6 SET J5, pour parler de RIF

➔ Voir 8 SET J5, pour parler de RIF

ESHRE 2023

Sympa... ils ne nous ont même pas invités ! On ne fait pas de DPI-A, on est puni. Ils auraient peut être dû nous y convier...

	Maternal age	Implantation rate / pregnancy rate ¹	Cumulative likelihood of implantation for each embryo transfer (embryos of unknown euploidy)						RIF THRESHOLD of >60%
			FIRST ET (n=1)	SECOND ET (n=2)	THIRD ET (n=3)	FOURTH ET (n=4)	FIFTH ET (n=5)	SIXTH ET (n=6)	
Embryos of unknown euploidy	<35	31,5	31,5	53,1	<u>67,9</u>	78,0	84,9	89,7	Intervene after 3 ETs
	35-39	25,9	25,9	45,1	59,3	<u>69,9</u>	77,7	83,4	Intervene after 4 ETs
	≥40	15	15,0	27,8	38,6	47,8	55,6	<u>62,3</u>	Intervene after 6 ETs
Euploid embryos	<35	68,4	<u>68,4</u>	90,0	96,8	99,0	99,7	99,9	Intervene after 2 ETs
	35-40	64,1	<u>64,1</u>	87,1	95,4	98,3	99,4	99,8	Intervene after 2 ETs
	>40	58,0	58,0	<u>82,4</u>	92,6	96,9	98,7	99,5	Intervene after 2 ETs

ESHRE RECOMMENDATIONS

- Nick Macklon – chair, UK
- Danilo Cimadomo – Italy
- M.J. de los Santos – Spain
- G. Griesinger – Germany
- G Lainas – Greece
- N. le Clef – Belgium
- D.J. McLernon - UK
- D. Monjean - Canada
- B. Toth – Austria
- N. Vermeulen – Belgium

Plus rapidement interventionnistes

Comparons les 2 en DPI-A

	LUGANO modifié*	ESHRE
< 35 ans	RIF \geq 3 échecs SET J5	RIF \geq 2 échecs SET J5
35-37 ans	RIF \geq 4 échecs SET J5	> 35 ans
38-40 ans	RIF \geq 5 échecs SET J5	RIF \geq 2 échecs SET J5

**Extrapolation de l'article de FS2023¹ pour les catégories 35-37 ans et 38-40 ans mais basé sur Ata et al, FS 2021² cité dans le consensus de Lugano.*

Pourquoi ces différences ?

(1) Cut-off de taux d'implantation à atteindre pour Lugano de 95% basé sur l'étude clinique de Fertil Steril 2021³ alors que pour ESHRE de 60% sans réel explication sauf que le leur semble plus proche de la pratique au quotidien. (2) L'ESHRE n'adapte pas son seuil à l'âge (si DPI-A) (3) Les classes d'âge sont différentes entre les 2 recommandations.

¹Pirtea P et al. *Fertility & Sterility*. 2023, ²Ata B. et al. *Fertility & Sterility*. 2021, ³Pirtea P et al. *Fertility & Sterility*. 2023

Comparons les 2 sans DPI-A

	LUGANO modifié*	ESHRE
< 35 ans	RIF \geq 4 échecs SET J5	RIF \geq 3 échecs SET J5
35-37 ans	RIF \geq 5 échecs SET J5	35-39 ans RIF \geq 4 échecs J5
38-40 ans	RIF \geq 7 échecs SET J5	\geq 40 ans RIF \geq 6 échecs J5

**Extrapolation de l'article de FS2023¹ pour les catégories 35-37 ans et 38-40 ans mais basé sur Ata et al, FS 2021² cité dans le consensus de Lugano.*

¹Pirtea P et al. *Fertility & Sterility*. 2023, ²Ata B. et al. *Fertility & Sterility*. 2021



Laquelle choisir ?

Pour moi Lugano, et pourquoi ?

