



Theramexcellence

1^{ère} édition

Samedi 11 juin 2022

Co-présidence :

Géraldine Porcu-Buisson (Marseille) & Samir Boukaidi (Nice)

COMPTE RENDU SCIENTIFIQUE

RÉALISÉ PAR JULIE LABROSSE & MICHAËL GRYNBERG





SOMMAIRE

1. Le PGT-A pour tous :
révolution technologique
ou fausse bonne idée ?.....p.4
2. C'est vraiment mieux à deux ?
Exemple du double déclenchement.....p.6
3. Freeze-all for all?
Cas du SOPK modéré.....p.8
4. Réjuvenation ovarienne :
mythe ou réalité ?.....p.10
5. Bibliographie.....p.12

1.

Le PGT-A pour tous : révolution technologique ou fausse bonne idée ?



NATHALIE MASSIN

MODÉRATRICE

Créteil



DANIELA NOGUEIRA

INTERVENANTE

Toulouse



NATHALIE SERMONDADE

INTERVENANTE

Paris

Le PGT-A (pre-implantation genetic testing for aneuploidy)* a pour objectif d'optimiser l'efficacité de la FIV en ne sélectionnant que les embryons euploïdes pour transfert. Baisse du surrisque obstétrical et néonatal associé à l'aneuploïdie, gain de temps pour le couple, moins de fausses couches et de souffrance psychologique... les bénéfices attendus de ce nouvel add-on ont provoqué un large engouement mondial ⁽¹⁾. Le PGT-A représente aujourd'hui près de 45% des tentatives de FIV aux USA et au Canada. Il est d'autant plus pertinent que l'âge du premier enfant augmente à travers le monde et que l'aneuploïdie est la cause principale de l'infertilité liée à l'âge ^(2,3). Pour une femme de 38 ans et plus, le taux d'embryons euploïdes serait de 21% pour les embryons J3 et de 52% pour les blastocystes ⁽⁴⁾. Le bénéfice du PGT-A a été démontré dans plusieurs études, notamment en montrant des taux de grossesses équivalents dans tous les groupes d'âge à partir du moment où un embryon euploïde est transféré ⁽⁵⁻¹⁰⁾. De plus, les techniques de PGT-A se sont nettement affinées depuis les premiers essais. Ainsi, le PGT-A nouvelle génération promet d'offrir la possibilité d'avoir un enfant en bonne santé plus rapidement.

Alors pourquoi fait-il autant polémique ? *In fine*, le but en AMP est de parvenir à une naissance vivante. Or, le PGT-A n'augmenterait ni le taux de naissances par transfert ⁽¹⁰⁾, ni le taux de naissances par patiente ⁽¹¹⁾, ni le taux de naissances cumulées (ce qui fait sens car le PGT-A désélectionne des embryons qui ne se seraient de toute façon pas implantés) ⁽¹²⁾. Les études en faveur du PGT-A sont surtout des études rétrospectives comportant des biais importants (biais de sélection des patientes, inclusion des cumuls ovocytaires, expression des résultats en taux de naissance

par transfert, études uniquement sur les premiers transferts...). Son intérêt pour réduire les taux de fausses couches spontanées reste à démontrer ^(11,12). Enfin, à ce jour, aucune étude n'a eu pour objectif principal d'analyser le gain de temps apporté par le PGT-A pour obtenir la première grossesse. Selon les datas disponibles, l'intérêt serait faible (gain de 3 mois maximum en faveur du PGT-A pour Neal *et al.* ⁽¹³⁾, voire aucun bénéfice ⁽¹²⁾). Les données ne sont pas si claires en cas d'âge maternel avancé, certaines études retrouvant les mêmes chances de grossesses cliniques par patiente avec et sans PGT-A, y compris chez celles de plus de 35 ans ⁽¹⁴⁾.

Enfin, les données sont finalement peu convaincantes, **ces données pourraient-elles être expliquées par le rationnel du PGT-A lui-même ?** Une biopsie du trophectoderme ne reflète pas le contenu de la masse cellulaire interne, donc du futur fœtus. Ainsi, le risque de faux positifs et de faux négatifs peuvent compromettre l'efficacité du PGT-A. La probabilité qu'un embryon soit euploïde serait grande en cas de taux de mosaïcisme inférieur à 50% ⁽¹⁵⁾. Conclure qu'un embryon est mosaïque parce que la biopsie est mosaïque est faux. La biopsie ne représente que 5 à 10 cellules d'un embryon qui en comporte 200. Or, 27 cellules seraient nécessaires pour avoir une puissance de prédiction correcte ⁽¹⁶⁾. La discordance entre le résultat du PGT-A versus la totalité du blastocyste peut être importante, en particulier en cas de mosaïcisme ou de déséquilibre segmentaire ⁽¹⁷⁾. De plus, certains travaux suggèrent que l'aneuploïdie embryonnaire pourrait être transitoire et qu'elle aurait la capacité de s'autocorriger ^(18,19). Même si faibles, il existe donc des chances de naissances vivantes après transfert de ces embryons jugés anormaux. La différence de

performance entre les laboratoires de FIV et des protocoles de biopsie utilisés impacte aussi les résultats ^(20,21).

