



HAL
open science

Impact du taux de progestérone le jour du transfert sur les taux de grossesses évolutives en cycle substitué pour les transferts d'embryons congelés

Tiphaine Isnard

► To cite this version:

Tiphaine Isnard. Impact du taux de progestérone le jour du transfert sur les taux de grossesses évolutives en cycle substitué pour les transferts d'embryons congelés. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01881381

HAL Id: dumas-01881381

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01881381v1>

Submitted on 25 Sep 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 287

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Impact du taux de progestérone le jour du transfert sur les taux de
grossesses évolutives en cycle substitué pour les transferts
d'embryons congelés

Présentée et soutenue publiquement
le 15 novembre 2017

Par

Tiphaine ISNARD

Née le 17 juin 1986 à La Garenne-Colombes (92)

Dirigée par Mme Le Docteur Isabelle Cedrin-Durnerin, PH

Jury :

M. Le Professeur Michael Grynberg, PU-PH Président
Mme Le Professeur Nathalie Chabbert-Buffet, PU-PH
Mme. Le Professeur Sophie Christin-Maitre, PU-PH
M. Le Docteur Pietro Santulli, MCU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements :

Au Docteur Isabelle Cédrin-Durnerin

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger ma thèse et de m'avoir aidée et accompagnée pour son écriture. Et surtout merci de m'avoir permis de travailler sur un sujet aussi captivant.

Au Professeur Michael Grynberg

Merci pour ta disponibilité et ton enthousiasme. Merci de m'avoir fait confiance pendant ces 6 mois de stage où j'ai pu apprendre et réaliser plus que ce que j'espérais.

A toute l'équipe de l'hôpital Jean Verdier

Dr Seroka, Dr Comte, Dr Toledano, Dr Sonigo, Dr Siffer, Dr Sermondade, Dr Herbemont, Dr Vinolas, Alexandra Benoit, Christelle, Cathy, Sonia, Aurore, Emilie, Angélique....., merci pour ces 6 mois passés avec vous. Ce fut le meilleur stage de mon internat.

A tous mes Maîtres, mes Professeurs et anciens chefs d'internat,

Le Pr Reyat, Dr Feron, Dr Mariani, Dr Bonvalot

Le Pr Tsatsaris, Pr Goffinet, Dr Vincent, Dr Sibiude, Dr Grange, Dr Théau

Le Pr Deffieux

Le Pr Fanchin, Dr Adda-Herzog, Dr Sebag-Peyrelevalde, Dr Chambon

Le Dr Belaish-Allart, Dr Mayanga, Dr Muller

A mes collègues d'internat:

Et particulièrement à Charlotte et Claire pour leurs soutiens et leurs amitiés.

A ma famille :

Merci à mes parents, ma sœur et mon frère pour m'avoir soutenue toutes ces années et d'avoir cru en moi.

Merci à Max pour tout son amour, pour toute l'aide qu'il m'a apporté durant toutes ces épreuves.

Merci à ma belle-famille pour leur bonne humeur et leur disponibilité pour garder Oscar.

Merci à mon petit Oscar d'avoir été aussi sage.

Merci à mes grands-parents, oncles, tantes et cousins pour tous ces étés passés ensemble.

Merci à ma famille de cœur de me faire toujours autant rire.

A mes amis :

A Anne-Laure, Pascou et Olive pour ces supers années du collège.

A Caro, présente depuis le début avec qui j'ai tout traversé.

A Ari, qui après toutes ces années passées ensemble, est toujours là pour moi.

A Stephou, un soutien à toute épreuve, surtout l'année de l'ECN.

A Yas, grâce à qui j'ai découvert l'homme de ma vie.

Aux copines de Lille, Yon, Anne-Kat, Riri, Caro et Alice pour toutes nos soirées.

Aux copains de Paris, Bertille, Cycy, Math, Margaux, PA, Briçou, Boiz, Guigi et Cécé avec qui nous partageons notre vie.

Table des matières

Remerciements	2
Abréviations	6
PARTIE 1 : Introduction	7
• Augmentation des transferts d'embryons congelés :.....	7
• Différents protocoles de transfert d'embryons congelés.....	8
• Le transfert d'embryons congelés sur cycle substitué :.....	9
PARTIE 2 : Matériels et méthodes	13
• Sélection de la population.....	13
• Le protocole de TEC en cycle substitué.....	13
• Variables étudiées.....	14
• Taux de grossesse	15
• Analyses statistiques	16
PARTIE 3 : Résultats.....	17
PARTIE 4 : Discussion.....	20
• Taux de progestérone le jour du transfert associé au taux de grossesse.....	20
• Taux d'E2 non associé au taux de grossesse.....	21

• Mécanismes potentiels des taux insuffisants de P	21
• A quel moment faudrait-il doser la P ?.....	22
• Quel seuil de P faut-il retenir ?.....	22
• Extrapolation des résultats.....	23
• Forces et limites de l'étude.....	23
PARTIE 5 : Conclusion.....	25
PARTIE 6 : Bibliographie.....	26
PARTIE 7 : Tableaux et Figures.....	29
• Figure 1 : Issue 250 TEC-THS.....	29
• Figure 2 : Répartition du taux de progestérone (ng/ml) le jour du transfert.....	30
• Tableau 1 : Caractéristiques des patientes des deux groupes.....	31
• Tableau 2 : Facteurs associés au taux de grossesse évolutive.....	32
• Tableau 3 : Issue de grossesse et comparaison entre les deux groupes.....	33
• Figure 3 : Répartition du taux de grossesse dans les deux groupes.....	34
• Tableau 4 : post transfert et post supplémentation en progestérone.....	35
• Tableau 5 : Analyse multivarié.....	36
• Figure 4 : Répartition du taux de grossesse en fonction du taux de P le jour du transfert.....	37
• Figure 5 : Courbe ROC.....	38
PARTIE 8 : Résumé.....	39

Abréviations :

AMP : assistance médicale à la procréation

AC : activité cardiaque

CFA : compte folliculaire antraux

CJ : corps jaune

DRO : diminution de la réserve ovarienne

DS : déviation standard

DRO : diminution de la réserve ovarienne

E2 : Œstrogène

FIV: fécondation in vitro

IM : intra-musculaire

ISCI : intra cytoplasmic sperm injection

IMC : indice de masse corporel

J : jour

P : progestérone

PGS : screening génétique pré-implantatoire

TEC : transfert d'embryon congelé

THS : traitement hormonal substitutif

SA : semaine d'aménorrhée

SC : sous cutané

Introduction :

Augmentation des transferts d'embryons congelés :

En France, un couple sur six a des difficultés à concevoir et un sur dix aura recours aux techniques d'assistance médicale à la procréation. En 2015, l'agence de biomédecine publie dans son rapport [1], 24 839 enfants nés après 145 255 tentatives d'AMP au niveau national, regroupant les inséminations, les fécondations in vitro et les transferts d'embryons congelés avec gamètes et embryons de différentes origines. Si le volume global des activités d'inséminations, de FIV et d'ICSI évolue peu depuis 2012, on note en revanche que le nombre de transfert d'embryons congelés (TEC) augmente, ce qui peut s'expliquer par une évolution des pratiques. En effet, on assiste à une augmentation du nombre de transfert électif d'un seul embryon (eSET), un recours de plus en plus général à la vitrification embryonnaire et une augmentation de la pratique de la congélation de la totalité de la cohorte embryonnaire sans réalisation d'un transfert frais ou « freeze-all ». Parmi les évolutions destinées à améliorer les pratiques, le nombre d'embryons transféré par transfert continue de diminuer progressivement, reflet d'une politique de transfert embryonnaire plus prudente visant à réduire le nombre de grossesses multiples et prévenir ainsi leurs complications maternelles et fœtales. On note en effet un taux plus important de transferts mono-embryonnaires après FIV ou ICSI, passant de 34% en 2012 à 42,5 % en 2015. La même évolution est retrouvée en transfert d'embryons congelés où 63,6 % des transferts concernent un seul embryon en 2015. Sur 27851 TEC en intraconjugal, le taux de grossesse échographique est de 23 %, et le taux d'accouchement de 17.5 % [1]. La vitrification embryonnaire, autorisée en France depuis

novembre 2010, assure une bien meilleure survie des embryons après décongélation que la congélation lente. Ainsi le taux de transfert après décongélation est passé de 89 % en 2012 à 94 % en 2015. Enfin le « freeze-all » a vu ses indications s'élargir : initialement réalisé en cas d'impossibilité de transfert (endomètre inadéquat, problème cervical) ou pour prévenir d'une hyperstimulation ovarienne en association à un déclenchement par analogue de la GnRH, sa pratique s'étend en cas d'élévation excessive du taux de progestérone avant déclenchement ou pour surseoir aux conditions défavorables à l'implantation induite par l'hyperstimulation ovarienne contrôlée .

