

Intérêt de la Fertiline

Dr Khaled POCATE

Service de biologie de la reproduction – CECOS

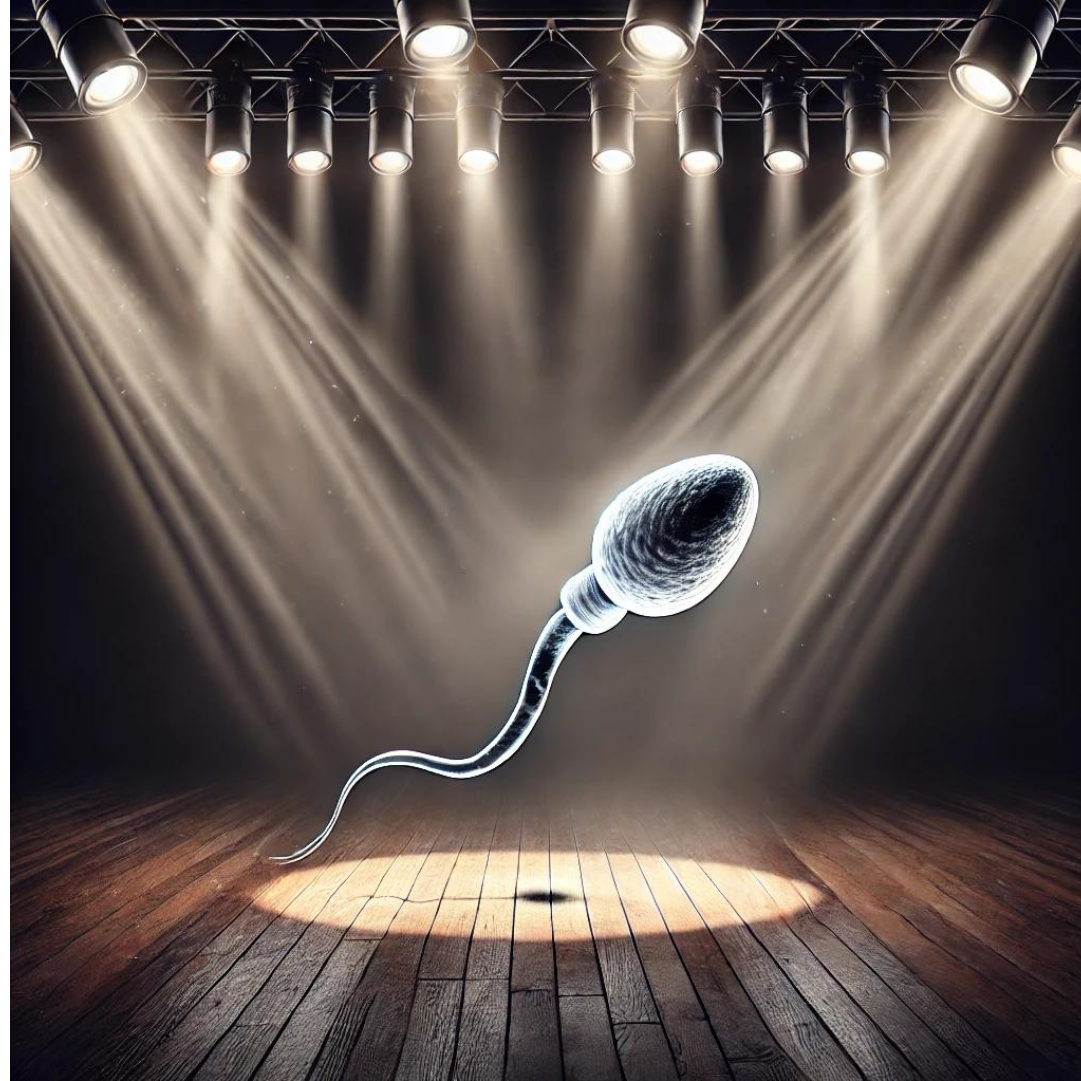
Hôpital Cochin – Port Royal

Paris

Journée des Techniciens et Biologistes, 14 mars 2025

Conflits d'intérêt

- Un brevet a été pris par l'AP-HP sur la molécule "Fertiline"
- La start-up "FREMA" a négocié la licence du brevet auprès de l'OTTPI



Le peptide Fertiline

Cell, Vol. 81, 1095–1104, June 30, 1995, Copyright © 1995 by Cell Press

Mouse Egg Integrin $\alpha 6 \beta 1$ Functions as a Sperm Receptor

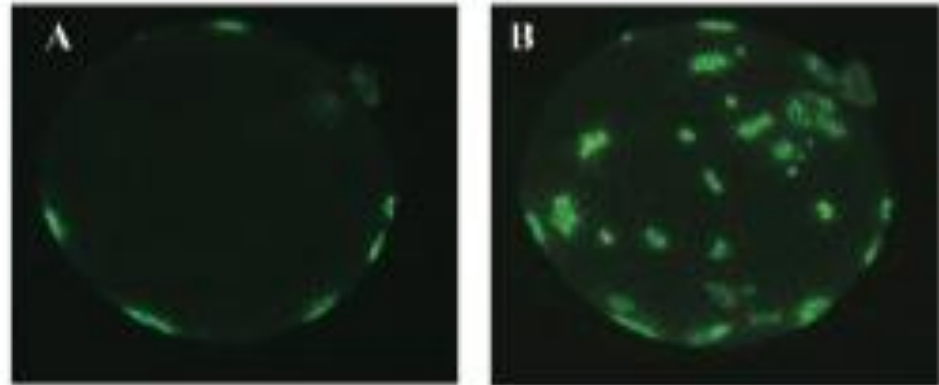
E. A. C. Almeida,* A.-P. J. Huovila,* A. E. Sutherland,†
L. E. Stephens,† P. G. Calarco,‡ L. M. Shaw,\$
A. M. Mercurio,\$ A. Sonnenberg,|| P. Primakoff,#
D. G. Myles,# and J. M. White*

- Séquence du domaine disintégrine de la Fertiline humaine, FEE le site de liaison à l'intégrine $\alpha 6 \beta 1$, est localisé au sommet d'une boucle en épingle à cheveux

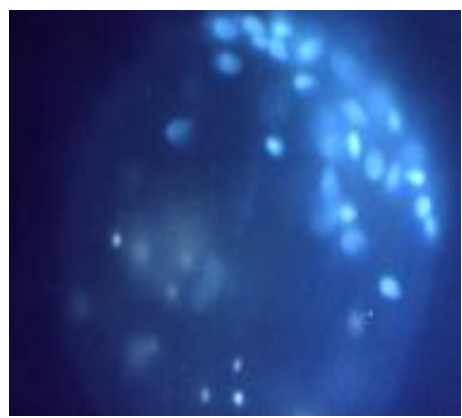
CLFMSKERMCRPS**FEEC**DLPEYCNGSSASC

- Le peptide FEEc (phenyl alanine, acide glutamique, acide glutamique)

