



**HAL**  
open science

# Impact sur les taux d'accouchements et de fausses couches précoces de l'ajout de dydrogestérone per os en cas de progestéronémie basse pour les transferts d'embryons congelés sur cycle substitué

Camille Morey

## ► To cite this version:

Camille Morey. Impact sur les taux d'accouchements et de fausses couches précoces de l'ajout de dydrogestérone per os en cas de progestéronémie basse pour les transferts d'embryons congelés sur cycle substitué. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04249318

**HAL Id: dumas-04249318**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04249318>**

Submitted on 19 Oct 2023

**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

**ANNÉE 2023 - N° 23 - 084**

**IMPACT SUR LES TAUX D'ACCOUCHEMENTS ET DE FAUSSES COUCHES PRÉCOCES DE L'AJOUT  
DE DYDROGESTÉRONNE PER OS EN CAS DE PROGESTÉRONÉMIE BASSE POUR LES TRANSFERTS  
D'EMBRYONS CONGELÉS SUR CYCLE SUBSTITUÉ**

**THÈSE**

présentée et soutenue publiquement

le **22 septembre 2023** à 17h30

pour obtenir le Diplôme d'Etat de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Par

*Camille MOREY*

Née le 13/07/1996 à Saint-Rémy (Saône-et-Loire)

**La composition du jury est la suivante :**

**Président :** Professeur Rajeev RAMANAH - Professeur des universités

**Directeur de la thèse :** Docteur Camille NALLET - Chef de Clinique

**Juges :** Docteur Aurélie BERDIN - Praticien Hospitalier

Docteur Oxana BLAGOSKLONOV - Maître de conférences

Docteur Sophie FRONTCZAK - Praticien Hospitalier Universitaire

Docteur Pascale LAGRE - Praticien Hospitalier





**ANNÉE 2023 - N° 23 - 084**

**IMPACT SUR LES TAUX D'ACCOUCHEMENTS ET DE FAUSSES COUCHES PRÉCOCES DE L'AJOUT  
DE DYDROGESTÉRONNE PER OS EN CAS DE PROGESTÉRONÉMIE BASSE POUR LES TRANSFERTS  
D'EMBRYONS CONGELÉS SUR CYCLE SUBSTITUÉ**

**THÈSE**

présentée et soutenue publiquement

le **22 septembre 2023** à 17h30

pour obtenir le Diplôme d'Etat de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Par

*Camille MOREY*

Née le 13/07/1996 à Saint-Rémy (Saône-et-Loire)

**La composition du jury est la suivante :**

**Président :** Professeur Rajeev RAMANAH - Professeur des universités

**Directeur de la thèse :** Docteur Camille NALLET - Chef de Clinique

**Juges :** Docteur Aurélie BERDIN - Praticien Hospitalier

Docteur Oxana BLAGOSKLONOV - Maître de conférences

Docteur Sophie FRONTCZAK - Praticien Hospitalier Universitaire

Docteur Pascale LAGRE - Praticien Hospitalier





UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ  
U.F.R. SCIENCES DE LA  
SANTÉ  
BESANÇON

---

DIRECTEUR	<b>P PROFESSEUR THIERRY MOULIN</b>	
DIRECTEURS ADJOINTS	<b>PROFESSEUR XAVIER BERTRAND</b>	DOYEN PHARMACIE
	<b>PROFESSEUR EMMANUEL HAFFEN</b>	DIRECTEUR DES ÉTUDES
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE	<b>MME CAROLE COINTEAU</b>	
<b>DÉPARTEMENT MÉDECINE</b>		
	PROFESSEUR Emmanuel HAFFEN	DIRECTEUR DES ÉTUDES
	PROFESSEUR JEAN-PAUL FEUGEAS	ASSESEUR 1ER CYCLE
	PROFESSEUR MARIE-FRANCE SERONDE	ASSESEURS 2ÈME CYCLE
	PROFESSEUR CATHERINE CHIROUZE	ASSESEURS 3ÈME CYCLE
	PROFESSEUR THIBAUT DESMETTRE	COORDINATEUR MÉDECINE
	PROFESSEUR BENOIT DE BILLY	COORDINATEUR CHIRURGIE
	PROFESSEUR JEAN-MICHEL PERROT	COORDINATEUR MÉDECINE GÉNÉRALE
<b>DÉPARTEMENT PHARMACIE</b>		
	PROFESSEUR XAVIER BERTRAND	DOYEN PHARMACIE
	PROFESSEUR LHAASSANE ISMAILI	DIRECTEUR DES ÉTUDES
	PROFESSEUR SAMUEL LIMAT	COORDINATEURS 3È CYCLE
	PROFESSEUR VIRGINIE NERICH	
<b>DÉPARTEMENT MAÏEUTIQUE</b>		
	BÉATRICE LIEGEON VAN EIS (SAGE-FEMME)	COORDINATEURS PÉDAGOGIQUES
	STÉPHANIE PARIS (SAGE-FEMME)	
	DOCTEUR NICOLAS MOTTET (MCU-PH)	
<b>DÉPARTEMENT ODONTOLOGIE (PROVISOIRE)</b>		
	DOCTEUR EDOUARD EUVRARD (PAST)	COORDINATEURS PÉDAGOGIQUES
	PROFESSEUR CHRISTOPHE MEYER	
<b>DÉPARTEMENT SCIENCES DES MÉTIERS DE LA RÉÉDUCATION : ORTHOPHONIE</b>		
	ALAIN DEVEVEY (MCF)	COORDINATEURS PÉDAGOGIQUES
	PROFESSEUR ELOI MAGNIN	
<b>DÉPARTEMENT SCIENCES DES MÉTIERS DE LA RÉÉDUCATION : KINÉSITHÉRAPIE</b>		
	CHRISTOPHE DINET (KINÉSITHÉRAPIE - BESANÇON)	COORDINATEURS PÉDAGOGIQUES
	ALEXANDRE KUBICKI (KINÉSITHÉRAPIE - MONTBÉLAIRD) (MCF)	
	DOCTEUR PIERRE DECAVEL (MCU-PH)	

**DÉPARTEMENT SCIENCES DES MÉTIERS DE LA RÉÉDUCATION : ERGOTHÉRAPIE/Psychomotricité**

Gaelle BLERVAQUE (MAST)	COORDINATRICES PÉDAGOGIQUES
JULIE LAPREVOTTE (MAST)	

**DÉPARTEMENT SCIENCES INFIRMIÈRES**

ALINE CHASSAGNE (MAST)	COORDINATEURS PÉDAGOGIQUES
CHRISTINE MEYER (SOINS INFIRMIÈRES IFSI)	
DOCTEUR ANTOINE THIERY-VUILLEMIN (MCU-PH)	
PROFESSEUR FABRICE VUILLIER	

**DÉPARTEMENT DE PÉDAGOGIE**

PROFESSEUR CLÉMENT PRATI	RESPONSABLE
PROFESSEUR SÉBASTIEN PILI-FLOURY	CENTRE DE SIMULATION
PROFESSEUR BENOIT DINET	
DOCTEUR FRANK VERHOEVEN	
STÉPHANIE PARIS (MAÏEUTIQUE)	
MARC PUDLO (PHARMACIE)	
ALAIN DEVEVEY (RÉÉDUCATION)	
VÉRONIQUE GRATTARD (RÉÉDUCATION)	
LAURENCE GANDON (INFIRMIER)	

**RELATIONS HUMAINES DE L'UFR**

PROFESSEUR SYLVIE NEZELOF	ASSESEUR
---------------------------	----------

**COMMISSION SCIENTIFIQUE DE L'UFR**

PROFESSEUR VIRGINIE WESTEEL	ASSESEUR RECHERCHE - PRÉSIDENTE
PROFESSEUR FRÉDÉRIC AUBER	VICE-PRÉSIDENT

**CHARGÉS DE MISSIONS**

<i>FORMATION CONTINUE</i>	PROFESSEUR RÉGIS AUBRY	COORDINATEURS
	MME SYLVIE DEVAUX (MCF)	

<i>HISTOIRE DE LA MÉDECINE</i>	PROFESSEUR LAURENT TATU	COORDINATEURS
	DOCTEUR PHILIPPE MERCET	

<i>RELATIONS INTERNATIONALES</i>	PROFESSEUR KATY JEANNOT	COORDINATEURS
	DOCTEUR SOPHIE BOROT (MCU-PH)	
	DOCTEUR OLEG BLAGOSKLONOV (MCU-PH)	

<i>ALUMNI-USB</i>	PROFESSEUR GILLES CAPELLIER	COORDINATEUR
	PROFESSEUR GABRIEL CAMELOT (EMERITE)	PRÉSIDENT HONORAIRE

## MÉDECINE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Olivier	ADOTEVI	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	AUBER	CHIRURGIE INFANTILE
M.	François	AUBIN	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
M.	Sébastien	AUBRY	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE (DISPONIBILITE)
M.	Jamal	BAMOULID	IMMUNOLOGIE
Mme	Cindy	BARNIG	PNEUMOLOGIE
Mme	Djamila	BENNABI	PSYCHIATRIE ADULTES
M.	Guillaume	BESCH	ANESTHESIE REANIMATION
M.	Frédéric	BIBEAU	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
Mme	Alessandra	BIONDI	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Christophe	BORG	CANCÉROLOGIE
M.	Hatem	BOULAHDOUR	BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE
M	Gilles	CAPELLIER	MÉDECINE INTENSIVE RÉANIMATION
Mme	Catherine	CHIROUZE	MALADIES INFECTIEUSES
M.	Romain	CHOPARD	CARDIOLOGIE
M	Sidney	CHOCRON	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
Mme	Cécile	COURIVAUD	NÉPHROLOGIE
M.	Siamak	DAVANI	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
M.	Benoît	DE BILLY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Eric	DECONINCK	HÉMATOLOGIE
M	Eric	DELABROUSSE	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Thibaut	DESMETTRE	MÉDECINE D'URGENCE
M.	Vincent	DI MARTINO	HÉPATOLOGIE
M.	Didier	DUCLOUX	NÉPHROLOGIE
M.	Jean-Paul	FEUGEAS	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
M	Patrick	GARBUIO	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Emmanuel	HAFFEN	PSYCHIATRIE d'ADULTES
M.	Georges	HERBEIN	VIROLOGIE
M.	Bruno	HEYD	CHIRURGIE GÉNÉRALE
M.	Didier	HOCQUET	HYGIÈNE HOSPITALIÈRE
Mme	Katy	JEANNOT	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M	François	KLEINCLAUSS	UROLOGIE
M.	Paul	KUENTZ	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGÉNÉTIQUE
M.	Zaher	LAKKIS	CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE
M.	Daniel	LEPAGE	ANATOMIE
M.	Eloi	MAGNIN	NEUROLOGIE
Mme	Nadine	MAGY-BERTRAND	MEDECINE INTERNE
M.	Frédéric	MAUNY	BIostatistiques, INFORMATIQUE MÉDICALE
M.	Nicolas	MENEVEAU	CARDIOLOGIE
M.	Christophe	MEYER	CHIRURGIE MAXILLO FACIALE ET STOMATOLOGIE
M.	Fabrice	MICHEL	MÉDECINE PHYSIQUE ET DE RÉADAPTATION (DISPONIBILITE)
Mme	Laurence	MILLON	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
Mme	Elisabeth	MONNET	EPIDÉMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTÉ ET PRÉVENTION

			(RETRAITE LE 01/11/22)
M.	Thierry	MOULIN	NEUROLOGIE
Mme	Sylvie	NEZELOF	PÉDOPSYCHIATRIE
M	Laurent	OBERT	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Andréas	PERROTTI	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
M.	Sébastien	PILI-FLOURY	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	Gaël	PITON	MÉDECINE INTENSIVE RÉANIMATION
M.	Clément	PRATI	RHUMATOLOGIE
M	Jean-Luc	PRETET	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Rajeev	RAMANAH	GYNÉCOLOGIE - OBSTÉTRIQUE
M.	Simon	RINCKENBACH	CHIRURGIE VASCULAIRE
M.	Christophe	ROUX	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M	Emmanuel	SAMAIN	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	François	SCHIELE	CARDIOLOGIE
Mme	Marie-France	SERONDE	CARDIOLOGIE
M	Laurent	TATU	ANATOMIE
M.	Laurent	TAVERNIER	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
M.	Thierry	THEVENOT	HÉPATOLOGIE
M.	Laurent	THINES	NEUROCHIRURGIE
M.	Gérard	THIRIEZ	PÉDIATRIE
M.	Antoine	TRACQUI	MÉDECINE LÉGALE
M.	Pierre	TIBERGHIE	IMMUNOLOGIE
M.	Eric	TOUSSIROT	THÉRAPEUTIQUE
M.	Pierre	VANDEL	PSYCHIATRIE D'ADULTES
M.	Fabrice	VUILLIER	ANATOMIE
Mme	Lauriane	VULLIEZ COADY	PEDO-PSYCHIATRIE
Mme	Lucine	VUITTON	GASTRO-ENTÉROLOGIE
M.	Daniel	WENDLING	RHUMATOLOGIE
Mme	Virginie	WESTEEL-KAULEK	PNEUMOLOGIE

### PROFESSEURS EMÉRITES

M.	Jean-Luc	BRESSON	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M.	Jean-Luc	CHOPARD	MÉDECINE LÉGALE
M.	Alain	CZORNY	NEUROCHIRURGIE
M.	Bernard	DELBOSC	OPHTALMOLOGIE
M.	Gilles	DUMOULIN	PHYSIOLOGIE
M.	Dominique	FELLMANN	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
M.	Georges	MANTION	CHIRURGIE GÉNÉRALE
Mme	Christiane	MOUGIN	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Bernard	PARRATTE	ANATOMIE
M.	Patrick	PLESIAT	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Daniel	SECHTER	PSYCHIATRIE D'ADULTES
Mme	Dominique	VUITTON	IMMUNOLOGIE

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	Clotilde	AMIOT	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGÉNÉTIQUE
Mme	Anne-Pauline	BELLANGER	PARASITOLOGIE

M.	Matthieu	BEREAU	THÉRAPEUTIQUE
Mme	Sophie	BOROT	ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES
Mme	Malika	BOUHADDI	PHYSIOLOGIE
M.	Kévin	BOUILLER	MALADIES INFECTIEUSES (DÉLÉGATION MISSION D'ÉTUDE)
M.	Yann	CHAUSSY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Alain	COAQUETTE	VIROLOGIE
Mme	Elsa	CURTIT	CANCÉROLOGIE
M.	Etienne	DAGUINDAU	HEMATOLOGIE
M.	Maxime	DESMARETS	EPIDEMIOLOGIE, ÉCONOMISE DE LA SANTE ET PREVENTION
Mme	Anne-Sophie	GAUTHIER	OPHTALMOLOGIE
M.	Quentin	LEPILLER	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE, HYGIENE HOSPITALIERE
M.	François	LOISEL	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
Mme	Elisabeth	MEDEIROS	NEUROLOGIE
M.	Nicolas	MOTTET	GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE
M	Patrice	MURET	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
Mme	Charlée	NARDIN	DERMATOLOGIE
M.	Fabien	PELLETIER	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
Mme	Isabelle	PLUVY	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHÉTIQUE (DÉLÉGATION MISSION D'ÉTUDE)
Mme	Anaïs	POTRON	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
Mme	Lucie	SALOMON DU MONT	CHIRURGIE VASCULAIRE
M.	Antoine	THIERY-VUILLEMIN	CANCÉROLOGIE
M.	Frank	VERHOEVEN	RHUMATOLOGIE
Mme.	Delphine	WEIL- VERHOEVEN	HEPATOLOGIE

### ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M.	Régis	AUBRY	PR associé THÉRAPEUTIQUE
M.	Rémi	BARDET	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Francis	BERTHIER	PR associé ANESTHÉSIE-RÉANIMATION
Mme	Anne-Lise	BOLOT	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Benoit	DINET	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Edouard	EUVRARD	PR associé CHIRURGIE ORALE (ODONTOLOGIE)
M.	Chong Hun Stephano	KIM	PR associé ONCOLOGIE
Mme	Aurore	LEBEAU-JEUNET	MCF ASSOCIE MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Thierry	LEPETZ	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	José-Philippe	MORENO	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Jean-Michel	PERROT	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Thomas	RODRIGUEZ	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Esther	SZWARC	MCF associé SANTÉ AU TRAVAIL
Mme	Anne-Lise	TREMEAU	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE

---

### PHARMACIE

#### PROFESSEURS

M.	Xavier	BERTRAND	MICROBIOLOGIE - INFECTIOLOGIE
Mme	Céline	DEMOUGEOT	PHARMACOLOGIE
Mme	Francine	GARNACHE-OTTOU	HÉMATOLOGIE

Mme	Corine	GIRARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Yann	GODET	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	GRENOUILLET	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
M.	Yves	GUILLAUME	CHIMIE ANALYTIQUE
M.	Lhassane	ISMAILI	CHIMIE ORGANIQUE
M.	Samuel	LIMAT	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Frédéric	LIRUSSI	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
M.	Dominique	MEILLET	PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE
Mme	Virginie	NERICH	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Yann	PELLEQUER	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Bernard	REFOUVELET	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
M.	Philippe	SAAS	IMMUNOLOGIE
Mme	Marie-Christine	WORONOFF-LEMSI	PHARMACIE CLINIQUE

#### PROFESSEUR EMÉRITE

Mme	Laurence	NICOD	BIOLOGIE CELLULAIRE
-----	----------	-------	---------------------

#### MAÎTRES DE CONFÉRENCES

Mme	Aurélie	BAGUET	BIOCHIMIE
M.	Arnaud	BEDUNEAU	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Laurent	BERMONT	BIOCHIMIE
M.	Oleg	BLAGOSKLONOV	BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
Mme	Oxana	BLAGOSKLONOV	GÉNÉTIQUE
Mme	Céline	BOUVIER-SLEKOVEC	HYGIÈNE PRÉVENTION RISQUES INFECTIEUX
M.	Eric	CAVALLI	CHIMIE PHYSIQUE ET MINÉRALE
M.	Jean-Patrick	DASPET	BIOPHYSIQUE
Mme	Sylvie	DEVAUX	PHYSIOLOGIE
Mme	Jeanne	GALAINÉ	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
Mme	Marie	KROEMER	SCIENCES DU MÉDICAMENT ET AUTRES PRODUITS DE SANTÉ
Mme	Isabelle	LASCOMBE	BIOCHIMIE / ISIFC
Mme	Carole	MIGUET ALFONSI	TOXICOLOGIE
M.	Johnny	MORETTO	PHYSIOLOGIE
M.	Frédéric	MUYARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Marc	PUDLO	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
M.	Florian	RENOSI	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
Mme	Nathalie	RUDE	BIOMATHÉMATIQUES ET BIostatISTIQUES
Mme	Perle	TOTOSON	PHARMACOLOGIE

#### ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M	Lionel	PAZART	PAST PHARMACIE SCIENCES DU MÉDICAMENT
Mme	Florence	VAN LANDUYT	PAST PHARMACIE CLINIQUE – OFFICINE

#### PROFESSIONS DE SANTÉ

M.	Alain	DEVEVEY	MAÎTRE DE CONFÉRENCES SCIENCES LANGAGE- ORTHOPHONIE
M	Alexandre	KUBICKI	MAÎTRE DE CONFÉRENCES SCIENCES DE RÉÉDUCATION ET DE RÉADAPTATION - KINÉSITHÉRAPIE
MME	Geneviève	MERELLE	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Sophie	SALTARELLI	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Christine	BRET-LEGRAND	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Aline	CHASSAGNE	MAST SCIENCES INFIRMIÈRES
MME	Gaëlle	BLERVAQUE	MAST ERGOTHÉRAPIE/PSYCHOMOTRICITE
MME	Julie	LAPREVOTTE	MAST ERGOTHÉRAPIE/PSYCHOMOTRICITE

---

## AUTRES ENSEIGNANTS

---

MME Lise  
MME Vanessa  
M. Nicolas  
MME Eleana

**FIARDET**  
**MARTIN**  
**MICHAUD**  
**SANCHEZ**

PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS  
PROFESSEUR AGREGÉ ANGLAIS  
PROFESSEUR AGRÉGÉ ANGLAIS  
PROFESSEUR AGRÉGÉ ANGLAIS

Mise à jour 06/09/2022



## Remerciements aux membres du jury

### **A Monsieur le Pr Rajeev RAMANAH, président du jury,**

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Je vous remercie pour votre enseignement bienveillant et votre pédagogie tout au long de mon internat.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

### **A Madame le Dr Camille NALLET, directrice de thèse et membre du jury,**

Merci d'avoir accepté d'encadrer ma thèse, et notamment pour ton aide précieuse pour les statistiques. Je te remercie pour ton accompagnement, tes conseils et ta disponibilité tout au long de ce travail.