L'élargissement de la pratique du PGT-A implique des enjeux financiers et éthiques importants. Un nombre important d'embryons ayant pourtant des chances d'évolution favorable pourraient être détruits chaque année. Le bénéfice de la connaissance de la ploïdie embryonnaire pourrait être inférieure à l'effet délétère de la biopsie. Des études robustes de grande envergure doivent être menées pour justifier les coûts d'une telle pratique pour la société. Une bonne pratique du PGT-A repose aussi sur une uniformisation des pratiques de laboratoire d'embryologie et de génétique pour garantir une interprétation optimale des résultats. Enfin, ne perdons pas de vue qu'avant de sélectionner le meilleur embryon, l'objectif est avant tout de générer le meilleur embryon à transférer.

* Cette technique n'est pas autorisée en France actuellement

2.

C'est vraiment mieux à deux ? Exemple du double déclenchement.



ERIC SEDBON

MODÉRATEUR

Paris



XENIA LECHAT

INTERVENANTE

Bordeaux



VERONIKA GRZEGORCZYK

INTERVENANTE

Rouen

Le double déclenchement désigne l'utilisation concomitante d'hCG et d'agoniste de la GnRH (GnRHa) pour obtenir la maturation ovocytaire finale et l'ovulation. Plus couramment utilisé, le déclenchement par hCG (human chorionic gonadotropin) seul induit une montée progressive d'hCG (action LH-like) avec un pic à 24h et une décroissance lente. Contrairement à l'ovulation physiologique, le déclenchement par hCG n'induit pas de montée de FSH, qui a pourtant, en association à la LH, un rôle connu sur la maturation ovocytaire finale avec reprise de la méiose ovocytaire, sur la maturation nucléaire et sur l'expansion des cellules du cumulus. Il a pour avantage de permettre un transfert d'embryon frais dans les suites immédiates de la ponction mais a pour inconvénient le risque de syndrome d'hypersimulation ovarienne (SHO) due à sa décroissance lente. Plus proche de l'ovulation physiologique, le déclenchement par GnRHa seul induit un pic rapide puis une chute rapide de LH (et de FSH), suffisants pour la maturation ovocytaire mais requérant un soutien spécifique de phase lutéale⁽²²⁾. A ce jour, il est essentiellement utilisé en cas de risque de SHO, avec freeze-all des embryons générés et transfert différé. En l'absence de risque de SHO, le double déclenchement permet de bénéficier de l'effet de l'hCG et du GnRHa. La LH et l'hCG ont une action différente sur le récepteur à la LH. La LH a une action extracellulaire via la protéine kinase ERK1/2 (responsable de la prolifération, de la différenciation et de la survie des cellules de la granulosa) alors que l'hCG a une action intracellulaire (avec production d'AMP cyclique stimulant la stéroïdogénèse)⁽²³⁻²⁵⁾. De plus, l'utilisation concomitante du GnRHa à l'hCG est d'autant plus pertinente que la GnRH jouerait un rôle dans le dialogue entre l'embryon et l'endomètre au moment de

la fenêtre d'implantation. Les récepteurs de la GnRH sont présents au niveau de l'épithélium et du stroma endométrial et leur expression augmente en phase lutéale. La GnRH a une action directe sur la décidualisation des cellules endométriales au travers de l'activation de métalloprotéases. Ces phénomènes de dégradation et de décidualisation des cellules stromales endométriales sont cruciaux pour permettre l'invasion trophoblastique et l'implantation embryonnaire⁽²⁶⁾. Il a également été démontré que la GnRH, à travers l'activation de son récepteur placentaire, joue un rôle dans la sécrétion d'hCG au 1er trimestre de la grossesse permettant de maintenir la production de progestérone⁽²⁷⁾.

Plusieurs études ont décrit l'efficacité du double déclenchement, notamment sur la maturité ovocytaire^(28,29) et sur le taux de naissances⁽³⁰⁾ comparé à un déclenchement par hCG seul. Une méta-analyse de 2021 portant sur 1048 femmes (groupe double déclenchement : n= 519 versus groupe hCG seul : n=529) a confirmé son bénéfice significatif sur le nombre d'ovocytes matures, le nombre d'ovocytes fécondés, le nombre d'embryons obtenus, le taux d'implantation, le taux de grossesse par cycle et taux de naissances vivantes⁽³¹⁾. Le double déclenchement peut également être particulièrement intéressant pour les mauvaises répondeuses chez qui le nombre d'ovocytes matures obtenus est un facteur pronostic crucial sur les chances de naissances vivantes. Une étude rétrospective portant sur des mauvaises répondeuses groupe Poséidon 4 (> 35 ans, réserve ovarienne basse) a montré que le double déclenchement augmentait significativement le taux de grossesses cliniques comparé à l'hCG seul⁽³²⁾. Etant donné le taux d'hCG circulant réduit en cas d'obésité, le double

déclenchement améliore également la récupération ou et la maturation ovocytaire chez les patientes en surpoids⁽³³⁾. Ainsi, le double déclenchement représenterait un intérêt à la fois qualitatif et quantitatif sur les résultats de FIV.