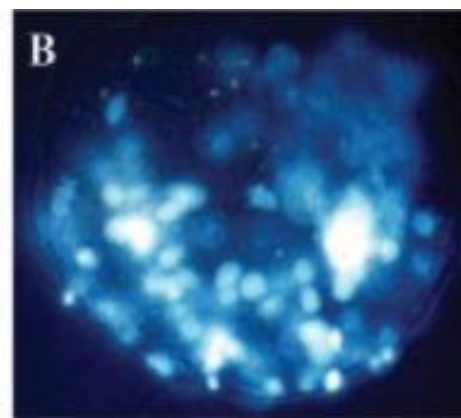
Le peptide Fertiline



Ovocyte dépellucidé



Témoin



Fertiline 100 µM

Human Reproduction Vol.20, No.12 pp. 3452–3458, 2005
Advance Access publication August 11, 2005.

doi:10.1093/humrep/dei241

Cyclic FEE peptide increases human gamete fusion and potentiates its RGD-induced inhibition

A.Ziyyat¹, N.Naud-Barriant¹, V.Barraud-Lange¹, F.Chevalier¹, O.Kulski¹, T.Lemkecher¹, M.Bomse² and J.P.Wolf^{1,3}

¹Laboratoire de Biologie de la Reproduction, UPRES 3410, UFR SMBH, Université Paris 13, 74, rue Marcel Cachin, 93017 Bobigny, Service d'Histologie-Embryologie-Cytogénétique, Hôpital Jean Verdier (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Bondy and

²Laboratoire 'Entrée muqueuse du VIH et immunité muqueuse', Unité INSERM U567, Institut Cochin, 22, rue Méchain, 75014 Paris, France

Brevet AP-HP :1H265600
0013 EP ECT/NIM/AGI

Le peptide Fertiline

Cyclic QDE peptide increases fertilization rates and provides healthy pups in mouse

Virginie Barraud-Lange, M.D.,^a Nathalie Naud-Barriant, Ph.D.,^a Béatrice Ducot, M.D.,^b
Stéphane Chambris, B.S.,^c Morgane Bomsel, Ph.D.,^d Jean-Philippe Wolf, M.D., Ph.D.,^a
and Ahmed Ziyat, Ph.D.^a

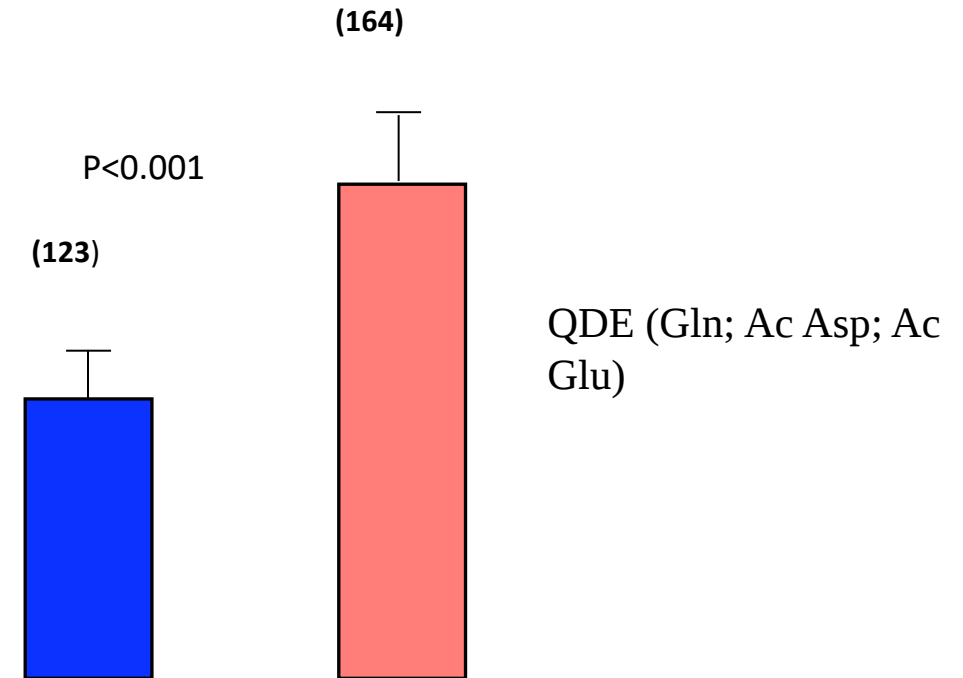
^a Laboratoire Interaction Gamétique et Fusion des Membranes, EA2717, Institut Alfred Jost, Université Paris Descartes, Paris;

^b Inserm Unité 822 "Epidémiologie, Démographie et Sciences Sociales," IFR69, Université Paris 11, Paris; ^c UFR SMBH, Université Paris 13, Bobigny; and ^d Laboratoire "Entrée Muqueuse du VIH et Immunité Muqueuse," Unité INSERM U567, Institut Cochin, Paris, France



Tester chez l'humain

Mouse Fertiline (100 μ M)



En 2015

Essai clinique

Objectifs

- Améliorer taux de fécondation
- Augmenter nombre d'embryons

Méthodologie

- 160 couples sur 15 mois
- Randomisation cohorte ovocytaire
 - Groupe témoin
 - Groupe FEE

ClinicalTrials.gov
Protocol Registration System



Protocol Registration Receipt
06/10/2014

Improvement of IVF Fertilization Rates, by the Cyclic Tripeptide FEE - Prospective
Randomized Study (Fertiline)

This study is not yet open for participant recruitment.

Verified by Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, October 2013

Sponsor:	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
Collaborators:	
Information provided by (Responsible Party):	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT02161861

► Purpose

cFEE peptide improves the IVF fertilization rate in mouse and fertilization index in human. It improves sperm movement's parameters.

It has been studied over 3 generations of mice and appears without any side effects. The Agence de la BioMédecine has given the authorization for testing the peptide in human IVF.

It is expected to improve the fertilization rate, and thus provide more embryos per IVF attempt.

160 couples will be included over 15 months. Patient sperm parameters should be suitable for IVF. Female should be between 18 and 43 year old. Each cohort of eggs will be randomly distributed to one of the 2 groups. The first group will be inseminated with 105/ml motile spermatozoa. The second will be similarly inseminated but in a middle which will be supplemented with cFEE 100µM.

