

Année 2023/2024

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Louise MANCERON

Née le 07/08/1995 à Nantes (44)

TITRE

Impact du traitement de préparation endométriale sur le taux de naissances vivantes

Présentée et soutenue publiquement le **28 novembre 2023** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Henri MARRET, Gynécologie-Obstétrique, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury

Docteur Marion CORNUAU, Médecine et Biologie de la Reproduction, PH, CHRU- Tours

Docteur Olivia GERVEREAU, Médecine et Biologie de la Reproduction, PH, CHRU- Tours

Directeur de thèse : Professeur Fabrice GUERIF, Médecine et Biologie de la Reproduction, Faculté de Médecine – Tours

RESUME

Introduction

Environ un couple sur 7 consulterait pour infertilité et un couple sur 10 aurait recours à des traitements. En 2020, l'Agence de Biomédecine recensait 38 557 décongélations d'embryon en vue d'un transfert, avec un taux d'accouchement de 21.8%. Cependant, aucun protocole de préparation endométriale n'a montré sa supériorité sur un autre. L'objectif de cette thèse est de déterminer l'impact du traitement de préparation endométriale sur le taux de naissances vivantes.

Matériel et méthode

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective, monocentrique, dans le service de Médecine et biologie de la reproduction du CHU de Tours, entre janvier 2020 et décembre 2022. Au total, 1159 patientes ont été incluses sur cette période. Dans un premier temps, nous avons comparé le taux de naissances vivantes après préparation endométriale par cycle artificiel et cycle stimulé, puis par THS standard et THS modifié.

Résultats

Aucune différence significative du taux de naissance vivante n'a été mise en évidence au cours de cette étude, dans la comparaison du cycle artificiel au cycle stimulé et du THS standard au THS modifié. Le taux de grossesse clinique et biochimique est similaire, tout comme le taux de fausses-couches biochimiques et cliniques.

Discussion/ Conclusion

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative du taux de naissances vivantes lorsque les patientes bénéficiaient d'un traitement par cycle artificiel ou cycle stimulé malgré les différences observées dans la littérature. Certaines études montrent plus de naissances vivantes plus faible en cycle artificiel par rapport au cycle stimulé, et un taux de fausses-couches plus élevé en cycle artificiel. Le taux de fausses-couches cliniques et biochimiques n'étaient pas différents dans cette étude.

Aucune différence n'a été retrouvée entre le THS « standard » et « modifié » mais une étude plus approfondie mériterait de se pencher sur les indications de modifications du THS.

Mots-clés : Transfert d'embryon congelé, FIV, traitement hormonal substitutif, cycle stimulé

ABSTRACT

Introduction

About one in seven couples would seek help for infertility, and one in ten couples would seek treatment. In 2020, the Biomedicine Agency recorded 38,557 embryo thawings for transfer, with a birth rate of 21.8%. However, no endometrial preparation protocol has shown superiority over another. The objective of this thesis is to determine the impact of endometrial preparation treatment on the rate of live births.

Material and method

A retrospective observational study, monocentric, was conducted in the Department of Medicine and Reproductive Biology of the University Hospital of Tours, between January 2020 and December 2022. A total of 1159 patients were included to the study during this period. Initially, we compared the rate of live births after endometrial preparation by artificial cycle and stimulated cycle, and then by standard HRT and modified HRT.

Results

No significant difference in the rate of live births was found in this study when comparing artificial cycle to stimulated cycle and standard HRT to modified HRT. The rates of clinical and biochemical pregnancy are similar, as are the rates of biochemical and clinical miscarriages.

Discussion/ Conclusion

We did not find a significant difference in the rate of live births when patients received treatment by artificial cycle or stimulated cycle despite the differences observed in the literature. Some studies show a higher rate of live births in stimulated cycle compared to artificial cycle, and a higher rate of miscarriages in artificial cycle. The rate of clinical and biochemical miscarriages was not different in this study. No difference was found between standard and modified HRT, but further study is needed to investigate the indications for modifying HRT.

Keywords : Frozen embryo transfer, IVF, hormone replacement therapy, stimulated cycle

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, P dagogie

Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens – relations avec l'Université

Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale

Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue

Pr Patrick VOURC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Gérard LORETTE

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BACLE Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUEJ Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Héléne	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLOIN Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLOIN-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire

IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien

Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine

Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVARREC Thibault	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice

Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc

Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie

Orthophoniste

CLOUTOUR Nathalie.....

Orthophoniste

CORBINEAU Mathilde

Orthophoniste

EL AKIKI Carole

Orthophoniste

HARIVEL OUALLI Ingrid

Orthophoniste

IMBERT Mélanie

Orthophoniste

SIZARET Eva

Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine

Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consoeurs
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury

A Monsieur le Professeur Henri Marret, je vous remercie de l'honneur que vous me faites en présidant mon jury.

A Monsieur le Professeur Fabrice Guerif, merci d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail de thèse. Merci pour votre disponibilité et pour le temps que vous m'avez consacré.

A Madame le Docteur Marion Cornuau, je vous remercie de m'avoir aidée à lancer ce travail et du temps que vous m'avez accordé pendant sa rédaction. Merci également de m'avoir fait découvrir la Médecine et Biologie de la Reproduction lors de mon passage dans votre service.

A Madame le Docteur Olivia Gervereau, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'avoir contribué à ma formation au cours de mon passage dans le service.

Aux personnes ayant participé à ma formation

Au service de Médecine et Biologie de la Reproduction du CHRU de Tours, merci de m'avoir accueillie dans votre service et de m'avoir initiée à la prise en charge des couples infertiles.

A l'équipe de la maternité de Blois, et en particulier à Lucille, Adèle, Claire et Léa, merci pour la gentillesse et la bienveillance dont vous avez fait preuve à mon égard.

Au service de Diagnostic Anté-Natal du CHRU de Tours, merci d'avoir accepté de me faire découvrir votre travail

A l'équipe de la Mosaïque, merci Xavier, Nicolas, Louise, Amaury, Georges, Sarah, Hélène, Annie et Charlotte, merci pour votre bonne humeur et votre gentillesse au quotidien. Merci de m'avoir encouragée et aidée à progresser, dans la pratique de l'échographie comme dans mon travail de médecin.

Merci à Charlotte, Erwann, Claire et Martine pour le temps et l'énergie que vous avez consacré à ma formation cet été. Merci aussi de m'avoir fait me sentir comme chez moi à Orléans.

A Justine, tu as été le premier gynécologue médical croisé sur ma route, tu es un modèle pour moi.

A mes co-internes

Irène, Benjamin, Lucie, Emmanuelle, Amandine, Agathe, Cam, Alexander, Estelle, Noémie, Justine et Marine. Travailler à vos côtés me fait progresser chaque jour. Merci pour votre soutien et votre amitié.

A ma famille et mes amis

Si j'en suis arrivée là, c'est avant tout grâce à vous.

« Aime et fais ce que tu veux. » St Augustin

TABLE DES MATIERES

Liste des tableaux et des figures

Liste des abréviations

I-	INTRODUCTION	14
A-	Déroulement de la fécondation in vitro	15
1)	La stimulation	15
2)	La ponction ovocytaire	16
3)	La mise en fécondation et le développement embryonnaire	16
4)	Le transfert à l'état frais	16
5)	La congélation : raisons	17
B-	Physiologie de l'implantation	17
1)	Folliculogénèse	17
2)	Œstradiol	18
3)	Progestérone	18
4)	Endomètre	18
5)	L'implantation	20
C-	Principes généraux de la préparation endométriale en TEC	21
II-	MATERIEL ET METHODE	22
A-	Design de l'étude	22
B-	Préparation endométriale au CHRU de Tours	22
1)	Traitement par cycle stimulé	23
2)	Traitement par cycle artificiel : THS «standard»	24
3)	Traitement par cycle artificiel : THS «modifié»	25
C-	Choix du nombre d'embryons transférés par tentative	25
D-	Variables étudiées	25
E-	Analyses statistiques	27
F-	Objectifs	27
III-	RESULTATS	28
A-	Traitement artificiel ou THS vs traitement stimulé	28
B-	Traitement par THS « standard » vs traitement par THS « »modifié» »	32
IV-	DISCUSSION	37
A-	Cycle artificiel ou THS vs cycle stimulé	37
1)	Caractéristiques des populations étudiées	37
2)	Taux de grossesses cliniques	40
3)	Taux de fausses couches	41
4)	Taux de naissances vivantes	43
B-	Traitement par THS « standard » vs traitement par THS «modifié»	45
C-	Limites de notre étude	47
V-	CONCLUSION	48