Le double déclenchement permet donc une approche multifacette en agissant à différents niveaux: maturation ovocytaire, quantité d'ovocytes et d'embryons, implantation embryonnaire, taux de naissances vivantes... Cependant, ne perdons pas de vue que le double-déclenchement ne prévient pas le risque de SHO. Le déclenchement par GnRHa est bien sûr largement à privilégier en cas de risque de SHO⁽³⁴⁾. De plus, le risque d'échec du déclenchement par GnRHa seul est prévisible et évitable, avec des facteurs de risques d'échec identifiés (déficit en LH, désensibilisation hypophysaire, freinage long, prétraitement par pilule oestro-progestative)⁽³⁵⁾. L'utilisation de l'hCG dans le double déclenchement ne prévient pas non plus de la montée de progestérone associée. Ainsi, une des pistes d'avenir concernant le double déclenchement est de déterminer la dose minimale d'hCG utile afin de prévenir la montée de massive de progestérone qui ferme prématurément la fenêtre d'implantation. Le soutien de phase lutéale optimal en cas de double déclenchement reste aussi à déterminer. Quoiqu'il en soit, la méthode de déclenchement optimale reste encore à trouver car ni l'utilisation de GnRHa seul, d'hCG seule, ni le double déclenchement ne reproduit les conditions physiologiques d'une montée de progestérone progressive jusqu'au soutien par le corps jaune.

3.

Freeze-all for all? Cas du SOPK modéré.



VÉRONIQUE CHABERT-ORSINI

MODÉRATRICE

Marseille



MATHILDE BOURDON

INTERVENANTE

Paris



ISABELLE CEDRIN-DURNERIN

INTERVENANTE

Paris

Le freeze-all en cas de SOPK (syndrome des ovaires polykystiques) repose sur trois bases physiopathogéniques. Tout d'abord, il est préconisé pour prévenir le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO), notamment si le nombre d'ovocytes recueillis est élevé (> 20 à 24 ovocytes) et/ou si plus de 20 follicules > 11mm sont présents le jour du déclenchement⁽³⁶⁾. La montée d'hormones en fin de stimulation est également une raison pour privilégier le freeze-all. En effet, il existe un effet délétère d'une montée trop importante de progestérone sur la réceptivité endométriale (liée à la masse des cellules de la granulosa et l'action de la LH)^(37,38), ainsi que d'une montée trop importante d'œstradiol induisant un passage rapide de l'endomètre à un état réfractaire (avec une ouverture de la fenêtre d'implantation de moins de 24h), et ce indépendamment du taux de progestérone. L'hyperoestrogénie pourrait aussi avoir un impact négatif sur la placentation, avec notamment un surrisque néonatal tel que le petit poids pour l'âge gestationnel⁽³⁹⁾. Enfin, l'altération de la phase lutéale (doses supra-physiologiques de FSH, hyperoestrogénie, déficit en LH, excès initial de progestérone puis gap tardif) associée à certaines particularités du SOPK (expression génique, métabolique, hyperandrogénie) impactent négativement l'implantation et la placentation⁽⁴⁰⁾.

La supériorité du freeze-all avec transfert d'embryon congelé (TEC) versus transfert d'embryon frais (TEF) a été montré en termes de taux de naissances vivantes après le premier transfert (49% versus 42%, P=0.004) dans l'étude prospective multicentrique de Chen *et al.* portant sur 1508 transferts chez des patientes ayant un SOPK anovulatoire selon les critères de Rotterdam⁽⁴¹⁾. Cependant, la diffé-

rence retrouvée peut être expliquée par l'augmentation du taux de fausses couches dans le groupe TEF, d'autant plus qu'aucune différence en termes de grossesses cliniques évolutives n'avait été mise en évidence. De façon surprenante, il s'agissait de fausses couches au second trimestre. Mais quid de l'OPK modéré ? La première difficulté réside dans la définition elle-même de l'OPK modéré. Question de point de vue, l'OPK modéré est pour les FIVistes une réserve ovarienne élevée (CFA/AMH), pour le gynécologue la présence de troubles de l'ovulation, et pour l'endocrinologue la présence d'une hyperandrogénie et d'une insulino-résistance (critère non requis mais bilan métabolique nécessaire). Si l'on considère comme SOPK modéré les patientes normo-ovulatoires, le freeze-all augmenterait significativement le taux de naissances vivantes après premier transfert versus transfert frais si > 16 ovocytes recueillis ou en cas d'E2 > 3000pg/mL le jour du déclenchement⁽⁴²⁾. Même si l'effet bénéfique n'a pas été démontré chez les normo-répondeuses, le freeze-all garde tout de même l'avantage de réduire le risque de complications associées^(43,44). Concernant le taux de progestérone le jour du déclenchement, le freeze-all chez les patientes SOPK est associé à significativement plus de naissances vivantes après le premier transfert quel que soit le taux de progestérone, et a fortiori si P > 1.14ng/mL⁽⁴⁵⁾. Enfin, puisque certaines études ont décrits des taux de naissances diminués en cas de TEF chez les patientes SOPK avec hyperandrogénie, le freeze-all semble être une bonne stratégie^(46,47).