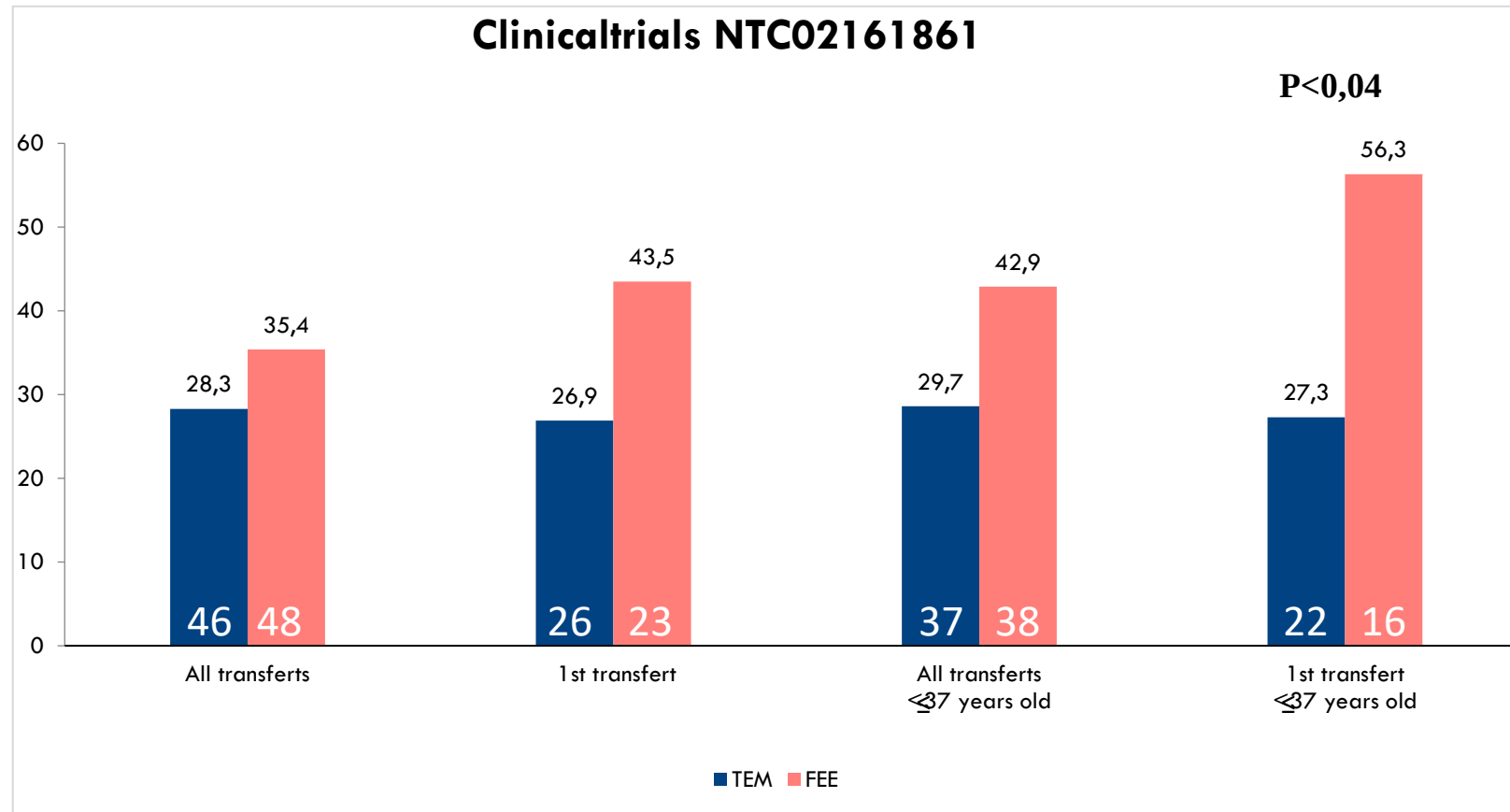
Criteria: number of embryos in each group

Condition	Intervention	Phase
Infertility	cFEE increase the fusiogenic capacities	N/A

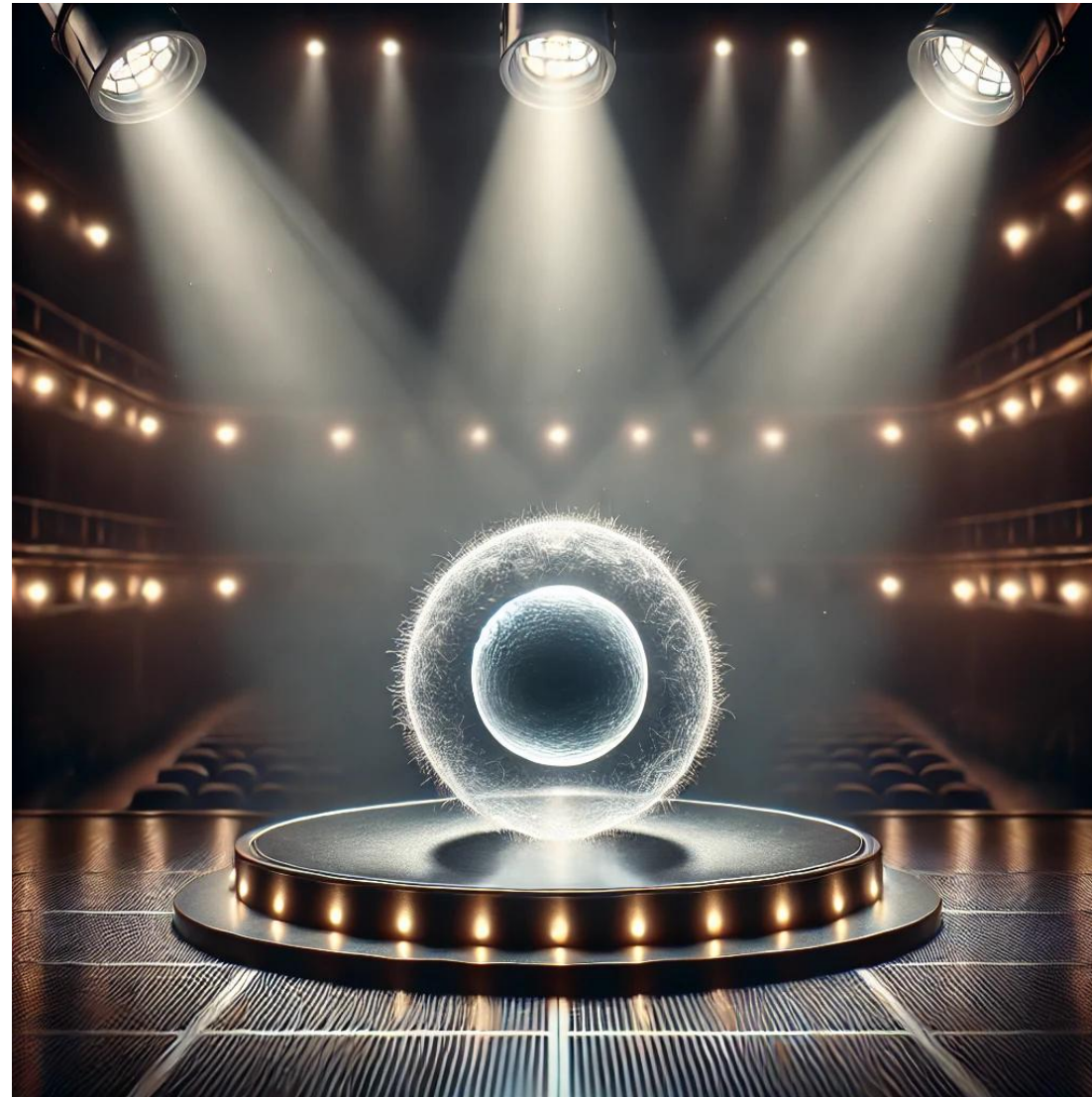
En 2015

Essai clinique

66 couples inclus
Pourcentage de naissances vivantes par transfert



La Fertiline améliore de plus de 7% le nombre des naissances vivantes par transfert, et de plus de 13% chez les femmes de moins de 37 ans. Elle le double au 1^{er} transfert.