Je tiens à souligner ta bienveillance, ta gentillesse et ton soutien lors de mes semestres au CHU, c'est un plaisir de travailler avec toi.

### **A Madame le Dr Aurélie BERDIN, membre du jury,**

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

J'ai eu la chance de pouvoir passer un excellent semestre dans le service de PMA. Merci pour ton enseignement de qualité et ta confiance, c'est un plaisir de travailler avec toi. Merci également pour ta bonne humeur, et pour tous les moments passés ensemble au travail et à l'extérieur.

### **A Madame le Dr Pascale LAGRE, membre du jury,**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je suis heureuse et honorée de vivre cette étape importante en votre présence.

Merci pour tout ce que vous m'avez appris au cours de mon semestre dans le service de PMA, avec toujours beaucoup de bienveillance et de pédagogie. Merci également pour votre soutien et votre reconnaissance.

### **A Madame le Dr Oxana BLAGOSKLONOV, membre du jury,**

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Sois assurée de ma sincère reconnaissance.

### **A Madame le Dr Sophie FRONTZAK, membre du jury,**

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Je te remercie de m'avoir apporté de précieux conseils au début de ce projet. Sois assurée de ma sincère reconnaissance.

## Remerciements personnels

### **A ma famille,**

A mes parents, merci pour tout ce que vous avez fait et continuez de faire pour moi, vous y êtes pour beaucoup dans ma réussite. Je suis très reconnaissante de votre soutien sans faille.

Merci maman, d'être la meilleure des mamans. Merci de m'avoir fait réciter mes cours depuis toujours, de m'avoir cuisiné mes plats préférés le week-end, d'avoir été une intendante au top lors des périodes de révisions.

Merci papa, d'être le meilleur des papas. Merci de m'avoir transmis des valeurs qui te sont chères, comme le travail et la rigueur, de répondre toujours présent lorsque je te dérange pour des problèmes de voiture, et pour toutes les petites attentions culinaires glissées dans mon sac en fin de week-end, pour survivre à certaines semaines compliquées !

A ma sœur et mon frère,

Merci Lucie, pour ton soutien de grande sœur. Tu as toujours su être là dans les moments difficiles, et je sais que tu le seras toujours. Merci pour ton amour et ta reconnaissance.

Merci Nicolas, pour ton soutien de petit frère. Sans être trop expressif, tu es toujours là pour me soutenir ou remonter le moral.

Merci pour ces années de colocation dijonnaise (bien différentes !!) avec chacun d'entre vous.

A mes cousins, Pauline, Maxime, Louis et Clara,

A mes oncles et tantes, Cécile et Richard, Dominique et Martine, Philippe et Régine,

Et à tout le reste de la famille,

Merci à tous pour votre soutien depuis toutes ces années, avec toujours une petite pensée positive et bienveillante dans les périodes de révisions ou d'exams. Je suis fière d'avoir une si belle famille soudée comme la nôtre.

Merci ma grande cousine Pauline, pour ton soutien régulier, qui me touche toujours beaucoup. Merci Max, de m'accompagner dans la team des moyens, et de me faire tant rire.

Jean-Marc, je suis fière de pouvoir te succéder et devenir le deuxième docteur de la famille. Louis, je suis fière et ravie qu'on devienne confrère.

A mes grands-parents, merci pour toutes les belles valeurs que vous m'avez inculquées et la famille que vous avez fondée. J'aurai aimé pouvoir partager ce moment avec vous. J'espère que vous êtes fiers de moi et du chemin que j'ai accompli.

A mon beau-frère Martin, et ma belle-sœur Mathilde,

Merci de rendre heureux ma sœur et mon frère, je suis ravie de vous compter parmi notre famille.

A ma belle-famille, Gérard, Maliwan, Lucie et Sylvain,

Merci pour votre accueil chaleureux au sein de votre famille.

## **A mes amis,**

Merci Laurine, d'être une amie fidèle depuis tant d'années. Nous avons grandi ensemble et partagé énormément de bons moments. Merci d'avoir été là et de m'avoir soutenue pendant ces longues études. Je suis honorée d'avoir une amie avec qui, même à distance, je peux partager tout mon quotidien.

Merci Tanguy pour la relecture de dernière minute, et merci à vous deux de m'avoir accueilli chez vous pour finaliser cette thèse, avec des petites pauses plus que sympathiques au bord du lac d'Annecy.

Merci Louise, d'avoir un nom de famille proche du mien quand on les classe par ordre alphabétique, ce qui a permis de nous retrouver ensemble à la pré-rentrée de PACES et ne plus se quitter. Merci pour ton soutien permanent au cours de toutes ces années difficiles. On en aura vécu des choses ensemble, de la PACES à la thèse !! Ton départ à Caen n'a pas été facile, mais rien n'a changé pour autant. Je suis fière et reconnaissante d'avoir une amie comme toi à mes côtés.

Merci Chloé, Diane, Laure-Line, Lauriane, Louise, Mathilde, Antoine, Louis, Lucas, Nicolas, Pierre-Louis et Yanis, pour cette très belle amitié qui a débuté en P2 et qui persiste à travers les années. J'ai tellement de souvenirs avec vous tous, les WEI, les soirées médecine, les TOSS, les galas, les vacances mais également les journées à la BU, les pauses café, les partielles, les sous-colles, les ECN. Je pense que vous le savez car vous ne manquez pas de déclaration d'amour de ma part lors des soirées arrosées, mais merci pour tout, j'ai de la chance de vous avoir et de pouvoir compter sur vous. Merci Yaya pour tes conseils et ton aide si précieuse sur la fin de ce travail.

Merci Julia, pour cette belle rencontre. Merci d'avoir été une super co-interne à Pontarlier, puis en diabéto, et d'être devenue une super copine. Je suis ravie d'avoir trouvé une amie avec qui j'ai pu progresser en footing et en trail, avec qui je peux partager ma passion pour les puzzles et qui sera toujours partante pour m'accompagner autour d'une bière ou d'un verre de vin. Et encore mille mercis pour ta relecture !

Merci Claire, mon meilleur semestre de l'internat a été celui passé à Pontarlier et tu y es pour beaucoup ! Tu as été initialement une super coloc à l'internat, une super co-interne en stage et tu es très vite devenue une amie. Merci pour tous tes bons petits plats toujours cuisinés avec amour, pour nos séances de sport dans le salon ou nos footings à la recherche du belvédère, pour nos parties des aventuriers du rail ... Merci d'avoir été là pour m'écouter, me comprendre et me soutenir tout au long de la rédaction de cette thèse et pour tous ces bons moments qu'on continue de partager ensemble, semestre après semestre.

Merci Justine, pour cette belle rencontre à l'internat de Pontarlier, je garde de très bons souvenirs de ce semestre avec toi : nos soirées fléchettes, nos sessions Grey's Anatomy dans le canapé, nos apéros sur ta terrasse ... C'est toujours un plaisir de passer du temps ensemble quand tu es de passage à la capitale Franc-Comtoise. Merci pour ton grain de folie et ta bienveillance.

Merci au reste de la team de l'internat de Pontarlier, Marie, Côme et Esteban, pour ce premier semestre de folie en pleine période de Covid, pour tous ces apéros, ces soirées tisanes et jeux de société mais aussi ces soirées au sous-sol avec la machine à fumée, la poussière et les gin tonic.

## **A toutes ces belles rencontres faites au cours des semestres,**

Merci à mes co-internes de gynécologie médicale, Elodie, Alicia, Lolita, Camille et Ines.

Mention spéciale à Alicia, pour avoir été une référente à l'écoute et très efficace.

J'espère qu'on continuera de se retrouver régulièrement autour d'une flammekueche pour se raconter la suite de nos aventures.

Merci Emma, Claire, Ghislain, Maïté, Mickaël, Pauline et toute l'équipe du service de gynécologie de Pontarlier pour ce premier semestre, j'en garde un excellent souvenir.

Merci à mes super co-internes Claire, Julia, Thibaut et bien sûr Chloé qui m'a tout appris à mes débuts ! Je suis nostalgique en repensant à nos fou-rires quotidiens, nos pauses rillettes et nos parties de monopoly deal entre deux consultations d'urgence.

Merci à l'équipe de diabétologie du CHU pour son encadrement bienveillant.

Merci à mes co-internes, Adélie, Julia, Ludivine, Sarah et Sylvie, qui sont devenues mes amies. Merci d'avoir rendu sympathique ce stage qui n'était à la base pas le plus attrayant pour moi. Je garde en mémoire tous nos fou-rires en stage et toutes nos soirées restaurant qui j'espère continueront d'être nombreuses.

Merci Elsa, Julian, Vincent, Monsieur Khalife et toute l'équipe du service de gynécologie de Dole.

Merci à mes super co-internes Agathe et Elise, je garde un excellent souvenir de ces trois mois passés ensemble. On s'est très vite trouvé des points communs, c'était plus qu'agréable de travailler avec vous, toujours dans l'entraide et la bonne humeur. Merci pour tous ces fou-rires, et notamment Agathe pour celui suite à la découverte quelque peu inattendue du plus beau cadeau que la vie t'ait fait.

Merci Alixane de m'avoir pris sous ton aile au cours de ce semestre, tu as été un très bon professeur pour mes débuts en échographie obstétricale et en colposcopie. Au plaisir de peut-être travailler de nouveau ensemble !

Merci à toute l'équipe de PMA du CHU, de rendre ce service si accueillant, et de m'avoir intégrée au sein de votre petite famille. Je garde vraiment un chouette souvenir de ce semestre, j'ai appris beaucoup de choses qui me seront utiles pour ma pratique future, et j'ai également passé de très bons moments avec vous, notamment les petits-déjeuners entre deux transferts ou échographies, le pique-nique à la gare d'eau, les parties de lasergame et de bowling et les midis badminton avec Aurélie et Lolita.

Merci Lolita pour ce semestre passé ensemble, je penserai à toi plus tard quand j'ouvrirai tous mes petits carnets remplis lors de ce stage. Je te souhaite plein de bonheur pour ta nouvelle vie de maman. Merci Pauline d'avoir été une chef disponible et à l'écoute, et d'être même devenue une copine. Merci pour tout ce que tu m'as appris au cours des deux semestres passés ensemble, à Pontarlier et en PMA. C'est un plaisir de travailler avec toi, et de pouvoir discuter de tout et de rien pendant des heures (même si parfois, ça n'a pas contribué à notre efficacité au travail !).

Merci Anne-Sarah, Claire, Jean-Loup, Laurent, Marine et Yolande, et toute l'équipe du service de gynécologie du CHU, pour vos enseignements de qualité et votre gentillesse à mon égard.

Merci Anne-Laure, Axelle, Diane, Eléa, Justine, Léia, Marie, Pauline, Philomène et Sylvia pour ce semestre au CHU, vous avez été des co-internes au top. C'était un plaisir de travailler avec vous, avec toujours beaucoup de solidarité et de bonne humeur. Je garde un très bon souvenir de ce semestre

qui n'a pourtant pas été le plus simple. Au plaisir de pouvoir courir de nouveau avec la team Utérin au complet !

Merci Alice, Cyrine et Medhi pour votre bonne humeur, votre soutien et votre compagnie plus qu'agréable dans le service de gynéco pendant 3 mois.

Merci Isabelle, de m'avoir accueilli au sein de votre cabinet ce semestre et de m'avoir accordé votre confiance. Je vous remercie notamment pour votre enseignement de qualité en échographie.

**A Mickaël,**

Merci de partager ma vie depuis maintenant bientôt huit ans. Merci de me supporter quotidiennement, de croire en moi, de me maintenir motivée quand je peux baisser les bras. Merci de m'avoir poussé à choisir le métier de gynécologue, même si le prix à payer a été de devoir m'exiler en Franche-Comté (ce n'est pas si loin et plutôt sympa, et tu as même pris goût aux terrains de trail à Besançon). Merci d'être mon partenaire pour toutes les épreuves de la vie. Je suis fière de ta réussite, et du chemin qu'on parcourt ensemble.



## *SERMENT D'HIPPOCRATE*

*En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité, dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.*

*Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me sont confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !*



## Table des matières

I) INTRODUCTION.....	24
II) MATERIELS ET METHODES.....	36
III) RESULTATS.....	40
IV) DISCUSSION.....	52
V) CONCLUSION.....	56
VI) ANNEXES.....	57
VII) BIBLIOGRAPHIE.....	61



## LISTE DES ABREVIATIONS

**AMH** : Hormone antimüllérienne

**AMP** : Assistance médicale à la procréation

**BLEFCO** : Biologistes des laboratoires d'étude de la fécondation et la conservation de l'œuf

**CFA** : Compte des follicules antraux

**CHRU** : Centre hospitalier régional universitaire

**DOR** : Diminution de la réserve ovarienne

**eSET** : Transfert sélectif d'un seul embryon

**FIV** : Fécondation in vitro

**FSH** (Follicle stimulating hormone) : Hormone folliculo-stimulante

**GnRH** (Gonadotropin-releasing hormone) : Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires

**hCG** (human Chorionic Gonadotropin) : Hormone chorionique gonadotrope humaine

**B-hCG** : Sous unité bêta de l'hormone chorionique gonadotrope humaine

**rhCG** : Gonadotrophine chorionique recombinante

**IC à 95%** : Intervalle de confiance à 95%

**ICSI** : Injection intracytoplasmique de spermatozoïde

**IMC** : Indice de masse corporelle

**LH** (Luteizing hormone) : Hormone lutéinisante

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**OR** : Odds Ratio

**SA** : Semaines d'aménorrhée

**TEC** : Transfert d'embryon congelé

**UI** : Unité internationale



## I) INTRODUCTION

Aujourd'hui, en France 10 à 15% des couples en âge de procréer consultent pour des difficultés à concevoir un enfant. Pour répondre à ce besoin, une prise en charge en assistance médicale à la procréation (AMP) peut leur être proposée. Le code de la santé publique définit l'AMP comme l'ensemble des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, la conservation des gamètes, tissus germinaux et embryons, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle (1).

Dans cette étude, nous nous intéresserons aux transferts d'embryons congelés (TEC) sur cycle substitué au cours desquels le cycle menstruel est reproduit de façon artificielle. Le cycle menstruel physiologique, ainsi que le déroulement d'un TEC seront détaillés dans la suite de l'introduction.

Nous verrons que la progestérone est une hormone clé dans l'implantation embryonnaire. Or, dans le cas des TEC sur cycle substitué, il n'y a pas de production endogène de progestérone. C'est pourquoi dans cette situation, il est primordial de soutenir la phase lutéale avec un apport exogène de progestérone à doses optimales.

Il a été montré que le taux de naissances vivantes était significativement plus élevé lorsque la progestéronémie dosée avant le transfert était supérieure à 10 ng/mL (2). Il semble maintenant donc bénéfique de doser le taux sérique de progestérone avant de réaliser le transfert pour dépister un défaut en supplémentation, qui pourrait être la conséquence d'échec d'implantation embryonnaire ou bien de fausse couche précoce (3).

C'est pourquoi le centre d'AMP du CHRU de Besançon a modifié son protocole concernant la supplémentation en progestérone pour les TEC sur cycle substitué. Il n'y a actuellement pas de recommandation officielle concernant la durée de supplémentation en progestérone, sa posologie et sa voie d'administration pour optimiser les chances de grossesse.

Les modifications au sein de notre centre ont conduit au protocole suivant : réaliser un dosage de la progestéronémie le lendemain du début de la supplémentation en progestérone par voie vaginale et ajouter de la dydrogestérone par voie orale si le taux était considéré comme non suffisamment élevé. Le seuil de 32 nmol/L (soit 10 ng/mL) a été fixé au sein de notre centre (4). Auparavant, aucun dosage de progestéronémie n'était effectué, et seule la supplémentation par progestérone vaginale était réalisée, sans ajout de dydrogestérone.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact sur les taux d'accouchements et de fausses couches précoces de ce nouveau protocole, trois ans après sa mise en place.