Bibliographie

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau I – Données épidémiologiques du cycle stimulé et du cycle artificiel**
- Tableau II – Données de réponse au traitement**
- Tableau III – Données biologiques**
- Tableau IV – Données cliniques post-transfert**
- Tableau V – Epidémiologie THS «standard» vs «modifié»**
- Tableau VI – Données de réponse au traitement**
- Tableau VII – Données biologiques THS «standard» vs «modifié»**
- Tableau VIII – Données cliniques post-transfert THS «standard» vs THS «modifié»**
- Tableau IX - Comparaison des taux de grossesse clinique dans la littérature**
- Tableau X – Comparaison des taux de fausses couches dans la littérature**
- Tableau XI – Comparaison du taux de naissances vivantes dans la littérature**

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 – Déroulement de la FIV (Guide de l'assistance médicale à la procréation, octobre 2022)**
- Figure 2 – Transfert embryonnaire après FIV (Guide de l'assistance médicale à la procréation, octobre 2022)**
- Figure 3 – Mécanismes de l'implantation (Cha et al., 2012)**
- Figure 4 – Implantation d'un blastocyste (Ojosnegros et al., 2021)**
- Figure 5 - Protocole de traitement par cycle stimulé au CHRU de Tours**
- Figure 6 - Protocole de traitement par THS « standard » au CHRU de Tours**

LISTE DES ABREVIATIONS

AMH	Hormone anti-müllérienne
AMP	Assistance médicale à la procréation
FCB	Fausse couche biochimique
FCC	Fausse couche clinique
FIV	Fécondation in vitro
FSH	Follicle stimulating hormone
GnRH	Gonadotrophin releasing hormone
hCG	Hormone chorionique gonadotrophique
HSO	Hyperstimulation ovarienne
HYFOSY	Hystérosalpingo-foam-sonography
ICSI	Intra-cytoplasmic sperm injection
IP	Index de pulsatilité
IMC	Index de masse corporel
LH	Hormone lutéinisante
SA	Semaines d'aménorrhée
TEC	Transfert d'embryon congelé
THS	Traitement hormonal substitutif

I- INTRODUCTION

Depuis la naissance de Louise Brown en 1978, la Fécondation In Vitro (FIV) n'a fait qu'évoluer et les centres d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) travaillent chaque jour à améliorer leurs prises en charges pour permettre à un maximum de couples en désir d'enfants d'accéder à la parentalité. En France, le premier bébé issu de la Fécondation In Vitro est né en 1982 et depuis, on estime qu'il a été suivi de 400 000 naissances. D'après l'INSEE, en 2021, le nombre de nouveau-nés s'élevait à 742 052 dont 27 609 étaient issus d'une Assistance Médicale à la Procréation, ce qui représente 3,7% des enfants. L'Agence de Biomédecine recensait la même année, en intra-conjugal, 21 021 tentatives de FIV, 39 933 tentatives de FIV-ICSI et 48 747 décongelations d'embryon (TEC) en vue d'un transfert, avec un taux d'accouchement respectivement de 20 %, 19,6% et 22,5%. Environ un couple sur 7 consulterait pour infertilité et un couple sur 10 aurait recours à des traitements.

Le principe de la FIV repose sur une mise en fécondation en dehors du corps de la femme, en laboratoire, après un traitement hormonal et une ponction ovocytaire, suivie par un transfert dans l'utérus de la patiente de l'embryon ou des embryons obtenus.

A chaque cycle, un certain nombre de follicules présents dans les ovaires entrent en maturation grâce à des interactions hormonales complexes jusqu'à en sélectionner un, le follicule de De Graaf. Celui-ci libère un ovocyte qui est capté dans la trompe, où se déroule la rencontre avec les spermatozoïdes tandis que les autres follicules sont en apoptose. L'objectif de la stimulation hormonale est de permettre la croissance et la maturation d'un maximum de follicules sur le même cycle, afin de récupérer le plus d'ovocytes possible au moment de la ponction ovarienne.

Les ovocytes sont ensuite mis en fécondation en laboratoire, pour obtenir des embryons, qui se développent pendant 3 à 5 jours. A l'issue de ce délai de culture, un ou deux embryons sont déposés dans l'utérus de la patiente. C'est ce qu'on appelle un transfert frais. Les embryons dits « surnuméraires » sont alors congelés et transférés sur un autre cycle, après un traitement de préparation endométriale.

Parfois, les conditions optimales en vue d'un transfert frais ne sont pas réunies. C'est le cas par exemple, lorsque l'endomètre est trop fin pour l'implantation ou que la patiente présente un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO). Tous les embryons sont alors congelés pour être transférés sur un autre cycle, dans un deuxième temps. C'est ce qu'on appelle la technique du « freeze-all ».

Pour réaliser un transfert d'embryon ou de blastocyste congelé, un traitement de préparation endométriale est nécessaire afin de reproduire des conditions locales favorables à l'implantation de l'embryon dans l'endomètre. Devant l'amélioration des techniques de stimulation ovarienne et de la vitrification embryonnaire, le nombre de transfert d'embryons congelés a considérablement augmenté depuis les années 90, ce qui a conduit les équipes d'assistance médicale à la procréation à développer plusieurs types de traitements de préparation endométriale. L'embryon décongelé est alors transféré suite à une ovulation spontanée (cycle naturel), une stimulation ovarienne simple (cycle stimulé) ou un traitement hormonal substitutif (THS ou cycle artificiel).

De nombreuses équipes ont tenté de déterminer si une de ces méthodes était supérieure aux autres en terme de taux de naissances vivantes et de taux de fausses couches, sans que l'une d'entre elles soit privilégiées par rapport aux autres (Commissaire et al., 2020).

A- Déroulement de la fécondation in vitro

Avant de démarrer un traitement en vue d'une fécondation in vitro, les couples infertiles réalisent un bilan complet qui permet de chercher une cause à cette infertilité et de choisir le traitement le plus adapté. Une échographie pelvienne, une hystérosalpingographie ou une hystérosalpingo-foam-sonography (HYFOSY), un bilan hormonal réalisé en début de cycle et des sérologies virales constituent le bilan initial féminin tandis qu'un spermogramme et des sérologies virales seront faites du côté de l'homme.

1) La stimulation

La phase de stimulation hormonale consiste en des injections quotidiennes de gonadotrophines afin de faire entrer en maturation un maximum de follicules, qui seront ponctionnés pour récupérer le plus d'ovocytes possibles, comme le montre la **Figure 1**. Deux types de protocoles sont utilisés dans le service : le protocole agoniste et le protocole antagoniste.

Le protocole antagoniste est celui qui est utilisé en première intention. En début de cycle, des gonadotrophines sont injectées tous les jours, le soir, à heure fixe, pendant 10 à 14 jours, par voie sous-cutanée. La croissance des follicules est surveillée par échographie et prises de sang. Quand un follicule est supérieur à 14mm ou que le taux d'œstradiol atteint 1000 pmol/L, on ajoute une injection d'antagoniste de la GnRH, de façon quotidienne, par voie sous-cutanée. Les follicules n'étant pas tous à la même taille et au même stade de maturation, l'antagoniste permet d'éviter une ovulation spontanée. L'ovulation est déclenchée seulement quand plus de trois follicules sont considérés comme matures, c'est-à-dire que leur taille est supérieure à 17mm et le taux d'œstradiol plasmatique est en rapport avec le nombre de follicules observés à l'échographie.

Le protocole agoniste débute par une phase dite de pré-stimulation, au cours de laquelle les ovaires sont mis au repos par désensibilisation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, grâce à l'injection d'agoniste de la GnRH, soit en une fois, soit tous les jours. L'échographie et la prise de sang de pré-stimulation permettent de s'assurer que le pool folliculaire n'a pas débuté de maturation. S'en suit une période d'injections quotidiennes de gonadotrophines pendant 10 à 14 jours, jusqu'à ce que les critères pour réaliser un déclenchement soient remplis.

Quel que soit le protocole utilisé, le déclenchement de l'ovulation par hCG se fait 36 heures avant la ponction ovocytaire.