Recherche sur l'ovocyte

Etude de la maturation *in vitro* des ovocytes humains bloqués en VG



Vésicule Germinale



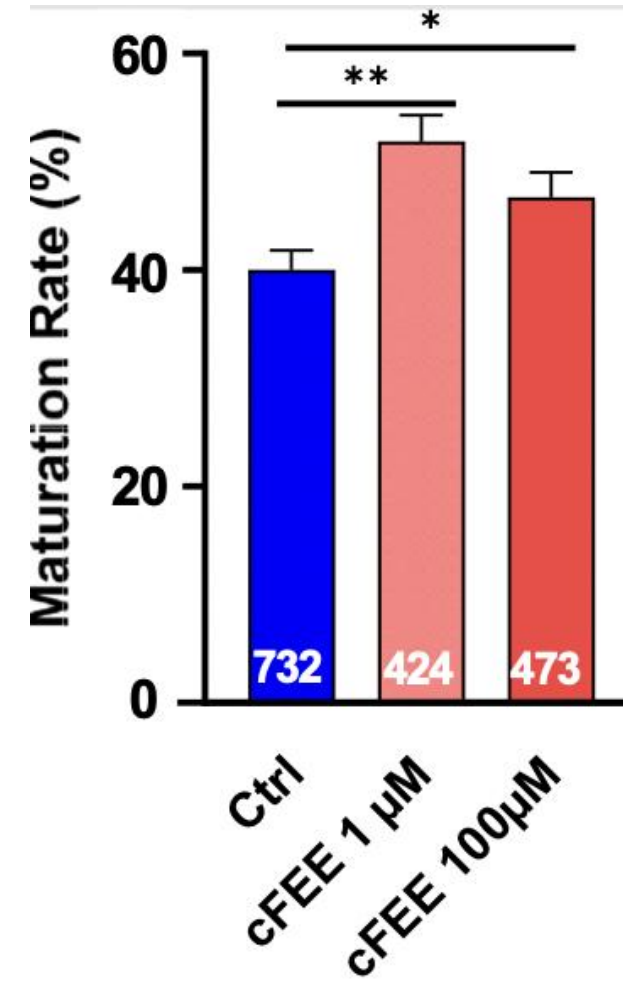
Métaphase 2

Amélioration maturation ovocytaire

A fertilin-derived peptide improves in vitro maturation and ploidy of human oocytes

Amira Sallem, M.D., Ph.D.,^{a,b} Anne-Lyse Denizot, Ph.D.,^{a,c} Ahmed Ziyat, Ph.D.,^{a,c} Audrey L'Hostis, Ingenieur,^a Sophie Favier, Ph.D.,^a Philippe Burlet, Ph.D.,^d Jean-Michel Lapierre, Ph.D.,^e Solohaja Faniha Dimby, Ph.D.,^{f,g} Catherine Patrat, M.D., Ph.D.,^{a,c} Christophe Sifer, M.D., Ph.D.,^h Eric Vicaut, M.D., Ph.D.,^f Julie Steffann, M.D., Ph.D.,^{d,i} Daniel Vaiman, Ph.D.,^a Serge Pierrick Romana, M.D., Ph.D.,^{e,j} and Jean-Philippe Wolf, M.D., Ph.D.,^{a,c}

	Day 0	Day 1, n (%)
	GV (N)	MII
Control	732	293 (40.0)
1 μ M	424	220 (51.9) ^c
100 μ M	473	221 (46.7) ^b



Amélioration ploïdie ovocytaire

A fertilin-derived peptide improves in vitro maturation and ploidy of human oocytes

Amira Sallem, M.D., Ph.D.,^{a,b} Anne-Lyse Denizot, Ph.D.,^{a,c} Ahmed Ziyat, Ph.D.,^{a,c} Audrey L'Hostis, Ingenieur^a Sophie Favier, Ph.D.,^a Philippe Burlet, Ph.D.,^d Jean-Michel Lapierre, Ph.D.,^e Solohaja Faniha Dimby, Ph.D.,^{f,g} Catherine Patrat, M.D., Ph.D.,^{a,c} Christophe Sifer, M.D., Ph.D.,^h Eric Vicaut, M.D., Ph.D.,^f Julie Steffann, M.D., Ph.D.,^{d,i} Daniel Vaiman, Ph.D.,^a Serge Pierrick Romana, M.D., Ph.D.,^{e,j} and Jean-Philippe Wolf, M.D., Ph.D.,^{a,c}

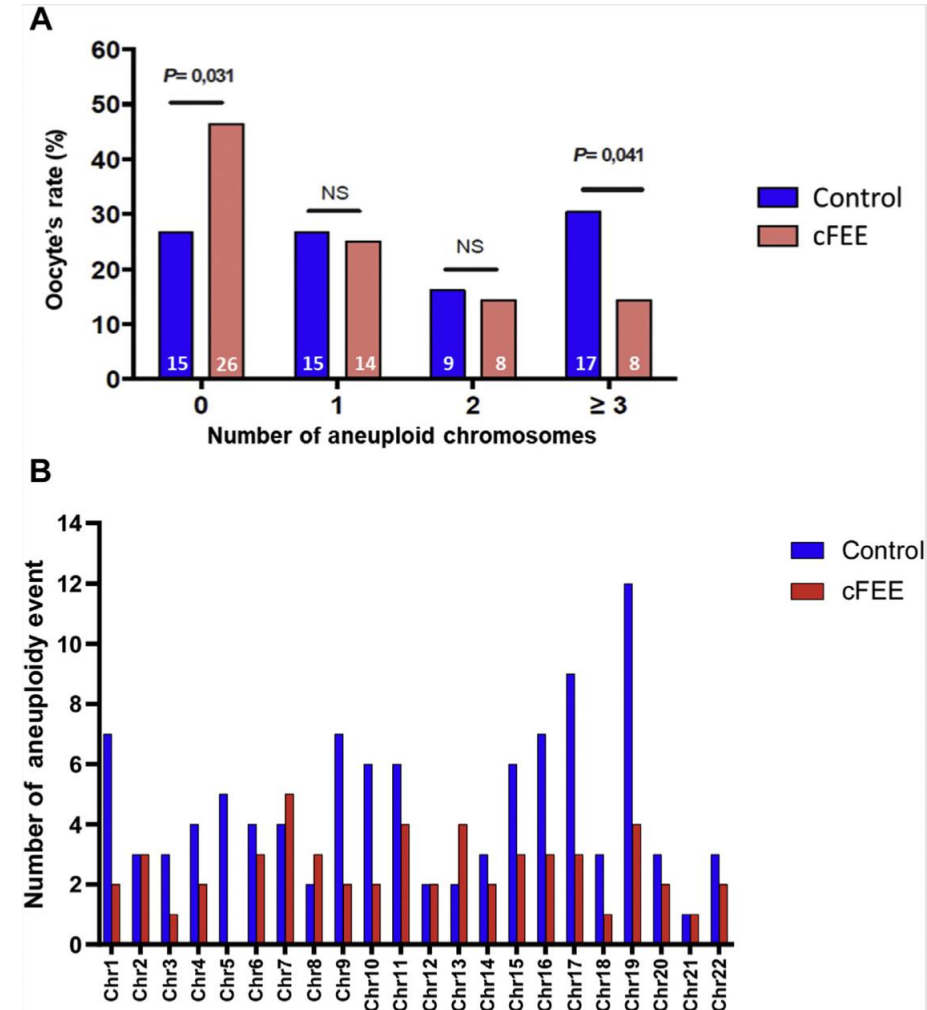
Percentage of euploid/aneuploid oocytes in the 1- μ M cFEE and control in vitro matured groups of oocytes.