## 1) Le cycle menstruel

Pour bien comprendre les différents protocoles de préparation endométriale dans le cadre d'un TEC et l'enjeu de la synchronisation entre l'endomètre et l'embryon, il est important de rappeler le déroulement d'un cycle menstruel physiologique.

Le cycle menstruel comprend deux phases successives, qui sont séparées par l'ovulation : la phase folliculaire, puis la phase lutéale (5). On considère le premier jour des règles comme le J1.

### 1. La phase folliculaire

Cette phase s'étend généralement du 1<sup>er</sup> au 14<sup>ème</sup> jour du cycle, mais la durée de cette phase est variable et n'est pas identique chez toutes les femmes. C'est donc la durée de la phase folliculaire qui définit la durée totale du cycle.

Le cycle menstruel débute par l'élévation transitoire de FSH (Hormone folliculo-stimulante), induite par la chute des taux d'oestradiol et de progestérone suite à la protéolyse du corps jaune du cycle précédent. En effet cette chute d'hormones entraîne une levée du rétrocontrôle négatif sur l'axe gonadotrope hypothalamo-hypophysaire, et permet la stimulation de la sécrétion de FSH (ouverture de la « **fenêtre de FSH** »). La chute de la progestéronémie en fin de phase lutéale du cycle précédent va également induire les phénomènes inflammatoires, vasculaires et apoptotiques endométriaux à l'origine des **menstruations**. Les menstruations débutent le 1<sup>er</sup> jour du cycle et se terminent vers J6.

La FSH stimule la croissance de plusieurs follicules antraux. Cette croissance se fait de manière asynchrone car chaque follicule a une sensibilité à la FSH différente. On appelle follicule « sélectionné » le premier follicule qui émerge de la cohorte, celui qui a la plus grande sensibilité à la FSH.

Les follicules en croissance, sous l'effet de la FSH, sécrètent progressivement de l'oestradiol. A partir d'un certain seuil (vers le 8<sup>ème</sup> jour du cycle), l'augmentation d'oestradiol induit un rétrocontrôle négatif sur l'axe gonadotrope hypothalamo-hypophysaire, ce qui conduit à une diminution des taux de FSH (fermeture de la « fenêtre de FSH »). Ainsi, seul le follicule « sélectionné » continue sa croissance, pour devenir le follicule « dominant » sous l'effet de la FSH et de la LH (Hormone lutéinisante), et sécrète une quantité de plus en plus importante d'oestradiol. Les autres follicules entrent en atrophie.

### 2. L'ovulation

L'élévation progressive du taux d'oestradiol au cours de la croissance folliculaire augmente la sensibilité à la GnRH (Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires) des cellules gonadotropes antéhypophysaires et accélère la pulsativité de la GnRH. Au-dessus d'un certain seuil d'oestradiol, atteint autour du 14<sup>ème</sup> jour du cycle, le rétrocontrôle de l'oestradiol sur

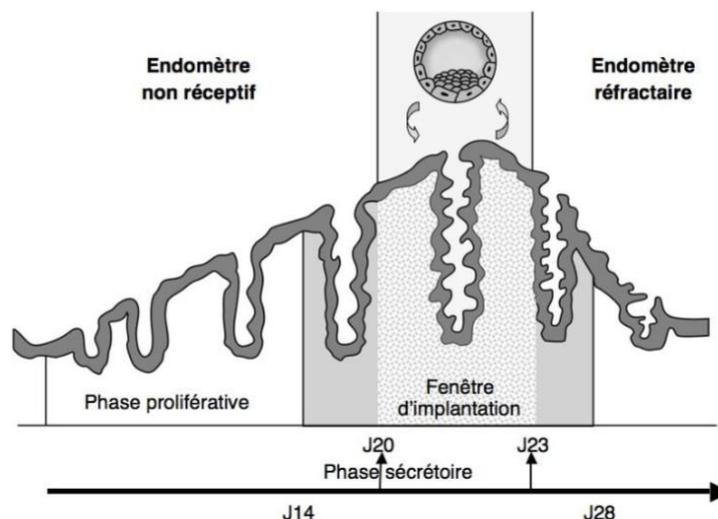
l'hypothalamus devient positif et induit une augmentation très importante de la sécrétion de LH, et dans une moindre mesure de FSH. Ce **pic de LH** va induire l'ovulation, qui se fait en deux temps :

- Jusqu'à 36 heures après le pic de gonadotrophines ont lieu la maturation folliculaire (formation du complexe cumulo-ovocytaire, entouré d'une couronne de cellules folliculaires de la granulosa, lui permettant de « flotter » dans le liquide folliculaire) et la maturation ovocytaire (reprise de la méiose du stade prophase I au stade de métaphase II).
- 36 à 40 heures après le pic de gonadotrophines a lieu l'expulsion du complexe cumulo-ovocytaire dans les trompes utérines, après rupture de la paroi folliculaire et de l'apex du cortex ovarien. Ce complexe cumulo-ovocytaire pourra survivre 24 à 48 heures maximum en attendant un éventuel processus de fécondation, avant d'entrer en apoptose.

### 3. La phase lutéale

Cette phase s'étend du 15<sup>ème</sup> au 28<sup>ème</sup> jour du cycle (pour un cycle d'une durée totale de 28 jours). Sa durée est toujours de 14 jours et identique chez toutes les femmes.

Une fois la période d'ovulation terminée, la pulsativité de la GnRH ralentit et permet le maintien d'une sécrétion pulsatile de la LH. Celle-ci va induire la restructuration du follicule rompu et la formation du corps jaune. Sous l'effet de la sécrétion de la LH, le corps jaune sécrète de la progestérone, de l'oestradiol et de l'inhibine A. La sécrétion de la progestérone induit progressivement la transformation sécrétoire de l'endomètre et permet l'ouverture de la **fenêtre d'implantation**. Il s'agit d'une courte période au cours de laquelle la réceptivité de la muqueuse vis-à-vis d'un embryon est optimale. Cette période dure environ 4 jours et s'étend entre le 7<sup>ème</sup> et le 10<sup>ème</sup> jour après le pic de LH.



*Figure 1 : Représentation chronologique de la fenêtration de l'implantation (6)*

**En cas d'absence de fécondation et d'implantation d'embryon**, le corps jaune rentre en apoptose, après 12 à 14 jours d'existence : c'est le phénomène de lutéolyse. On observe donc une baisse de progestérone, qui induit la survenue des menstruations, et une baisse des taux d'oestradiol et d'inhibine A, qui permet l'ouverture de la fenêtre de FSH du cycle suivant.

**En cas de fécondation et d'implantation d'un embryon**, le trophoblaste sécrète l'hormone de grossesse appelée hCG (human Chorionic Gonadotropin), qui permet le maintien du corps jaune en empêchant sa lutéolyse. Il devient alors le corps jaune gravidique, qui poursuit la sécrétion de progestérone, indispensable au maintien de la grossesse. En effet, la progestérone induit une immunosuppression qui permet la tolérance du système immunitaire maternel vis-à-vis de l'embryon, puis du fœtus et possède un effet myorelaxant sur les fibres musculaires du myomètre via une inhibition des récepteurs à l'ocytocine.

A partir de la 8<sup>ème</sup> semaine de grossesse, le trophoblaste prend le relais pour la sécrétion de progestérone. La diminution progressive du taux d'hCG va induire la lutéolyse du corps jaune gravidique.

## 2) Transfert d'embryon congelé

### 1. Le déroulement d'un TEC

*Obtention d'un embryon en AMP :*

Une tentative de fécondation in vitro (FIV) débute chez la femme par une stimulation folliculaire via l'injection sous-cutanée de gonadotrophines. Il existe plusieurs protocoles de stimulation, choisis par le clinicien en fonction de la cause de l'infertilité. Quel que soit le protocole, le monitoring de la stimulation ovarienne repose sur l'association d'échographies et de bilans hormonaux répétés. Ce monitoring permet de définir la date et l'heure exacte du déclenchement de l'ovulation. La ponction folliculaire a lieu précisément 36 heures après le déclenchement de l'ovulation, par voie trans-vaginale sous contrôle échographique. Le conjoint réalise le même jour un prélèvement de sperme, après 2 à 5 jours d'abstinence.

Les gamètes féminins et masculins sont mis en contact par l'équipe de biologie, par **FIV « classique »** qui reproduit in vitro le processus de fécondation naturelle, en mettant en contact un ovocyte mature avec de nombreux spermatozoïdes ou par **ICSI** (injection intracytoplasmique de spermatozoïde) qui consiste à injecter directement un spermatozoïde sélectionné dans le cytoplasme de l'ovocyte mature recueilli. La technique est choisie en fonction des paramètres spermatiques.

Dans la majorité des cas, un transfert d'embryon frais a lieu deux, trois ou cinq jours après la fécondation. Les embryons surnuméraires obtenus sont congelés, c'est ce qu'on appelle la

vitrification embryonnaire. Ils pourront être transférés quelques semaines, mois, voire années plus tard.

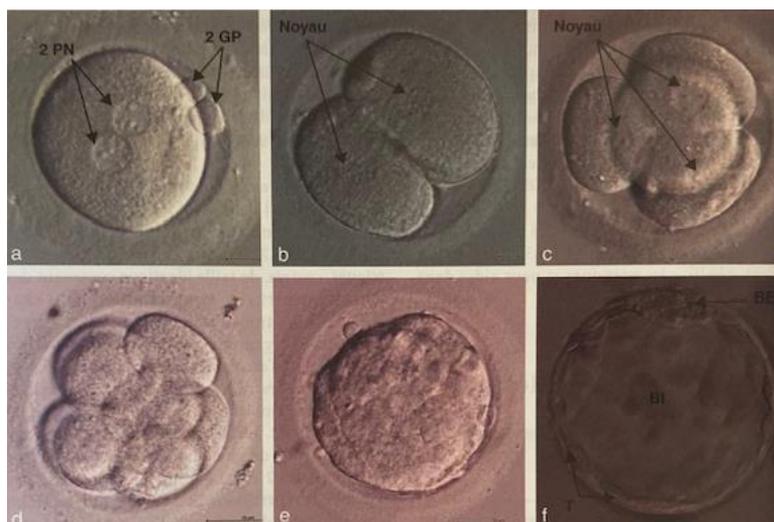
Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les transferts d'embryons frais et congelés, en ce qui concerne le taux de naissances vivantes (7).

La viabilité des embryons est appréciée quotidiennement au microscope, afin de sélectionner et de transférer des embryons de bon potentiel implantatoire (8).

La **classification BLEFCO** permet d'évaluer la qualité des embryons au stade précoce (J2 et J3) :

- 1er chiffre : nombre de blastomères, généralement de 4 à J2 et 8 à J3
- 2ème chiffre : forme des blastomères : 1 = typique, 2 = atypique
- 3ème chiffre : taux de fragmentation : de 1 = inférieur à 10% à 3 = supérieur à 50%

La **classification de Garner** permet d'évaluer la qualité des blastocystes (J5 et J6). Elle se base sur la taille du blastocèle (B1 à B6), l'aspect morphologique du trophoctoderme (A à C) et de la masse cellulaire interne (A à C).



*Figure 2 : Développement harmonieux d'un embryon de J1 à J5 (8)*

*a : 2 pronucléi et 2 globules polaires / b : clivage précoce à J1 / c : embryon typique à quatre cellules à J2 : 411 / d : embryon typique à huit cellules à J3 : 811 / e : embryon au stade morula à J4 / f : embryon au stade blastocyste à J5 : B4AA*

#### *Le transfert embryonnaire :*

Le transfert d'embryon, qu'il soit frais ou congelé, se déroule de la même manière. La patiente est installée en position gynécologique. Après la mise en place d'un spéculum, le clinicien insère un guide au niveau du col utérin dans lequel il vient placer le cathéter souple, préparé par le biologiste, qui contient le ou les embryons à transférer au sein de leur milieu de culture. Ce geste est réalisé sous contrôle échographique sus-pubien afin de s'assurer que les embryons soient déposés lentement dans le fond de la cavité utérine. Le transfert

embryonnaire est réalisé sans antalgie, et de préférence avec la vessie pleine pour faciliter le passage du col utérin et l'échoguidage.



*Figure 3 : Coupe sagittale de l'utérus en échographie par voie sus-pubienne montrant une image échogène dans la cavité utérine correspondant au milieu de culture contenant le ou les embryons transférés*

Le nombre d'embryons transférés est déterminé le jour du transfert, après concertation entre le couple, le clinicien et le biologiste. Il est en général préférable de transférer un seul embryon, pour diminuer le risque de grossesse multiples et leurs complications (9). Dans certains cas précis et en l'absence de contre-indication médicale, il est possible de transférer deux voire exceptionnellement trois embryons (âge supérieur à 38 ans, peu d'embryons de bonne qualité obtenus, échec de plusieurs tentatives après le transfert d'un seul embryon).

#### *Le test de grossesse :*

Un dosage plasmatique des  $\beta$ -hCG est réalisé 14 jours après la fécondation théorique (soit 12 jours après le transfert d'un embryon J2, 11 jours après le transfert d'un embryon J3 et 9 jours après le transfert d'un embryon au stade blastocyste).

En cas de résultat positif, au sein du centre d'AMP du CHRU de Besançon, la suite de la prise en charge est la suivante : deuxième dosage des  $\beta$ -hCG 4 jours plus tard, puis devant une cinétique des  $\beta$ -hCG correcte, échographie précoce autour de 7 semaines d'aménorrhée (SA).

## 2. Circonstances conduisant à la réalisation d'un TEC

Le nombre d'embryons obtenus par FIV étant le plus souvent supérieur au nombre d'embryons frais transférés, les embryons restants dits **surnuméraires**, peuvent être correctement conservés grâce au processus de vitrification en vue d'un transfert ultérieur, augmentant ainsi les potentialités de grossesse pour une même tentative.

Il existe certaines situations pouvant amener à congeler l'intégralité de la cohorte embryonnaire sans réaliser de transfert d'embryon frais, c'est ce qu'on appelle le « **freeze-all** » :

- Un risque d'hyperstimulation ovarienne : il s'agit le plus souvent de patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques, présentant une forte réponse à la stimulation ovarienne par gonadotrophines, avec un taux sérique d'oestradiol très élevé en fin de stimulation.
- Des conditions non favorables à l'implantation embryonnaire : un endomètre inadéquat ou une élévation prématurée de la progestéronémie en fin de phase folliculaire, qui entraîne un décalage de la fenêtre d'implantation. Le seuil retenu au sein du centre d'AMP du CHRU de Besançon est une progestéronémie > 5 nmol/L avant le déclenchement de l'ovulation.

Il est donc primordial de réaliser correctement le monitoring échographique et biologique au cours de la stimulation pour ne pas méconnaître ces situations.

Un TEC a également lieu dans le cadre de **dons d'embryons**.

La place grandissante des TEC au cours des dernières années s'explique en partie par l'amélioration des techniques de vitrification qui permettent une meilleure survie embryonnaire (10), au développement du transfert mono-embryonnaire (eSET) qui donne lieu à un plus grand nombre d'embryons surnuméraires éligibles à la vitrification (9), et également par la fréquence des situations conduisant au « freeze-all ».

Le rapport d'activité de 2021 de l'Agence de Biomédecine rapporte une augmentation du nombre de TEC pratiqué en France. Les TEC représentaient en effet 45,8% des tentatives d'AMP (hors inséminations intra-utérines) en 2020, contre 41,6% en 2019 (11).

### 3. La préparation endométriale

Il existe plusieurs protocoles de préparation endométriale dans le cadre d'un transfert d'embryon congelé.

*Sur un cycle spontané ou naturel :*

Aucun traitement n'est administré à la patiente. On réalise une échographie autour de J9/J10 pour s'assurer de la croissance d'un follicule dominant, puis plusieurs contrôles biologiques pour repérer le moment de l'ovulation, afin de pouvoir définir le jour du transfert.

Le cycle se déroule de manière physiologique comme décrit précédemment. Le corps jaune apparaît en phase lutéale, et produit naturellement de la progestérone. Il n'y a donc pas besoin de supplémentation exogène en progestérone.

Le cycle naturel modifié correspond à un cycle naturel avec déclenchement de l'ovulation par rhCG (OVITRELLE® 250 µg) lorsqu'un follicule est dominant et que l'endomètre est d'épaisseur et d'aspect satisfaisants. Une supplémentation par progestérone peut alors être proposée.

### *Sur un cycle stimulé :*

La croissance d'un ou de quelques follicules est permise par une stimulation ovarienne « douce » grâce à de faibles doses de FSH. On réalise un monitoring échographique pour s'assurer de la réponse adéquate des follicules à la stimulation. L'ovulation est déclenchée par l'administration de rhCG (OVITRELLE® 250 µg), qui mime le pic de LH. Il en résulte la formation d'un corps jaune, dont le fonctionnement peut être insuffisant (en raison de l'administration brutale de rhCG ne reproduisant pas parfaitement le pic physiologique de LH, et de l'absence de pic de FSH au cours de l'ovulation). Nous faisons face à une insuffisance lutéale partielle, qui nécessite un soutien de la phase lutéale à des doses modérées. Dans le centre d'AMP du CHRU de Besançon, la progestérone naturelle micronisée est administrée par voie vaginale (PROGESTAN® 200 µg, matin et soir) et est débutée deux jours après le déclenchement de l'ovulation.

### *Sur un cycle substitué ou artificiel :*

Le cycle menstruel est reproduit de manière artificielle. La phase folliculaire est reproduite grâce à l'administration d'oestrogènes dès le 1<sup>er</sup> jour des règles, et permet la croissance de l'endomètre. Cet apport en oestrogènes se fait par voie orale ou par voie transdermique en cas de facteurs de risque cardio-vasculaire ou de maladie thromboembolique veineuse, et sera poursuivi tout le premier trimestre, en cas de grossesse évolutive.

Un contrôle échographique a lieu vers J14/J15, pour vérifier l'aspect de l'endomètre. Si l'endomètre a un aspect hypo-échogène « en triple feuillet » et une épaisseur supérieure à 7 mm (12) (13), le transfert peut être programmé dans les jours qui suivent.