En revanche, qui dit freeze-all dit TEC et les risques obstétricaux et néonataux associés. En effet, en plus des datas existantes en population générale d'AMP, un surrisque significatif du risque de pré-éclampsie et

de gros poids pour l'âge gestationnel a été retrouvé en cas de TEC versus TEF chez les patientes SOPK⁽⁴¹⁾. Les techniques de cryopréservation elles-mêmes pourraient être à l'origine de ces anomalies par modifications épigénétiques au stade embryonnaire précoce pouvant impacter le potentiel de croissance de l'embryon et le fonctionnement placentaire. Une attention particulière doit aussi être apportée au protocole de préparation endométriale pour les TEC. La présence d'un corps jaune (cycle naturel ou stimulé) est associée à un taux de naissances plus élevé qu'en cycle substitué et à de meilleures issues obstétricales et néonatales (moins de prématurité et de pré-éclampsie). Ceci est d'autant plus important que le SOPK est un facteur indépendant de grossesse à risque⁽⁴⁸⁾. Les patientes SOPK traitée en AMP sont associées à un surrisque de diabète gestationnel, d'hypertension gravidique, d'accouchement prématuré et de gros poids pour l'âge gestationnel comparé aux patientes non-SOPK⁽⁴⁹⁾. Des protocoles type step-up low-dose peuvent être proposés, ou un cycle par inhibiteurs de l'aromatase* (simple, pas d'effet délétère sur l'endomètre). En cas de cycle substitué, une prévention des pathologies hypertensives par aspirine est recommandée. Enfin, l'autre inconvénient du freeze-all est la nécessité pour les couples d'attendre avant que le transfert ne soit réalisé. Cependant, ce délai semble être acceptable et accepté par les couples si le TEC est organisé d'emblée et qu'ils ont reçu l'information de cette éventualité en amont. Alors freeze-all pour tous les SOPK modérés ? Pas forcément, mais sécurité avant tout.

* L'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement de l'infertilité est une utilisation hors AMM.

4.

Réjuvénation ovarienne : mythe ou réalité ?



PIETRO SANTULLI

MODÉRATEUR

Paris



MICHAEL GRYNBERG

INTERVENANT

Clamart



GEOFFROY ROBIN

INTERVENANT

Lille

L'épuisement de la réserve ovarienne est une des causes principales d'infertilité féminine. Un nombre croissant de femmes sont concernées, et ce d'autant plus que l'âge du premier enfant recule. Alors que les techniques d'AMP sont de plus en plus performantes, les spécialistes restent démunis devant le vieillissement ovarien. Processus physiologique multifactoriel, il serait plus complexe que la simple baisse quantitative et qualitative ovocytaire liée à l'âge. D'autres facteurs tels que le stress oxydatif, le stress mitochondrial ou des modifications des molécules de la matrice extracellulaire et du stroma favoriseraient le vieillissement des ovaires, tout comme probablement d'autres facteurs encore non identifiés à ce jour^(50,51). Il n'existe aujourd'hui aucun traitement pour y remédier. La seule solution pour les patientes dont la réserve ovarienne ne permet pas les techniques classiques d'AMP sont le don d'ovocytes, l'adoption, ou se résoudre à une vie sans enfant. Mais doit-on vraiment accepter le vieillissement ovarien comme une fatalité ?

Des techniques novatrices de réjuvenation ovarienne ont été proposées comme pistes d'espoir. Parmi elles, le Platelet Rich Plasma (PRP) est une des techniques innovantes qui fait le plus parler d'elle^(52,53). La technique de PRP est en pratique simple à réaliser et consiste en la réinjection intra-ovarienne de facteurs de croissances plaquettaires autologues. Le PRP permettrait d'activer les follicules dormants pour qu'ils évoluent en follicules matures et favoriserait entre autres la stimulation du récepteur à la FSH, la suppression des dommages du stress oxydatif, l'inhibition de l'apoptose des cellules de la granulosa, la prolifération endothéliale et la stimulation de la stéroïdogénèse⁽⁵⁴⁻⁵⁹⁾. Certaines études laissent aussi