Variable	Total	cFEE	Control	P value ^a
Aneuploidy, N (%)	71 (63.4%)	30 (53.6%)	41 (73.2%)	.0310
Euploidy, N (%)	41 (36.6%)	26 (46.4%)	15 (26.8%)	
Total	112 (100.0%)	56 (100.0%)	56 (100.0%)	

Note: A total of 112 oocytes from 103 women aged 21–43 years (median, 34 years) were analyzed for aneuploidy using aCGH (see the Materials and Methods section).

^a χ^2 P value.

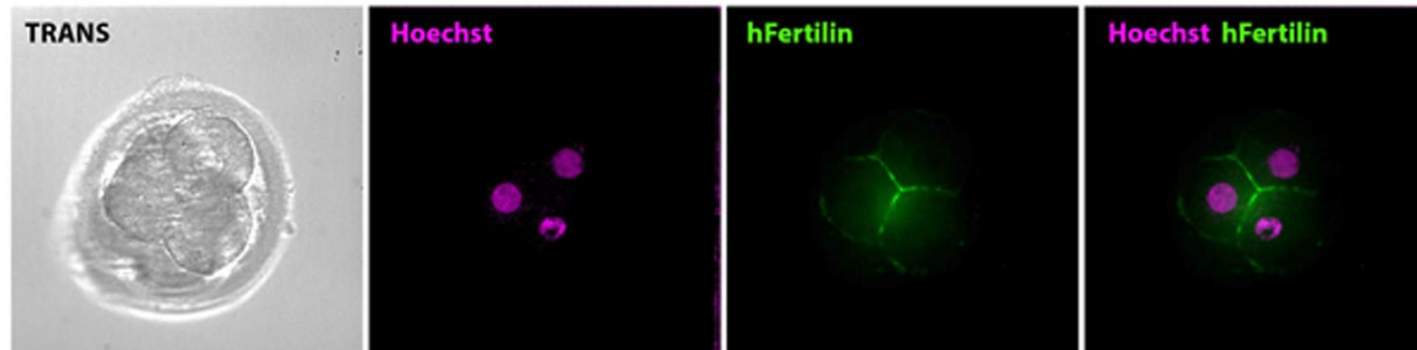
Sallem. FEE peptide improves human oocyte ploidy. *Fertil Steril Sci* 2022.



Fertiline améliore la ségrégation des chromosomes pendant la méiose I

Recherche sur l'embryon humain

Autorisation délivrée par l'ABM



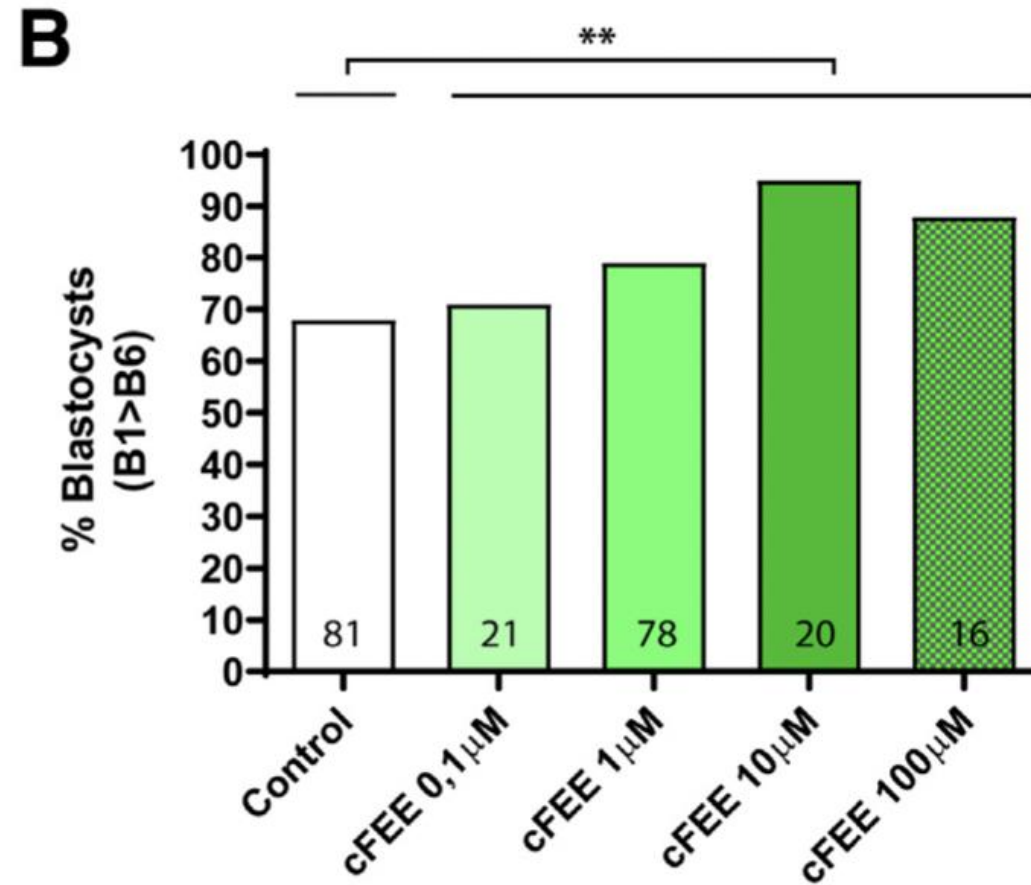
Cyclic fertilin-derived peptide stimulates in vitro human embryo development