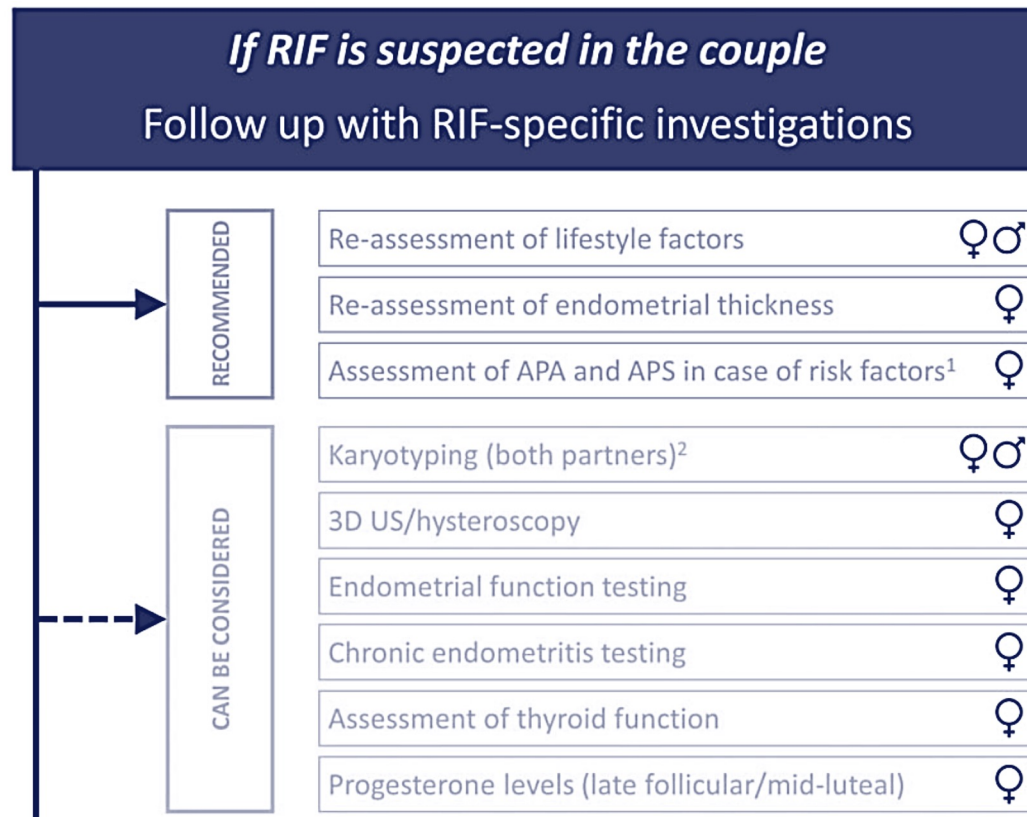
Parce que l'ESHRE ils ne nous ont pas invités, on boude 🐔🐔🐔

Le seuil choisi de 95% l'a été de manière objective et basé sur une étude en « vie réelle » : cohorte rétrospective de 4500 femmes de 2012 à 2018 et confirmé par une autre étude mathématique.

L'ESHRE ne prend pas en compte le facteur âge en cas de DPI-A.

Parce qu'en pratique, cela influe sur la prescription d'un bilan d'échec d'implantation dont on ne saura pas trop quoi faire... on ne va pas se le cacher... lequel et pour quel traitement ?? Donc aller faire un bilan trop précocement a peu d'intérêt.