penser que le PRP pourrait stimuler la transformation de cellules souches en ovocytes^(60,61). Cependant, alors que le PRP est utilisé plus couramment dans d'autres spécialités médicales (orthopédie, médecine esthétique...), l'utilisation du PRP en AMP reste expérimentale. Il existe à ce jour peu de données sur son efficacité et pour quelles patientes cela pourrait réellement représenter un intérêt⁽⁶²⁾. De plus, l'innocuité de réactiver des cellules vieillissantes ayant accumulé des altérations cytoplasmiques et du stress oxydatif reste à démontrer^(63,64). Cependant, l'origine autologue du contenu de l'injection est rassurante^(65,66). Reposant sur un autre principe, la réimplantation de fragments ovariens avec traitement stimulateur par Akt, connue sous le nom d'activation in vitro, pourrait favoriser la croissance folliculaire⁽⁶⁷⁾. Par ailleurs, une technique plus invasive, l'ASCOT, consiste à traiter des cellules souches extraites du patient par Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF, 10 ug/kg/ jour) puis les réinjecter dans l'artère ovarienne par cathétérisme⁽⁶⁸⁾. L'étude pilote sur 17 patientes a montré que l'ASCOT améliorerait la fonction ovarienne chez 81% des patientes en augmentant le nombre de follicules stimulables et d'ovocytes prélevés, aboutissant à 3 grossesses spontanées et 2 grossesses après transferts d'embryon.

D'autres perspectives prometteuses sont à creuser. L'existence possible d'une ovogénèse après la naissance et la capacité de cellules souches pluripotentes à devenir des ovocytes sont des pistes de recherche pour des techniques ou traitements futurs⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾. Bien sûr, le rapport bénéfices/risques de ces techniques innovantes à court, moyen et long terme reste à démontrer. Des études de meilleurs niveaux de preuve sont requises⁽⁶⁴⁾. Il est également primordial de pré-

venir le vieillissement ovarien en évitant par exemple les facteurs environnementaux connus pour altérer le développement et la fonction ovarienne comme le tabac, l'alcool, les facteurs endocriniens^(72,73), ou d'autres facteurs plus récemment incriminés comme le bisphénol A⁽⁷²⁻⁷⁵⁾.

Au final, l'un n'empêche pas l'autre. Prévenir plutôt que rajeunir ? Et pourquoi pas les deux ? Prévenons et avançons.

5.