Différents protocoles de transfert d'embryons congelés :

Le transfert d'embryons congelés est réalisé dans différents cas de figure, lors d'un échec du transfert frais ou après les succès de celui-ci afin d'obtenir une nouvelle grossesse avec des embryons congelés restants, mais aussi après freeze-all. Il existe trois types protocoles pour réaliser un transfert d'embryons congelés. Le premier est de transférer l'embryon sur un cycle naturel où l'ovulation est simplement monitorée ou bien déclenchée. Le deuxième est de transférer l'embryon sur un cycle stimulé à l'aide de gonadotrophines puis déclenché. Et le troisième est de réaliser le transfert sur un cycle substitué en administrant de façon séquentielle des œstrogènes (E2) et de la progestérone (P) encore appelé traitement hormonal substitutif (THS).

Néanmoins, le protocole optimal de préparation de l'endomètre reste à définir. La méta analyse de Groenewoud 2013 [2], ne retrouve pas différence entre les deux techniques. Dans la littérature les avis divergent entre cycles naturels et cycles substitués, plusieurs études [3][4][5] ne retrouvent pas de différence ; certaines études ont montré une

supériorité du THS [6][7] ; d'autres une supériorité du cycle naturel [8][9] [10]. Mais le niveau d'évidence reste faible car bien que la méta-analyse [2] de ces études porte sur plus de 4000 cycles dans chaque groupe, la majorité des études sont rétrospectives avec des populations pas forcément comparables entre les 2 traitements (patientes ovulatoires et anovulatoires) et peu d'études portent sur le taux de naissance.

Le transfert d'embryons congelés sur cycle substitué :

Le cycle substitué présente certains avantages pour les équipes d'AMP tels que la flexibilité de la date du transfert permettant l'étalement de l'activité sur la semaine et pour les patientes tels que la simplicité d'administration (absence d'injections) et le nombre limité de contrôle échographique et hormonal, mais aussi l'inconvénient de devoir poursuivre le THS jusqu'au relai placentaire au 3^{ème} mois de grossesse.

De plus, le schéma optimum d'administration d'œstrogènes et de progestérone n'est pas vraiment défini.

L'administration d'E2 a pour but d'obtenir une prolifération endométriale suffisante avec une épaisseur d'endomètre > 7 mm. Les œstrogènes peuvent être administrés par voie orale avec l'inconvénient d'un premier passage hépatique qui modifie les facteurs de coagulation et est un facteur de risque thromboembolique, ou par voie per cutanée ou enfin par voie vaginale qui permet une imprégnation endométriale optimale du fait du premier passage utérin. Les taux d'E2 avant introduction de la P [11], [12] ou au moment du transfert [13] ne semblent pas corrélés aux taux de grossesse quel que soit la voie d'administration et la dose utilisée.

L'administration de P en induisant la transformation sécrétoire de l'endomètre permet l'ouverture de la fenêtre d'implantation pour les embryons à transférer. Le moment d'introduction de la P selon le stade de congélation embryonnaire (J2-J3-J5) détermine le jour du transfert et semble crucial pour les taux de grossesse alors que les doses et la voie d'administration de la P semblent moins importantes. Il existe plusieurs voies d'administration de la P :

- la voie orale est souvent mal supportée (vertiges) pour la progestérone naturelle contrairement à la didrogestone pour laquelle il n'y a pas d'études en TEC THS à ce jour,
- la voie intramusculaire entraîne souvent une injection douloureuse,
- la voie sous cutanée est disponible depuis peu et n'est pas remboursée par la sécurité sociale
- la voie vaginale donne une concentration tissulaire supérieure dans l'endomètre par rapport au taux sanguin grâce au premier passage utérin. Ce postulat a donc conduit à utiliser la voie vaginale sans contrôle des taux sanguins de P.

Cependant, il semble exister une fourchette optimale du taux sanguin de P au moment du transfert qui influence les taux de grossesse et d'accouchements. En phase lutéale, la mesure du taux de P est rendue difficile car sa sécrétion par le corps jaune est pulsatile synchrone aux pulses de LH. Néanmoins il est habituel de considérer un taux de P > 10 ng/ml comme le reflet d'un corps jaune adéquat. Hull et al. [14] ont rapporté dans des cycles de conception spontanée, une concentration sérique médiane de la P lutéale de 12,8 ng/ml avec une gamme de 8,5-16,7 ng/ml. Cela pourrait indiquer que la condition optimale pour une implantation réussie se situe dans une fenêtre de P sérique relativement étroite. Après administration de P par voie vaginale, Nahoul et al [15]

montre que les concentrations sériques augmentent pendant 6 heures puis restent en plateau pendant plus de 24 heures. La mesure du taux de P après administration par voie vaginale ne pose donc pas les mêmes problèmes qu'en phase lutéale d'un cycle naturel. Yovitch et al (2015) montre que pour des transferts d'embryons congelés sur un cycle substitué avec administration de P vaginale, le taux optimal de P, 4 jours après le transfert, se situe entre 15 et 30 ng/ml [13]. Des taux plus faibles ou plus élevés de P induiraient une désynchronisation de la fenêtre d'implantation néfaste à la bonne évolutivité de la grossesse. De plus, certaines études ont montré une amélioration des taux de grossesse et une diminution des fausses couches en augmentant les doses de P administrées par voie vaginale [16] ou en modifiant la voie d'administration de P [17][18]. Ceci souligne donc le rôle crucial des taux de P au cours des cycles substitués sur les taux de succès.

Dans notre pratique, le cycle substitué était historiquement réservé à une minorité (<20%) de patientes (dons d'ovocytes, patientes anovulatoires, endométrioses sévères). Il était associé à un taux de perte embryonnaire de 10 % supérieur au TEC en cycles naturels ou stimulés avec corps jaune (CJ) que l'on attribuait aux caractéristiques des patientes. Lorsque nous avons décidé d'élargir sa pratique aux patientes normo-ovulatoires, nous avons observé sur une série de 516 TEC (299 TEC THS et 217 TEC avec CJ) des taux de grossesses débutantes similaires (36 % vs 33 %, $p=0,49$) mais un taux d'accouchement significativement inférieur (61 % vs 78 % des grossesses débutantes, $p=0,019$). Le taux de P des patientes enceintes était significativement plus faible sous THS au premier dosage de β HCG (12.9 ± 8 vs 42 ± 25 , $p < 0,001$).

Ceci nous a donc conduits à mesurer le taux de P le jour du transfert lors des cycles de TEC substitué afin d'obtenir un taux sanguin supérieur à 10 ng/ml dans le but de réduire les pertes embryonnaires.

L'objectif de cette étude est d'étudier le taux de grossesse par rapport au taux de P le jour du transfert d'embryon congelé dans les cycles substitués.

Matériels et méthodes :

Sélection de la population :

Etude rétrospective, unicentrique, menée à l'hôpital Jean Verdier à Bondy, sur les TEC de 03/2016 à 03/2017, après préparation de l'endomètre par E2 puis par P par voie vaginale. Les critères d'exclusions étaient l'absence de transfert d'embryon, le don d'ovocyte et les patientes n'ayant pas réalisée la prise de sang le jour du transfert.

Nous avons constitué deux groupes de patientes, un groupe qui comprenait les patientes avec un taux de progestérone < 10 ng/ml, le jour du transfert et un groupe comprenant les patientes avec un taux de progestérone ≥ 10 ng/ml, puis nous avons comparé le taux hCG positif, d'hCG > 100 UI/L, le taux de grossesse évolutive à l'échographie, et le taux de grossesse > 12 SA.

Le protocole de TEC en cycle substitué:

Le protocole était le suivant, les patientes débutaient le E2 (provames) le premier jour de leur cycle, par voie vaginale, 1mg matin et soir et villedot 100mg, 2 patchs tous les 3 jours. Après au moins 10 jours de traitement, on effectuait un dosage sanguin des taux d'E2 et de P (toutes les prises de sang étaient effectuées à l'hôpital et analysées dans son laboratoire) et une échographie par voie vaginale pour mesurer l'endomètre. Si l'endomètre était < 7 mm, on poursuivait le traitement et recontraînait une semaine après. Si endomètre > 7 mm et $P < 1,5$ ng/ml, on arrêtaînait le provames et débutaînait le progestan 200 mg, 1 ovule le matin et 2 le soir par voie vaginale ainsi que la poursuite de

2 patches de vivelledot 100 mg tous les 3 jours. Le transfert avait lieu 2 à 5 jours après l'introduction du progestan selon le stade embryonnaire. Le matin du transfert, on réalisait un dosage d'E2 et de P, le transfert avait lieu quel que soit le résultat du dosage.