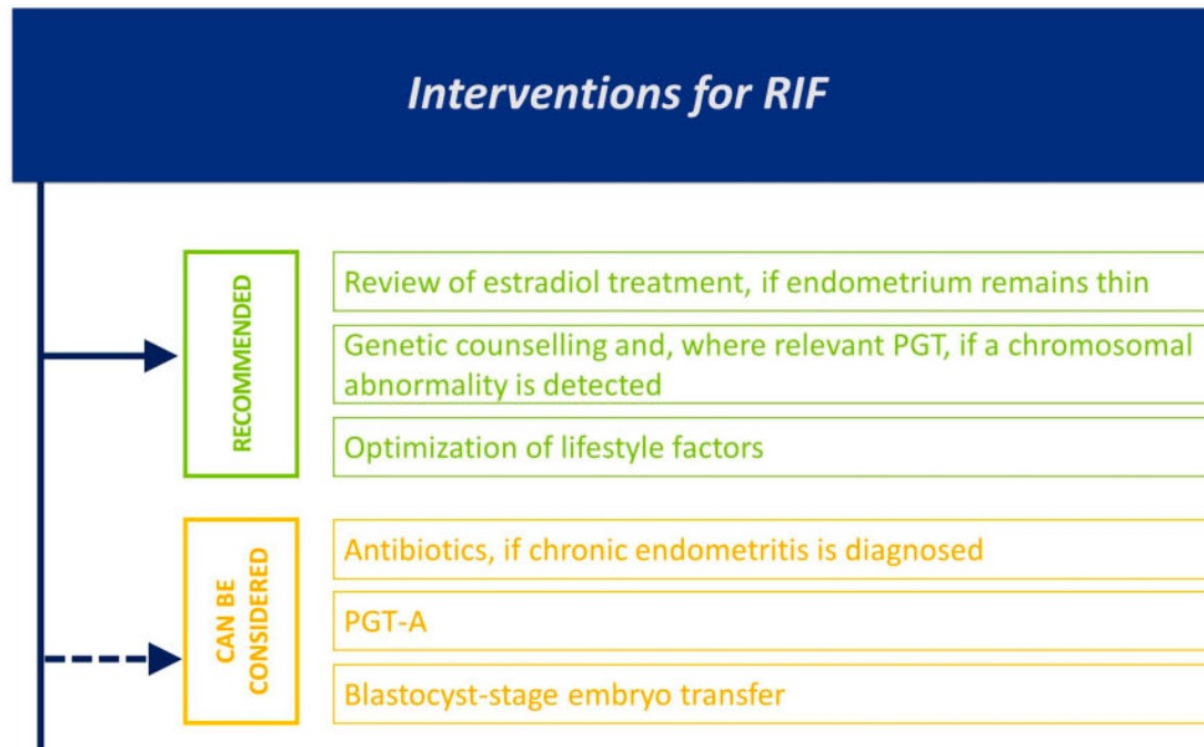
Quel bilan d'échec d'implantation faire ?



Ne pas faire

NOT RECOMMENDED	Vitamin D testing	♀
	Microbiome profiling	♀
	Peripheral NK cell testing	♀
	Uterine NK cell testing	♀
	Uterine T lymphocytes assessment	♀
	Assessment of blood cytokine levels	♀
	Assessment of HLA-C compatibility	♀
	Assessment of mtDNA content	♀
	Sperm DNA fragmentation/ FISH analysis	♂

Quels traitements proposés ?



Traitements à ne pas proposer

NOT RECOMMENDED	Treat vitamin D deficiency, if diagnosed during investigations
	Intentional endometrial injury
	G-CSF administration
	Intravenous intralipid infusion
	Intravenous immunoglobulin (IVIG)
	Intrauterine autologous PBMC infusion
	Intrauterine PRP infusion
	Intrauterine hCG injection
	Low molecular weight heparin (LMWH)
	GnRHa and Aromatase inhibitor pre-treatment
	Assisted hatching

Et surtout...

For all patients :

- Recognise the woman/couple as an individual
- Provide time for questions, information and discussion
- Listen to the facts and the feelings of the patient/couple
- Show respect for the patient/couple and their wishes and choices
- Use clear and sensitive language
- Be honest about processes, outcomes, and prognoses
- Apply shared treatment planning in a partnership approach.
- Be kind, show concern, empathy, and compassion

= **S'adapter.**
= **Prendre le temps**
= **Ecouter**
= **Respecter**
= Informer avec pédagogie

Et s'armer d'un peu de patience après 2 échecs de transfert.