Bibliographie

1. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podesek M, Stephenson MD, Fisher J, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet Lond Engl*. 1 mai 2021;397(10285):1658-67.
2. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril*. mars 2014;101(3):656-663.e1.
3. Gruhn JR, Zielinska AP, Shukla V, Blanshard R, Capalbo A, Cimadomo D, et al. Chromosome errors in human eggs shape natural fertility over reproductive life span. *Science*. 27 sept 2019;365(6460):1466-9.
4. Florensa M, Eibert M, Riqueros M, Martín M, Ballesteros A, Calderon G. Relationship between embryo morphology on day-3 and day-5 and chromosomal abnormalities in different preimplantation genetic diagnosis (PGD) indications. *Fertil Steril*. 1 sept 2008;90:S303.
5. Harton GL, Munné S, Surrey M, Grifo J, Kaplan B, McCulloh DH, et al. Diminished effect of maternal age on implantation after preimplantation genetic diagnosis with array comparative genomic hybridization. *Fertil Steril*. déc 2013;100(6):1695-703.
6. Yang Z, Liu J, Collins GS, Salem SA, Liu X, Lyle SS, et al. Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients: results from a randomized pilot study. *Mol Cytogenet*. 2 mai 2012;5(1):24.
7. Scott RT, Upham KM, Forman EJ, Zhao T, Treff NR. Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: a randomized and paired clinical trial. *Fertil Steril*. sept 2013;100(3):624-30.
8. Forman EJ, Hong KH, Ferry KM, Tao X, Taylor D, Levy B, et al. In vitro fertilization with single euploid blastocyst transfer: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. juill 2013;100(1):100-107.e1.
9. Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, Castillón G, Guillén A, Vidal C, et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study. *Fertil Steril*. mai 2017;107(5):1122-9.
10. Munné S, Kaplan B, Frattarelli JL, Child T, Nakhuda G, Shamma FN, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: a multicenter randomized clinical trial. *Fertil Steril*. déc 2019;112(6):1071-1079.e7.
11. Simopoulou M, Sfakianoudis K, Maziotis E, Tsioulou P, Grigoriadis S, Rapani A, et al. PGT-A: who and when? A systematic review and network meta-analysis of RCTs. *J Assist Reprod Genet*. août 2021;38(8):1939-57.
12. Yan J, Qin Y, Zhao H, Sun Y, Gong F, Li R, et al. Live Birth with or without Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy. *N Engl J Med*. 25 nov 2021;385(22):2047-58.
13. Neal SA, Morin SJ, Tiegs AW, Sun L, Franasiak JM, Kaser DJ, et al. Repeat biopsy for preimplantation genetic screening (PGS) reanalysis does not adversely impact obstetrical outcomes. *Fertil Steril*. 1 mars 2018;109(3):e41.
14. Orvieto R. Does preimplantation genetic testing for aneuploidy really improve IVF outcomes in advanced maternal age patients without compromising cumulative live-birth rate? *J Assist Reprod Genet*. janv 2020;37(1):159.
15. Capalbo A, Poli M, Rienzi L, Girardi L, Patassini C, Fabiani M, et al. Mosaic human preimplantation embryos and their developmental potential in a prospective, non-selection clinical trial. *Am J Hum Genet*. 2 déc 2021;108(12):2238-47.
16. Gleicher N, Barad DH, Ben-Rafael Z, Glujovsky D, Mochizuki L, Modi D, et al. Commentary on two recently published formal guidelines on management of "mosaic" embryos after preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A). *Reprod Biol Endocrinol*. 18 févr 2021;19(1):23.
17. Marin D, Xu J, Treff NR. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: A review of published blastocyst reanalysis concordance data. *Prenat Diagn*. avr 2021;41(5):545-53.
18. Bolton H, Graham SJL, Van der Aa N, Kumar P, Theunis K, Fernandez Gallardo E, et al. Mouse model of chromosome mosaicism reveals lineage-specific depletion of aneuploid cells and normal developmental potential. *Nat Commun*. 29 mars 2016;7(1):11165.
19. Gleicher N, Patrizio P, Brivanlou A. Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy - a Castle Built on Sand. *Trends Mol Med*. août 2021;27(8):731-42.
20. Munné S, Alikani M, Ribustello L, Colls P, Martínez-Ortiz PA, McCulloh DH, et al. Euploidy rates in donor egg cycles significantly differ between fertility centers. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1 avr 2017;32(4):743-9.
21. Xiong S, Liu W, Wang J, Liu J, Gao Y, Wu L, et al. Trophoctoderm biopsy protocols may impact the rate of mosaic blastocysts in cycles with pre-implantation genetic testing for aneuploidy. *J Assist Reprod Genet*. mai 2021;38(5):1153-62.
22. Fauser BC, de Jong D, Olivennes F, Wramsby H, Tay C, Itskovitz-Eldor J, et al. Endocrine profiles after triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist after cotreatment with the GnRH antagonist ganirelix during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2002;87(2):709-15.
23. Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG, Copenhagen GnRH Agonist Triggering Workshop Group. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? *Hum Reprod Update*. août 2011;17(4):510-24.
24. Declerck W, Osmanagaoglu K, Seynhave B, Kolibianakis S, Tarlatzis B, Devroey P. Comparison of hCG triggering versus hCG in combination with a GnRH agonist: a prospective randomized controlled trial. *Facts Views Vis ObGyn*. 2014;6(4):203-9.
25. Casarini L, Lispi M, Longobardi S, Milosa F, La Marca A, Tagliasacchi D, et al. LH and hCG action on the same receptor results in quantitatively and qualitatively different intracellular signalling. *PLoS One*. 2012;7(10):e46682.
26. Maggi R, Cariboni AM, Marelli MM, Moretti RM, André V, Marzagalli M, et al. GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system. *Hum Reprod Update*. avr 2016;22(3):358-81.
27. Schachter M, Friedler S, Ron-El R, Zimmerman AL, Strassburger D, Bern O, et al. Can pregnancy rate be improved in gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cycles by administering GnRH agonist before oocyte retrieval? A prospective, randomized study. *Fertil Steril*. oct 2008;90(4):1087-93.
28. Griffin D, Feinn R, Engmann L, Nulsen J, Budinetz T, Benadiva C. Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and standard dose human chorionic gonadotropin to improve oocyte maturity rates. *Fertil Steril*. août 2014;102(2):405-9.
29. Herbemont C, El Kouhen I, Brax A, Vinolas C, Dagher-Hayeck B, Comtet M, et al. [Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and hCG to improve oocyte maturation rate]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. août 2019;47(7-8):568-73.
30. Haas J, Bassil R, Samara N, Zilberberg E, Mehta C, Orvieto R, et al. GnRH agonist and hCG (dual trigger) versus hCG trigger for final follicular maturation: a double-blinded, randomized controlled study. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1 juill 2020;35(7):1648-54.
31. Hu KL, Wang S, Ye X, Zhang D, Hunt S. GnRH agonist and hCG (dual trigger) versus hCG trigger for follicular maturation: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Reprod Biol Endocrinol*. 1 juin 2021;19(1):78.
32. Chern CU, Li JY, Tsui KH, Wang PH, Wen ZH, Lin LT. Dual-trigger improves the outcomes of in vitro fertilization cycles in older patients with diminished ovarian reserve: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235707.
33. Zimmerman LD, Hancock K, Shah NJ, Canon C, Melnick A, Rosenwaks Z. Determining correlation between body mass index