Cependant, l'apport en oestrogènes étant exogène, la suite du cycle menstruel ne se déroule pas physiologiquement. Il n'y a pas de corps jaune, et donc pas de sécrétion de progestérone. Nous faisons face dans ce cas à une insuffisance lutéale complète, nécessitant inévitablement un apport exogène en progestérone à des doses plus élevées.

Le protocole de supplémentation en progestérone dans le cadre des TEC sur cycle substitué qui a été modifié dans le centre d'AMP du CHRU de Besançon en 2020, faisant l'objet de cette étude, sera détaillé dans le paragraphe « Matériels et méthodes ».

Aucune étude n'a mis en évidence la supériorité d'un protocole par rapport aux autres (14) (15) (16). Au sein du centre d'AMP du CHRU de Besançon, la majorité des TEC est réalisée sur un cycle substitué (en 2021, presque 80% des TEC ont été réalisés sur cycle substitué). Cependant, les habitudes du centre ont récemment changé avec une augmentation du nombre de TEC sur cycle naturel. En effet, ce protocole est moins contraignant pour les patientes, moins pourvoyeur de manifestations thrombo-emboliques et cardio-vasculaires en cours de traitement, et également associé à moins de prééclampsie et d'hypertension artérielle gravidique en cas de grossesse (17) (18).

Le protocole de préparation endométriale est choisi par le clinicien principalement en fonction de la durée et de la régularité des cycles menstruels de la patiente, de ses éventuelles contre-indications au traitement hormonal et des protocoles utilisés lors des précédentes tentatives. L'objectif commun de ces trois protocoles est de favoriser l'implantation embryonnaire en optimisant la « fenêtre d'implantation » qui permet une parfaite synchronisation entre un

endomètre réceptif et un embryon compétent (19) (20) (21). L'hormone clé de cette période est la progestérone.

### 3) La progestérone

#### 1. Définition et rôle

La progestérone est une hormone stéroïde sécrétée physiologiquement de manière pulsatile par le corps jaune en phase lutéale sous le contrôle hormonal de la LH. Elle induit une transformation sécrétoire de l'endomètre, permettant la décidualisation stromale, l'ouverture de la fenêtre d'implantation et contribue à l'immunotolérance maternelle.

En cas de grossesse, sa sécrétion est assurée par le corps jaune gravidique sous la dépendance de l'hCG, puis par le trophoblaste classiquement à partir de la 8<sup>ème</sup> semaine de gestation. La progestérone induit le relâchement des fibres musculaires lisses du myomètre jusqu'au travail (22).

Il est difficile d'interpréter le taux de la progestéronémie en milieu de phase lutéale d'un cycle physiologique, du fait de la pulsativité de sa sécrétion par le corps jaune. Cependant, plusieurs études ont permis de considérer un taux sérique de progestérone en milieu de phase lutéale supérieur à 10 ng/mL comme le reflet d'un corps jaune adéquate (23) (4) (24).

#### 2. Intérêt de son dosage avant un TEC

*Diminution du taux de grossesses et augmentation du taux de fausses couches en cas de progestéronémie basse :*

Le rôle primordial de la progestérone dans l'implantation de l'embryon et la poursuite de la grossesse a été décrit précédemment. Une progestéronémie trop basse pourrait donc être à l'origine d'un échec d'implantation ou de fausse couche précoce (3) (25) (26) (27) (28) (29) (30).

L'étude d'I. Cédrin-Durnerin publiée en 2019 (2) s'intéresse à l'influence de la progestéronémie le jour du transfert d'embryon sur le taux de naissances vivantes, dans le cas des TEC sur cycle substitué. L'étude a inclus 227 patientes, qui ont toutes reçu le même traitement (progestérone par voie vaginale à la dose de 200 mg 3 fois par jour), et l'ont débuté deux jours avant le transfert d'un embryon J2, trois jours avant le transfert d'un embryon J3 et cinq jours avant le transfert d'un embryon J5. Le taux de naissances vivantes était significativement plus important dans le groupe de patientes avec une progestéronémie supérieure ou égale à 10 ng/mL.

### *Variabilité inter-individuelle de la biodisponibilité de la progestérone :*

La biodisponibilité d'un médicament correspond à la quantité de ce médicament qui atteint la circulation sanguine systémique et à quelle vitesse elle y parvient. Elle dépend donc de la voie d'administration et de la forme galénique utilisées.

Concernant la progestérone, sa biodisponibilité est meilleure quand elle est administrée par voie vaginale. En effet, lorsqu'elle est administrée par voie orale elle subit l'effet de premier passage hépatique, ce qui diminue sa biodisponibilité.

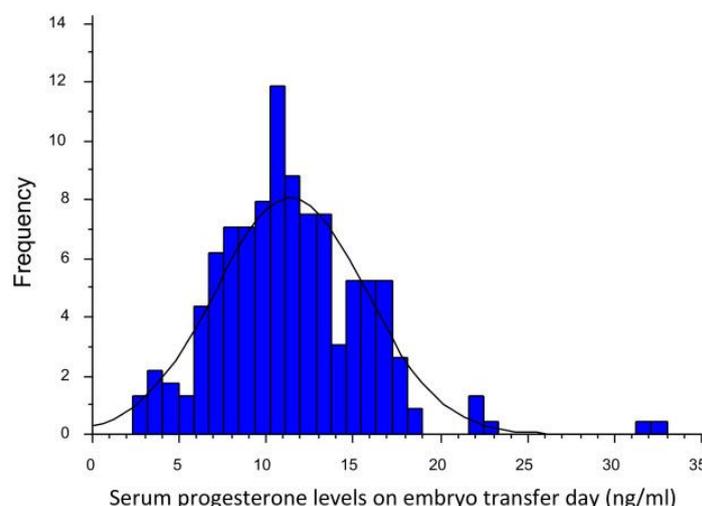
La biodisponibilité maximale de la progestérone administrée par voie vaginale est atteinte rapidement, en 2 à 6 heures, et se maintient à ce niveau pendant 24 heures, pour ensuite diminuer progressivement en l'absence de nouvelle administration (31).

Cependant, il a été démontré que, malgré des formes galéniques et des posologies identiques, la biodisponibilité de la progestérone administrée par voie vaginale peut varier fortement d'une patiente à l'autre.

Bien que l'on observe de fortes variations physiologiques de la progestéronémie au cours de la journée du fait de sa sécrétion pulsatile, il a été mis en évidence une différence majeure du taux de progestérone entre les patientes malgré une supplémentation identique (32).

L'étude précédemment évoquée (2) nous montre également cette variabilité inter-individuelle à travers le dosage de progestérone chez 227 patientes recevant un traitement identique par voie vaginale. En effet, les progestéronémies vont de 2,3 ng/mL à 33 ng/mL, avec une moyenne à 11,4 ng/mL.

Les caractéristiques des patientes ne différaient pas significativement entre le groupe avec une progestéronémie basse (< 10 ng/mL) et le groupe avec une progestéronémie correcte (> 10 ng/mL).



**Figure 4 :** Répartition des progestéronémies de 227 patientes recevant un traitement identique par progestérone vaginale (2)

Ces études illustrent la grande variabilité de la biodisponibilité de la progestérone vaginale entre les patientes, et ne mettent pas en évidence de facteurs prédictifs de cette variation.

Les taux de progestéronémie étant très variables et imprévisibles, il semble bénéfique de réaliser un dosage avant de réaliser le TEC, afin de pouvoir corriger si besoin le défaut de supplémentation en ajoutant de la progestérone sous une autre forme par exemple.

### 3. Supplémentation dans le cadre des TEC sur cycle substitué

L'intérêt de la supplémentation en progestérone pour les TEC sur cycle substitué afin de combler le manque de sécrétion physiologique de progestérone du fait de l'absence de corps jaune, ne fait maintenant plus aucun doute. Cependant, le moment précis de l'introduction et de l'arrêt de la supplémentation, la voie d'administration et la posologie optimale de progestérone à administrer ne sont pas encore clairement établis.

#### *Début et fin de la supplémentation :*

Le moment de l'introduction de la supplémentation va déterminer le *timing* de l'ouverture de la fenêtre d'implantation. Le paramètre le plus important à prendre en compte pour déterminer le jour de l'introduction du traitement est le jour de développement de l'embryon congelé à transférer. Le nombre de jours d'administration de progestérone avant le TEC, doit correspondre au jour de développement de l'embryon transféré afin d'optimiser la fenêtre d'implantation (deux jours si l'embryon transféré est un J2, trois jours si l'embryon transféré est un J3, cinq jours si l'embryon transféré est un blastocyste) (33) (34) (35).

La supplémentation hormonale doit être poursuivie jusqu'à ce que le trophoblaste prenne le relais. Il est d'usage de poursuivre le traitement tout le premier trimestre de la grossesse, soit jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée.

#### *Voie d'administration de la progestérone :*

L'apport en progestérone peut se faire selon différentes voies d'administrations :

- Par **voie orale**, sous forme de comprimés
- Par **voie vaginale**, sous forme d'ovules ou de gel
- Sous **forme injectable** en intra-musculaire ou en sous-cutané

La supplémentation en progestérone par voie vaginale est la plus utilisée en France et en Europe. Le principal avantage de cette voie d'administration est le premier passage utérin (36) (37), qui assure des concentrations intra-tissulaires plus importantes qu'avec les autres voies (38). Il n'y a cependant pas été mis en évidence la supériorité d'une voie d'administration par rapport à une autre concernant le taux de naissances vivantes (39).

### *Dose optimale de progestérone :*

Il n'y a à ce jour pas de recommandation concernant la dose optimale de progestérone à administrer. La posologie de progestérone varie selon les centres et les protocoles. En France, on prescrit habituellement 400 à 1200 mg/j de progestérone par voie vaginale dans le cadre des TEC sur cycle substitué (22). Il a récemment été montré qu'une augmentation des doses de progestérone micronisée administrée par voie vaginale ne conduit pas à un taux de grossesses plus important ou à un taux de fausses couches précoces plus faible. (40)

## II) MATERIELS ET METHODES

### 1) Type d'étude

Nous avons mené une étude observationnelle, monocentrique au sein du centre d'AMP du CHRU de Besançon, avec un recueil rétrospectif des données entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 décembre 2022.

### 2) Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact sur les taux d'accouchements et de fausses couches précoces de l'ajout de dydrogestérone per os (DUPHASTON®) en cas de progestéronémie basse pour les transferts d'embryons congelés sur cycle substitué (en comparant l'ancien et le nouveau protocole).

L'objectif secondaire était d'évaluer, au sein du groupe ayant bénéficié du nouveau protocole, l'impact sur les taux d'accouchements et de fausses couches précoces de l'ajout de dydrogestérone per os (en comparant le groupe de patientes avec une progestéronémie < 32 nmol/L avant le transfert et un ajout de dydrogestérone, et le groupe de patientes avec une progestéronémie ≥ 32 nmol/L avant le transfert sans ajout de dydrogestérone).

### 3) Protocoles détaillés pour les TEC sur cycle substitué

- Ancien protocole (1er janvier 2017 – 31 décembre 2019) :

Oestrogènes à débiter le premier jour des règles (J1), par voie orale (PROVAMES® 2mg, 3 ou 4 comprimés par jour) ou par voie transdermique (DERMESTRIL® : 150 µg tous les 3 jours) en cas de facteurs de risque cardio-vasculaire ou de maladie thromboembolique veineuse.

Réalisation d'une échographie pelvienne vers J14/J15 pour évaluer l'endomètre. Si l'endomètre avait un aspect hypo-échogène « en triple feuillet » et une épaisseur supérieure à 7 mm, le transfert pouvait être programmé dans les jours qui suivent, et la supplémentation en progestérone débutée de la manière suivante :

**Progestérone naturelle micronisée administrée par voie vaginale (PROGESTAN® 200 mg, 2 ovules matin et soir), à débiter deux jours avant un transfert d'embryon J2, trois jours avant un transfert d'embryon J3, cinq jours avant un transfert d'embryon au stade blastocyste (J5/J6).**

- Nouveau protocole (1er janvier 2020 – 31 décembre 2022) :

Il n'y a pas eu de modification concernant l'apport en oestrogènes, ni les critères échographiques permettant de pouvoir programmer le transfert. La modification concerne uniquement la supplémentation en progestérone, qui se déroulait de la manière suivante :

Progestérone naturelle micronisée administrée par voie vaginale (PROGESTAN® 200 mg, 2 ovules matin et soir) et **dosage de la progestéronémie le lendemain du début de la supplémentation, à J1**. Selon le taux sérique de progestérone, la supplémentation était différente. Le seuil de 32 nmol/L (soit 10 ng/mL) a été fixé au sein du centre d'AMP du CHRU de Besançon.

- **Si la progestéronémie était supérieure ou égale à 32 nmol/L, le traitement était poursuivi sans modification** et le transfert avait lieu comme prévu (à J2 si embryon congelé à J2, à J3 si embryon congelé à J3 et à J5 si embryon congelé au stade blastocyste).
- **Si la progestéronémie était inférieure à 32 nmol/L, on ajoutait au traitement initial une supplémentation par dydrogestérone per os (DUPHASTON® 10 mg, matin, midi et soir), à débiter dès la réception des résultats de la prise de sang à J1.**  
Dans ce cas, si l'embryon transféré était un J2, le jour du transfert était décalé d'un jour (à J3) pour que l'ajout de la dydrogestérone per os puisse avoir le temps d'agir et donc d'apporter un bénéfice. Si l'embryon était un J3 ou un blastocyste, il n'y avait pas de modification du jour de transfert (J3 ou J5).

Dans les deux cas, cette supplémentation était stoppée lors de la réception du résultat négatif des  $\beta$ -hCG, lorsque l'absence d'évolutivité de la grossesse était certaine ou à 12 SA en cas de grossesse évolutive.

#### 4) Critères d'éligibilité

##### Critères d'inclusion :

Toutes les patientes ayant réalisé un transfert d'embryon congelé sur cycle substitué dans le centre d'AMP du CHRU de Besançon, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 décembre 2022, étaient éligibles.

A noter qu'il n'y a pas eu de TEC entre le 13/03/2020 et le 23/06/2020 en raison de la fermeture du centre liée à la pandémie mondiale (Covid-19).

##### Critères d'exclusion :

Nous avons exclu les TEC avec don d'ovocytes, don de spermatozoïdes ou accueil d'embryons.

#### 5) Critère de jugement

Le critère de jugement principal était le taux d'accouchements (naissances après 22 SA ou d'un nouveau-né pesant au moins 500g, qu'il soit né vivant ou mort).

Le critère de jugement secondaire était le taux de fausses couches précoces avant 12 SA, en incluant : les grossesses biochimiques ( $\beta$ -HCG positifs) sans évolution vers le stade suivant, et les grossesses cliniques/échographiques (présence d'un sac gestationnel avec un embryon et une activité cardiaque à l'échographie entre 6 et 8 SA) sans évolution vers le stade suivant.

## 6) Paramètres étudiés

Les données suivantes ont été recueillies à partir des logiciels de dossiers informatisés utilisés dans le service (JFIV et Diamm) puis ont été anonymisées.

Chaque couple commençant une prise en charge en AMP recevait une information de l'Agence de la Biomédecine concernant la possible exploitation de certaines données non identifiantes de leur dossier médical dans le cadre de la recherche scientifique.

Pour chaque TEC, nous avons recueilli les données suivantes :

Caractéristiques de la femme :

- Âge au moment du transfert
- Âge au moment de la ponction
- IMC (Indice de masse corporelle)
- Tabagisme : absent, actif ou sevré
- CFA (Compte des follicules antraux)

Caractéristiques de l'homme :

- Âge au moment du transfert
- IMC
- Tabagisme : absent, actif ou sevré

Caractéristiques de l'embryon :

- Nombre d'embryons transférés : 1, 2 ou 3
- Jour de développement de l'embryon : J2/J3 ou J5/J6
- Qualité de l'embryon, évaluée par les classifications BLEFCO pour les embryons clivés (J2/J3) et de Gardner pour les blastocystes (J5/J6). Les embryons classés 411 à J2, 811 à J3 et B4AA ou B5AA à J5/J6 ont été considérés comme étant d'« excellente qualité » (13) (41). Les autres embryons ont été considérés comme étant de « bonne qualité ».

Autres caractéristiques :

- Étiologie principale de l'infertilité
- Technique de fécondation : FIV, ICSI ou FIV support ICSI
- Voie d'administration des œstrogènes : voie orale (PROVAMES®) ou transdermique (DERMESTRIL®)
- Épaisseur de l'endomètre (mm) à l'échographie, au moment de la décision de débuter la supplémentation en progestérone
- Pour les patientes du groupe « Nouveau protocole » :
  - Taux de progestérone (nmol/L) le lendemain du début de la supplémentation par voie vaginale (PROGESTAN®)
  - Ajout ou non de dydrogestérone par voie orale (DUPHASTON®)

Issue de la tentative : accouchement, fausse couche précoce, autre perte de grossesse, absence de grossesse.

## 7) Méthode statistique

Les résultats des données au sein de la population étudiée étaient présentés, pour les variables qualitatives sous forme d'effectifs et de pourcentages et pour les variables quantitatives sous forme de moyennes et d'écart-types.

Les variables qualitatives ont été comparées au moyen du test du Chi-2 de Pearson ou du test exact de Fisher si les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5. Les variables quantitatives ont été comparées au moyen du test de Student.

Pour s'affranchir des éventuels facteurs de confusion, nous avons réalisé des analyses multivariées avec régression logistique.

Le seuil alpha était de 5%.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R.