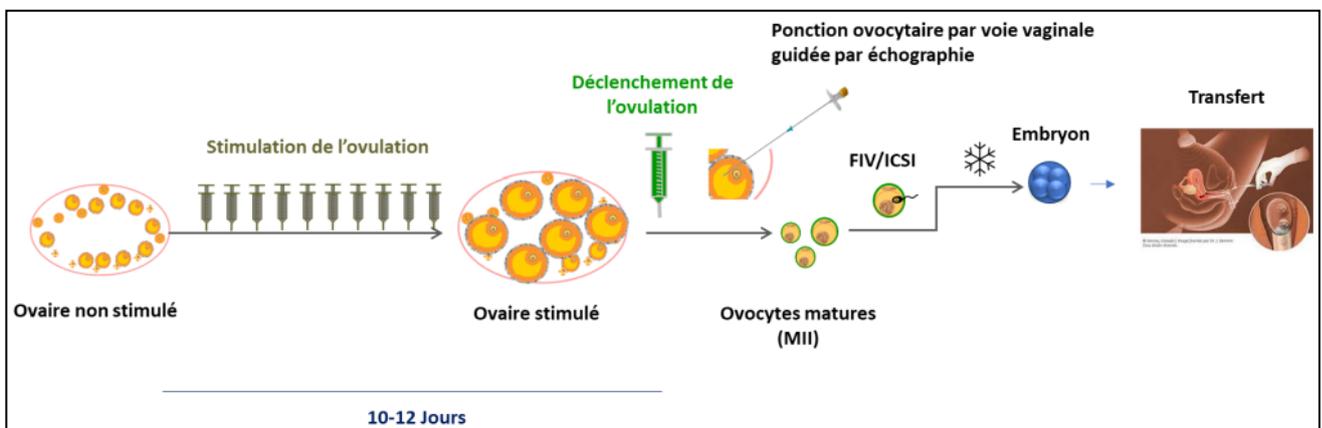


Figure 1 – Déroulement de la FIV (Guide de l'assistance médicale à la procréation, octobre 2022)

2) La ponction ovocytaire

La ponction ovocytaire se fait au bloc opératoire, sous anesthésie locale ou générale, sous contrôle échographique, par voie vaginale. Une aiguille est placée sur la sonde d'échographie et permet de récupérer les follicules, par voie trans-vaginale, grâce à un système d'aspiration. Le liquide folliculaire ainsi récupéré est amené au laboratoire où les ovocytes sont collectés et mis dans des boîtes de culture.

3) La mise en fécondation et le développement embryonnaire

Une fois les ovocytes récupérés, ils sont mis en fécondation au laboratoire selon deux techniques différentes : la FIV et l'ICSI. La FIV consiste à obtenir un embryon en mettant en contact les ovocytes avec les spermatozoïdes préalablement préparés, dans une boîte de culture. Lors de l'ICSI, les cellules entourant l'ovocyte sont enlevées par traitement enzymatique, cette étape s'appelle la décoronisation. Ensuite, pour chaque ovocyte mature, le biologiste injecte directement dans le cytoplasme de l'ovocyte un spermatozoïde qui a été sélectionné par son aspect et sa mobilité. Dans les jours suivants, les embryons se développent in vitro jusqu'à atteindre le stade de blastocyste. Il s'agit du dernier stade avant l'implantation.

4) Le transfert à l'état frais

Dès le soir de la ponction, la patiente débute un traitement par progestérone naturelle administrée par voie vaginale, trois fois par jour jusqu'au test de grossesse. C'est ce qu'on appelle le soutien de la phase lutéale. Cinq à six jours après la ponction a lieu le transfert d'un ou deux embryons. Celui-ci se fait dans une salle dédiée, sous contrôle de l'échographie abdominale. L'embryon est déposé dans la cavité utérine à l'aide d'un cathéter (cf. **Figure 2**), de façon indolore pour la patiente qui est installée en position gynécologique.

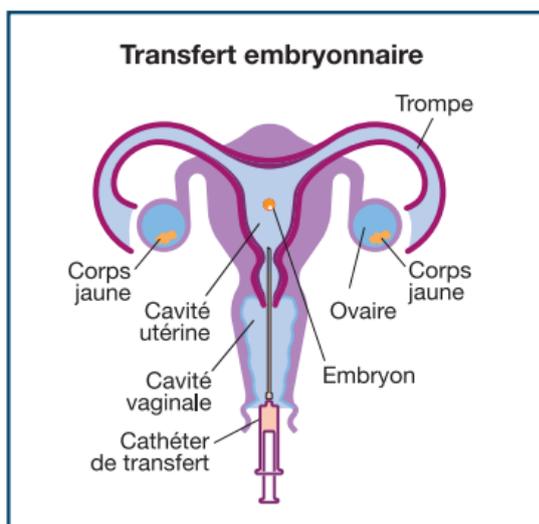


Figure 2 – Transfert embryonnaire après FIV
(*Guide de l'assistance médicale à la procréation, octobre 2022*)

5) La congélation : raisons

Transférer deux embryons ou plus majore considérablement les chances de grossesse multiple, qui sont des grossesses à risque, à la fois pour la patiente et ses enfants. Par conséquent, le nombre de blastocystes déposés dans la cavité utérine est décidé au préalable, selon l'âge de la patiente et le nombre de tentatives de transferts effectuées, en accord avec le couple, sans dépasser deux embryons.

Chaque étape depuis la ponction est marquée par une diminution du pool cellulaire utilisable. Le nombre d'ovocytes récupéré est inférieur au nombre de follicules ponctionnés, et parmi ceux-ci, seuls les ovocytes considérés comme matures après observation au microscope sont mis en fécondation. Par la suite, certains des embryons obtenus vont spontanément arrêter leur développement. Ainsi, le nombre de blastocystes obtenu est inférieur au nombre de follicules obtenus initialement. Malgré ce phénomène de sélection, l'ensemble de la prise en charge permet d'obtenir souvent plus de deux blastocystes. C'est la raison pour laquelle une vitrification des embryons restants peut être nécessaire, une fois qu'un transfert frais a été réalisé.

Dans certains cas, tous les blastocystes sont congelés en même temps, sans que cette étape de transfert à l'état frais ait lieu. C'est ce qu'on appelle le « Freeze all ». Ses indications sont : un endomètre inadéquat à l'implantation, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne ou un transfert impossible pour raisons médicales ou personnelles.

B- Physiologie de l'implantation

1) Folliculogénèse

A la fin du cycle précédent, la chute de la progestéronémie et de l'œstradiolémie provoque la desquamation de la partie fonctionnelle de l'endomètre, ce sont les règles. Elles marquent le début du cycle. Par ailleurs, comme le rétrocontrôle négatif de l'œstradiol sur l'axe hypothalamo-hypophysaire est levé, la concentration de FSH augmente, permettant la mise en croissance terminale d'une dizaine de follicules antraux de façon synchrone. C'est la phase folliculaire précoce.

Selon la théorie bicellulaire, les cellules de la thèque interne sécrètent des androgènes sous l'influence de la LH. Ces androgènes sont aromatisés ensuite en œstradiol grâce à l'action de l'aromatase dont la synthèse est générée par l'action de la FSH sur les cellules de la granulosa. Les follicules n'ayant pas la même sensibilité à la FSH, une hiérarchie s'établit jusqu'à la sélection de l'un d'entre eux : le follicule dominant.

Lors de la phase folliculaire tardive, la sécrétion d'œstradiol par les follicules augmente le nombre de récepteurs à la FSH sur les propres cellules de la granulosa du follicule dominant. Elle permet ainsi d'exercer un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, qui diminue la synthèse de FSH. Cela entraîne l'atrésie des autres follicules dont la croissance était FSH dépendante. Au-delà d'un certain seuil de concentration, l'œstradiol entraîne également un rétrocontrôle positif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire qui augmente la fréquence des pulses de LH jusqu'à atteindre le pic de LH, responsable de l'ovulation 36 heures plus tard.

Lors de l'ovulation, le follicule de De Graaf à la surface de l'ovaire se rompt. Il libère un ovocyte qui sera capté par la trompe. Le follicule déhiscent devient alors le corps jaune. Les cellules de la granulosa

vont sécréter la progestérone et les cellules de la thèque vont synthétiser l'œstradiol, tous deux responsables de la transformation de l'endomètre en vue de la nidation. Le pic de LH est également responsable de la reprise de la méiose et de l'expansion du cumulus de l'ovocyte.

2) Œstradiol

L'œstradiol est sécrété par les follicules en croissance terminale lors de la phase folliculaire du cycle, sous l'effet de l'aromatase des androgènes. Au niveau de l'endomètre, il permet l'induction de récepteurs à la progestérone et l'augmentation de l'épaisseur de l'endomètre. (Paulson et al., 2011.) Cette hormone est également responsable de l'allongement des glandes du stroma utérin. Néanmoins, une concentration trop élevée en œstrogènes affecte la réceptivité endométriale (Ojosnegros et al, 2020).