Anne-Lyse Denizot, Ph.D.,^{a,b} Audrey L'Hostis, Ingenior,^{a,b} Amira Sallem, M.D., Ph.D.,^{a,b,c} Sophie Favier, Ph.D.,^a Rémi Pierre, Ph.D.,^d Marcio Do Cruzeiro, Ph.D.,^d Thomas Guilbert, Ph.D.,^e Philippe Burlet, Ph.D.,^f Jean-Michel Lapierre, Ph.D.,^g Mathieu Robain, Ph.D.,^h Marc Le Lorc'H, Ph.D.,^g Eric Vicaut, M.D., Ph.D.,ⁱ Kalliopi Chatzovoulou, Ph.D.,^{f,j} Julie Steffann, M.D., Ph.D.,^{f,j} Serge Romana, M.D., Ph.D.,^{g,k} Céline Méhats, Ph.D.,^a Piétro Santulli, M.D., Ph.D.,^l Catherine Patrat, M.D., Ph.D.,^{a,b} Daniel Vaiman, Ph.D.,^a Ahmed Ziyat, Ph.D.,^{a,b} and Jean Philippe Wolf, M.D., Ph.D.^{a,b}

- Embryons congelés à J2 et donnés à la recherche
- Randomisation après décongélation entre groupe témoin et groupe FEE à différentes concentrations
- Culture en time lapse
- Analyse des blastocystes ayant « top » ou « bonne » qualité

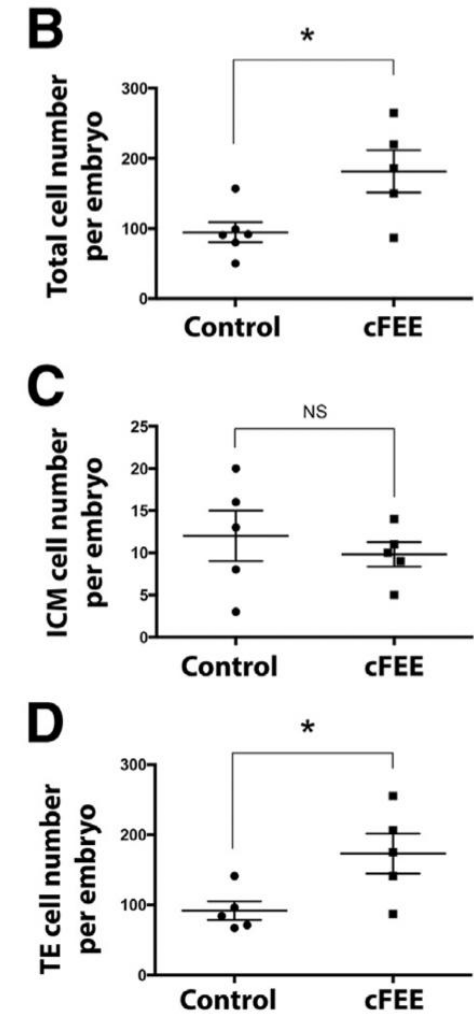
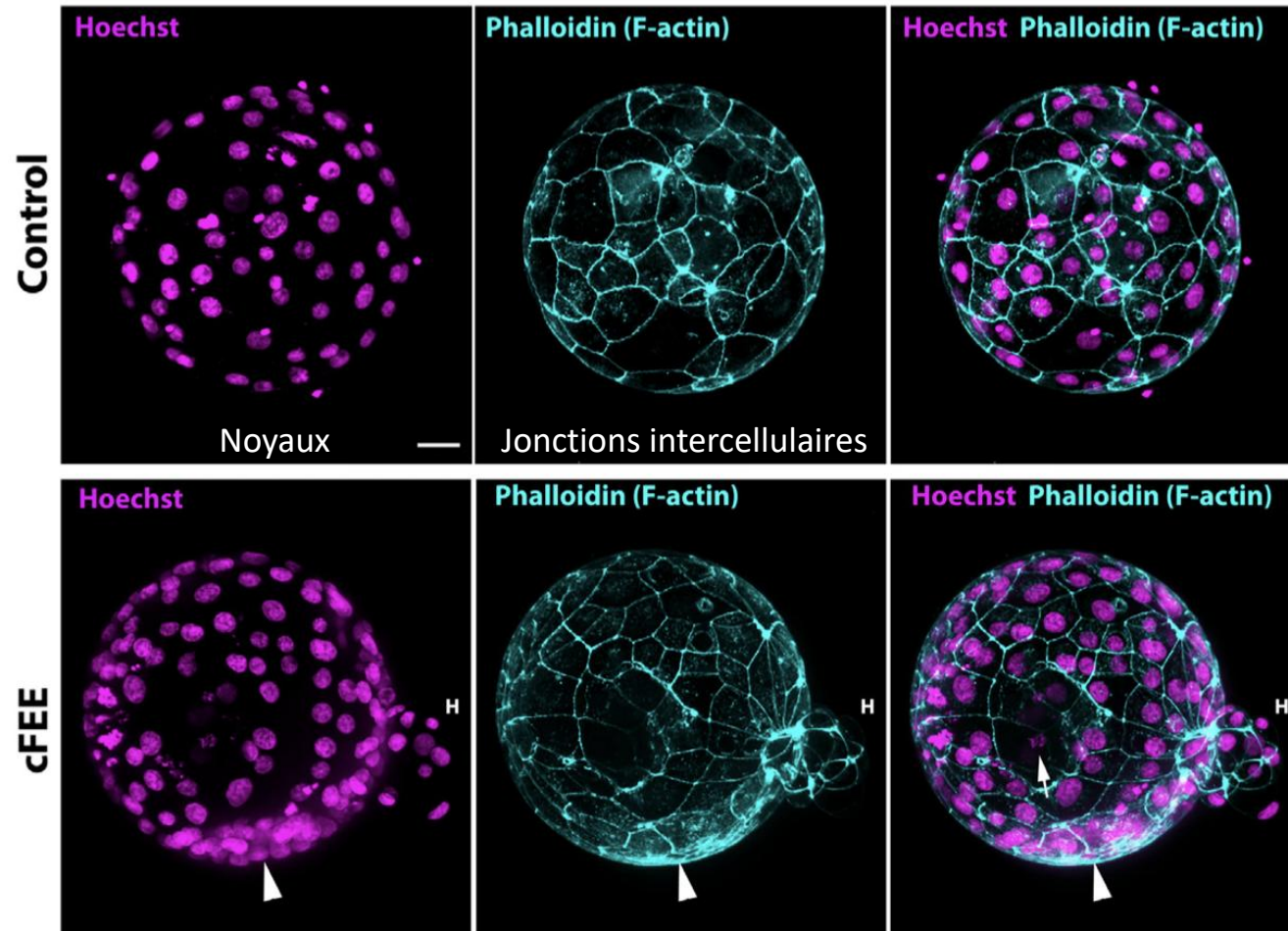
Blastulation