### III) RESULTATS

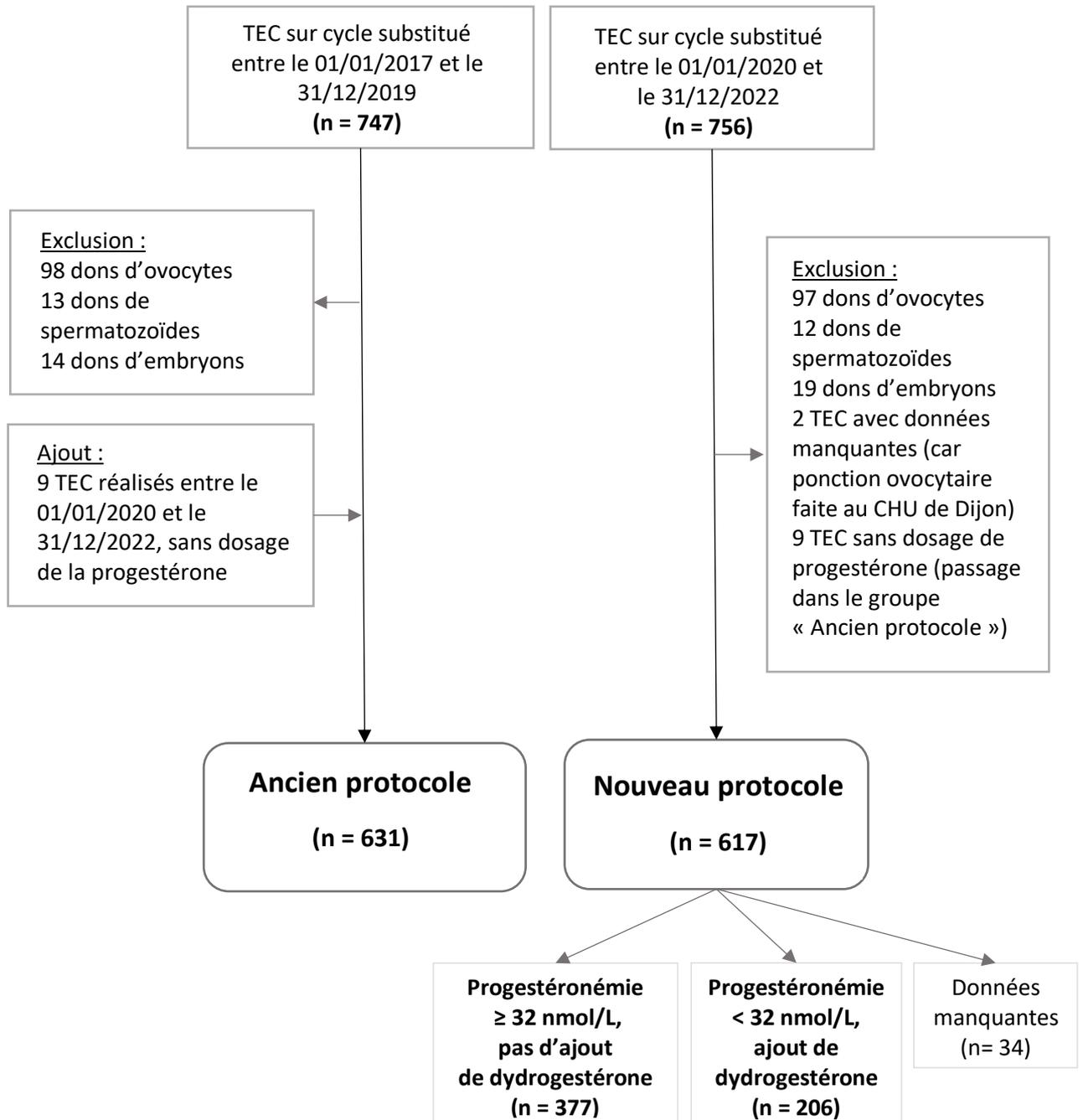


Figure 5 : Diagramme de flux

Le groupe « **Ancien protocole** » regroupe 631 patientes, et correspond aux patientes ayant réalisé un TEC avec une supplémentation en progestérone uniquement par voie vaginale (PROGESTAN®), et n'ayant pas eu de dosage de la progestéronémie ni d'ajout de dydrogestérone.

Le groupe « **Nouveau protocole** » regroupe 617 patientes, et correspond aux patientes ayant réalisé un TEC avec une supplémentation en progestérone par voie vaginale (PROGESTAN®), ayant eu un dosage de la progestéronémie et selon le taux de progestérone un ajout ou non de dydrogestérone per os (DUPHASTON®).

Il y avait 9 patientes ayant réalisé un TEC sur cycle substitué entre le 1<sup>er</sup> janvier 2020 et le 31 décembre 2022, qui n'ont pas eu de dosage de la progestéronémie. Ces patientes ont donc été intégrées dans le groupe « Ancien protocole ». Dans la majeure partie des cas, ce dosage n'a pas été réalisé pour des raisons organisationnelles (laboratoire fermé en raison d'un jour férié, raisons personnelles).

Le groupe « **Progestéronémie  $\geq$  32 nmol/L, pas d'ajout de dydrogestérone** » regroupe 377 patientes du nouveau protocole, ayant eu une supplémentation en progestérone uniquement par voie vaginale (PROGESTAN®), sans ajout de dydrogestérone per os devant une progestéronémie avant le transfert supérieure ou égale à 32 nmol/L.

Le groupe « **Progestéronémie  $<$  32 nmol/L, ajout de dydrogestérone** » regroupe 206 patientes du nouveau protocole, ayant eu une supplémentation en progestérone par voie vaginale (PROGESTAN®) et un ajout de dydrogestérone per os (DUPHASTON®) devant une progestéronémie avant le transfert inférieure à 32 nmol/L.

## 1) Caractéristiques des populations

Les caractéristiques des populations dans les groupes « Ancien protocole » et « Nouveau protocole » sont détaillées dans le tableau 1.

**Tableau 1 :** Caractéristiques des populations dans les groupes « Ancien protocole » et « Nouveau protocole »

	<b>Ancien protocole (n = 631)</b>	<b>Nouveau protocole (n= 617)</b>	<b>p-value</b>
<b>Âge de la femme :</b>			
- Le jour de la ponction	31,6 (± 4,5)	32,1 (± 4,5)	0,081
- Le jour du transfert	33,3 (± 4,3)	33,5 (± 4,4)	0,399
<b>IMC de la femme</b>	23,9 (± 4,5)	24,2 (± 4,9)	0,199
<b>Tabagisme chez la femme :</b>			0,943
- Absent	425 (67,9%)	422 (68,7%)	
- Actif	130 (20,8%)	123 (20,1%)	
- Sevré	71 (11,3%)	69 (11,2%)	
- Données manquantes	5	3	
<b>CFA</b>	21,5 (± 10,3)	24,5 (± 12,4)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Âge de l'homme</b>	35,3 (± 6,2)	35,5 (± 6,2)	0,460
<b>IMC de l'homme</b>	25,8 (± 5,2)	25,6 (± 4,1)	0,455
<b>Tabagisme chez l'homme :</b>			<b>0,002</b>
- Absent	314 (50,8%)	288 (49,1%)	
- Actif	227 (36,7%)	197 (33,6%)	
- Sevré	77 (12,5%)	102 (17,3%)	
- Données manquantes	13	30	
<b>Nombre d'embryons transférés :</b>			<b>&lt; 0,001</b>
- 1	418 (66,2%)	491 (79,6%)	
- 2	210 (33,3%)	126 (20,4%)	
- 3	3 (0,5%)	0 (0)	
<b>Jour de développement de l'embryon :</b>			<b>&lt; 0,001</b>
- J2/J3	134 (21,2%)	50 (8,1%)	
- J5/J6	497 (78,8%)	567 (91,9%)	
<b>Qualité embryonnaire :</b>			<b>&lt; 0,001</b>
- Excellente	314 (49,8%)	205 (33,2%)	
- Bonne	317 (50,2%)	412 (66,8%)	
<b>Apport en oestrogènes :</b>			<b>&lt; 0,001</b>
- Voie orale	524 (83%)	439 (71,2%)	
- Voie transdermique	107 (17%)	178 (28,8%)	
<b>Technique de fécondation :</b>			<b>&lt; 0,001</b>
- FIV	309 (49%)	373 (60,4%)	
- ICSI	310 (49,1%)	233 (37,8%)	
- FIV support ICSI	12 (1,9%)	11 (1,8%)	
<b>Épaisseur de l'endomètre (mm) :</b>			<b>&lt; 0,001</b>
- < 8	87 (15,1%)	137 (23,5%)	
- ≥ 8 et < 10	292 (50,7%)	284 (48,7%)	
- ≥ 10 et < 13	173 (30%)	133 (22,8%)	
- ≥ 13	24 (4,2%)	29 (5%)	
- Données manquantes	55	34	
<b>Étiologie principale de l'infertilité :</b>			<b>&lt; 0,001</b>
- Masculine	277 (43,9%)	231 (37,4%)	
- Ovulatoire	76 (12%)	78 (12,7%)	
- Endométriose	55 (8,7%)	86 (13,9%)	
- Tubaire	75 (11,9%)	66 (10,7%)	
- Diminution de la réserve ovarienne (DOR)	0 (0%)	11 (1,8%)	
- Idiopathique	136 (21,6%)	137 (22,2%)	
- Autres	12 (1,9%)	8 (1,3%)	

*Les caractéristiques sont présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages pour les variables qualitatives (n(%)), et sous forme de moyennes et d'écart-types pour les variables quantitatives (moyenne (±écart-type)).*

Les groupes « Ancien protocole » et « Nouveau protocole » sont comparables sur quelques caractéristiques clinico-biologiques (l'âge, l'IMC et le tabagisme chez la femme, et l'âge et l'IMC chez l'homme).

Cependant, on observe une différence significative entre les deux groupes concernant le CFA, le tabagisme chez l'homme, le nombre d'embryons transférés, le jour de développement de l'embryon, la qualité embryonnaire, la voie d'administration des oestrogènes, la technique de fécondation, l'épaisseur de l'endomètre, et l'étiologie principale de l'infertilité.

L'analyse multivariée inclura donc ces variables qui peuvent influencer les résultats des tentatives et donc constituer des facteurs de confusion.

Pour répondre à l'objectif secondaire, nous avons défini deux groupes au sein des patientes ayant bénéficié du nouveau protocole, selon leur taux de progestérone avant le transfert et donc l'ajout ou non de dydrogestérone par voie orale (DUPHASTON®).

Les caractéristiques des populations dans les groupes « Progestéronémie  $\geq$  32 nmol/L, pas d'ajout de dydrogestérone » et « Progestéronémie  $<$  32 nmol/L, ajout de dydrogestérone » sont détaillées dans le tableau 2.

**Tableau 2 :** Caractéristiques des populations ayant bénéficié du nouveau protocole, en fonction de l'ajout ou non de dydrogestérone

	<b>Progestéronémie ≥ 32 nmol/L, pas d'ajout de dydrogestérone (n = 377)</b>	<b>Progestéronémie &lt; 32 nmol/L, ajout de dydrogestérone (n = 206)</b>	<b>p-value</b>
<b>Âge de la femme :</b>			
- Le jour de la ponction	32,3 (± 4,6)	31,6 (± 4,2)	<b>0,045</b>
- Le jour du transfert	33,6 (± 4,5)	33,1 (± 4,2)	0,137
<b>IMC de la femme</b>	24,6 (± 5,1)	23,5 (± 4,5)	<b>0,005</b>
<b>Tabagisme chez la femme :</b>			<b>0,003</b>
- Absent	243 (64,6%)	160 (78,4%)	
- Actif	83 (22,1%)	28 (13,7%)	
- Sevré	50 (13,3%)	16 (7,9%)	
- Données manquantes	1	2	
<b>CFA</b>	25,5 (± 13,1)	23 (± 10,9)	<b>0,016</b>
<b>Âge de l'homme</b>	35,8 (± 6,2)	35,1 (± 5,9)	0,171
<b>IMC de l'homme</b>	25,8 (± 4,1)	25,3 (± 3,8)	0,193
<b>Tabagisme chez l'homme :</b>			0,734
- Absent	175 (48,9%)	98 (50,2%)	
- Actif	123 (34,4%)	61 (31,3%)	
- Sevré	60 (16,7%)	36 (18,5%)	
- Données manquantes	19	11	
<b>Nombre d'embryons transférés :</b>			0,182
- 1	305 (80,9%)	157 (76,2%)	
- 2	72 (19,1%)	49 (23,8%)	
- 3	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Jour de développement de l'embryon :</b>			0,407
- J2/J3	33 (8,8%)	14 (6,8%)	
- J5/J6	344 (91,2%)	192 (93,2%)	
<b>Qualité embryonnaire :</b>			0,429
- Excellente	125 (33,2%)	75 (36,4%)	
- Bonne	252 (66,8%)	131 (63,6%)	
<b>Apport en oestrogènes :</b>			0,064
- Voie orale	260 (69%)	157 (76,2%)	
- Voie transdermique	117 (31%)	49 (23,8%)	
<b>Technique de fécondation :</b>			0,259
- FIV	235 (62,3%)	120 (58,2%)	
- ICSI	133 (35,3%)	84 (40,8%)	
- FIV support ICSI	9 (2,4%)	2 (1%)	
<b>Épaisseur de l'endomètre (mm) :</b>			0,726
- < 8	83 (22%)	54 (26,2%)	
- ≥ 8 et < 10	187 (49,6%)	97 (47,1%)	
- ≥ 10 et < 13	88 (23,3%)	45 (21,8%)	
- ≥ 13	19 (5,1%)	10 (4,9%)	
<b>Étiologie principale de l'infertilité :</b>			0,938
- Masculine	138 (36,6%)	80 (38,8%)	
- Ovulatoire	52 (13,8%)	22 (10,7%)	
- Endométriose	49 (13%)	30 (14,6%)	
- Tubaire	40 (10,6%)	22 (10,7%)	
- DOR	7 (1,9%)	4 (1,9%)	
- Idiopathique	87 (23,1%)	45 (21,8%)	
- Autres	4 (1%)	3 (1,5%)	

Les caractéristiques sont présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages pour les variables qualitatives (n(%)), et sous forme de moyennes et d'écart-types pour les variables quantitatives (moyenne (±écart-type)).

Ces deux groupes sont comparables sur la majorité des caractéristiques clinico-biologiques (l'âge de la femme lors du transfert, l'âge, l'IMC et le tabagisme chez l'homme, le nombre d'embryons transférés, le jour de développement de l'embryon, la qualité embryonnaire, la voie d'administration des oestrogènes, la technique de fécondation, l'épaisseur de l'endomètre et l'étiologie principale de l'infertilité).

Cependant, on observe une différence significative entre les deux groupes concernant l'âge de la femme lors de la ponction, l'IMC de la femme, le tabagisme chez la femme, et le CFA.

Les taux de progestérone avant le transfert ont été recueilli chez 580 patientes. Elles ont reçu le même traitement à la même posologie (PROGESTAN® 200 mg, 2 ovules matin et soir) et ont toutes réalisé la prise de sang le lendemain du début de la supplémentation. Les progestéronémies vont de 9,3 nmol/L (soit 2,9 ng/mL) à 138 nmol/L (soit 43,4 ng/mL), avec une moyenne de 39,2 nmol/L (soit 12,4 ng/mL).

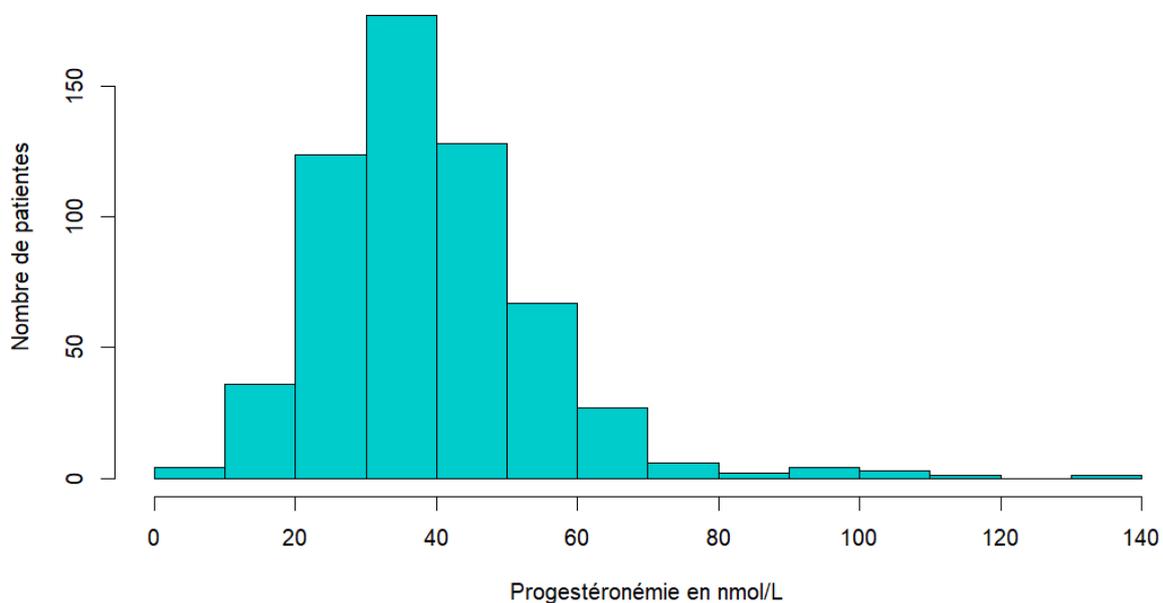


Figure 6 : Histogramme des progestéronémies des patientes ayant bénéficié du nouveau protocole

## 2) Objectif principal : résultats en fonction du protocole utilisé

### 1. Analyse univariée

Taux d'accouchements, sur toute la population (n=1248) :

Tableau 3 : Taux d'accouchements en fonction du protocole utilisé

	<b>Accouchement</b> n (%)	<b>Pas d'accouchement</b> n (%)	<b>OR [IC à 95%]</b>	<b>p-value</b>
<b>Ancien protocole</b>	155 (24,6%)	476 (75,4%)	1	
<b>Nouveau protocole</b>	138 (22,4%)	479 (77,6%)	0,89 [0,68-1,16]	0,423

Le taux d'accouchements avec le nouveau protocole (22,4%) est inférieur au taux d'accouchements avec l'ancien protocole (24,6%). Les chances d'accouchements avec le nouveau protocole (en comparaison avec l'ancien protocole) sont multipliées par 0,89, et sont donc diminuées. La différence est cependant non significative (OR 0,89 ; IC95% [0,68-1,16] ; p = 0,423).