3) Progestérone

Sous l'influence de l'œstradiol, des récepteurs à la progestérone de type A et B sont synthétisés à la surface du noyau des cellules glandulaires et stromales de l'endomètre, en concentration maximale entre le pic pré-ovulatoire et la phase post-ovulatoire, soit quand l'œstradiol est à sa concentration maximale (Bergeron et al., 2000).

La fenêtre d'implantation est marquée par la synthèse d'un certain nombre de protéines, grâce à la liaison de la progestérone aux récepteurs de type A et B, dans le cytoplasme des cellules glandulaires. Ces molécules participent au dialogue moléculaire entre le blastocyste et les cellules endométriales. Parmi ces molécules, on peut citer: leukaemia-inhibitory factor (Dimitriadis et al., 2005), IL-11 (Dimitriadis et al., 2006), progesterone-associated endometrial protein (PEP) (Joshi et al., 1983), insulin growth factor binding protein 2 (IGFBP2) (Bergeron et al, 2000).

La liaison de la progestérone a aussi des effets anti-œstrogènes : inhibition de la synthèse des récepteurs aux œstrogènes et la synthèse de 17 β hydroxydehydrogénase qui transforme l'œstradiol en œstrone. L'œstrone a moins d'affinité pour les récepteurs à l'œstradiol (Bergeron et al., 2000).

La progestérone joue également un rôle sur la relaxation des cellules musculaires lisses de l'utérus (De Ziegler et al., 1998).

4) Endomètre

Grâce à l'action des hormones stéroïdes, les fibroblastes et les cellules mésenchymateuses de l'endomètre se transforment. Leur cytoplasme augmente de volume, du glycogène et des lipides s'y accumulent, leur noyau devient rond et le nombre de nucléoles augmente également. Des glandes se forment peu à peu dans l'endomètre dans lesquelles seront sécrétées des substances nutritives et immunomodulatrices nécessaires à l'implantation. Des artérioles spiralées se développent et la perméabilité vasculaire augmente. L'ensemble de ces modifications du stroma est appelé décidualisation (Okada et al., 2018).

L'implantation d'un blastocyste n'est possible que lorsque l'endomètre est « réceptif », c'est ce qu'on appelle la fenêtre d'implantation. L'ouverture de la fenêtre d'implantation se fait entre le 7^{ème} et le 10^{ème} jour suivant le pic de LH, elle se referme lorsque le niveau de progestérone devient trop élevé, l'endomètre est dit « réfractaire ». La durée d'ouverture de la fenêtre d'implantation est très courte, entre J21 et J24 sur un cycle qui dure en moyenne 28 jours, comme le montre la **Figure 3**. Son ouverture et sa fermeture se font grâce à l'action de l'œstradiol et de la progestérone sur l'endomètre (Ojosnegros et al, 2020).

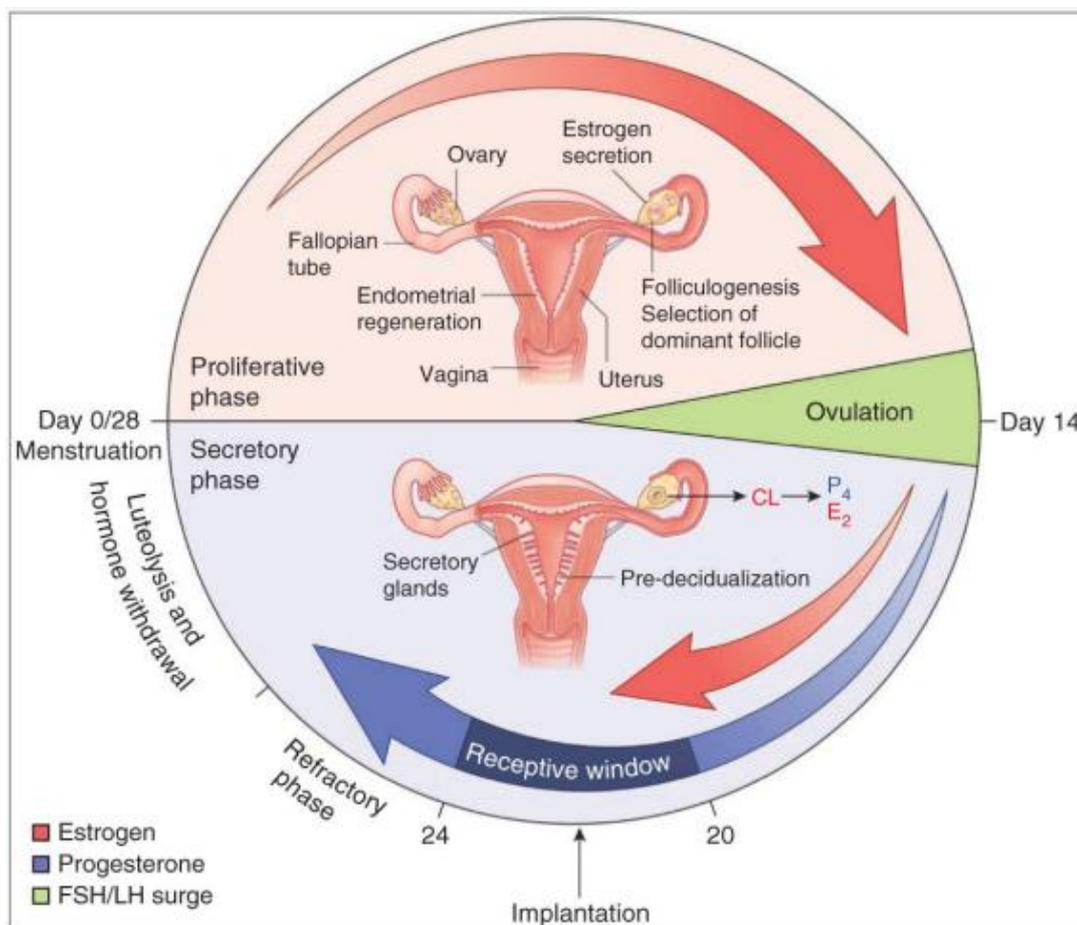


Figure 3 – Mécanismes de l'implantation (Cha et al., 2012)

En cas de grossesse, l'œstradiol, la progestérone et l'hCG influent sur le système immunitaire. Ces hormones suppriment les allo-réactions maternelles contre la grossesse et induisent une certaine immunotolérance : elles permettent par exemple la réduction du nombre de cellules dendritiques matures, le blocage de la dégranulation des cellules NK, l'activation des lymphocytes Treg et Breg. Elles sont également impliquées dans le recrutement des mastocytes et des lymphocytes Treg vers l'interface maternofoetale (Gailly-Fabre et al., 2015).

5) L'implantation

L'implantation se déroule en plusieurs étapes qui sont détaillées sur la **Figure 4**.

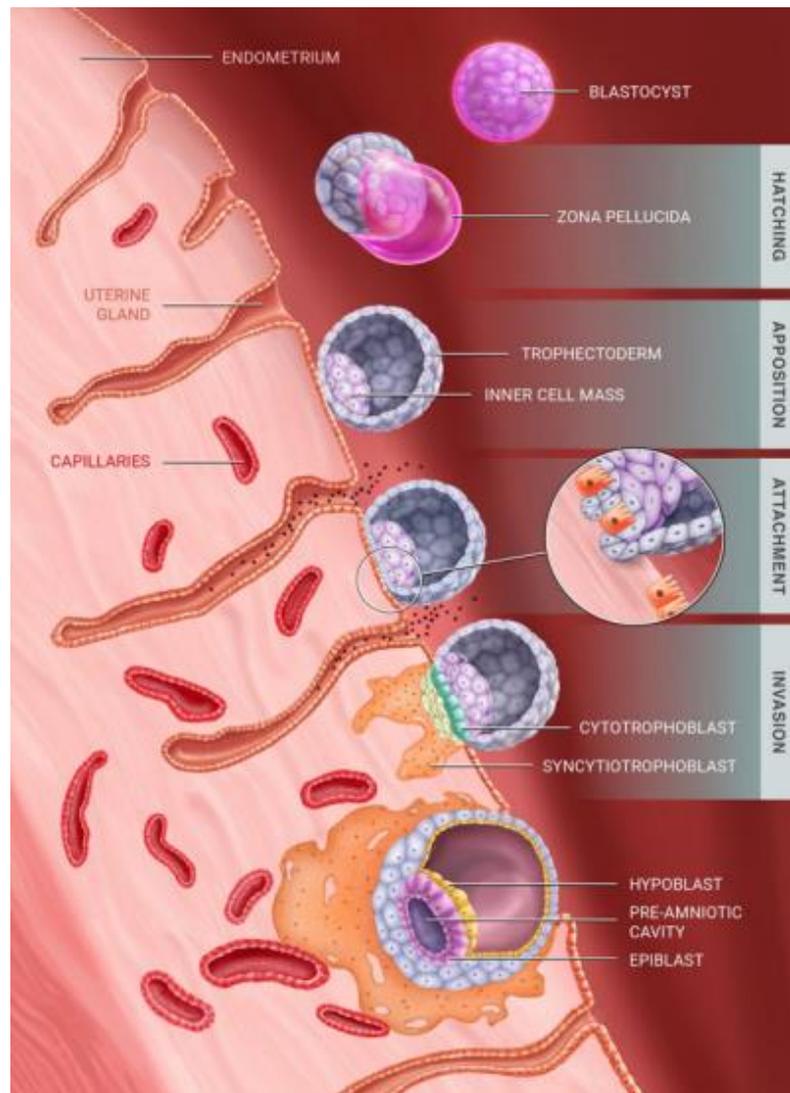


Figure 4 – Implantation d'un blastocyste (Ojosnegros et al., 2021)