Si $P < 10$ ng/ml, on augmentait le progestan à 2 matin, midi et soir, soit 1200mg par jour, on déconseillait les rapports sexuels et un contrôle du taux de P était effectué 2 à 3 jours plus tard. Si la P était toujours <10 ng/ml, on introduisait une injection de progiron 25mg/jour le soir et on recontrôlait après 2 à 3 jours.

En cas de grossesse, la P et les patchs d'E2 étaient poursuivis jusqu'au troisième mois de grossesse.

Le transfert était effectué par un médecin du centre, en position gynécologique, vessie pleine, sous contrôle échographique, à l'aide d'un cathéter souple type Ellios (un cathéter rigide si il y avait une difficulté), après préparation de l'embryon par le biologiste. L'embryon était positionné à 1,5 cm du fond de la cavité utérine de façon atraumatique après une désinfection vaginale et aspiration de la glaire cervicale. Après le transfert, le cathéter était contrôlé pour vérifier l'absence d'embryon restant.

Variables étudiées :

Nous avons recueilli les caractéristiques maternelles et embryonnaires. L'âge des patientes, l'indice de masse corporelle, le tabagisme, la cause d'infertilité classée en cause féminine (tubaire, endométriose stade 1 à 4, diminution de la réserve ovarienne (DRO) avec $AMH < 1,2$ et/ou $CFA < 7$, syndrome des ovaires polykystique, malformation utérine (cloison, utérus bicorne), cause masculine (moins de 5 millions de spermatozoïdes normaux et mobiles) et causes mixtes, et l'épaisseur de l'endomètre.

Enfin nous avons comparé le nombre d'embryons transférés, le stade du transfert (J2-J3-

J5), et la qualité embryonnaire. La qualité des embryons était classée en deux groupes, bonne qualité Q+ ou Q-, sachant qu'il fallait un seul embryon de bonne qualité pour être classé dans le groupe Q+. Les embryons Q+ devaient avoir les critères suivant: pour les J2, les embryons classés A avec 3 à 5 blastomères, pour les J3 ceux classés A ou B avec 6 à 10 blastomères. Sachant que le type A correspondait à l'absence de fragmentation cellulaire dans le cytoplasme de l'embryon, le type B à une fragmentation peu importante (moins de 20%), le type C à fragmentation moyenne (entre 21 et 50%) et le type D à une fragmentation importante (supérieure à 50%), selon la classification de Holte [19]. Pour les blastocystes, les embryons classés B4-B5-B6 et AA, AB, BB étaient classés dans le groupe Q+. Le blastocyste (B) est noté par un chiffre de 1 à 6, selon le volume de son blastocèle et son stade de développement, B1-B2 le blastocyste est jeune, (B1 : volume du blastocèle < 50% du volume total, B2 : > 50%), B2 : blastocyste en voie d'expansion, B4 blastocyste expansé, B5 en voie d'éclosion, B6 éclos). Le bouton embryonnaire est caractérisé par la 2^{ème} lettre: A, B ou C, selon le nombre et l'aspect de ses cellules. Il est noté A s'il est compact, composé de nombreuses cellules et bien individualisé. Il est noté B s'il est moins organisé avec moins de cellules. Il est noté C, s'il est peu visible et formé de peu de cellules. Et enfin le trophoctoderme est lui aussi caractérisé par la 3^{ème} lettre: A, B ou C, selon le nombre et l'aspect de ses cellules. Il est noté A si les cellules forment un épithélium festonné. Il est noté B si l'épithélium est irrégulier. Il est noté C si l'épithélium est lisse, selon la classification de Gardner[20].

Taux de grossesse :

Le test de grossesse sanguin (HCG) était effectué dix à douze jour après le transfert. Nous avons étudié le taux d'hCG positif, d'hCG > 100 UI/L, la présence d'une activité

cardiaque à l'échographie et les grossesses > 12 SA qui correspondaient à un embryon évolutif à plus de 12 SA.

Analyses statistiques :

Les données ont été analysés avec Stata 13.0 (stataCorp LP, College, Station, TX). Le test de Student a été utilisé pour la comparaison des variables continues. Le test du Chi 2 ($n \geq 5$) ou de Fisher ($n < 5$) a été utilisé pour la comparaison des effectifs. Les variables corrélées au taux de grossesse évolutive à 12 SA ont fait l'objet d'une analyse multivariée par régression logistique. Une analyse ROC des taux de P comme facteur prédictif du taux de grossesse évolutive à 12 SA a été réalisée pour déterminer à posteriori le seuil de P. L'analyse multivariée et l'analyse ROC ont été réalisées avec SAS. Le p était considéré comme significatif s'il était inférieur à 0,05.

Résultats :

Sur 250 TEC-THS réalisé sur la période de l'étude, nous avons inclus 227 patientes. Nous avons exclus 6 patientes pour un don ovocyte, 17 pour une absence de dosage de progestérone. Les embryons utilisés ont été congelés ou vitrifiés entre 06/2010 et 01/2017

Sur 227 patientes, plus du tiers (85 soit 37,2%) avaient un taux de P < 10 ng/ml et aucune un taux > 33 ng/ml, 142 patientes avaient un taux $P \geq 10$ ng/ml. (Figure 1).

Les patientes étaient âgées de 20 à 45 ans (âge moyen à la congélation 34,2 ans), le nombre moyen d'embryon transféré était de 1,5. Le taux de grossesse > 12 SA était de de 27,3%.

Les transferts ont été réalisés avec un cathéter souple type Ellios, mis à part pour un des transferts de chaque groupe, réalisé avec un cathéter rigide.

Le taux de progestérone chez les patientes le jour du transfert présentait une répartition normale. (Figure 2). Le taux moyen de P sur l'ensemble de la cohorte était de 12,9 ng/ml.

On ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes (P < 10ng/ml vs $P \geq 10$ ng/ml) sur toutes les caractéristiques suivantes: l'âge au jour de la congélation (34,7 vs 33,8 p=NS) et au jour du transfert (35,3 vs 34,4 p=NS), l'IMC (24.0 vs 25.0 kg/m², p=NS), le tabagisme (14% vs 15% p=NS), l'épaisseur de l'endomètre (9.7 vs 9.7 mm p=NS) et la fréquence de diminution de la réserve ovarienne (15,3% vs 16,9% p=NS)

Le nombre d'embryons transférés était similaire (1.5 vs 1.5 p= NS) ainsi que le nombre d'embryons transférés de bonne qualité Q+ (71% vs 74% p=NS).

Les seules différences significatives portaient sur la répartition des transferts à J2 (6.0% vs 11.2%), J3 (29% vs 43.0%) et J5 (65.0% vs 45.0%) $p=0,01$ (Le transfert d'embryon J5 était plus important dans le groupe avec un taux de P < 10ng/ml) et sur les taux d'E2 avant le transfert (1017pg/ml vs 1341pg/ml $p=0,002$) et le jour du transfert (185ng/ml vs 245ng/ml $p=0,01$). Tableau 1

Les facteurs associés aux taux de grossesses évolutives étaient l'âge, la diminution de la réserve ovarienne, le stade et la qualité des embryons transférés et le taux de P le jour du transfert. Tableau 2

Après avoir comparé les deux groupes, le taux de hCG positif était significativement supérieur pour les patientes avec une P ≥ 10 ng/ml (34% vs 48% $p=0,04$) ainsi que le taux de grossesse HCG >100 (26% vs 42% $p=0,01$) et que le taux de grossesse > 12 SA (33,0% vs 17,0% $p= 0,01$). Tableau 3

La répartition du taux de grossesse des deux groupes est présentée sur la figure 3.

Puis nous avons voulu analyser pour le groupe P<10ng/ml, 2-3 jours après le transfert, si une supplémentation de progestérone à 1200 mg/jour changeait le taux hormonal et le taux de grossesse. Sur les 85 patientes, le contrôle avait été effectué chez 79 patientes. Pour 69% des patientes le taux de progestérone augmentait à plus de 10 ng/ml.

Néanmoins les taux de grossesses évolutives à plus de 12 SA ne sont pas améliorés et restent similaires à ceux des 24 patientes dont le taux de P reste < 10 ng/ml. Tableau 4

Les 2 groupes P<10 et P \geq 10 ng/ml ne différaient pour aucune des variables associées au taux de grossesse sauf pour le stade de transfert embryonnaire, le groupe P<10 ayant significativement plus de transfert au stade blastocyste (65 % vs 45 %; $p=0,01$).