*Taux de fausses couches précoces, parmi les grossesses débutantes (n=446) :*

**Tableau 4 :** Taux de fausses couches précoces parmi les grossesses débutantes en fonction du protocole utilisé

	<b>Fausse couche précoce</b> n (%)	<b>Pas de fausse couche précoce</b> n (%)	<b>OR [IC à 95%]</b>	<b>p-value</b>
<b>Ancien protocole</b>	82 (34,5%)	156 (65,5%)	1	
<b>Nouveau protocole</b>	63 (30,3%)	145 (69,7%)	0,82 [0,55-1,23]	0,36

Parmi toutes les grossesses débutantes, le taux de fausses couches précoces avec le nouveau protocole (30,3%) est inférieur au taux de fausses couches précoces avec l'ancien protocole (34,5%). Les risques de fausses couches précoces avec le nouveau protocole (en comparaison avec l'ancien protocole) sont multipliés par 0,82, et sont donc diminués. La différence est cependant non significative (OR 0,82 ; IC95% [0,55-1,23] ; p = 0,36).

## 2. Analyse multivariée

L'objectif de ces analyses multivariées est de s'affranchir d'éventuels facteurs de confusion, en ajustant sur les caractéristiques qui diffèrent significativement dans les groupes à comparer, et qui peuvent influencer le résultat des tentatives.

Grâce à cette analyse, l'influence du protocole a été évaluée à âge féminin, IMC féminin, CFA, nombre d'embryons transférés, jour de développement de l'embryon, qualité embryonnaire, voie d'administration des oestrogènes, technique de fécondation et épaisseur de l'endomètre égaux.

Taux d'accouchements :

Tableau 5 : Influence du protocole sur le taux d'accouchements après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion

	OR [IC à 95%]	p-value
<b>Protocole utilisé :</b>		
- Ancien protocole	1	
- Nouveau protocole	0,96 [0,72-1,29]	0,809
<b>Facteurs de confusion potentiels :</b>		
- Âge de la femme (lors de la ponction)	0,96 [0,92-0,99]	<b>0,012</b>
- IMC de la femme	0,98 [0,95-1,01]	0,257
- CFA	0,99 [0,99-1,01]	0,941
- Nombre d'embryons transférés :		
1	1	
Plusieurs (2 ou 3)	1,68 [1,22-2,29]	<b>0,001</b>
- Jour de développement de l'embryon :		
J2/J3	1	
J5/J6	1,18 [0,78-1,82]	0,433
- Qualité embryonnaire :		
Bonne	1	
Excellente	1,03 [0,76-1,38]	0,861
- Apport en oestrogènes :		
Voie transdermique	1	
Voie orale	1,42 [0,97-2,12]	0,078
- Technique de fécondation :		
FIV	1	
FIV+ICSI	2,08 [0,76-5,23]	0,128
ICSI	1,28 [0,97-1,72]	0,084
- Épaisseur de l'endomètre (mm) :		
< 8	1	
≥ 8 et < 10	0,83 [0,57-1,21]	0,333
≥ 10 et < 13	0,78 [0,51-1,20]	0,254
≥ 13	0,72 [0,33-1,49]	0,401

OR (Odds Ratio) :

- Pour les variables qualitatives : nombre par lequel les « risques » d'accouchements sont multipliés par rapport à la modalité de référence.
- Pour les variables quantitatives : nombre par lequel les « risques » d'accouchement sont multipliés, à chaque fois que la variable augmente d'une unité.

Cette analyse multivariée permet de répondre à l'objectif principal de cette étude. Les chances d'accouchements avec l'utilisation du nouveau protocole (par rapport à l'utilisation de l'ancien protocole) sont multipliées par 0,96, et sont donc quasiment inchangées, voire très légèrement diminuées, sans que la différence soit statistiquement significative (OR 0,96 ; IC95% [0,72-1,29] ; p = 0,809). Et ce, après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion.

Indépendamment des autres facteurs, un âge plus faible de la femme lors de la ponction ovocytaire et le transfert de plusieurs embryons augmentent significativement le taux d'accouchements. En effet lorsque l'âge de la femme lors de la ponction augmente d'une

année, les chances d'accouchement sont multipliées par 0,96 et donc diminuées de 4% (OR 0,96 ; IC95% [0,92-0,99] ; p = 0,012). Le transfert de plusieurs embryons (en comparaison au transfert d'un seul embryon) permet de multiplier les chances d'accouchement par 1,68 (OR 1,68 ; IC95% [1,22-2,29] ; p = 0,001).

On observe une augmentation proche de la significativité du taux d'accouchements avec l'utilisation des oestrogènes par voie orale (en comparaison à la voie transdermique), et avec l'utilisation de l'ICSI (en comparaison à la FIV). Les chances d'accouchement sont multipliées par 1,42 avec l'utilisation des oestrogènes par voie orale (OR 1,42 ; IC95% [0,97-2,12] ; p = 0,078), et par 1,28 en cas d'ICSI (OR 1,28 ; IC95% [0,97-1,72] ; p = 0,084).

*Taux de fausses couches précoces :*

**Tableau 6 :** Influence du protocole sur le taux de fausses couches précoces après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion

	<b>OR [IC à 95%]</b>	<b>p-value</b>
<b>Protocole utilisé :</b>		
- Ancien protocole	1	
- Nouveau protocole	0,82 [0,52-1,29]	0,392
<b>Facteurs de confusion potentiels :</b>		
- Âge de la femme (lors de la ponction)	1,04 [0,99-1,10]	0,121
- IMC de la femme	1,04 [0,99-1,09]	0,101
- CFA	1,01 [0,99-1,03]	0,399
- Nombre d'embryons transférés :		
1	1	
Plusieurs (2 ou 3)	0,64 [0,39-1,04]	0,077
- Jour de développement de l'embryon :		
J2/J3	1	
J5/J6	1,21 [0,63-2,41]	0,583
- Qualité embryonnaire :		
Bonne	1	
Excellente	1,06 [0,67-1,69]	0,802
- Apport en oestrogènes :		
Voie transdermique	1	
Voie orale	1,03 [0,56-1,94]	0,916
- Technique de fécondation :		
FIV	1	
FIV+ICSI	0,28 [0,01-1,64]	0,237
ICSI	0,79 [0,51-1,23]	0,309
- Épaisseur de l'endomètre (mm) :		
< 8	1	
≥ 8 et < 10	1,42 [0,77-2,69]	0,269
≥ 10 et < 13	1,74 [0,88-3,50]	0,113
≥ 13	1,27 [0,36-4,07]	0,689

OR (Odds Ratio) évaluant les risques de fausses couches précoces.

Les risques de fausses couches précoces avec l'utilisation du nouveau protocole (par rapport à l'utilisation de l'ancien protocole) sont multipliés par 0,82 et sont donc diminués, sans que la différence ne soit statistiquement significative (OR 0,82 ; IC95% [0,52-1,29] ; p = 0,392).

### 3) Objectif secondaire : résultats au sein du nouveau protocole en fonction de l'ajout ou non de dydrogestérone

Pour rappel, la dydrogestérone était ajoutée en fonction du taux de progestérone avant le transfert :

- Pas d'ajout de dydrogestérone, en cas de progestéronémie  $\geq 32$  nmol/L
- Ajout de dydrogestérone, en cas de progestéronémie  $< 32$  nmol/L

#### 1. Analyse univariée

*Taux d'accouchements (n=583) :*

**Tableau 7 :** Taux d'accouchements en fonction de la progestéronémie et de l'ajout de dydrogestérone

	<b>Accouchement</b> n (%)	<b>Pas d'accouchement</b> n (%)	<b>Données manquantes</b>	<b>OR [IC à 95%]</b>	<b>p-value</b>
<b>Pas d'ajout de dydrogestérone</b>	81 (21,7%)	293 (78,3%)	3	1	
<b>Ajout de dydrogestérone</b>	53 (25,7%)	153 (74,3%)	0	1,25 [0,84-1,86]	0,303

Il y a 3 patientes dans le groupe « Pas d'ajout de dydrogestérone » avec une évolutivité de la grossesse à 3 mois confirmée, qui ont ensuite été perdues de vue.

Le taux d'accouchements en cas d'ajout de dydrogestérone (25,7%) est supérieur au taux d'accouchements sans ajout de dydrogestérone (21,7%). Les chances d'accouchements en cas d'ajout de dydrogestérone (par rapport à l'absence d'ajout de dydrogestérone) sont multipliées par 1,25, et sont donc légèrement augmentées. La différence est cependant non significative (OR 1,25 ; IC95% [0,84-1,86] ; p = 0,303).

*Taux de fausses couches précoces, parmi les grossesses débutantes (n=202) :*

**Tableau 8 :** Taux de fausses couches précoces parmi les grossesses débutantes en fonction de la progestéronémie et de l'ajout de dydrogestérone

	<b>Fausse couche précoce</b> n (%)	<b>Pas de fausse couche précoce</b> n (%)	<b>OR [IC à 95%]</b>	<b>p-value</b>
<b>Pas d'ajout de dydrogestérone</b>	35 (29,2%)	85 (70,8%)	1	
<b>Ajout de dydrogestérone</b>	26 (31,7%)	56 (68,3%)	1,13 [0,61-2,07]	0,757

Parmi toutes les grossesses débutantes avec le nouveau protocole, le taux de fausses couches précoces en cas d'ajout de dydrogestérone (31,7%) est supérieur au taux de fausses couches précoces sans ajout de dydrogestérone (29,2%). Les risques de fausses couches précoces en cas d'ajout de dydrogestérone (par rapport à l'absence d'ajout de dydrogestérone) sont multipliés par 1,13, et sont donc légèrement augmentés. La différence est cependant non significative (OR 1,13 ; IC95% [0,61-2,07] ; p = 0,757).

## 2. Analyse multivariée

De la même manière que précédemment, l'influence de l'ajout de dydrogestérone a été évaluée à âge féminin, IMC féminin, tabagisme féminin, CFA et voie d'administration des oestrogènes égaux, afin de s'affranchir d'éventuels facteurs de confusion.

### Taux d'accouchements :

Tableau 9 : Influence de la progestéronémie et de l'ajout de dydrogestérone sur le taux d'accouchements après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion

	OR [IC à 95%]	p-value
<b>Ajout ou non de dydrogestérone :</b>		
- Pas d'ajout de dydrogestérone	1	
- Ajout de dydrogestérone	1,14 [0,74-1,75]	0,539
<b>Facteurs de confusion potentiels :</b>		
- Âge de la femme (lors de la ponction)	0,94 [0,89-0,99]	<b>0,018</b>
- IMC de la femme	0,98 [0,93-1,02]	0,359
- Tabagisme chez la femme :		
Absent	1	
Actif	0,73 [0,40-1,28]	0,286
Sevré	1,88 [1,02-3,38]	<b>0,038</b>
- CFA	0,99 [0,98-1,02]	0,922
- Apport en oestrogènes :		
Voie transdermique	1	
Voie orale	1,97 [1,17-3,47]	<b>0,014</b>

OR (Odds Ratio) évaluant les « risques » d'accouchements.

Cette analyse multivariée montre que le taux d'accouchements est légèrement plus élevé en cas d'ajout de dydrogestérone (multiplié par 1,14), sans que la différence soit statistiquement significative (OR 1,14 ; IC95% [0,74-1,75] ; p = 0,539). Et ce, après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion.

Indépendamment des autres facteurs, un âge plus faible de la femme lors de la ponction ovocytaire, le tabagisme sévère chez la femme et l'apport des oestrogènes par voie orale augmentent significativement le taux d'accouchements. En effet lorsque l'âge de la femme

lors de la ponction augmente d'une année, les chances d'accouchement sont multipliées par 0,94 et donc diminuées de 6% (OR 0,94 ; IC95% [0,89-0,99] ; p = 0,018). Les chances d'accouchement sont multipliées par 1,97 avec l'utilisation des oestrogènes par voie orale par rapport à la voie transdermique (OR 1,97 ; IC95% [1,17-3,47] ; p = 0,014), et les chances d'accouchements sont multipliées par 1,88 en cas de tabagisme sévère chez la femme par rapport à une absence de tabagisme (OR 1,88 ; IC95% [1,02-3,38] ; p = 0,038).

*Taux de fausses couches précoces :*

**Tableau 10 :** Influence de la progestéronémie et de l'ajout de dydrogestérone sur le taux de fausses couches précoces après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion

	<b>OR [IC à 95%]</b>	<b>p-value</b>
<b>Ajout ou non de dydrogestérone :</b>		
- Pas d'ajout de dydrogestérone	1	
- Ajout de dydrogestérone	1,11 [0,58-2,12]	0,748
<b>Facteurs de confusion potentiels :</b>		
- Âge de la femme (lors de la ponction)	1,06 [0,98-1,14]	0,170
- IMC de la femme	1,04 [0,97-1,13]	0,241
- Tabagisme chez la femme :		
Absent	1	
Actif	1,05 [0,42-2,49]	0,917
Sevère	0,32 [0,09-0,93]	0,054
- CFA	0,99 [0,97-1,02]	0,738
- Apport en oestrogènes :		
Voie transdermique	1	
Voie orale	0,65 [0,30-1,40]	0,266

*OR (Odds Ratio) évaluant les risques de fausses couches précoces.*

Le taux de fausses couches précoces est légèrement plus élevé en cas d'ajout de dydrogestérone (multiplié par 1,11), sans que la différence soit statistiquement significative (OR 1,11 ; IC95% [0,58-2,12] ; p = 0,748).

On observe une diminution proche de la significativité du taux de fausses couches précoces en cas de tabagisme sévère chez la femme (OR 0,32 ; IC95% [0,09-0,93] ; p = 0,054).

## IV) DISCUSSION

Cette étude observationnelle monocentrique et rétrospective portant sur 1248 TEC n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur les taux d'accouchements et de fausses couches précoces entre l'ancien et le nouveau protocole de supplémentation en progestérone pour les TEC sur cycle substitué. Nous avons même mis en évidence une diminution (statistiquement non significative) du taux d'accouchements chez les patientes bénéficiant du nouveau protocole, et ce après ajustement sur les éventuels facteurs de confusion. Ces résultats ne sont pas ceux espérés, et non concordants avec les données de la littérature qui nous ont poussés à modifier le protocole.

En ce qui concerne les objectifs secondaires, au sein du nouveau protocole, il n'a également pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur les taux d'accouchements et de fausses couches précoces entre les patientes avec une progestéronémie < 32 nmol/L et ajout de dydrogestérone et celles avec une progestéronémie  $\geq$  32 nmol/L sans ajout de dydrogestérone. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette absence de différence : absence d'impact d'une progestéronémie basse donc inutilité de l'ajout de dydrogestérone ? progestéronémie basse induisant une diminution des chances d'accouchement, diminution qui serait annulée par l'ajout de dydrogestérone ? effectif insuffisant dans notre étude ne permettant pas de mettre en évidence de différence ?

L'étude d'I. Cédric-Durnerin incluant 227 patientes (2) a montré que le taux de naissances vivantes était significativement plus élevé lorsque la progestéronémie dosée avant le transfert était supérieure à 10 ng/mL. De plus, l'ajout d'une supplémentation complémentaire en progestérone en cas de progestéronémie avant le transfert jugée trop basse permet d'obtenir des résultats en termes de naissances vivantes comparables à ceux des patientes ayant un taux de progestérone initialement suffisamment élevé (42). Dans notre étude, l'ajout de dydrogestérone en cas de progestéronémie basse entraîne des taux d'accouchements et de fausses couches précoces statistiquement similaires aux taux des patientes qui n'ont pas eu d'ajout de dydrogestérone devant une progestéronémie élevée. Nos résultats sont donc concordants avec les données de la littérature, l'ajout de dydrogestérone semble pallier le manque initial de progestérone. La deuxième hypothèse serait donc peut-être à privilégier (ajout de dydrogestérone compensant la progestéronémie basse). Cependant, si cette hypothèse était la bonne, la logique voudrait que les patientes ayant bénéficié du nouveau protocole aient des taux d'accouchement plus élevés que celles ayant bénéficié de l'ancien protocole.

Indépendamment des autres facteurs, le taux d'accouchements est significativement augmenté chez les femmes plus jeunes, et en cas de transfert de plusieurs embryons. En effet, l'âge maternel avancé est un facteur de risque majeur d'infertilité et d'échec des tentatives en AMP (43). En ce qui concerne le nombre d'embryons transférés, il est tout de même préférable d'en transférer un seul à la fois (eSET) afin de limiter le risque de grossesses multiples et leurs complications obstétricales, sans diminuer pour autant les chances de

grossesse (44). Le transfert de deux voire trois embryons est réservé à certaines situations particulières.

Les chances d'accouchements sont statistiquement augmentées en cas de tabagisme sevré chez la femme et en cas d'apport en oestrogènes par voie orale.

Le résultat concernant le tabagisme sevré est étonnant. Nous n'avons pas retrouvé de résultats similaires dans la littérature. Il peut s'agir d'un hasard de répartition dans la population de notre étude. Une autre hypothèse qui peut être émise serait celle d'une modification de l'hygiène de vie associée à l'arrêt du tabac qui pourrait améliorer les chances de grossesses : chez certaines patientes, l'arrêt du tabac peut être intégré à une modification plus globale des habitudes (alimentation plus équilibrée et plus saine, perte de poids, etc).

En ce qui concerne la voie d'administration des oestrogènes, l'amélioration du taux d'accouchement est franche dans notre étude en cas de voie orale. Nous avons pour habitude de privilégier la voie transdermique chez les patientes plus âgées et de poids plus élevé en raison de leur risque thrombo-embolique veineux déjà augmenté. Or le poids et l'âge plus élevés sont connus pour être associés à de moins bons résultats en fécondation in vitro. Ces meilleurs résultats en cas d'oestrogènes per os auraient donc pu être liés à ces deux facteurs de confusion (âge et poids). Cependant, cette amélioration des résultats persiste après ajustement notamment sur l'âge et l'IMC des patientes. Le bénéfice de la voie orale semble donc réel. Les données disponibles dans la littérature n'avaient jusque-là pas mis en évidence de différence significative en termes de taux de naissances entre la voie orale et transdermique (45) (46).

Le moment d'introduction de la supplémentation en progestérone semble être en accord avec les données de la littérature et nos connaissances physiologiques (34). Il est préférable de débiter le traitement en amont du transfert, pour optimiser la maturation endométriale et donc l'implantation embryonnaire.

La posologie utilisée semble également être en accord avec les données de la littérature. En effet, l'étude de E. Bumbul-Mazurek publiée en 2023 (40) montre qu'il n'est pas nécessaire d'augmenter la posologie de progestérone micronisée vaginale pour augmenter le taux de naissances vivantes ou diminuer le taux de fausses couches.