- and minimum required HCG dose when using dual trigger with HCG and GnRH agonist. *Fertil Steril*. 1 sept 2019;112(3):e29-30.
34. Ovarian Stimulation for IVF/ICSI [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI>
 35. Meyer L, Murphy LA, Gumer A, Reichman DE, Rosenwaks Z, Cholst IN. Risk factors for a suboptimal response to gonadotropin-releasing hormone agonist trigger during in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. sept 2015;104(3):637-42.
 36. Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, Price TM, Goldfarb JM, et al. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. avr 2014;101(4):967-73.
 37. Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Jenkins J, et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum Reprod Oxf Engl*. août 2010;25(8):2092-100.
 38. Thuesen LL, Smitz J, Loft A, Nyboe Andersen A. Endocrine effects of hCG supplementation to recombinant FSH throughout controlled ovarian stimulation for IVF: a dose-response study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. nov 2013;79(5):708-15.
 39. Pereira N, Elias RT, Christos PJ, Petrini AC, Hancock K, Lekovich JP, et al. Supraphysiologic estradiol is an independent predictor of low birth weight in full-term singletons born after fresh embryo transfer. *Hum Reprod*. 1 juill 2017;32(7):1410-7.
 40. Palomba S, Piltonen TT, Giudice LC. Endometrial function in women with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Hum Reprod Update*. 21 avr 2021;27(3):584-618.
 41. Chen ZJ, Shi Y, Sun Y, Zhang B, Liang X, Cao Y, et al. Fresh versus Frozen Embryos for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 11 août 2016;375(6):523-33.
 42. Wei D, Yu Y, Sun M, Shi Y, Sun Y, Deng X, et al. The Effect of Supraphysiological Estradiol on Pregnancy Outcomes Differs Between Women With PCOS and Ovulatory Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 juill 2018;103(7):2735-42.
 43. Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Hum Reprod Update*. 1 janv 2019;25(1):2-14.
 44. Bosdou JK, Venetis CA, Tarlatzis BC, Grimbizis GF, Kolibianakis EM. Higher probability of live-birth in high, but not normal, responders after first frozen-embryo transfer in a freeze-only cycle strategy compared to fresh-embryo transfer: a meta-analysis. *Hum Reprod*. 1 mars 2019;34(3):491-505.
 45. Yu Y, Zhao S, Li Y, Niu Y, Wei D, Zhang S, et al. Live birth after a freeze-only strategy versus fresh embryo transfer in three randomized trials considering progesterone concentration. *Reprod Biomed Online*. 1 sept 2020;41(3):395-401.
 46. De Vos M, Pareyn S, Drakopoulos P, Raimundo JM, Anckaert E, Santos-Ribeiro S, et al. Cumulative live birth rates after IVF in patients with polycystic ovaries: phenotype matters. *Reprod Biomed Online*. août 2018;37(2):163-71.
 47. Mackens S, Drakopoulos P, Moeykens MF, Mostinckx L, Boudry L, Segers I, et al. Cumulative live birth rate after ovarian stimulation with freeze-all in women with polycystic ovaries: does the polycystic ovary syndrome phenotype have an impact? *Reprod Biomed Online*. 1 mars 2022;44(3):565-71.
 48. Moreno-Sepulveda J, Espinós JJ, Checa MA. Lower risk of adverse perinatal outcomes in natural versus artificial frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 1 juin 2021;42(6):1131-45.
 49. Sha T, Wang X, Cheng W, Yan Y. A meta-analysis of pregnancy-related outcomes and complications in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF. *Reprod Biomed Online*. août 2019;39(2):281-93.
 50. Camaioni A, Ucci MA, Campagnolo L, De Felici M, Klinger FG, Italian Society of Embryology, Reproduction and Research (SIERR). The process of ovarian aging: it is not just about oocytes and granulosa cells. *J Assist Reprod Genet*. avr 2022;39(4):783-92.
 51. Chon SJ, Umair Z, Yoon MS. Premature Ovarian Insufficiency: Past, Present, and Future. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:672890.
 52. Pantos K, Simopoulou M, Pantou A, Rapani A, Tsioulou P, Nitsos N, et al. A Case Series on Natural Conceptions Resulting in Ongoing Pregnancies in Menopausal and Prematurely Menopausal Women Following Platelet-Rich Plasma Treatment. *Cell Transplant*. oct 2019;28(9-10):1333-40.
 53. Sfakianoudis K, Rapani A, Grigoriadis S, Retsina D, Maziotis E, Tsioulou P, et al. Novel Approaches in Addressing Ovarian Insufficiency in 2019: Are We There Yet? *Cell Transplant*. déc 2020;29:963689720926154.
 54. Matsumoto H, Nasu K, Nishida M, Ito H, Bing S, Miyakawa I. Regulation of proliferation, motility, and contractility of human endometrial stromal cells by platelet-derived growth factor. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 2005;90(6):3560-7.