L'analyse multivariée prenant en compte tous les facteurs associés au taux de grossesse,

montre qu'un taux de $P \geq 10\text{ng/ml}$, le jour du transfert est un facteur prédictif indépendant de succès avec un OR de **2.75 [1.40;5.43]** pour les chances d'hCG > 100 UI/L et de **2.82 [1.37;5.82]** pour les chances de grossesses évolutives à 12 SA. Tableau 5

La diminution de la réserve ovarienne en analyse multivarié n'est plus retrouvée comme facteur associé au taux de grossesse car elle est liée à l'âge.

Nous avons réalisé une analyse en sous-groupe pour évaluer la répartition selon 4 groupes du taux de progestérone : $P < 5\text{ng/ml}$, $P : [5-10[\text{ng/ml}$, $P : [10-15[\text{ng/ml}$, $P \geq 15\text{ng/ml}$. (Figure 3). Nous avons constaté que les taux de grossesse sont nettement augmentés dans les deux groupes où la $P \geq 10 \text{ng/ml}$.

On a réalisé une courbe ROC des taux de progestérone comme facteur prédictif du taux de grossesse évolutive à 12 SA (Figure 5). On retrouvait une aire sous la courbe (AUC) de 0,625 (erreur standard = 0,048; 95% CI = 0.531 - 0.718,). La comparaison de l'aire sous la courbe à 0,5, montrait une différence de 0,125 (CI = 0,031-0,218 $p=0,009$). Le meilleur taux de progestérone retenu pour obtenir une grossesse évolutive était de 13,6 ng/ml avec une sensibilité de 43,5% et une spécificité de 79,4%.

Discussion :

Taux de progestérone le jour du transfert associé au taux de grossesse

Les résultats de notre étude montrent le rôle important du taux de P le jour du transfert en TEC-THS pour l'obtention d'une grossesse et à sa bonne évolutivité puisque un taux de $P \geq 10$ ng/ml est associé en analyse multivariée, à des chances de grossesse évolutives à 12 SA, 2,82 fois supérieures. Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature où le taux de P au moment du transfert semble important, que la P soit administré par voie vaginale ou par voie parentérale. Yovich et al. 2015, sur une série de 529 transferts de blastocystes vitrifiés en cycles substitués avec P vaginale, ont montré que les taux de grossesses et d'accouchements optimaux étaient obtenus pour des taux de P à J4 du transfert, entre 15 et 30 ng/ml [13]. Labarta et al. 2017 (ESHRE 2017), sur une série en don d'ovocytes de 211 TEC THS avec P vaginale, ont montré qu'un taux de $P < 9,2$ ng/ml le jour du transfert était associé à des taux de grossesses plus faibles (OR 0,61). Kofinas et al. 2015, sur 213 transferts de blastocystes euploïdes après PGS en THS avec P IM, ont montré que le taux de FCS était augmenté pour une $P > 30$ ng/ml au moment du transfert [21]. Et enfin Brady et al 2014, sur 229 TEC de don d'ovocytes, ont montré que le taux de grossesses était diminué et le taux de FCS augmenté pour une $P < 20$ ng/ml et ce, malgré l'augmentation des doses de P IM après transfert [22].

Bien que toutes les patientes reçoivent la même dose, un taux de P insuffisant est observé pour un tiers des patientes dans notre étude avec 600 mg de P vaginale et pour 25 % des patientes dans l'étude de Labarta avec 800 mg/jour. Ceci pourrait expliquer les

résultats de l'étude d'Alsberg et al 2013, qui avait montré une augmentation du taux de grossesse et une diminution du taux de FCS que lorsqu'on doublait la dose de progestérone vaginale dans les cycles substitués.[16].

Ceci signifie que lors des TEC THS avec administration de P vaginale bien que les concentrations utérines aient été rapportées comme 10 fois plus élevées par rapport aux concentrations sanguines du fait du premier passage utérin (Cicinelli et l. 2000 [23]), il est important de doser le taux sanguin de P.

Taux d'E2 non associé au taux de grossesse

Par contre, nos données confirment comme dans les autres études que les taux d'E2 ne sont pas corrélés aux taux de grossesse qu'ils soient mesurés avant introduction de la P (Remohi et al, 1997 [11]; Bocca et al. 2015 [12]) ou au moment du transfert (Yovich et al. 2015)[13].

Mécanismes potentiels des taux insuffisants de P

Dans notre étude, les patientes ayant un taux de P insuffisant ont également un taux d'E2 avant introduction de la P significativement plus faible. Ceci pourrait suggérer :

- Une mauvaise compliance au traitement par voie vaginale du fait des écoulements qu'il provoque.
- Une mauvaise absorption vaginale liée à une mise en place insuffisamment profonde au fond du vagin ou à l'action néfaste des rapports sexuels. En effet, dans l'étude randomisée de Merriam et al. IJE 2015 [24], avec crinone 90 mg, les taux sanguin de progestérone passent d'une moyenne de 7 ng/ml sans rapport à 4 ng /ml après rapport (p=0.007).

- Un métabolisme accéléré puisque des taux de P < 10 ng/ml sont également observés avec l'administration IM de P mais avec une fréquence qui semble bien inférieure (2% des patientes dans l'étude de Brady et al [22], avec 175 mg de P IM).

A quel moment faudrait-il doser la P?

Dans notre série, le dosage a été effectué le jour du transfert mais l'augmentation des doses de P après transfert et la normalisation du taux de P reste associée à des taux de grossesse plus faibles comme cela avait déjà été observé dans le modèle du don d'ovocytes avec administration IM de P (Brady et al., 2014 [22]).

Le dosage doit donc probablement être effectué avant le transfert et suffisamment tôt pour augmenter les doses administrées et normaliser les taux de P avant transfert. Les taux sanguins de P sont stables 6 heures après le début d'administration vaginale (Nahoul et al. 1993 [15]) ce qui autorise la réalisation du dosage dès le 2^{ème} jour.

Quel seuil de P faut-il retenir?

La valeur seuil requise de P pour optimiser les chances de grossesse dépend probablement du mode d'administration de la P, des concentrations sanguines supérieures étant probablement requises pour la voie orale ou parentérale du fait de l'absence de premier passage utérin.

La valeur de 10 ng/ml que nous avons retenue correspond au taux habituellement considéré comme nécessaire pour définir un corps jaune de bonne

qualité. (abdullah et al 1983 [25]). Elle est également proche de la valeur de 9,2 ng/ml retrouvée comme associée à des taux de grossesses plus faibles (OR 0,61) en don d'ovocytes (Labarta et al., ESHRE 2017). Néanmoins dans notre série comme dans celles de Yovich [13] et de Labarta, un taux de P plus élevé (15 ng/ml) est associé à un taux de grossesse supérieure. Les résultats de l'analyse ROC vont dans ce sens avec une valeur seuil de P de 13,6 ng/ml comme ayant la meilleure sensibilité et spécificité pour prédire une grossesse évolutive à 12 SA.

Les études avec la P IM retrouvent des taux optimums de P de 20 à 30 ng/ml (Brady et al., 2014 [22]; Kofinas et al. 2015 [21]).

Extrapolation des résultats

Notre population est représentative de la population infertile générale puisque l'âge moyen des femmes est de 34,4 ans[1], l'IMC moyen des deux groupes est standard, inférieur à 30 kg/m², donc n'influe pas sur la fertilité [26]. La répartition des causes d'infertilité est homogène et semblable à la population générale [27]. En 2015, en France le nombre moyen d'embryons transférés en TEC était de 1,4[1], ce qui est très proche du nombre moyen de notre étude qui était de 1,5.

Sur 227 patientes, le taux de grossesse débutante était de 40,3% et le taux de grossesse > 12 SA était de 27,3%, ces chiffres sont proches de ceux de 2015 en France où le taux de grossesse échographique est de 23 %, et le taux d'accouchement de 17.5%.

Forces et limites de l'étude

+L'effectif de notre étude est suffisant pour mettre en évidence une différence de 20% des taux de grossesse avec une puissance de 80 % entre le groupe avec P optimale et celui avec P sous optimale.

+La population de l'étude est représentative de la population infertile générale et seulement 22 patientes ont été exclues de l'étude.

+Les caractéristiques des patientes sont similaires dans les deux groupes.

+L'analyse s'inscrit dans une démarche d'évaluation de nos pratiques professionnelles et peu d'études ont été menées sur le sujet qui est cependant d'importance clinique pour la pratique.

-L'étude reste rétrospective avec les biais que cela comporte malgré la prise en compte des facteurs pronostiques dans l'analyse multivariée.

-L'analyse en sous-groupes manque de puissance du fait des effectifs

-Il reste à démontrer que la correction du taux de P avant transfert normalise les chances d'implantation et la bonne évolutivité des grossesses

Conclusion :

Lors des TEC en cycle substitué avec administration de P vaginale bien que les concentrations utérines soient plus élevées que les concentrations sanguines, il est important de doser le taux sanguin de P car plus du tiers des patientes ont des taux de P insuffisants associés à une diminution des chances de grossesses et une moins bonne évolutivité de ces grossesses. Ce dosage de P doit faire partie de la surveillance systématique des TEC THS.