L'effectif important de patientes incluses dans cette étude est une **force**. Le recueil des données sur six années a permis d'inclure 1248 transferts d'embryons congelés. Nous avons réalisé une analyse multivariée, qui est une analyse statistique robuste permettant de s'affranchir des éventuels facteurs de confusion, liés aux différences de caractéristiques entre les groupes à comparer.

Le caractère rétrospectif est la principale **limite** de cette étude. Au moment du recueil des données à partir des logiciels informatiques du service, nous avons inévitablement fait face à des données manquantes ou bien à des erreurs de saisie. Par exemple, les données recueillies

concernant le taux d'AMH (Hormone antimüllérienne) des patientes n'étaient pas cohérentes. Ceci est probablement en lien avec une erreur d'unité au moment de la saisie des données. De plus, il y avait 30% de données manquantes concernant l'AMH. C'est pourquoi nous avons décidé de ne pas inclure cette caractéristique pour décrire les populations. Cependant, pour le reste des données, le pourcentage de données manquantes était très faible (< 3%), hormis pour l'IMC de l'homme (7,2%) et l'épaisseur de l'endomètre (7,1%).

De plus, l'étude concerne uniquement le centre d'AMP du CHRU de Besançon. Son caractère monocentrique diminue donc sa validité externe. Au sein du centre, au cours des six années de recueil, les potentiels modifications des pratiques dans l'équipe de biologie et de gynécologie constituent un biais. En effet, il est possible d'avoir fait face à un changement de personnel médical, de matériel et de protocole. Ces éléments peuvent donc être différents entre les premières et les dernières années de ce recueil, et probablement en faveur du nouveau protocole. Le tableau 1 illustre cette évolution des pratiques. Depuis l'utilisation du nouveau protocole (début 2020), il y a plus de transferts d'un seul embryon (eSET), et ce sont plus souvent des embryons transférés au stade blastocyste (culture prolongée) ; l'utilisation de la voie transdermique pour l'administration des œstrogènes est plus fréquente (devant une population plus âgée avec potentiellement plus de facteurs de risque cardio-vasculaire) ; il y a également moins d'ICSI réalisée.

Les résultats de notre étude n'ont donc pas mis en évidence de manière significative un avantage à l'utilisation du nouveau protocole. Ces résultats nous questionnent sur l'intérêt de sa modification et peuvent nous faire discuter un retour à l'ancien protocole de supplémentation. Cependant, en accord avec la littérature et la physiologie de l'implantation embryonnaire, il paraît évident qu'un soutien optimal de la phase lutéale est indispensable pour les TEC sur cycle substitué.

Le dosage de la progestérone avant de réaliser un transfert permet de détecter une insuffisance en progestérone et donc de pouvoir pallier ce manque. Dans cette étude, et en accord avec la littérature (2), on observe une grande variabilité inter-individuelle du taux de progestérone pour les 580 patientes chez qui nous avons recueilli ce taux avant le transfert. Elles ont pourtant reçu le même traitement à la même posologie (PROGESTAN® 200 mg, 2 ovules matin et soir) et ont toutes réalisé la prise de sang le lendemain du début de la supplémentation. C'est pourquoi il semble important de poursuivre la réalisation d'un dosage de progestérone avant un TEC sur cycle substitué, pour pouvoir mettre en place une **supplémentation en progestérone personnalisée**.

La supplémentation en progestérone se fait majoritairement par voie vaginale, du fait du premier passage utérin qui assure des concentrations intratissulaires plus importantes (36). Cependant, dans certains cas, cette supplémentation par voie vaginale n'est pas suffisante, et il est nécessaire d'ajouter de la progestérone via une autre voie d'administration. L'utilisation de la dydrogestérone par voie orale (DUPHASTON®) est fréquente. En effet, la voie orale est moins contraignante pour les patientes, et permet donc une bonne compliance au traitement. Plusieurs études avaient montré la non-infériorité de l'utilisation de la dydrogestérone en

termes de naissances vivantes et de fausses couches précoces, avec un profil de sécurité materno-fœtal similaire, en comparaison avec la progestérone micronisée vaginale (47) (48).

Cependant, une étude de pharmacovigilance récemment publiée en 2023 (49) met en évidence une association entre l'utilisation de dydrogestérone en début de grossesse et l'apparition de malformations congénitales (cardiopathies, hypospadias). Les données ont été extraites via Vigibase, qui est la base de données mondiale de pharmacovigilance de l'OMS (Organisation mondiale de la santé) et les résultats ont été confirmés dans deux études de sensibilité. Il serait intéressant à partir du recueil de notre étude, de relever les malformations congénitales chez les enfants exposés in utero à la dydrogestérone en début de grossesse.

Ces données préoccupantes remettent donc en question la prescription de dydrogestérone dans le cadre du soutien de la phase lutéale pour les TEC sur cycle substitué.

Il est alors envisageable de changer de voie d'administration en utilisant la **progestérone sous forme injectable**, en sous-cutané ou en intra-musculaire. La progestérone vaginale et la progestérone injectable pour le soutien de la phase lutéale dans le cadre des transferts frais ont une efficacité comparable en termes de taux de grossesses (50) (51). De plus, il a été montré que l'ajout de progestérone par voie sous-cutanée chez les patientes avec un faible taux de progestérone avant le TEC conduit à un taux de grossesses évolutives comparable à celui des patientes avec un taux de progestérone suffisamment élevé (42).

Afin d'éviter certaines contraintes liées à la supplémentation en progestérone, il est peut-être préférable de réaliser, quand les conditions le permettent, **davantage de TEC sur cycle naturel**. En effet, les pratiques ont déjà récemment évolué avec la réalisation de plus en plus de TEC sur cycle naturel. Ce protocole est moins contraignant pour les patientes, et permet d'éviter le risque d'évènements thrombo-emboliques et cardio-vasculaires liés aux traitements hormonaux lors des TEC sur cycle substitué (17) (18). De plus, il a été récemment mis en évidence qu'il y avait plus d'hypertension artérielle gravidique et de prééclampsie suite à un TEC sur cycle substitué, du fait de l'absence de corps jaune (52) (53). Il existe toutefois quelques inconvénients à réaliser un TEC sur cycle naturel : augmentation du nombre de biologiques de contrôle, nécessité d'avoir des cycles réguliers, augmentation du nombre d'annulation et difficulté de programmation. Cependant, il a été démontré qu'il est possible de déclencher l'ovulation dès lors que l'épaisseur de l'endomètre est supérieure ou égale à 7 mm et que le diamètre du follicule dominant est supérieur à 14 mm, ce qui offre une plus grande souplesse de programmation (54).

## V) CONCLUSION

Les transferts d'embryons congelés représentent une place importante en AMP, et ils sont actuellement majoritairement réalisés sur cycle substitué. Le soutien de la phase lutéale est indispensable dans ce contexte, du fait de l'absence de corps jaune et donc de l'absence de sécrétion endogène de progestérone.

Certaines études mettent en évidence un impact négatif d'un taux de progestérone faible avant le transfert sur les chances de grossesse évolutive. C'est pourquoi le centre d'AMP du CHRU de Besançon a modifié son protocole de supplémentation en progestérone pour les TEC sur cycle substitué. Le nouveau protocole consiste à doser une progestéronémie le lendemain du début de la supplémentation par voie vaginale, puis à ajouter de la dydrogestérone par voie orale si le taux n'était pas suffisamment élevé (seuil fixé à 32 nmol/L).

Après ajustement sur les éventuels facteurs de confusion, les résultats de cette étude portant sur 1248 TEC n'ont pas mis en évidence de différence significative entre l'ancien et le nouveau protocole sur le taux d'accouchements, ni sur le taux de fausses couches précoces.

Ces résultats font poser la question d'un retour à l'ancien protocole (plus simple, et d'après nos résultats, tout aussi performant). De plus, les données récentes de pharmacovigilance en faveur d'un risque légèrement augmenté de malformations fœtales en cas de prise de dydrogestérone, pourraient constituer un argument supplémentaire pour un retour à l'ancien protocole, ou pour l'utilisation d'une autre voie de supplémentation en cas de progestéronémie basse.

## VI) ANNEXES

Nous nous sommes intéressés initialement aux taux d'accouchements et de fausses couches précoces chez les patientes qui ont eu un ajout de dydrogestérone et celles qui n'en ont pas eu, sur toute la population de l'étude (ancien et nouveau protocole). Nous avons finalement décidé de ne pas inclure cette analyse dans les résultats principaux de la thèse. Les raisons de l'absence d'ajout dydrogestérone ne sont pas homogènes au sein du groupe : absence d'apport en dydrogestérone pour toutes les patientes avec l'ancien protocole, et taux de progestérone avant le transfert jugé insuffisant pour certaines patientes avec le nouveau protocole.

Le groupe « **Pas d'ajout de dydrogestérone** » regroupe 1008 patientes, en comprenant les 631 patientes de l'ancien protocole ainsi que 377 patientes du nouveau protocole n'ayant pas eu d'ajout de dydrogestérone per os devant une progestéronémie avant le transfert supérieure ou égale à 32 nmol/L.

Le groupe « **Ajout de dydrogestérone** » regroupe 206 patientes, et correspond aux patientes du nouveau protocole ayant eu un ajout de dydrogestérone per os devant une progestéronémie avant le transfert inférieure à 32 nmol/L.

Tableau 11 : Caractéristiques des populations dans les groupes « Pas d'ajout de dydrogestérone » et « Ajout de dydrogestérone »

	<b>Pas d'ajout de dydrogestérone (n = 1008)</b>	<b>Ajout de dydrogestérone (n = 206)</b>	<b>p-value</b>
<b>Âge de la femme :</b>			
- Le jour de la ponction	31,9 (± 4,5)	31,6 (± 4,2)	0,342
- Le jour du transfert	33,4 (± 4,4)	33,1 (± 4,2)	0,332
<b>IMC de la femme</b>	24,2 (± 4,8)	23,5 (± 4,5)	<b>0,043</b>
<b>Tabagisme chez la femme :</b>			<b>0,004</b>
- Absent	668 (66,7%)	160 (78,4%)	
- Actif	213 (21,2%)	28 (13,7%)	
- Sevré	121 (12,1%)	16 (7,9%)	
- Données manquantes	6	2	
<b>CFA</b>	22,9 (± 11,5)	23 (± 10,9)	0,959
<b>Âge de l'homme</b>	35,5 (± 6,2)	35,1 (± 5,9)	0,395
<b>IMC de l'homme</b>	25,8 (± 4,9)	25,3 (± 3,8)	0,125
<b>Tabagisme chez l'homme :</b>			0,209
- Absent	489 (50,1%)	98 (50,2%)	
- Actif	350 (35,9%)	61 (31,3%)	
- Sevré	137 (14%)	36 (18,5%)	
- Données manquantes	32	11	
<b>Nombre d'embryons transférés :</b>			0,362
- 1	723 (71,8%)	157 (76,2%)	
- 2	282 (27,9%)	49 (23,8%)	
- 3	3 (0,3%)	0	
<b>Jour de développement de l'embryon :</b>			<b>&lt; 0,001</b>
- J2/J3	167 (16,6%)	14 (6,8%)	
- J5/J6	841 (83,4%)	192 (93,2%)	

<b>Qualité embryonnaire :</b>			
- Excellente	439 (43,6%)	75 (36,4%)	0,059
- Bonne	569 (56,4%)	131 (63,6%)	
<b>Apport en oestrogènes :</b>			0,624
- Voie orale	784 (77,8%)	157 (76,2%)	
- Voie transdermique	224 (22,2%)	49 (23,8%)	
<b>Technique de fécondation :</b>			0,394
- FIV	544 (54%)	120 (58,2%)	
- ICSI	443 (43,9%)	84 (40,8%)	
- FIV support ICSI	21 (2,1%)	2 (1%)	
<b>Épaisseur de l'endomètre (mm) :</b>			<b>0,036</b>
- < 8	170 (17,8%)	54 (26,2%)	
- ≥ 8 et < 10	479 (50,3%)	97 (47,1%)	
- ≥ 10 et < 13	261 (27,4%)	45 (21,8%)	
- ≥ 13	43 (4,5%)	10 (4,9%)	
- Données manquantes	55	0	
<b>Étiologie principale de l'infertilité :</b>			0,356
- Masculine	415 (41,2%)	80 (38,8%)	
- Ovulatoire	128 (12,7%)	22 (10,7%)	
- Endométriose	104 (10,3%)	30 (14,6%)	
- Tubaire	115 (11,4%)	22 (10,7%)	
- DOR	7 (0,7%)	4 (1,9%)	
- Idiopathique	223 (22,1%)	45 (21,8%)	
- Autres	16 (1,6%)	3 (1,5%)	

Les caractéristiques sont présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages pour les variables qualitatives (n(%)), et sous forme de moyennes et d'écart-types pour les variables quantitatives (moyenne (±écart-type)).

Tableau 12 : Taux d'accouchements en fonction de l'ajout de dydrogestérone

	Accouchement n (%)	Pas d'accouchement n (%)	Données manquantes	OR [IC à 95%]	p- value
<b>Pas d'ajout de dydrogestérone</b>	236 (23,5%)	769 (76,5%)	3	1	
<b>Ajout de dydrogestérone</b>	53 (25,7%)	153 (74,3%)	0	1,12 [0,80-1,59]	0,529

Tableau 13 : Taux de fausses couches précoces parmi les grossesses débutantes en fonction de l'ajout de dydrogestérone

	Fausse couche précoce n (%)	Pas de fausse couche précoce n (%)	OR [IC à 95%]	p-value
<b>Pas d'ajout de dydrogestérone</b>	117 (32,7%)	241 (67,3%)	1	
<b>Ajout de dydrogestérone</b>	26 (31,7%)	56 (68,3%)	0,96 [0,57-1,60]	0,897

Le taux d'accouchements en cas d'ajout de dydrogestérone (25,7%) est supérieur au taux d'accouchements en cas l'absence d'ajout de dydrogestérone (23,7%), sans que la différence soit statistiquement significative (p = 0,529).

Parmi toutes les grossesses débutantes, le taux de fausses couches précoces en cas d'ajout de dydrogestérone (31,7%) est légèrement inférieur au taux de fausses couches précoces en cas d'absence d'ajout de dydrogestérone (32,7%), sans que la différence soit statistiquement significative ( $p = 0,897$ ).

L'analyse multivariée permet de s'affranchir des éventuels facteurs de confusion. L'influence de l'ajout de dydrogestérone a été évaluée à IMC féminin, tabagisme féminin, nombre d'embryons transférés, jour de développement de l'embryon, qualité embryonnaire, et épaisseur de l'endomètre égaux.

Tableau 14 : Influence de l'ajout de dydrogestérone sur le taux d'accouchements après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion

	OR [IC à 95%]	p-value
<b>Ajout ou non de dydrogestérone :</b>		
- Pas d'ajout de dydrogestérone	1	
- Ajout de dydrogestérone	1,05 [0,72-1,50]	0,807
<b>Facteurs de confusion potentiels :</b>		
- IMC de la femme	0,98 [0,95-1,01]	0,286
- Tabagisme chez le femme :		
Absent	1	
Actif	1,07 [0,75-1,52]	0,687
Sevré	1,37 [0,89-2,08]	0,148
- Nombre d'embryons transférés :		
1	1	
Plusieurs (2 ou 3)	1,57 [1,16-2,13]	<b>0,003</b>
- Jour de développement de l'embryon :		
J2/J3	1	
J5/J6	1,11 [0,74-1,68]	0,619
- Qualité embryonnaire :		
Bonne	1	
Excellente	1,07 [0,79-1,43]	0,654
- Épaisseur de l'endomètre (mm) :		
< 8	1	
≥ 8 et < 10	0,89 [0,62-1,29]	0,545
≥ 10 et < 13	0,82 [0,54-1,26]	0,369
≥ 13	0,79 [0,36-1,62]	0,537

Le taux d'accouchements est légèrement augmenté avec l'ajout de dydrogestérone sans que la différence soit statistiquement significative. Les chances d'accouchement en cas d'ajout de dydrogestérone (en comparaison à l'absence d'ajout de dydrogestérone) sont multipliées par 1,05 (OR 1,05 ; IC95% [0,72-1,50] ;  $p = 0,807$ ).

**Tableau 15 :** Influence de l'ajout de dydrogestérone sur le taux de fausses couches précoces après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion

	<b>OR [IC à 95%]</b>	<b>p-value</b>
<b>Ajout ou non de dydrogestérone :</b>		
- Pas d'ajout de dydrogestérone	1	
- Ajout de dydrogestérone	1,07 [0,61-1,85]	0,808
<b>Facteurs de confusion potentiels :</b>		
- Âge de la femme (lors de la ponction)	1,04 [0,99-1,09]	0,157
- IMC de la femme	1,04 [0,99-1,09]	0,06
- Tabagisme chez la femme :		
Absent	1	
Actif	0,87 [0,49-1,51]	0,625
Sevré	0,56 [0,26-1,12]	0,112
- Nombre d'embryons transférés :		
1	1	
Plusieurs (2 ou 3)	0,69 [0,42-1,11]	0,132
- Jour de développement de l'embryon :		
J2/J3	1	
J5/J6	1,05 [0,56-2,03]	0,877
- Qualité embryonnaire :		
Bonne	1	
Excellente	1,03 [0,65-1,61]	0,911
- Épaisseur de l'endomètre (mm) :		
< 8	1	
≥ 8 et < 10	1,42 [0,77-2,69]	0,272
≥ 10 et < 13	1,83 [0,94-3,68]	0,081
≥ 13	1,32 [0,37-4,22]	0,644

En ajustant sur les facteurs de confusion éventuels, les résultats sont différents de ceux de l'analyse univariée. Le taux de fausses couches précoces est légèrement augmenté avec l'ajout de dydrogestérone, sans que la différence soit statistiquement significative. Les risques de fausses couches précoces en cas d'ajout de dydrogestérone (en comparaison à l'absence d'ajout de dydrogestérone) sont multipliés par 1,07 (OR 1,07 ; IC95% [0,61-1,85] ; p = 0,808).

Cette analyse complémentaire montre qu'il n'y a pas de différence significative sur le taux d'accouchements et de fausses couches précoces, entre le groupe « Pas d'ajout de dydrogestérone » et « Ajout de dydrogestérone ». Les raisons de l'absence d'ajout de dydrogestérone étant non similaires entre les patientes, il est difficile d'interpréter ces résultats. Cependant, cela nous indique que l'ajout de la dydrogestérone chez les patientes avec un progestéronémie basse avant le transfert permet d'obtenir des taux d'accouchements et de fausses couches précoces comparables, mais non supérieurs au reste de la population de l'étude.