 55. Knight PG, Glister C. TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development. *Reprod Camb Engl*. août 2006;132(2):191-206.
 56. Silva JRV, Figueiredo JR, van den Hurk R. Involvement of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) system in ovarian folliculogenesis. *Theriogenology*. mai 2009;71(8):1193-208.
 57. Gargett CE, Ye L. Endometrial reconstruction from stem cells. *Fertil Steril*. juill 2012;98(1):11-20.
 58. Kosaka K, Fujiwara H, Yoshioka S, Fujii S. Vascular endothelial growth factor production by circulating immune cells is elevated in ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl*. juin 2007;22(6):1647-51.
 59. Stoikos CJ, Harrison CA, Salamonsen LA, Dimitriadis E. A distinct cohort of the TGFbeta superfamily members expressed in human endometrium regulate decidualization. *Hum Reprod Oxf Engl*. juin 2008;23(6):1447-56.
 60. Seckin S, Ramadan H, Mouanness M, Kohansieh M, Merhi Z. Ovarian response to intraovarian platelet-rich plasma (PRP) administration: hypotheses and potential mechanisms of action. *J Assist Reprod Genet*. janv 2022;39(1):37-61.
 61. Hosseini L, Shirazi A, Naderi MM, Shams-Esfandabadi N, Borjian Boroujeni S, Sarvari A, et al. Platelet-rich plasma promotes the development of isolated human primordial and primary follicles to the preantral stage. *Reprod Biomed Online*. oct 2017;35(4):343-50.
 62. Sills ES, Wood SH. Progress in human ovarian rejuvenation: Current platelet-rich plasma and condensed cytokine research activity by scope and international origin. *Clin Exp Reprod Med*. déc 2021;48(4):311-5.
 63. Bebbere D, Coticchio G, Borini A, Ledda S. Oocyte aging: looking beyond chromosome segregation errors. *J Assist Reprod Genet*. avr 2022;39(4):793-800.
 64. Atkinson L, Martin F, Sturmey RG. Intraovarian injection of platelet-rich plasma in assisted reproduction: too much too soon? *Hum Reprod Oxf Engl*. 18 juin 2021;36(7):1737-50.
 65. Everts PAM, Knape JTA, Weibrich G, Schönberger JPAM, Hoffmann J, Overvest EP, et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *J Extra Corpor Technol*. juin 2006;38(2):174-87.
 66. Dehghani F, Aboutalebi H, Esmailpour T, Panjehshahin MR, Bordbar H. Effect of platelet-rich plasma (PRP) on ovarian structures in cyclophosphamide-induced ovarian failure in female rats: a stereological study. *Toxicol Mech Methods*. nov 2018;28(9):653-9.
 67. Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, Deguchi M, Sato Y, Takae S, et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 22 oct 2013;110(43):17474-9.
 68. Herraiz S, Romeu M, Buigues A, Martínez S, Díaz-García C, Gómez-Seguí I, et al. Autologous stem cell ovarian transplantation to increase reproductive potential in patients who are poor responders. *Fertil Steril*. août 2018;110(3):496-505.e1.
 69. Gheorghisan-Galateanu AA, Hinescu ME, Enciu AM. Ovarian adult stem cells: hope or pitfall? *J Ovarian Res*. 4 juill 2014;7:71.
 70. Telfer EE, Anderson RA. The existence and potential of germline stem cells in the adult mammalian ovary. *Climacteric J Int Menopause Soc*. févr 2019;22(1):22-6.
 71. Keller A, Dziedzicka D, Zambelli F, Markouli C, Sermon K, Spits C, et al. Genetic and epigenetic factors which modulate differentiation propensity in human pluripotent stem cells. *Hum Reprod Update*. 1 mars 2018;24(2):162-75.
 72. de Angelis C, Nardone A, Garifalos F, Pivonello C, Sansone A, Conforti A, et al. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 12 mars 2020;18(1):21.
 73. Ding T, Yan W, Zhou T, Shen W, Wang T, Li M, et al. Endocrine disrupting chemicals impact on ovarian aging: Evidence from epidemiological and experimental evidence. *Environ Pollut Barking Essex* 1987. 15 juill 2022;305:119269.
 74. Machtinger R, Orvieto R. Bisphenol A, oocyte maturation, implantation, and IVF outcome: review of animal and human data. *Reprod Biomed Online*. oct 2014;29(4):404-10.
 75. Pivonello C, Muscogiuri G, Nardone A, Garifalos F, Provisiero DP, Verde N, et al. Bisphenol A: an emerging threat to female fertility. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 14 mars 2020;18(1):22.



>> www.theramexcellence.com

Conformément à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée par la loi 2018-493 du 20 juin 2018, vous avez le droit de demander, accéder, modifier, effacer, restreindre ou vous opposer au traitement de vos données à caractère personnel. Vous pouvez exercer ces droits auprès de Theramex France par email à l'attention du Responsable de la Protection des Données Personnelles à l'adresse : dataprivacy@theramex.com