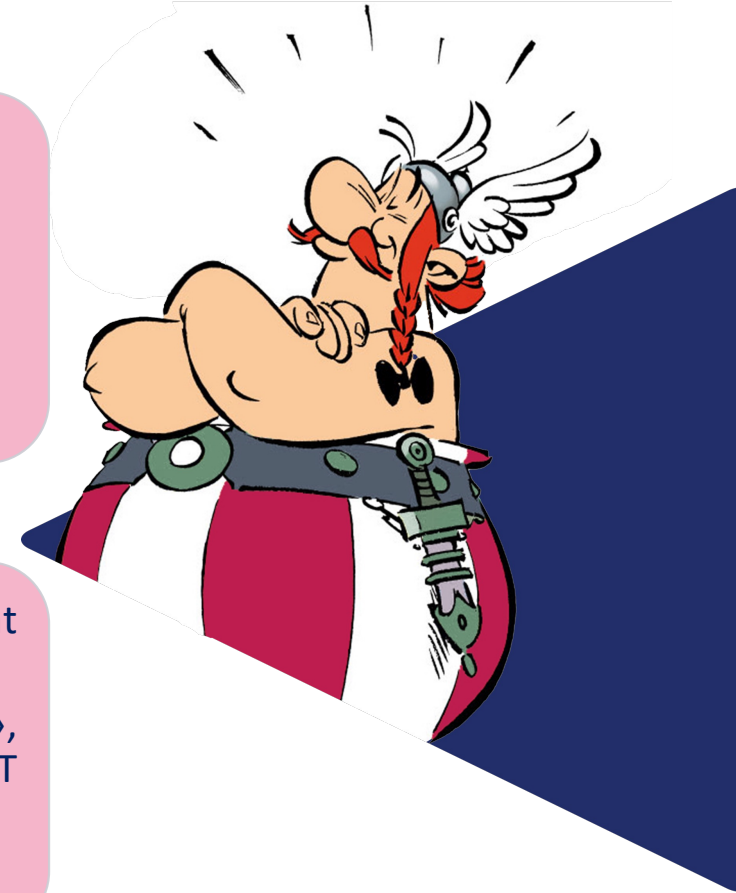
Conclusion issue de ma réflexion d'irréductible gaulois

On est isolé par rapport au « G20 de la fertilité » et il faut contextualiser.

- On n'a pas le DPI-A.
- On est encore un certain nombre à transférer des J2-J3.
- Prise en charge à 100% de 4 FIV.

Si on veut prendre une nouvelle définition du RIF, je prendrais celle de Lugano (sans DPI-A pour la France)

- Parler de RIF après 4 échecs de SET J5 avant 35 ans et après 5 SET J5 après 35 ans.
- Si on fait du J2-J3.... « 1 J5 = 1.5 J2/J3 », après 2 échecs de SET J2-J3 puis 2 de DET avant 35 ans.
- Conséquence : bilan à prescrire en fonction.



Revenons à nos traditions !

- A partir de 3 échecs de transferts avant 35 ans ou
- A partir de 4 échecs de transferts après 35 ans ou
- Au moins 4 embryons transférés sur 3 transferts différents avant 40 ans ou
- Echec de 4 J5 transférés.

	LUGANO modifié*
< 35 ans	RIF \geq 4 échecs SET J5
35-37 ans	RIF \geq 5 échecs SET J5
38-40 ans	RIF \geq 7 échecs SET J5

En résumé,

Ce qui change c'est qu'on parle de RIF plutôt après 4-5 échecs de TE qu'après 3-4 échecs de TE selon Lugano alors que l'ESHRE est resté à 3-4 échecs de TE.

Pirtea P et al. *Fertility & Sterility*. 2023, Ata B et al. *Fertility & Sterility*. 2021
Polanski LT et al. *RBMO*. 2014, Coughlan C et al. *RBMO*. 2014



L'ESHRE semble avoir été influencé car en pratique....

Vais-je attendre 4, 5
voire 7 échecs de TE
avant de prescrire un
bilan ?

30% des couples
demande un 2ème avis
en cas d'échecs des
premiers traitements.^{1,2}

Et après 2-3 échecs,
demande du couple ++

¹Ben Messaoud K et al. *Hum Reprod* 2023, ²Busnelli A et al. *RBMO* 2020

D'autant plus, pression des couples

Besoin d'une explication.



En France, on leur explique qu'on ne peut pas leur faire de DPI-A...



Frustration de leur part (et de la nôtre) d'enchaîner les transferts. Le « On continue et on verra bien... » est assez mal perçu en pratique et même entourer d'une très bonne pédagogie.



Doit-on arriver à l'extrême inverse de prescrire le bilan en pré-traitement ? Non plus.



Au final, on peut déjà commencer par se mettre au DPI-A en cas de RIF... et de FCSR.



Pour diagnostiquer la principale cause d'échec. Important d'apporter une explication au couple notamment si il existe un risque anormalement augmenté d'aneuploïdie ou élevé lié à l'âge.



Et leur éviter des transferts inutiles et les souffrances psychologiques que l'accumulation des échecs entraînent.



MERCI POUR VOTRE ATTENTION