Le taux de P < 10 ng/ml après administration vaginale doit faire augmenter les doses de P vaginale administrée ou préférer une autre voie d'administration (SC ou IM) ou un autre type de traitement (cycles naturels ou stimulés)

Le dosage doit probablement être effectué avant le transfert car l'augmentation des doses de P après transfert et la normalisation du taux de P reste associée dans notre série à des taux de grossesses plus faibles.

La valeur seuil requise de P pour optimiser les chances de grossesse dépend probablement du mode d'administration de la progestérone, des concentrations sanguines supérieures étant probablement requises pour la voie orale ou parentérale du fait de l'absence de premier passage utérin.

Au final, le dosage de la progestérone avant transfert d'embryons congelés est essentiel si nous voulons améliorer les taux de naissances dans les cycles substitués.

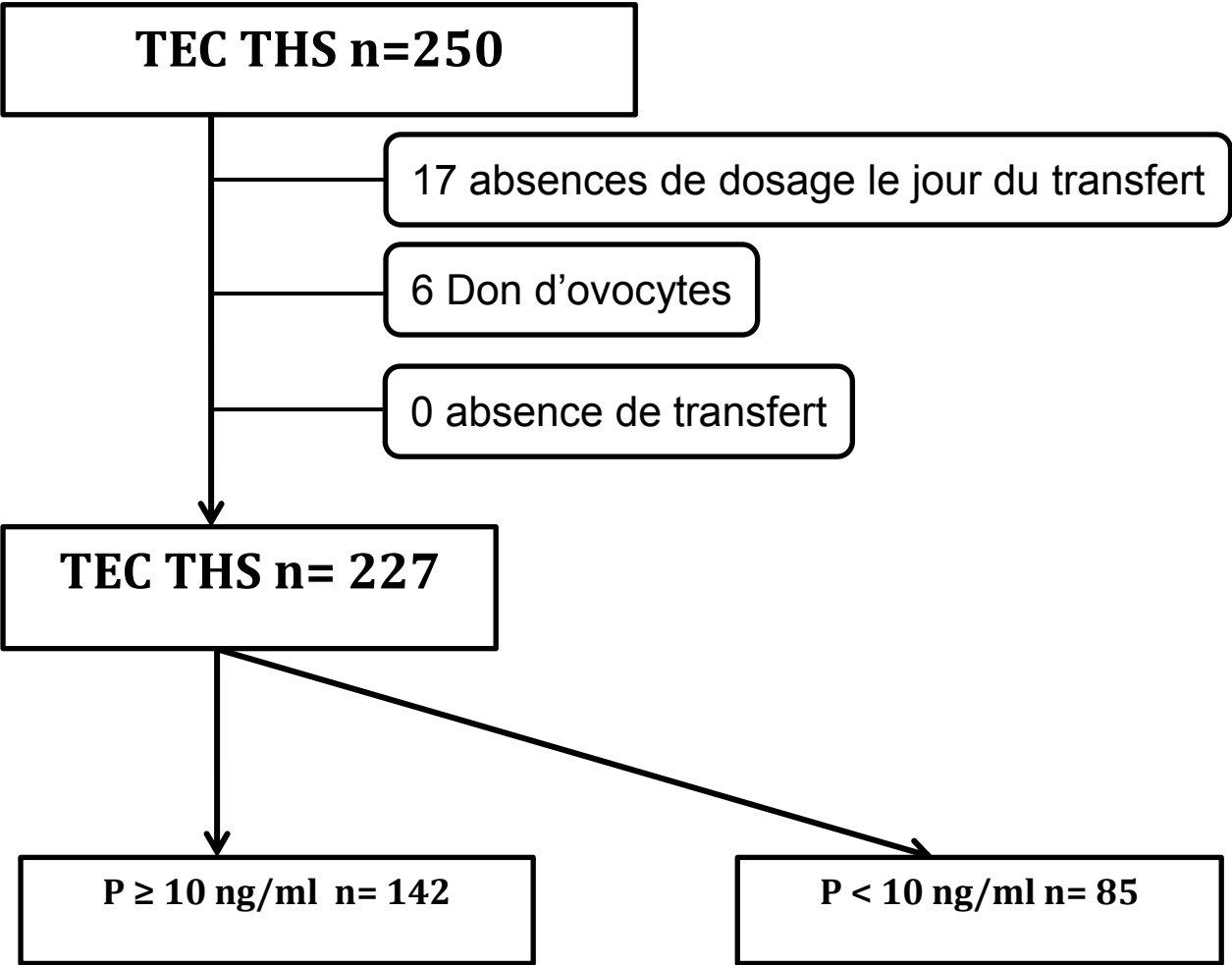
Bibliographie :

- [1] "Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique." [Online]. Available: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>. [Accessed: 09-Oct-2017].
- [2] E. R. Groenewoud, A. E. P. Cantineau, B. J. Kollen, N. S. Macklon, and B. J. Cohlen, "What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen-thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis," *Hum. Reprod. Update*, vol. 19, no. 5, pp. 458–470, Sep. 2013.
- [3] K. Hancke, S. More, R. Kreienberg, and J. M. Weiss, "Patients undergoing frozen-thawed embryo transfer have similar live birth rates in spontaneous and artificial cycles.," *J. Assist. Reprod. Genet.*, vol. 29, no. 5, pp. 403–7, May 2012.
- [4] G. Mounce, E. McVeigh, K. Turner, and T. J. Child, "Randomized, controlled pilot trial of natural versus hormone replacement therapy cycles in frozen embryo replacement in vitro fertilization," *Fertil. Steril.*, vol. 104, no. 4, p. 915–920.e1, Oct. 2015.
- [5] T. Ghobara and P. Vanderkerchove, "Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer," in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 1, T. Ghobara, Ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2008, p. CD003414.
- [6] M. J. Hill, K. A. Miller, and J. L. Frattarelli, "A GnRH agonist and exogenous hormone stimulation protocol has a higher live-birth rate than a natural endogenous hormone protocol for frozen-thawed blastocyst-stage embryo transfer cycles: an analysis of 1391 cycles," *Fertil. Steril.*, vol. 93, no. 2, pp. 416–422, Jan. 2010.
- [7] Y. Zheng *et al.*, "Hormonal replacement treatment improves clinical pregnancy in frozen-thawed embryos transfer cycles: a retrospective cohort study.," *Am. J. Transl. Res.*, vol. 6, no. 1, pp. 85–90, 2013.
- [8] Z. Xiao, X. Zhou, W. Xu, J. Yang, and Q. Xie, "Natural cycle is superior to hormone replacement therapy cycle for vitrified-preserved frozen-thawed embryo transfer," *Syst. Biol. Reprod. Med.*, vol. 58, no. 2, pp. 107–112, Apr. 2012.
- [9] E. M. Chang, J. E. Han, Y. S. Kim, S. W. Lyu, W. S. Lee, and T. K. Yoon, "Use of the natural cycle and vitrification thawed blastocyst transfer results in better in-vitro fertilization outcomes," *J. Assist. Reprod. Genet.*, vol. 28, no. 4, pp. 369–374, Apr. 2011.
- [10] J. Levron, G. M. Yerushalmi, M. Brengauz, I. Gat, and E. Katorza, "Comparison between two protocols for thawed embryo transfer: natural cycle versus exogenous hormone replacement," *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 30, no. 7, pp. 494–497, Jul. 2014.
- [11] J. Remohí, G. Ardiles, J. A. García-Velasco, P. Gaitán, C. Simón, and A. Pellicer, "Endometrial thickness and serum oestradiol concentrations as predictors of outcome in oocyte donation.," *Hum. Reprod.*, vol. 12, no. 10, pp. 2271–6, Oct. 1997.
- [12] S. Bocca *et al.*, "Impact of serum estradiol levels on the implantation rate of cleavage stage cryopreserved-thawed embryos transferred in programmed cycles with exogenous hormonal