La Fertiline (10 μ M) augmente de 20% le taux de blastulation entre J2 et J5



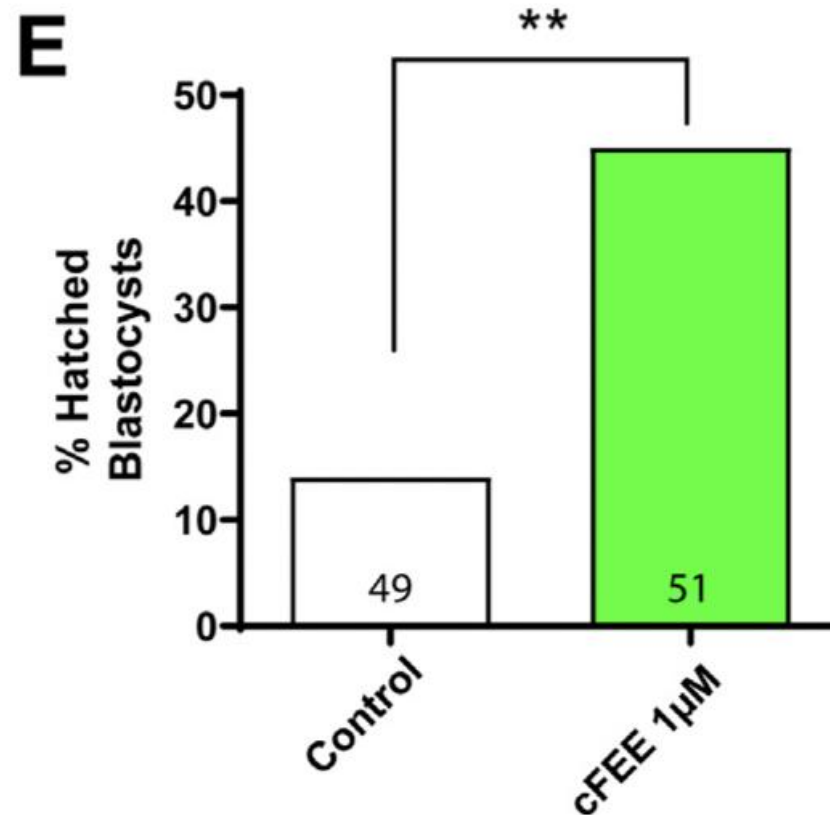
Cellularité du TE

La Fertiline multiplie par 2 le nombre de cellules du TE sans modifier la MCI à J5

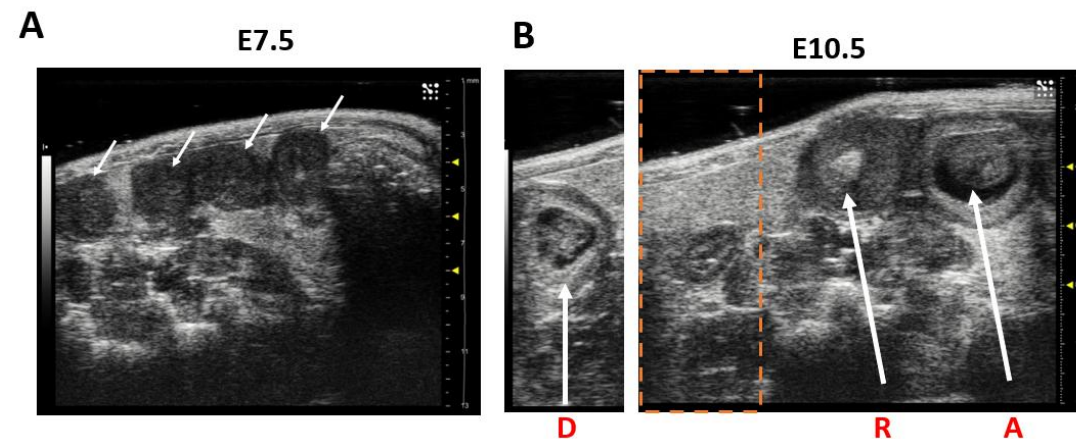
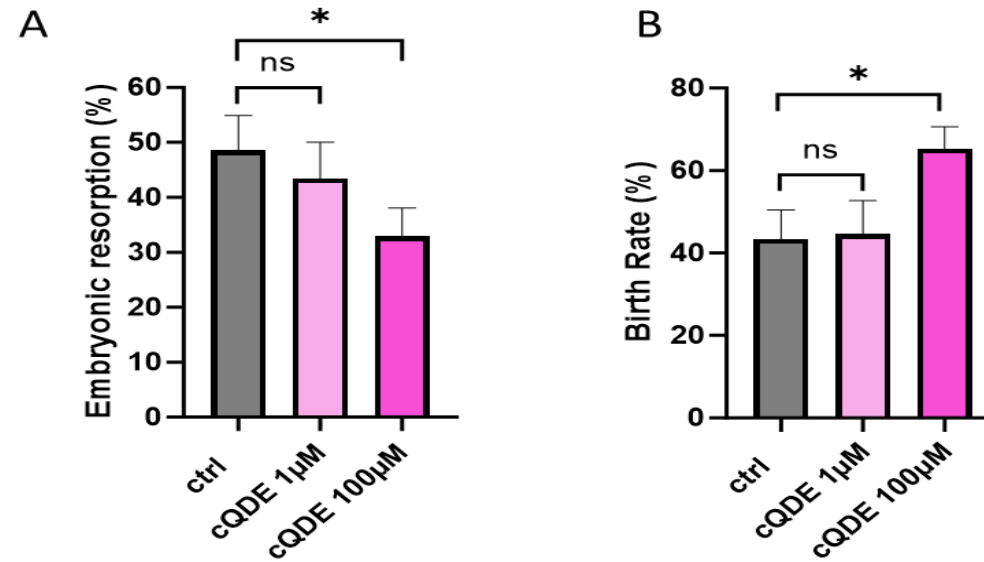


Éclosion du blastocyste

La Fertiline augmente l'éclosion spontanée des blastocystes sans modifier la cinétique de développement



Diminution résorptions embryonnaires chez la souris



Essai Clinique FERTICSI

2021



Etude « FERTICSI ».

Etude multicentrique prospective randomisée.

Amélioration des taux de Naissance après ICSI, par le cpFT.

1) La molécule FERTILINE

Dans le but d'améliorer, sans cesse, le développement embryonnaire pré implantatoire (avant le transfert utérin), des médecins de l'AP-HP en collaboration avec l'Inserm (Institut Cochin) ont découvert une molécule qu'ils ont appelée cpFT : elle améliore la qualité ovocytaire et stimule le développement embryonnaire. L'AP-HP a pris un brevet sur cette molécule.

En 2015, une première étude clinique a été réalisée chez 66 couples relevant d'une fécondation *in vitro* et a mis en évidence une augmentation des taux de naissances par la réduction des fausses couches.