La première étape de l'implantation est marquée par l'apparition de pinopodes qui sont des microprotrusions à la surface des cellules endométriales, permettant l'absorption du flux utérin et le rapprochement du blastocyste de l'endomètre, entre le 7^{ème} et le 9^{ème} jour après le pic de LH. Les molécules sécrétées par l'endomètre et l'embryon permettent un dialogue moléculaire à l'interface materno-fœtale. S'établit alors un premier contact puis le blastocyste s'oriente pour se positionner face à l'endomètre. C'est l'apposition. Cette phase initiale de contact est instable et précaire (Ojosnegros et al., 2021).

Des complexes de jonction se forment entre le blastocyste et l'endomètre grâce à de nombreuses molécules comme des cytokines et des facteurs de croissance. Ces complexes donnent un ancrage fort et définitif qui ne risque pas d'être rompu par un flux liquidien. C'est l'adhésion (Ojosnegros et al., 2021).

Enfin, lors de l'invasion, le trophoblaste prolifère au sein de l'endomètre sous la forme de deux types cellulaires : le cytotrophoblaste et le syncytiotrophoblaste (Ojosnegros et al., 2021).

C- Principes généraux de la préparation endométriale en TEC

Pour réaliser un transfert d'embryon ou de blastocyste congelé, un traitement de préparation endométriale est nécessaire afin de reproduire des conditions locales favorables à l'implantation de l'embryon dans l'endomètre. Trois grands types de préparation endométriale sont utilisés : le cycle naturel, le cycle stimulé et le cycle artificiel.

La préparation endométriale par cycle naturel consiste à surveiller la croissance folliculaire puis, soit à déclencher l'ovulation par hCG, soit à laisser la patiente ovuler spontanément pour ensuite effectuer le transfert dans les jours suivants.

Dans le cas du cycle stimulé, la patiente reçoit un traitement par citrate de clomiphène, létrozole ou gonadotrophines en vue d'un recrutement monofolliculaire. L'ovulation est ensuite déclenchée par hCG et le transfert a lieu dans les sept jours suivants.

Dans le cycle naturel et le cycle stimulé, la patiente ovule et génère un corps jaune, qui produit l'œstradiol et la progestérone nécessaires à l'ouverture de la fenêtre implantatoire. Dans le cycle artificiel, l'ovulation spontanée est bloquée. L'œstradiol et la progestérone sont apportés par le traitement hormonal substitutif de façon exogène. Le traitement doit être maintenu jusqu'à la fin du premier trimestre, quand le placenta prend le relais.

Dans le service de Médecine et biologie de la reproduction du CHRU de Tours, les protocoles utilisés pour le transfert d'embryons congelés sont la stimulation monofolliculaire par gonadotrophines et le traitement hormonal substitutif. **L'objectif principal de cette thèse est de comparer le taux de naissances vivantes par transfert entre le cycle artificiel (THS) et le cycle stimulé. L'objectif secondaire est de comparer, parmi les patientes traitées par THS, le protocole «standard» vs des protocoles «modifiés». Pour cela, nous avons analysé l'ensemble des transferts de blastocystes congelés réalisés dans le service entre janvier 2020 et décembre 2022.**

II- MATERIEL ET METHODE

A- Design de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective reprenant les transferts d'embryons congelés réalisés entre janvier 2020 et décembre 2022 dans le service de Médecine et Biologie de la reproduction du CHRU de Tours. Au total, 1159 patientes ont été incluses.

Toutes les patientes ayant bénéficié d'un transfert de blastocyste J5 ou J6 issu d'une FIV ou FIV ICSI ont été incluses, que ce soit en intra-conjugal ou en don d'ovocyte.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Embryons J2-J3
- Accueils d'embryons
- Transferts annulés pour annulation du cycle de préparation endométriale ou échec de décongélation
- Cycles pour lesquels le type de traitement n'était pas renseigné.

Le critère principal de jugement de cette étude est le taux de naissances vivantes par transfert.

Les critères secondaires sont :

- le taux de fausse couche biochimique
- le taux de fausse couche clinique

B- Préparation endométriale au CHRU de Tours

Il existe deux grands types de traitement : les **cycles stimulés** et les **cycles artificiels**.

Le principe du cycle stimulé est de permettre à la patiente d'ovuler, soit naturellement en déclenchant l'ovulation, soit grâce à une stimulation à des doses moins élevées que pour la FIV. Le corps jaune résultant de l'ovulation de la patiente va sécréter la progestérone naturelle nécessaire à l'implantation de l'embryon.

Le traitement par cycle artificiel (ou THS) consiste au contraire à bloquer la maturation folliculaire et l'ovulation pour apporter de façon exogène l'œstradiol et la progestérone nécessaires à l'ouverture de la fenêtre d'implantation. Ce type de traitement doit être maintenu jusqu'à 12 SA en cas de grossesse pour remplacer le corps jaune jusqu'au relais du placenta. Au CHRU de Tours, ces deux types de protocoles sont utilisés en pratique quotidienne pour la préparation endométriale avant TEC.

1) Traitement par cycle stimulé

Le traitement par stimulation consiste à proposer des injections de gonadotrophines dès le premier jour du cycle pour permettre un recrutement monofolliculaire, comme le montre la **Figure 5**. La posologie est déterminée par des critères propres à la patiente tels que l'IMC, l'AMH, l'échographie pelvienne et la réponse aux précédents cycles de traitement. Les gonadotrophines les plus fréquemment utilisées dans le service sont:

- recombinantes : Gonal F[®], Puregon[®], Bemfolla[®]
- d'extraction urinaire : Menopur[®], Fertistart[®]

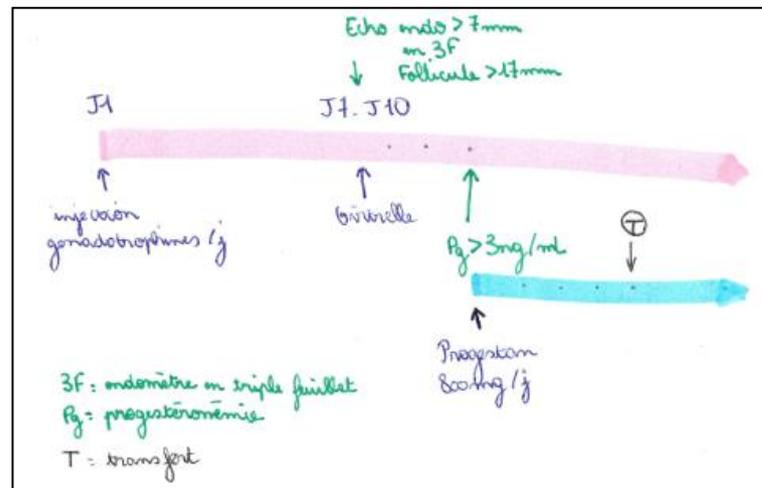


Figure 5 - Protocole de traitement par cycle stimulé au CHRU de Tours

Une surveillance par dosage hormonaux et échographie pelvienne est effectuée au bout d'une semaine puis répétée jusqu'à ce que le follicule dominant soit prêt pour l'ovulation. Le déclenchement a lieu quand un follicule est supérieur à 17 mm avec un endomètre supérieur à 7 mm en triple feuillet et se fait généralement par une injection d'Ovitrelle[®]. Le transfert est programmé 7 jours après le déclenchement.