- replacement.," *J. Assist. Reprod. Genet.*, vol. 32, no. 3, pp. 395–400, Mar. 2015.
- [13] J. L. Yovich, J. L. Conceicao, J. D. Stanger, P. M. Hinchliffe, and K. N. Keane, "Mid-luteal serum progesterone concentrations govern implantation rates for cryopreserved embryo transfers conducted under hormone replacement," *Reprod. Biomed. Online*, vol. 31, no. 2, pp. 180–191, Aug. 2015.
- [14] M. G. R. Hull *et al.*, "The value of a single serum progesterone measurement in the midluteal phase as a criterion of a potentially fertile cycle ('ovulation') derived from treated and untreated conception cycles," *Fertil. Steril.*, vol. 37, no. 3, pp. 355–360, Mar. 1982.
- [15] K. Nahoul, L. Dehennin, M. Jondet, and M. Roger, "Profiles of plasma estrogens, progesterone and their metabolites after oral or vaginal administration of estradiol or progesterone.," *Maturitas*, vol. 16, no. 3, pp. 185–202, May 1993.
- [16] B. Alsbjerg *et al.*, "Increasing vaginal progesterone gel supplementation after frozen–thawed embryo transfer significantly increases the delivery rate," *Reprod. Biomed. Online*, vol. 26, no. 2, pp. 133–137, Feb. 2013.
- [17] G. Haddad, D. A. Saguan, R. Maxwell, and M. A. Thomas, "Intramuscular route of progesterone administration increases pregnancy rates during non-downregulated frozen embryo transfer cycles.," *J. Assist. Reprod. Genet.*, vol. 24, no. 10, pp. 467–70, Oct. 2007.
- [18] D. J. Kaser, E. S. Ginsburg, S. A. Missmer, K. F. Correia, and C. Racowsky, "Intramuscular progesterone versus 8% Crinone vaginal gel for luteal phase support for day 3 cryopreserved embryo transfer," *Fertil. Steril.*, vol. 98, no. 6, pp. 1464–1469, Dec. 2012.
- [19] J. Holte *et al.*, "Construction of an evidence-based integrated morphology cleavage embryo score for implantation potential of embryos scored and transferred on day 2 after oocyte retrieval.," *Hum. Reprod.*, vol. 22, no. 2, pp. 548–57, Feb. 2007.
- [20] D. K. Gardner and W. B. Schoolcraft, "Culture and transfer of human blastocysts.," *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, vol. 11, no. 3, pp. 307–11, Jun. 1999.
- [21] J. D. Kofinas, J. Blakemore, D. H. McCulloh, and J. Grifo, "Serum progesterone levels greater than 20 ng/dl on day of embryo transfer are associated with lower live birth and higher pregnancy loss rates.," *J. Assist. Reprod. Genet.*, vol. 32, no. 9, pp. 1395–9, Sep. 2015.
- [22] P. C. Brady *et al.*, "Serum progesterone concentration on day of embryo transfer in donor oocyte cycles.," *J. Assist. Reprod. Genet.*, vol. 31, no. 5, pp. 569–75, May 2014.
- [23] E. Cicinelli, D. de Ziegler, C. Bulletti, M. G. Matteo, L. M. Schonauer, and P. Galantino, "Direct transport of progesterone from vagina to uterus.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 95, no. 3, pp. 403–6, Mar. 2000.
- [24] K. S. Merriam, K. A. Leake, M. Elliot, M. L. Matthews, R. S. Usadi, and B. S. Hurst, "Sexual absorption of vaginal progesterone: a randomized control trial.," *Int. J. Endocrinol.*, vol. 2015, p. 685281, 2015.
- [25] U. Abdulla, M. J. Diver, L. J. Hipkin, and J. C. Davis, "Plasma progesterone levels as an index of ovulation.," *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 90, no. 6, pp. 543–8, Jun. 1983.
- [26] V. A. Moragianni, S.-M. L. Jones, and D. A. Ryley, "The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles," *Fertil. Steril.*, vol. 98, no. 1, pp. 102–108, Jul. 2012.

- [27] P. Thonneau *et al.*, "Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989).," *Hum. Reprod.*, vol. 6, no. 6, pp. 811–6, Jul. 1991.

Figure 1 : Issue 250 TEC-THS



TEC : transfert d'embryon congelés, THS : traitement hormonal substitutif, P : Progesterone

Figure 2 : Répartition du taux de progestérone (ng/ml) le jour du transfert

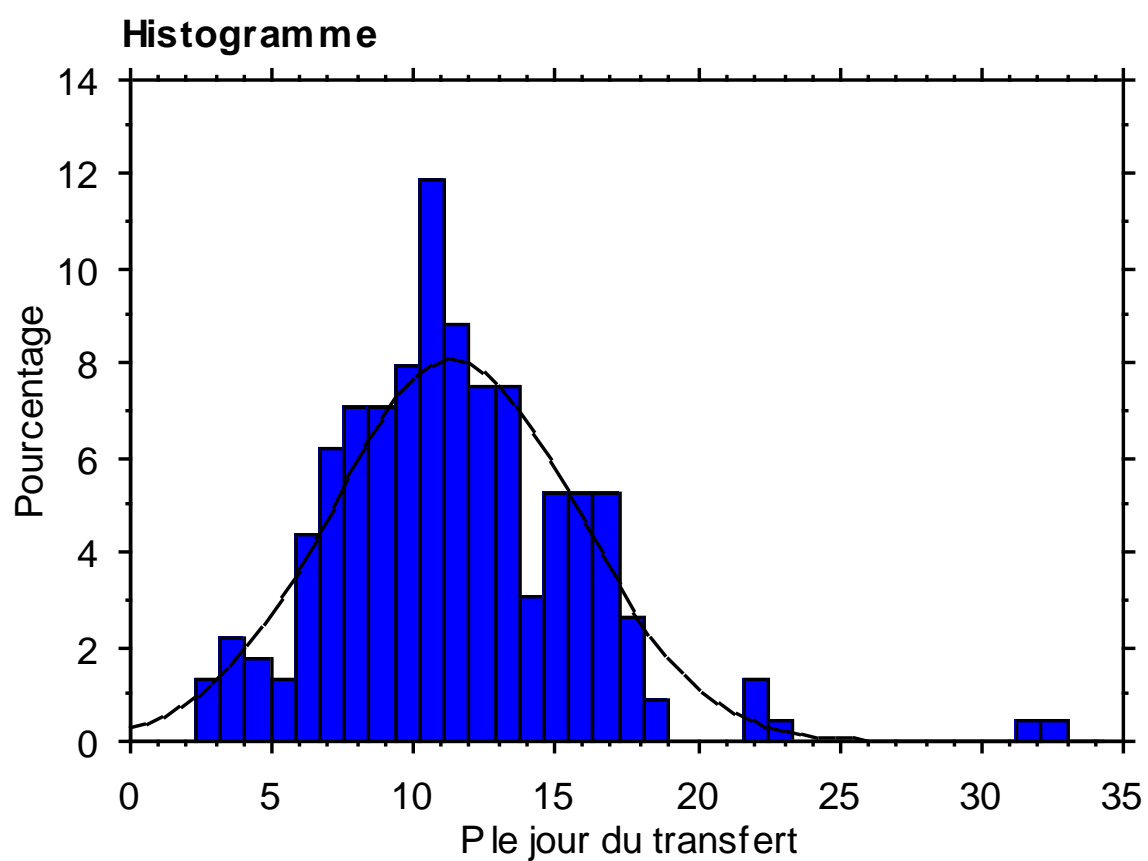


Tableau 1 : Caractéristiques des patientes des deux groupes

	P_≥10 ng/ml n=142	P<10 ng/ml n=85	p
Age (ans)	33.8 ± 4.6	34.7 ± 3.9	NS
IMC (kg /m²)	24 ± 4	25 ± 4.5	NS
Tabagisme, (%)	15	14	NS
DRO, (%)	16,9	15,3	NS
E2 avant intro P (pg/ml)	1341 ± 870	1017 ± 614	0.002
LH avant intro P (UI/l)	4.6 ± 4.4	6.4 ± 7	NS
P avant intro P (ng/ml)	0.2 ± 0.2	0.3 ± 0.2	NS
Endomètre (mm)	9.7 ± 2.3	9.7 ± 2.5	NS
E2 Jour transfert (pg/ml)	245 ± 187	185 ± 149	0.01
Nb embryons transférés	1.5 ± 0.6	1.5 ± 0.7	NS
J transfert J2 /J3/ blastocyste, n(%)	16(11)/62(43)/64(45)	5(6)/25(29)/55(65)	0.01
Qualité embryonnaire +, n(%)	105 (74)	60 (71)	NS

Moy : moyenne, DS : déviation standard, IMC : indice de masse corporel, DRO : diminution réserve ovarienne, E2 : Œstrogène P : progestérone, Intro : introduction, Nb : nombre, J : jour, Q+ : bonne qualité embryonnaire,