## VII) BIBLIOGRAPHIE

1. Code de la santé publique. Loi N°2021-1017 du 2 août 2021. Article L2141-1.
2. Cédric-Durnerin I, Isnard T, Mahdjoub S, Sonigo C, Seroka A, Comtet M, et al. Serum progesterone concentration and live birth rate in frozen–thawed embryo transfers with hormonally prepared endometrium. *Reproductive Biomedicine Online*. 2019 ; 38(3) : 472-80.
3. Gaggiotti-Marre S, Martinez F, Coll L, Garcia S, Álvarez M, Parriego M, et al. Low serum progesterone the day prior to frozen embryo transfer of euploid embryos is associated with significant reduction in live birth rates. *Gynecological Endocrinology*. 2019 ; 35(5) : 439-42.
4. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect : the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertility and Sterility*. 1994 ; 62(1) : 54-62.
5. Letombe B, Catteau-Jonard S, Robin G. Physiologie et méthodes d'exploration du cycle menstruel. In : *Endocrinologie en gynécologie et obstétrique*. 2<sup>ème</sup> édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson. 2019. p. 71- 86.
6. Perrier d'Hauterive S, Sengers V, Geenen V. L'infertilité inexplicée : apports de la recherche fondamentale. *La lettre du Gynécologue N°291*. 2004 : 12-17.
7. Wong KM, Wely M van, Mol F, Repping S, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;(3). Disponible sur : <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011184.pub2/full>
8. Frydman R. Classification des embryons : du zygote au blastocyste. In : *Infertilité, prise en charge globale et thérapeutique*. Issy-les-Moulineaux. Elsevier Masson. 2016. p 179-183.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, and the Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer : a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2017 ; 107(4) : 901-3.
10. Loutradi KE, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Pados G, Bontis I, et al. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing : a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2008 ; 90(1) : 186-93.
11. Le rapport d'activité de 2021 de l'Agence de Biomédecine. Disponible sur : <https://rams.agence-biomedecine.fr/principaux-chiffres-de-lactivite>.
12. El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khairy M, Sunkara K, Seed P, Khalaf Y, et al. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. *Fertility and Sterility*. 2008 ; 89 (4) : 832-9.

13. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJC, Mol BW, Opmeer BC, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF : a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2014 ; 20(4) : 530-41.
14. Ghobara T, Gelbaya TA, Ayeleke RO. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 ; (7). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003414.pub3/abstract>
15. Yarali H, Polat M, Mumusoglu S, Yarali I, Bozdogan G. Preparation of endometrium for frozen embryo replacement cycles : a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2016 ; 33(10) : 1287-304.
16. Groenewoud ER, Cantineau AEP, Kollen BJ, Macklon NS, Cohlen BJ. What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen–thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2013 ; 19(5) : 458-70.
17. Ginström Ernstad E, Wennerholm UB, Khatibi A, Petzold M, Bergh C. Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: Increased risks in programmed cycles. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019 ; 221(2) : 126.e1-126.e18.
18. Saito K, Kuwahara A, Ishikawa T, Morisaki N, Miyado M, Miyado K, et al. Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risks of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accreta, and gestational diabetes mellitus. *Human Reproduction*. 2019 ; 34(8) : 1567-75.
19. Simón C, Martín JC, Pellicer A. Paracrine regulators of implantation. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2000 ; 14(5) : 815-26.
20. Casper RF, Yanushpolsky EH. Optimal endometrial preparation for frozen embryo transfer cycles : window of implantation and progesterone support. *Fertility and Sterility*. 2016 ; 105(4) : 867-72.
21. Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. Time of Implantation of the Conceptus and Loss of Pregnancy. *The New England Journal of Medicine*. 1999 ; 340(23) : 1796-9.
22. Commissaire M, Cédric-Durnerin I, Peigné M. Progestérone et transfert d'embryon congelé préparé par traitement hormonal substitutif : état des lieux des pratiques. *Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie*. 2020 ; 48(2) : 196-203.
23. Filicori M, Butler JP, Crowley WF. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *Journal of Clinical Investigation*. 1984 ; 73(6) : 1638-47.
24. Hull MGR, Savage PE, Bromham DR, Ismail AAA, Morris AF. 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. *Fertility and Sterility*. 1982 ; 37(3) : 355-60.

25. Basnayake SK, Volovsky M, Rombauts L, Osianlis T, Vollenhoven B, Healey M. Progesterone concentrations and dosage with frozen embryo transfers – What’s best ? Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2018 ; 58(5) : 533-8.
26. Kim CH, Lee YJ, Lee KH, Kwon SK, Kim SH, Chae HD, et al. The effect of luteal phase progesterone supplementation on natural frozen-thawed embryo transfer cycles. Obstetrics and Gynecology Science. 2014 ; 57(4) : 291
27. Alsbjerg B, Thomsen L, Elbaek HO, Laursen R, Povlsen BB, Haahr T, et al. Progesterone levels on pregnancy test day after hormone replacement therapy-cryopreserved embryo transfer cycles and related reproductive outcomes. Reproductive Biomedicine Online. 2018 ; 37(5) : 641-7.
28. Yovich JL, Conceicao JL, Stanger JD, Hinchliffe PM, Keane KN. Mid-luteal serum progesterone concentrations govern implantation rates for cryopreserved embryo transfers conducted under hormone replacement. Reproductive Biomedicine Online. 2015 ; 31(2) : 180-91.
29. Volovsky M, Pakes C, Rozen G, Polyakov A. Do serum progesterone levels on day of embryo transfer influence pregnancy outcomes in artificial frozen-thaw cycles ? Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2020 ; 37(5) : 1129-35.
30. Boynukalin FK, Gultomruk M, Turgut E, Demir B, Findikli N, Serdarogullari M, et al. Measuring the serum progesterone level on the day of transfer can be an additional tool to maximize ongoing pregnancies in single euploid frozen blastocyst transfers. Reproductive Biology and Endocrinology. 2019 ; 17(1) : 102.
31. Nahoul K, Dehennin L, Jondet M, Roger M. Profiles of plasma estrogens, progesterone and their metabolites after oral or vaginal administration of estradiol or progesterone. Maturitas. 1993 ; 16(3) : 185-202.
32. Thomsen LH, Kesmodel US, Andersen CY, Humaidan P. Daytime Variation in Serum Progesterone During the Mid-Luteal Phase in Women Undergoing In Vitro Fertilization Treatment. Frontiers in Endocrinology. 2018 ; 9(Article 92).
33. Connell MT, Szatkowski JM, Terry N, DeCherney AH, Propst AM, Hill MJ. Timing luteal support in assisted reproductive technology : a systematic review. Fertility and Sterility. 2015 ; 103(4) : 939-946
34. Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, Racca A, Van Landuyt L, Tournaye H, et al. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. Human Reproduction. 2017 ; 32(11) : 2234-42.
35. Nawroth F, Ludwig M. What is the ‘ideal’ duration of progesterone supplementation before the transfer of cryopreserved–thawed embryos in estrogen/progesterone replacement protocols? Human Reproduction. 2005 ; 20(5) : 1127-34.
36. De Ziegler D, Bulletti C, De Monstier B, Jääskeläinen AS. The first uterine pass effect. Annals of the New York Academy of Sciences. 1997 ; 828 : 291-9.

37. Cicinelli E, de Ziegler D. New Hypotheses. Transvaginal progesterone: evidence for a new functional « portal system » flowing from the vagina to the uterus. *Human Reproduction Update*. 1999 ; 5(4) : 365-72.
38. Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, Press MF, Dahmouh L, Sauer MV. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertility and Sterility*. 1994 ; 62(3) : 485-90.
39. Artini PG, Volpe A, Angioni S, Galassi MC, Battaglia C, Genazzani AR. A comparative, randomized study of three different progesterone support of the luteal phase following IVF/ET program. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1995 ; 18(1) : 51-6.
40. Bumbul-Mazurek E, Roelens C, Mackens S, Van Landuyt L, Drakopoulos P, Tournaye H, et al. The dose of micronised vaginal progesterone prior to frozen embryo transfer in artificially prepared cycles: the more the better? *Human Reproduction*. 2023 ; 38 : dead093.021.
41. Van Royen E, Mangelschots K, De Neubourg D, Valkenburg M, Van de Meerssche M, Ryckaert G, et al. Characterization of a top quality embryo, a step towards single-embryo transfer. *Human Reproduction*. 1999 ; 14(9) : 2345-9.
42. Yarali H, Polat M, Mumusoglu S, Ozbek IY, Erden M, Bozdog G, et al. Subcutaneous luteal phase progesterone rescue rectifies ongoing pregnancy rates in hormone replacement therapy vitrified-warmed blastocyst transfer cycles. *Reproductive BioMedicine Online*. 2021 ; 43(1) : 45-51.
43. Rosenwaks Z, Davis OK, Damario MA. The role of maternal age in assisted reproduction. *Human Reproduction*. 1995 ; 10 : 165-73.
44. Thurin A, Hausken J, Hillensjö T, Jablonowska B. Elective Single-Embryo Transfer versus Double-Embryo Transfer in in Vitro Fertilization. *The new england journal of medicine*. 2023. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa041032>
45. Davar R, Janati S, Mohseni F, Khabazkhoob M, Asgari S. A Comparison of the Effects of Transdermal Estradiol and Estradiol Valerate on Endometrial Receptivity in Frozen-thawed Embryo Transfer Cycles: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Reproduction and Infertility*. 2016 ; 17(2) : 97-103.
46. Kahraman S, Çetinkaya CP, Sahin Y, Oner G. Transdermal versus oral estrogen: clinical outcomes in patients undergoing frozen-thawed single blastocyst transfer cycles without GnRHa suppression, a prospective randomized clinical trial. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2019 ; 36(3) : 453-9.
47. Griesinger G, Blockeel C, Sukhikh GT, Patki A, Dhorepatil B, Yang DZ, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. *Human Reproduction, Oxford Academy*. 2018 ; 33(12) : 2212-21.

48. Tataru C, Dessapt AL, Pietin-Vialle C, Pasquier M, Bry-Gauillard H, Massin N. Dydrogestérone vs progestérone vaginale micronisée dans le soutien de la phase lutéale après transfert frais d'embryons. *Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie*. 2022 ; 50(6) : 455-61.
49. Henry A, Santulli P, Bourdon M, Treluyer JM, Chouchana L. Birth defects reporting and the use of oral dydrogesterone in assisted reproductive technology: a global pharmacovigilance study. *Human Reproduction*. 2023 ; 38 : dead093.177.
50. Lockwood G, Griesinger G, Cometti B, de Placido G, Alviggi C, Ranieri A, et al. Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone gel for luteal phase support in in vitro fertilization: a noninferiority randomized controlled study. *Fertility and Sterility*. 2014 ; 101(1) : 112-119.
51. Shapiro DB, Pappadakis JA, Ellsworth NM, Hait HI, Nagy ZP. Progesterone replacement with vaginal gel versus i.m. injection: cycle and pregnancy outcomes in IVF patients receiving vitrified blastocysts. *Human Reproduction, Oxford Academy*. 2014 ; 29(8) : 1706-11.
52. Pereira MM, Mainigi M, Strauss JF III. Secretory products of the corpus luteum and preeclampsia. *Human Reproduction Update*. 2021 ; 27(4) : 651-72.
53. Von Versen-Höynck F, Schaub AM, Chi YY, Chiu KH, Liu J, Lingis M, et al. Increased Preeclampsia Risk and Reduced Aortic Compliance With In Vitro Fertilization Cycles in the Absence of a Corpus Luteum. *Hypertension*. 2019 ; 73(3) : 640-9.
54. Alonso C, Kohls G, Caballero S, Santos-Ribeiro S, Soares S, García Velasco JA. O-026 A new mNC protocol that allows a 7-day window for FET planning. *Human Reproduction*. 2023 ; 38 : dead093.026.

## PLAN DETAILLE

I)	INTRODUCTION .....	24
1)	Le cycle menstruel.....	25
1.	La phase folliculaire.....	25
2.	L'ovulation .....	25
3.	La phase lutéale .....	26
2)	Transfert d'embryon congelé.....	27
1.	Le déroulement d'un TEC .....	27
2.	Circonstances conduisant à la réalisation d'un TEC .....	29
3.	La préparation endométriale.....	30
3)	La progestérone .....	32
1.	Définition et rôle.....	32
2.	Intérêt de son dosage avant un TEC.....	32
3.	Supplémentation dans le cadre des TEC sur cycle substitué .....	34
II)	MATERIELS ET METHODES.....	36
1)	Type d'étude.....	36
2)	Objectifs de l'étude .....	36
3)	Protocoles détaillés pour les TEC sur cycle substitué .....	36
4)	Critères d'éligibilité .....	37
5)	Critère de jugement .....	37
6)	Paramètres étudiés.....	38
7)	Méthode statistique.....	39
III)	RESULTATS .....	40
1)	Caractéristiques des populations.....	41
2)	Objectif principal : résultats en fonction du protocole utilisé.....	45
1.	Analyse univariée.....	45
2.	Analyse multivariée.....	46
3)	Objectif secondaire : résultats au sein du nouveau protocole en fonction de l'ajout ou non de dydrogestérone .....	49
1.	Analyse univariée.....	49
2.	Analyse multivariée.....	50
IV)	DISCUSSION .....	52
V)	CONCLUSION.....	56
VI)	ANNEXES.....	57
VII)	BIBLIOGRAPHIE .....	61



## TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1 : Représentation chronologique de la fenêtre d'implantation

Figure 2 : Développement harmonieux d'un embryon de J1 à J5

Figure 3 : Coupe sagittale de l'utérus en échographie montrant une image échogène dans la cavité utérine correspondant au milieu de culture contenant le ou les embryons transférés

Figure 4 : Répartition des progestéronémies de 227 patients recevant un traitement identique par progestérone vaginale

Figure 5 : Diagramme de flux

Figure 6 : Histogramme des progestéronémies des patientes ayant bénéficié du nouveau protocole

Tableau 1 : Caractéristiques des populations dans les groupes « Ancien protocole » et « Nouveau protocole »

Tableau 2 : Caractéristiques des populations ayant bénéficié du nouveau protocole, en fonction de l'ajout ou non de dydrogestérone

Tableau 3 : Taux d'accouchements en fonction du protocole utilisé

Tableau 4 : Taux de fausses couches précoces parmi les grossesses débutantes en fonction du protocole utilisé

Tableau 5 : Influence du protocole sur le taux d'accouchements après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion

Tableau 6 : Influence du protocole sur le taux de fausses couches précoces après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion

Tableau 7 : Taux d'accouchements en fonction de la progestéronémie et de l'ajout de dydrogestérone

Tableau 8 : Taux de fausses couches précoces parmi les grossesses débutantes en fonction de la progestéronémie et de l'ajout de dydrogestérone

Tableau 9 : Influence de la progestéronémie et de l'ajout de dydrogestérone sur le taux d'accouchements après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion

Tableau 10 : Influence de la progestéronémie et de l'ajout de dydrogestérone sur le taux de fausses couches précoces après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion

Tableau 11 : Caractéristiques des populations dans les groupes « Pas d'ajout de dydrogestérone » et « Ajout de dydrogestérone »

Tableau 12 : Taux d'accouchements en fonction de l'ajout de dydrogestérone

Tableau 13 : Taux de fausses couches précoces parmi les grossesses débutantes en fonction de l'ajout de dydrogestérone

Tableau 14 : Influence de l'ajout de dydrogestérone sur le taux d'accouchements après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion

Tableau 15 : Influence de l'ajout de dydrogestérone sur le taux de fausses couches précoces après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion









## RÉSUMÉ

**Nom – Prénom :** MOREY Camille

**Thèse soutenue le :** 22 septembre 2023

**Titre de la thèse :** Impact sur les taux d'accouchements et de fausses couches précoces de l'ajout de dydrogestérone per os en cas de progestéronémie basse pour les transferts d'embryons congelés sur cycle substitué

**Résumé :**

Objectif : Evaluer l'impact sur les taux d'accouchements et de fausses couches précoces de l'ajout de dydrogestérone per os en cas de progestéronémie basse pour les transferts d'embryons congelés sur cycle substitué.

Matériels et méthodes : Etude rétrospective observationnelle et monocentrique menée dans le centre d'AMP du CHRU de Besançon du 1<sup>er</sup> janvier 2017 au 31 décembre 2022, avec 1248 transferts d'embryons congelés inclus.

Evaluation du taux d'accouchements et de fausses couches précoces en comparant l'ancien protocole qui consistait en une supplémentation en progestérone uniquement par voie vaginale au nouveau protocole qui consiste à doser une progestéronémie le lendemain du début de la supplémentation par voie vaginale, puis à ajouter de la dydrogestérone par voie orale si le taux n'était pas suffisamment élevé (seuil fixé à 32 nmol/L).

Résultats : Il n'y a pas de différence significative entre l'ancien et le nouveau protocole, sur le taux d'accouchements (OR 0,96 ; IC95% [0,72-1,29] ; p = 0,809), ni sur le taux de fausses couches précoces (OR 0,82 ; IC95% [0,52-1,29] ; p = 0,392), et ce après ajustement sur les éventuels facteurs de confusion.

Au sein du nouveau protocole, il n'y a pas de différence significative entre les patientes avec une progestéronémie  $\geq 32$  nmol/l sans ajout de dydrogestérone et celles avec une progestéronémie  $< 32$  nmol/L et un ajout de dydrogestérone, sur le taux d'accouchements (OR 1,14 ; IC95% [0,74-1,75] ; p = 0,539), ni sur le taux de fausses couches précoces (OR 1,11 ; IC95% [0,58-2,12] ; p = 0,748), et ce après ajustement sur les éventuels facteurs de confusion.

Conclusion : Notre étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre l'ancien et le nouveau protocole de supplémentation en progestérone pour les TEC sur cycle substitué, sur le taux d'accouchements, ni sur le taux de fausses couches précoces.

**MOTS-CLES :** Transfert d'embryons congelés – Cycle substitué – Progestérone – Accouchement – Fausse couche précoce