La progestérone est dosée 3 jours après le déclenchement :

- si elle est supérieure à 3 ng/mL, on initie le soutien de la de phase lutéale par l'administration de 800 mg par jour de Progestan[®], qui viendra s'ajouter à la progestérone naturelle générée par le corps jaune.
- si elle est inférieure à 3 ng/mL, la patiente fait une nouvelle injection de 8 clics d'Ovitrelle[®] et un nouveau dosage est effectué le lendemain. Si la progestéronémie est passée au-dessus du seuil, le traitement est débuté, dans l'autre cas, le transfert est annulé. Le transfert de blastocyste congelé a lieu après 4 jours de supplémentation par Progestan[®], qui sera poursuivie jusqu'à ce que les β hCG soient supérieurs à 1000 UI/L.

2) Traitement par cycle artificiel : THS «standard»

Dans le cas du cycle artificiel, comme le montre la **Figure 6**, le traitement débute au premier jour des règles, par l'administration de 6 mg de Provames® per os (2 comprimés le matin et 1 le soir), associé à de l'acide folique et du Kardégic®. Entre J12 et J15 ont lieu une échographie et un dosage hormonal. L'objectif est d'obtenir un endomètre en triple feuillet, d'épaisseur supérieure à 7 mm, avec des index de pulsatilité des artères utérines inférieurs à 3 et une progestérone inférieure à 2 ng/mL. Lorsque tous ces critères sont remplis, le transfert est programmé, le plus souvent dans les 7 jours suivants. Dans le cas inverse, un nouveau contrôle est prévu quelques jours plus tard. Si les critères ne sont alors toujours pas remplis, le cycle

est annulé.

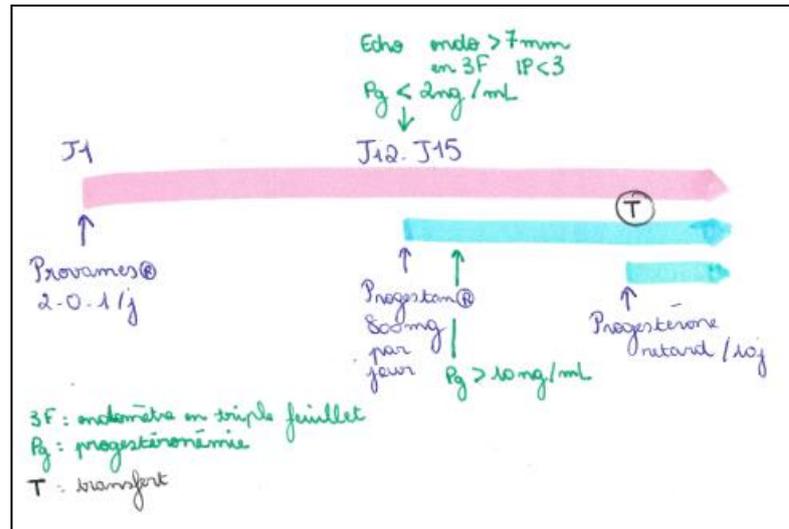


Figure 6 - Protocole de traitement par THS « standard » au CHRU de Tours

Lorsque la date du transfert est choisie, le Progestan® par voie vaginale à la posologie de 800 mg/jour est débuté pour qu'il y ait 5 jours complets de supplémentation. La progestéronémie est contrôlée 4 jours avant le transfert. Si elle est supérieure à 10 ng/mL, le transfert est confirmé. En revanche, si elle est inférieure, le Progestan® est augmenté à 1200 mg/j, et la supplémentation est complétée par Progestérone retard® tous les 8 jours et / ou par Progiron®. Un nouveau dosage de progestérone est fait le lendemain. Si la progestérone est encore inférieure au seuil, le transfert est annulé.

Le jour du transfert, la patiente effectue une injection de Progestérone retard® qui sera répétée tous les 10 jours. Les traitements par Provames®, Progestan® et Progestérone retard® sont poursuivis pour remplacer les sécrétions du corps jaune, jusqu'à 12 SA, quand le placenta prend le relais.

En fonction des cycles précédemment effectués et des résultats obtenus, la posologie des traitements peut varier sur les tentatives suivantes, pour s'adapter au mieux à la réponse de la patiente. Par exemple, une patiente ne métabolisant pas correctement l'œstradiol par voie orale peut passer à un traitement par voie vaginale.

Une fois que le transfert est effectué, la patiente fera un test de grossesse 7 jours après le transfert. S'il est positif, il est renouvelé à 48 heures puis une semaine plus tard et une échographie de datation sera renouvelée à 7 SA.

3) Traitement par cycle artificiel : THS «modifié»

Le traitement par THS peut être «modifié», soit dans l'administration des œstrogènes, soit dans l'administration des progestatifs, en fonction de la réponse aux cycles effectués précédemment.

Concernant les modifications apportées au niveau de l'administration des œstrogènes, celles-ci peuvent concerner la posologie de Provames® ou la voie d'administration des œstrogènes.

-voie orale : augmentation de la posologie à 2 comprimés matin et soir si l'endomètre restait inférieur à 7 mm avec un dosage d'œstradiol inférieur à 700 pmol/L.

-voie vaginale : adjonction d'un comprimé par voie vaginale le soir si l'endomètre restait inférieur à 7 mm avec un dosage d'œstradiol inférieur à 700 pmol/L.

-voie transdermique, pour les patientes ayant une contre-indication à la voie orale pour des antécédents thrombo-emboliques ou des facteurs de risques de thrombose, grâce à des patchs de Vivellidot® ou de l'Oestrodose® en gel.

Pour ce qui est de la modification des progestatifs, la posologie du Progestan® peut être «modifié» ou on peut choisir d'ajouter de la progestérone via d'autres voies d'administration.

- Par voie vaginale : la posologie du Progestan® est augmentée lorsque le progestatif est mal absorbé et que la progestéronémie reste inférieure à 10 ng/mL au contrôle de la progestéronémie lors des cycles précédents ou lors du dosage des β hCG. Le Progestan® peut être prescrit en :
 - ❖ 1 capsule matin, midi et soir
 - ❖ 2 capsules le matin et 2 capsules le soir
 - ❖ 2 capsules matin, midi et soir.
- Par voie transdermique :
 - ❖ La prescription de Progestérone retard® était systématique sur la période de notre étude, avec une injection le jour du transfert puis tous les 10 jours jusqu'à l'échographie du premier trimestre. L'injection peut être effectuée tous les 8 jours quand le taux de progestérone n'augmente pas suffisamment.
 - ❖ L'injection de Progiron® est proposée aux patientes si la progestérone est inférieure à 10 ng/mL au contrôle de progestérone 4 jours avant le transfert ou lors de la mesure des β hCG 7 jours après le transfert.
- Par voie orale : le Duphaston® est systématiquement prescrit en traitement hormonal substitutif depuis avril 2022, avec une posologie de 10mg trois fois par jour.

C- Choix du nombre d'embryons transférés par tentative

Le nombre de blastocystes transférés est décidé de la façon suivante : si la patiente a moins de 37 ans, un seul blastocyste est transféré à chaque tentative jusqu'à ce que trois transferts mono-embryonnaires aient été effectués, sans grossesse évolutive, pour la même demande, ou jusqu'à la troisième tentative de FIV. En revanche, si la patiente à 37 ans ou plus, elle peut demander à ce que deux blastocystes soient transférés dès la première tentative.

D- Variables étudiées

Un certain nombre de variables ont été relevées, à la fois épidémiologiques, biologiques, de réponse aux traitements et directement liées aux transferts.

Données épidémiologiques

- âge de la patiente
- infertilité primaire ou secondaire de couple : l'infertilité est définie comme primaire en l'absence d'antécédent de grossesse au sein du couple. Dans le cas inverse, on parle d'infertilité secondaire.
- durée d'infertilité depuis l'arrêt de la contraception.
- infertilité masculine, féminine, mixte ou inexpliquée
- étiologie de l'infertilité féminine :
 - ❖ Malformation utérine
 - ❖ Endométriose, diagnostiquée par échographie pelvienne, IRM ou coelioscopie diagnostique
 - ❖ Trouble ovulatoire. Les troubles ovulatoires sont définies en catégories selon l'OMS.
- technique d'AMP : FIV ou ICSI
- IMC
- AMH : le dosage de l'AMH effectué entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle est un marqueur de la réponse ovarienne à la stimulation effectuée dans le cadre de l'AMP.
- compte des follicules antraux : mesuré par échographie pelvienne au 2^{ème} ou 3^{ème} jour du cycle, il s'agit du nombre de follicules antraux, c'est-à-dire dont la taille est comprise entre 2 et 10mm, présents sur les ovaires au début de la phase folliculaire.
- consommation de tabac

Données de réponse au traitement

- épaisseur endométriale au dernier contrôle échographique avant le transfert.
- aspect endométrial : en triple feuillet, hyperéchogène ou non réalisé.
- index des pressions systoliques, au dernier contrôle échographique avant le transfert.