Tableau 2 : Facteurs associés au taux de grossesse évolutive

	G > 12 SA n=62	Pas G > 12 SA n=165	P
Age, (ans)	32.7 ± 4.2	34.7 ± 4.3	0.001
IMC, (kg/m²)	24 ± 4.1	24.6 ± 4.2	NS
Tabagisme (%)	16%	14%	NS
Indication mas/tub/endo /idio/mixte/ov, (%)	43/23/6/13/5/10	36/8/13/10/11/11	NS
DRO, (%)	6 %	20%	0.01
SOPK, (%)	22%	13 %	NS
E2 avant intro P (pg/ml)	1288 ± 885	1194 ± 764	NS
LH avant intro P (UI/L)	5.7 ± 5.2	5.1 ± 5.7	NS
P avant intro P (ng/ml)	0.3 ± 0.2	0.2 ± 0.2	NS
Endomètre avant intro P (mm)	9.7 ± 2.2	9.7 ± 2.4	NS
E2 Jour transfert (pg /ml)	247 ± 216	214 ± 157	NS
P Jour transfert (ng /ml)	12.7 ± 5	10.9 ± 4	0.003
Nb embryons transférés	1.5 ± 0.5	1.5 ± 0.7	NS
J transfert J2 /J3/ blastocyste, n(%)	2(3)/20(32)/40(64)	19(11)/67(41)/79(48)	0.03
Qualité embryonnaire + (%)	89	67	0.0001

Moy : moyenne, DS : déviation standard, IMC : indice de masse corporel, mas: masculine, tub: tubaire, endo: endométriose, idio: idiopathique, ov: ovarienne, SOPK : syndrome ovaire polykystique, DRO : diminution réserve ovarienne, E2 : Œstrogène P : progestérone, Intro : introduction, J : jour, Q+ : bonne qualité embryonnaire,

Tableau 3 : Issue de grossesse et comparaison entre les deux groupes

Taux de grossesse	P ≥ 10 n=142	P < 10 n=85	p
hCG +, n(%)	68 (48)	29 (34)	0.04
hCG > 100, n(%)	60 (42)	22 (26)	0.01
AC + à l'échographie, n(%)	50 (35)	16 (19)	0.008
Taux de Grossesse > 12 SA	47 (33)	15 (17)	0.01

AC : activité cardiaque, SA : semaine d'aménorrhée

Figure 3 : Répartition du taux de grossesse dans les deux groupes

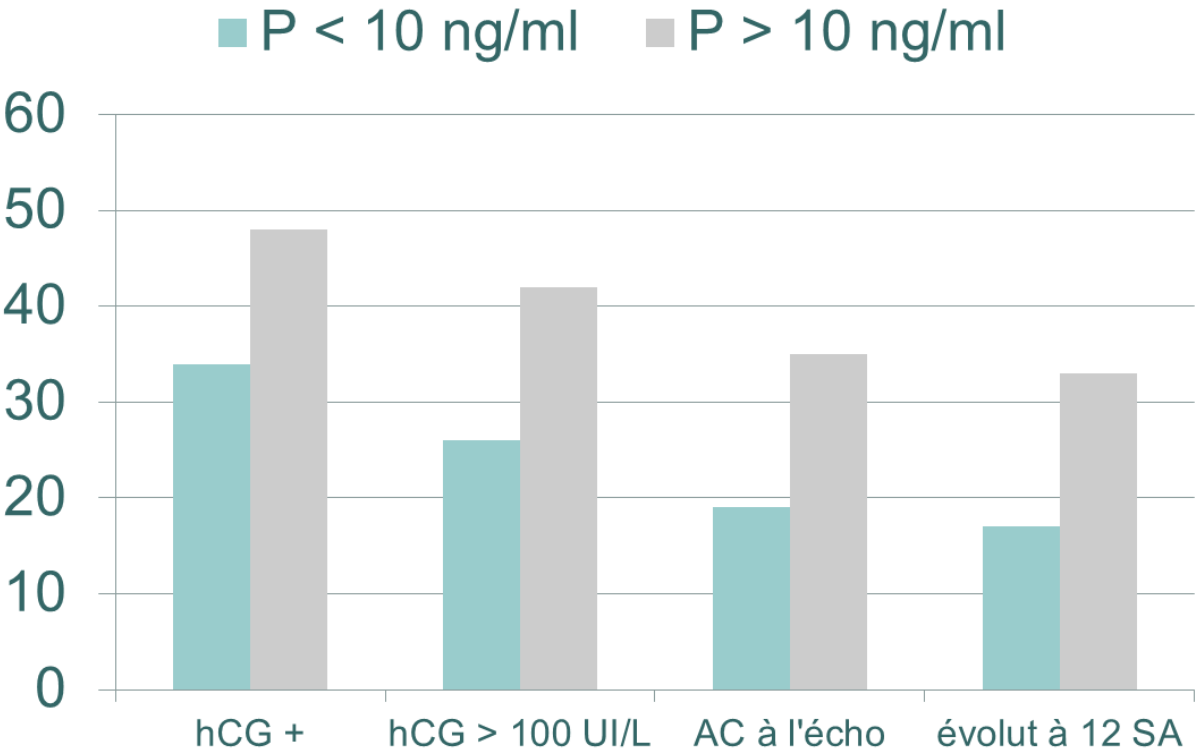


Tableau 4 : post transfert et post supplémentation en progestérone

	P<10 ng/ml	P≥10ng/ml	P
	n=24	n=55	
HCG +, n(%)	8(34,0)	19(33,0)	NS
HCG> 100 , n(%)	7 (29,0)	14(25,0)	NS
AC + à l'échographie, n(%)	4(17,0)	11(20,0)	NS
Taux de grossesse > 12 SA, n(%)	3(12,5)	11(20,0)	NS

AC : activité cardiaque, SA : semaine d'aménorrhée

Tableau 5 : Analyse multivarié

Caractéristiques de la grossesse	HCG >100		Grossesse évolutive > 12 SA	
	ORa* [IC95%]	p	ORa* [IC95%]	p
Age (ans)		0.06		0.03
≥35	1		1	
≤30-35<	1.09 [0.53;2.23]		1.75 [0.82;3.76]	
<30	2.72 [1.14;6.47]		3.18 [1.32;7.68]	
Qualité embryonnaire		0.002		0.02
Non	1		1	
Oui	4.55 [1.72;12]		3.39 [1.20;9.57]	
Jour de transfert		0.003		0.04
Blastocyste	1		1	
J2	0.26 [0.04;1.46]		0.37 [0.06;2.13]	
J3	0.29 [0.14;0.60]		0.39 [0.18;0.84]	
Taux de P ≥ 10 ng/ml		0.003		0.005
Non	1		1	
Oui	2.75 [1.40;5.43]		2.82 [1.37;5.82]	

SA: semaine d'aménorrhée, P: progestérone (ng/ml)

Figure 4 : Répartition du taux de grossesse en fonction du taux de P le jour du transfert