2) Quel est le but de cette Etude ?

Cette recherche a pour objectif de démontrer l'amélioration du taux de naissance, par l'ajout du peptide cpFT avant et après la fécondation.

- d'abord dans le milieu d'incubation des ovocytes avant l'ICSI,
- ensuite dans le milieu d'incubation des embryons obtenus après l'ICSI.

Pour cela une microinjection du spermatozoïde dans les ovules (ICSI) est nécessaire.

3) Qui peut participer

Les couples pris en charge pour une première tentative d'AMP et dont la partenaire a moins de 37 ans.

4) Comment se déroule l'étude

C'est une étude randomisée comportant un groupe qui aura du cpFT dans les milieux d'incubation et un groupe témoin qui ne l'aura pas. Vous ne saurez pas dans quel groupe vous serez, ni le médecin qui vous suit

5) Vos contraintes

Vous devez être affilié à un régime de Sécurité Sociale.

Votre grossesse sera suivie tout à fait normalement.

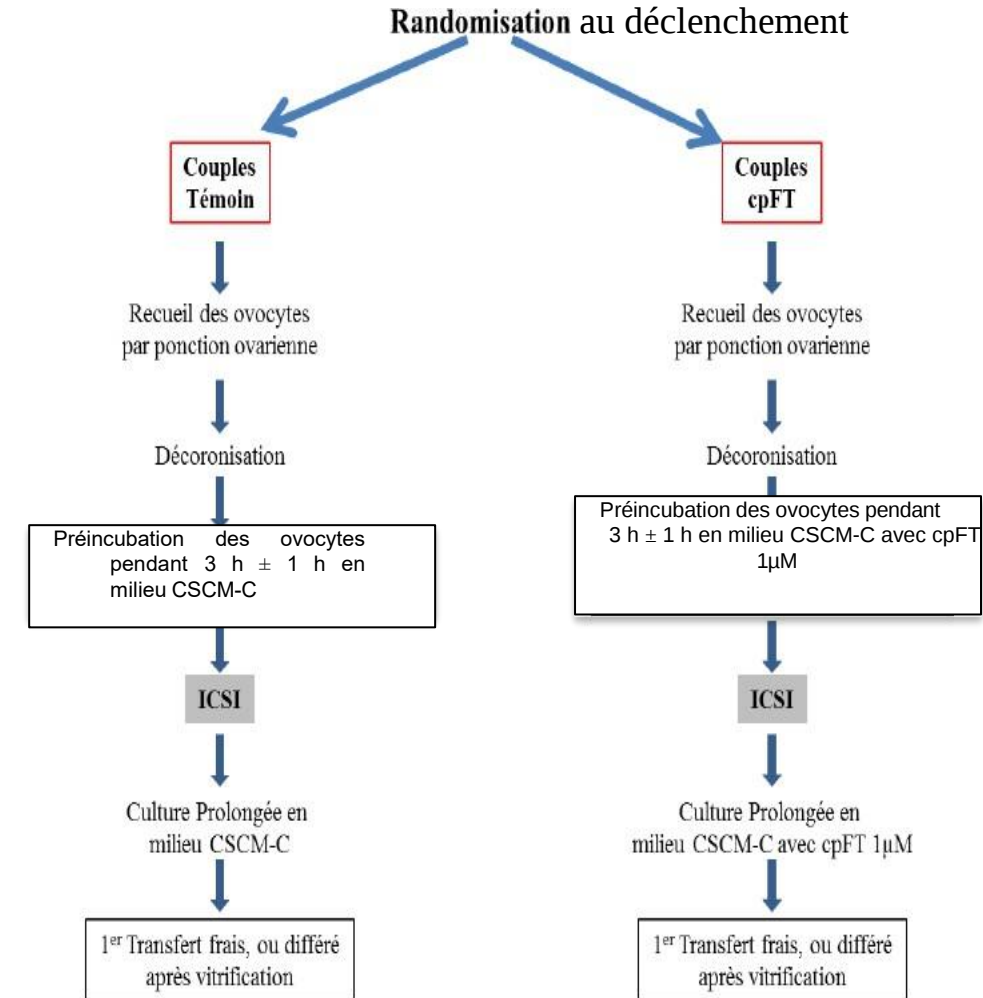
Nous aurons besoin de recueillir des données concernant votre bébé à la naissance et à 12 mois afin de vérifier que tout se passe bien.

Si vous acceptez de participer à cette recherche, un consentement écrit et signé par les 2 conjoints vous sera demandé.

6) Que vont devenir les données de la recherche

Vos données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales. Elles pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises.

- Étude prospective randomisée
- Multicentrique
- Une seule tentative qq soit rang
- Age ♀ ≤ 37 ans
- 360 randomisations



Essai Clinique FERTICSI

À ce jour

- 331 randomisations réalisées
- Pour le reste... patience !



AFFAIRE
...A SUIVRE

Collaborations et Remerciements

Hopital Cochin – Lab d’AMP

Catherine Patrat, PU-PH
Technical staff

Hôpital Necker – Cytogenetic and Genetic labs

Serge Romana, PU-PH
Jean-Michel Lapierre, PhD
Philippe Burlet, PhD
Julie Steffan, PU-PH
Technical staff

Institut Cochin Institute – U1016

Daniel Vaiman, DR1
Morgane Bomsel
Ahmed Ziyat, MCF
Anne-Lyse Denisot, PhD
Audrey L’hostis, Ing
Côme Laly-Radio
Céline Méhats, CR1
Julie Cocquet, CR1
Sandrine Barbaux, CR1
Patrick Lorès
Laurence Strouvenel

Institut Cochin – GENOMI’IC and Proteomic 3P5 platforms

Sébastien Jacques
Morgane Le Gall

Institut Imagine:

Laboratoire des Maladies Génétiques Mitochondriales,
Laboratoire d’Embryologie et de Génétique
des Malformations Congénitales, Inserm UMR1163

Hôpital Américain – Lab d’AMP

Pascal Briot, MD
Technical staff

Hôpital Foch – Lab d’AMP

Marine Poulain, MD
Technical staff

Hôpital Jean Verdier – Lab d’AMP

Christophe Sifer PH
Smires Badria, MD
Technical staff

Clinique Cherest– Lab d’AMP

Julie Tek, MD
Nadia Kazdar, MD
Technical staff

FREMA

Antoine Ferry CTRS
Nassrine Lablack CTRS
Mathieu Robain CTRS
Romain Wolf
Dominique Corneillo
Sylvain Forget Bleudill

Hôpital CH4V– Lab d’AMP

Olivier Kulski
Joëlle Belaisch et col.

Hôpital St Joseph de Marseille

Pierre Boyer et col.

Clinique de la Muette

Anne Le Du
Dominique Cornet et col.@

Cliniques des Bluets et du Diaconnes

Guy Cassuto et col.