Données biologiques

- jour de congélation : J5 ou J6, si le blastocyste est congelé au 5^{ème} ou 6^{ème} jour
- nombre de blastocystes décongelés
- nombre de blastocystes survivants
- taux de survie : pourcentage de blastocystes survivants par rapport au nombre de blastocystes décongelés au départ.

Données cliniques liées au transfert

- taux de transfert par tentative
- nombre de blastocystes transféré par tentative
- le taux d'implantation représente le nombre de sacs embryonnaires par embryon transféré
- le taux de grossesse biochimique par transfert, avec des β hCG supérieurs ou égales à 25UI/L, qui est le chiffre pour lequel le test de grossesse est considéré comme positif dans le service.
- le taux de grossesse clinique par transfert
- le taux de naissance par transfert
- le taux de fausse couche biochimique parmi les grossesses initiées (grossesse avec β hCG \geq 25 IU/L mais $<$ 1000 UI/L)
- le taux de fausse couche clinique par grossesse clinique (grossesse avec β hCG \geq 1000 UI/L mais arrêtée avant 12 SA)

E- Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Statview software (Version 5.0, Abacus Concepts, Berkeley, Etats-Unis). Les variables continues ont été comparées par ANOVA. Les variables qualitatives ont été analysées via un test Chi2. Les différences étaient considérées comme significatives lorsque $p < 0,05$ (seuil de significativité : 95 %).

F- Objectifs

Nous avons mené notre étude avec 2 objectifs :

- objectif principal = comparaison cycle artificiel ou THS et cycle stimulé
- objectif secondaire = parmi les THS, comparaison THS « standard » vs THS « modifié »

III- RESULTATS

A- Traitement artificiel ou THS vs traitement stimulé

Les caractéristiques épidémiologiques des deux groupes de patientes sont représentées dans le **Tableau I**.

Tableau I – Données épidémiologiques du cycle stimulé et du cycle artificiel

	Traitement stimulé	THS	p
n	331	828	
Age de la femme (ans)	34,8 ± 4,3	34,2 ± 4,4	0,0431
Type d'infertilité			
primaire	47%	52%	0,1520
secondaire	53%	48%	
Durée d'infertilité (ans)	4,5 ± 2,8	4,6 ± 2,9	0,8019
Cause de l'infertilité de couple			
mixte	35%	37%	0,7676
féminin	45%	45%	
masculin	14%	12%	
inexpliqué	6%	6%	
Etiologie infertilité féminine			
Endométriose	12,8%	17,5%	0,06
Malformation utérine	4,3%	2,8%	0,2667
Troubles ovulatoires	55,9%	59,6%	0,1149
Pathologie tubaire	29,5%	25%	0,1421
Technique d'AMP			
FIV	61%	55%	-
ICSI	39%	38%	
Don d'ovocyte	0%	7%	
Indice de masse corporel	24,1 ± 4,9	24,6 ± 6,1	0,1259
AMH (ng/mL)	3,7 ± 3,3	3,6 ± 3,6	0,6104
Compte des follicules antraux (CFA)	22,47 ± 12,64	23,95 ± 16,56	0,1562
Tabac			
non fumeuse	67%	67%	0,9582
fumeuse active	18%	18%	
ancienne fumeuse	15%	15%	
Si fumeuse, nombre de cigarettes	6,5 ± 5	5,9 ± 4,3	0,4151

Concernant les données épidémiologiques, seul l'âge de la femme au moment du transfert est significativement différent entre les deux groupes. Les patientes sont plus jeunes dans le groupe THS avec un âge moyen de 34,2 ans contre 34,8 ans dans le groupe traitement stimulé.

En revanche, l'AMH et le compte des follicules antraux, utilisés pour l'évaluation de la réserve ovarienne des patientes, étaient similaires entre les deux groupes, tout comme la durée d'infertilité.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour les autres paramètres. Il est à remarquer qu'il y avait plus de patientes souffrant d'endométriose dans le groupe THS, sans que cette tendance soit significative (17,5% de patientes atteintes contre 12,8% dans le groupe traitement stimulé). Quand on regarde les autres causes d'infertilité féminine, il n'y a pas de différence entre les deux groupes pour ce qui est des troubles ovulatoires, des malformations utérines ou des pathologies tubaires.

L'âge des patientes est le seul paramètre significativement différent entre les deux groupes, les patientes du groupe THS étant plus jeunes que celles du groupe cycle stimulé.

Le **Tableau II** montre les paramètres échographiques de réponse au traitement de préparation endométriale.

Tableau II – Données de réponse au traitement

	Traitement stimulé	THS	<i>p</i>
n	331	828	
Épaisseur endomètre (mm)	8,8 ± 1,9	8,6 ± 1,7	0,06
Aspect endomètre non renseigné	74%	64%	0,033
Triple feuillet	24%	32%	
Hyperéchogène	2%	4%	
IP gauche	-	2,2 ± 0,63	-
IP droit	-	2,2 ± 0,59	-

Il n’y a pas de différence significative de l’épaisseur endométriale effectuée au dernier contrôle échographique avant transfert, entre les deux groupes. Il existe une tendance en faveur d’un endomètre plus fin en THS par rapport au cycle stimulé, sans atteindre la significativité ($p=0,06$).

Nous avons réalisé des analyses complémentaires pour regarder si, dans chaque groupe, il y avait plus de grossesses cliniques lorsque l’endomètre était supérieur ou égal à 7 mm. Dans le groupe stimulé, lorsque l’endomètre était inférieur à 7 mm ($n=43$), il y avait 37% de grossesses cliniques, contre 32% quand l’endomètre est supérieur ou égal à 7 mm ($n=283$, $p=0,4130$). De même, dans le groupe THS, il y avait 30% de grossesses cliniques quand l’endomètre était inférieur à 7 mm ($n=86$), pour 36% de grossesses cliniques quand l’endomètre était supérieur ou égal à 7 mm ($n=720$, $p=0,4504$). A la lumière de ces résultats, quelle que soit la modalité de traitement, il n’y avait pas de différence du taux de grossesse clinique que l’endomètre soit inférieur ou supérieur ou égal à 7 mm.

Pour ce qui est de l’aspect de l’endomètre, on observe qu’il n’était pas renseigné dans 64% des cas en THS et 74% des cas en traitement stimulé ($p=0,033$), ce qui limite l’interprétation de ces données. Quand il était renseigné, il était en triple feuillet pour 32% des patientes en THS vs 24% en traitement stimulé.

Nous avons réalisé des analyses complémentaires pour chercher s’il y avait une différence du taux de grossesse clinique en fonction de l’aspect de l’endomètre. Dans le groupe THS, le taux de grossesse clinique n’était pas significativement différent quand l’endomètre avait un aspect en triple feuillet, hyperéchogène ou non renseigné, avec respectivement 34%, 39% et 35% de grossesse cliniques ($p=1$). On constate la même chose dans le groupe stimulé avec des taux à 32%, 29% et 33% ($p=0,8074$). Dans notre étude, l’aspect de l’endomètre ne semble pas être informatif.

Enfin, concernant les index de pulsatilité, dans le groupe THS, on n’observe pas plus de grossesse clinique si les IP sont inférieurs à 3 (34% de grossesse clinique pour l’IP gauche, 34% pour les IP droits, $p=0,8966$) par rapport aux patientes pour lesquelles l’IP est supérieur ou égal à 3 (37% pour l’IP gauche, 44% pour l’IP droit, $p=0,2755$).

Les paramètres échographiques de réponse au traitement n’étaient pas différents entre les deux groupes.

Les caractéristiques biologiques sont représentées dans le **Tableau III**.

Tableau III – Données biologiques

	Traitement stimulé	THS	<i>p</i>
n	331	828	
Blastocystes	100%	100%	1
Jour de congélation	J5 94% J6 6%	J5 90% J6 10%	0,0195
Nombre de blastocystes décongelés	1,21 ± 0,42	1,14 ± 0,36	0,0048
Nombre de blastocystes survivants	1,18 ± 0,38	1,11 ± 0,31	0,0014
Taux de survie	99% ± 8	99% ± 8	0,9389

Pour cette étude, nous avons décidé de n'inclure que les transferts au stade blastocyste qui concernent la presque totalité des transferts réalisés dans le service au cours de la période d'inclusion. Le nombre de transfert de blastocystes après congélation à J5 était significativement plus élevé dans le groupe traitement stimulé par rapport au THS.