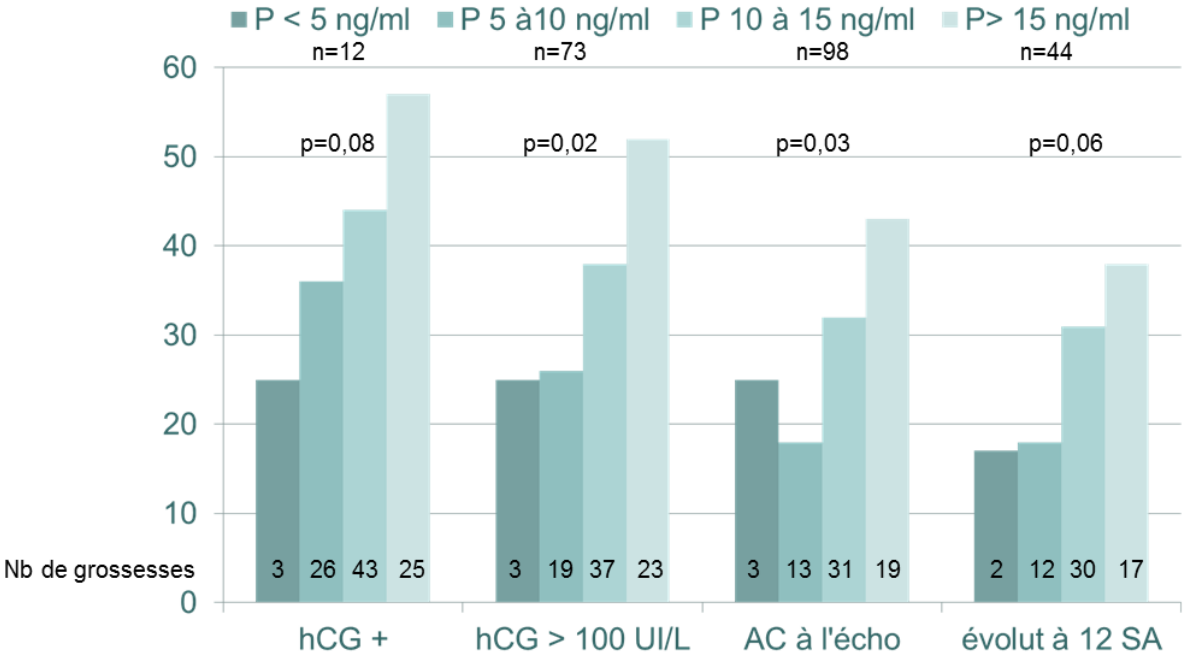
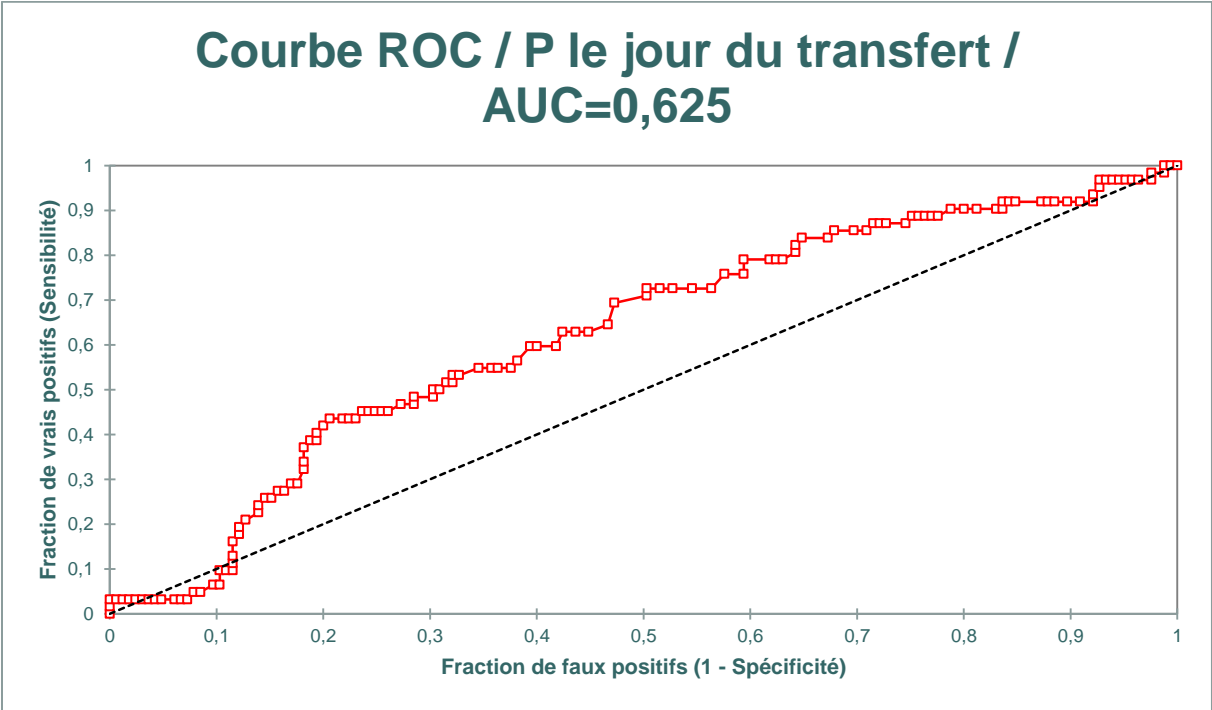


Figure 5 : Courbe ROC



Valeur seuil de P = 13,6 ng/ml

Impact du taux de progestérone le jour du transfert sur les taux de grossesses évolutives en cycle substitué pour les transferts d'embryons congelés

Résumé :

Introduction : Bien que le nombre de cycles de transfert d'embryons congelés (TEC) ait fortement augmenté au cours des dernières années avec l'augmentation des transferts d'embryon unique, la vitrification embryonnaire et le développement du freeze-all, le protocole idéal de préparation de l'endomètre reste à définir. A ce jour, aucun des différents protocoles utilisés n'a démontré de supériorité. Néanmoins, le TEC en cycle substitué (THS) présente le double avantage d'une souplesse dans l'organisation de l'activité pour les équipes d'AMP et d'une simplicité d'administration pour les patientes. Après administration séquentielle d'estradiol (E2) et de progestérone (P), le taux sanguin d'E2 ne semble pas associé au taux de grossesse. Par contre, il semble exister une fourchette optimale du taux sanguin de P au moment du transfert sur les taux d'accouchement. De plus, certaines études ont montré une amélioration des taux de grossesse et une diminution des fausses couches en augmentant les doses de P administrées par voie vaginale. Dans notre expérience, sur une série de 516 TEC dont 299 TEC en THS et 217 TEC avec corps jaune (cycles spontanés ou stimulés), les taux de grossesse débutante sont similaires dans les 2 groupes (36 % vs 33 %, p=0,49) mais le taux d'accouchement est significativement inférieur en THS (61% vs 78% p=0,019). De plus, le taux de P des patientes enceintes était significativement plus faible sous THS au premier dosage de β HCG (12.9 ± 8 vs 42 ± 25 ng/ml, p< 0,001). Ceci nous a donc conduits à mesurer le taux de P le jour du transfert en TEC THS dans le but d'ajuster les doses de P administrées pour réduire les pertes embryonnaires.

Matériels et méthodes : Etude rétrospective, unicentrique, conduite entre 03/2016 et 03/2017 sur les TEC après préparation de l'endomètre en THS. Nous avons exclu de l'analyse les dons d'ovocytes, les patientes n'ayant pas eu de dosage de P et les patientes n'ayant pas eu de transfert. Après au moins 10 jours de traitement par E2, si l'endomètre est > 7 mm et le dosage de P < 1,5 ng/ml, le transfert est planifié et le traitement par P vaginale 600 mg/jour est débuté 2, 3 ou 5 jours avant le transfert selon le stade des embryons à transférer. Un dosage de P est effectué le matin du transfert. Pour les patientes avec un taux de P <10 ng/ml, les doses de P sont doublées et le taux sanguin reconstrôlé 2 à 3 jours après. Le critère de jugement principal est le taux de grossesse évolutive à 12 SA. Après avoir recherché les variables pouvant influencer sur le taux de grossesse évolutive à 12 SA, nous avons effectué une analyse multivariée par régression logistique et une analyse ROC des taux de P le jour du transfert.

Résultats : Sur 227 patientes, plus du tiers (85 soit 37,2%) avaient un taux de P < 10 ng/ml et aucune un taux > 33 ng/ml. Le taux moyen de P sur l'ensemble de la cohorte était de 12,9 ng/ml. On ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes sur les caractéristiques suivantes: l'âge, l'IMC, le tabagisme, l'épaisseur de l'endomètre et la cause d'infertilité. Le nombre d'embryons transférés était similaire ainsi que le pourcentage de transferts avec au moins un embryon de bonne qualité. La seule différence significative portait sur la répartition des transferts à J2 (6% vs 11%), à J3 (29% vs 43%) et à J5 (65% vs 45%) p=0.01 entre les patientes avec P < 10ng/ml vs P \geq 10ng/ml. Le taux de grossesse évolutive à 12 SA (17% vs 33% p= 0,01) était significativement supérieur pour les patientes avec une P \geq 10 ng/ml de même que le taux de grossesse débutante (34% vs 48% vs p=0,04).

Pour les patientes avec un taux de P < 10 ng/ml, le doublement des doses administrées a permis d'obtenir un taux de P \geq 10 ng/ml dans 69% des cas (55 des 79 patientes où le contrôle a été effectué). Néanmoins les taux de grossesses ne sont pas améliorés et restent similaires à ceux des 24 patientes dont le taux de P reste < 10 ng/ml.

L'analyse multivariée prenant en compte tous les facteurs associés au taux de grossesse montre qu'un taux de P \geq 10 ng/ml, le jour du transfert est un facteur prédictif indépendant de succès avec un OR de 2.75 [1.40;5.43] pour les chances d'hCG > 100 UI /L et de 2.82 [1.37;5.82] pour les chances de grossesses évolutives à 12 SA.

La courbe ROC du taux de P le jour du transfert comme facteur prédictif de grossesse évolutive à 12 SA présente une aire sous la courbe de 0,625 et donne une valeur seuil de 13,6 ng/ml.

Conclusion: Ces résultats montrent qu'il est important de monitorer le taux de P le jour du transfert en TEC THS puisque c'est un facteur prédictif du taux de grossesse évolutive et que plus du tiers des patientes ont un taux insuffisant avec un taux de grossesse évolutive moitié moindre. Ce dosage doit probablement être réalisé avant le transfert afin de modifier les doses ou la voie d'administration chez les patientes ayant un taux insuffisant car la modification des doses post-transfert n'améliore pas le taux de grossesse évolutive. La valeur seuil de P requise pour optimiser les chances de grossesse évolutive semble un peu supérieure à 10 ng/ml.

Mots Clés : Transfert d'embryons congelés, progestérone, cycle substitué