Par ailleurs, on observe moins de blastocystes décongelés en THS par rapport au traitement stimulé. En revanche, le taux de survie était le même entre les deux effectifs.

Il y avait moins de blastocystes congelés à J5 dans le groupe THS. En revanche, le taux de survie était le même entre les deux groupes.

Le **Tableau IV** montre les données issues des TEC en fonction du traitement de préparation endométriale.

Tableau IV – Données cliniques post-transfert

	Traitement stimulé	THS	<i>p</i>
n	331	828	
Taux de transfert	100%	100%	1
Nombre de blastocystes transférés	1,18 ± 0,38	1,11 ± 0,31	0,0018
Grossesse biochimique par transfert $\beta \geq 25$ UI/L	39%	40%	0,8858
Fausse couche biochimique β entre 25 et 1000 UI/L	16%	12%	0,2575
Grossesse clinique $\beta \geq 1000$ UI/L par transfert	33%	35%	0,4892
Devenir des grossesses cliniques			
Naissance	73%	74%	0,6046
Fausse couche clinique	18%	23%	0,3455
GEU	2%	2%	
IMG	5%	1%	
Inconnu	1%	0%	
Naissances vivantes par transfert	24,2%	25,6%	0,6046
Taux d'implantation	29%	31%	0,4253
Grossesses multiples	6%	3%	0,4387

Toutes les patientes incluses dans cette étude ont eu un transfert de blastocyste. Le nombre de blastocystes transféré était de 1,11 dans le groupe THS et significativement plus faible que dans le groupe traitement stimulé pour lequel 1,18 blastocystes ont été transférés.

Le taux de grossesse biochimique par transfert était de 39% en cycle stimulé vs 40% en THS, sans différence significative ($p=0,8858$). Le taux de grossesse clinique par transfert était respectivement de 33% et 35% dans chaque groupe ($p=0,4892$). On observait 16% de fausses couches biochimiques en cycle stimulé vs 12% en THS ($p=0,2575$), pour 18% de fausses couches cliniques en cycle stimulé vs 23% en THS ($p=0,3455$).

Le taux d'implantation n'était pas différent avec 29% en traitement stimulé vs 31% en THS ($p=0,4253$).

Au final, le taux de naissances vivantes par transfert était similaire entre les deux groupes (25,6% en THS vs 24,2% en cycle stimulé, $p=0,6046$).

Parmi les grossesses ayant abouti à une naissance, le pourcentage de grossesses multiples n'était pas différent en THS par rapport au traitement stimulé.

Le taux d'implantation ainsi que le taux de naissances vivantes par transfert n'étaient pas différents entre les patientes traitées par THS et celles traitées par cycle stimulé.

B- Traitement par THS « standard » vs traitement par THS « »modifié» »

Après avoir comparé les patientes traitées par cycle stimulé et artificiel, nous avons comparé, parmi les patientes ayant eu un traitement par THS, celles ayant bénéficié d'un THS «standard» par rapport à celles ayant eu un THS dit « »modifié» ». Les caractéristiques épidémiologiques des deux groupes sont représentées dans le **Tableau V**.

Tableau V – Epidémiologie THS «standard» vs «modifié»

	THS «standard»	THS « »modifié» »	p
n	616	212	
Age de la femme (ans)	34,1± 4,5	34,4 ± 4,1	0,4628
Type d'infertilité			
primaire	51%	52%	0,8876
secondaire	49%	48%	
Durée d'infertilité (ans)	4,4 ± 2,8	5,1 ± 3,2	0,0015
Cause de l'infertilité de couple			0,08
mixte	37%	35%	
féminin	44%	50%	
masculin	13%	8%	
inconnu	6%	7%	
Etiologie infertilité féminine			
Endométriose	17%	17%	0,98
Malformation utérine	2%	2%	0,99
Trouble ovulatoire	58%	63%	0,43
Pathologie tubaire	24%	27%	0,4784
Technique d'AMP			-
FIV	55%	52%	
ICSI	38%	37%	
Don d'ovocyte	7%	11%	
Indice de masse corporel	24,4 ± 6,3	25,04 ± 5,6	0,25
AMH (ng/mL)	3,7 ± 3,7	3,4 ± 3,4	0,38
Compte des follicules antraux (CFA)	24,10 ± 16,4	23,5 ± 16,8	0,66
Tabac			0,1274
non fumeuse	67%	67%	
fumeuse active	19%	14%	
ancienne fumeuse	14%	19%	
Si fumeuse, nombre de cigarettes	6,0 ± 4,2	5,6 ± 4,5	0,61

Pour ce qui est des données épidémiologiques, il existe une différence significative de la durée d'infertilité entre les deux groupes. En effet, elle est plus longue chez les patientes bénéficiant du THS « »modifié» » avec 5,1 ans en moyenne contre 4,4 ans dans le groupe THS «standard». Par contre, l'âge des patientes était le même dans les deux effectifs, tout comme l'AMH et le CFA.

On constate également plus d'infertilités de cause féminine pour le THS « »modifié» », à 50% contre 44% dans l'autre groupe. Par contre, il y a 37% d'étiologie mixte en THS «standard» et 35% en THS « »modifié» ». Pour ce qui est des infertilités idiopathiques, les taux sont les mêmes avec 6% en THS «standard» et 7% en THS « »modifié» ». Ces différences ne sont cependant pas significatives.

La durée d'infertilité était plus longue chez les patientes traitées par THS «modifié» par rapport au THS «standard».

Le **Tableau VI** montre les données échographiques de réponse au traitement pour chaque type de préparation endométriale.

Tableau VI – Données de réponse au traitement

	THS «standard»	THS «modifié»	<i>p</i>
n	616	212	
Epaisseur endomètre (mm)	8,6 ± 1,8	8,6 ± 1,7	0,74
Aspect endomètre non renseigné	65%	66%	0,31
Triple feuillet	31%	32%	
Hyperéchogène	4%	2%	
IP gauche	2,1 ± 0,63	2,1 ± 0,63	0,9767
IP droit	2,2 ± 0,6	2,1 ± 0,6	0,1308

On n'observe aucune différence significative entre les deux groupes pour les données de réponse au traitement, que ce soit concernant l'épaisseur endométriale, l'aspect de l'endomètre (quand il a été renseigné) ou les IP gauche et droit.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes dans les données échographiques de réponse au traitement.

Les données biologiques de chaque groupe sont représentées dans le **Tableau VII**.

Tableau VII – Données biologiques THS «standard» vs «modifié»

	THS «standard»	THS «modifié»	<i>p</i>
n	616	212	
Blastocystes	100%	100%	1
Jour de congélation	J5 89% J6 11%	J5 92% J6 8%	0,16
Nombre de blastocystes décongelés	1,14 ± 0,37	1,12 ± 0,33	0,4526
Nombre de blastocystes survivants	1,11 ± 0,31	1,10 ± 0,31	0,9066
Taux de survie en %	98 ± 8	99 ± 5	0,1889

Tous les embryons transférés étaient des blastocystes. Il y avait plus de blastocystes congelés à J6 dans le groupe THS «modifié» sans que la différence soit significative. De la même façon, le taux de survie des blastocystes était de 98% en THS «standard» contre 99% en THS «modifié» sans différence significative.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes concernant les données biologiques.

Le **Tableau VIII** montre les données issues des TEC en fonction du traitement de préparation endométriale.

Tableau VIII – Données cliniques post-transfert THS «standard» vs THS «modifié»

	THS «standard»	THS «modifié»	p
n	616	212	
Taux de transfert	100%	100%	1
Nombre de blastocystes transférés	1,1 ± 0,32	1,1 ± 0,31	0,8557
Grossesse biochimique par transfert $\beta \geq 25$ UI/L	40%	40%	1
Fausse couches biochimiques β entre 25 et 1000 UI/L	13%	7%	0,1577
Grossesse clinique par transfert $\beta \geq 1000$ UI/L	34%	37%	0,4839
Devenir des grossesses cliniques			
Naissance	73%	76%	0,3919
Fausse couche clinique	25%	20%	0,5411
GEU	1%	3%	
IMG	0,5%	1%	
Inconnu	0,5%	0%	
Taux de fausses couches cliniques	25%	20%	0,5084
Naissances vivantes par TEC	25%	28%	0,3919
Taux d'implantation	30%	32%	0,7543
Grossesses multiples	3%	3%	0,7883

Le taux de grossesse biochimique était de 40% en THS «standard» et 40% en THS «modifié», sans différence significative ($p=1$). Le taux de grossesse clinique par transfert était respectivement de 34% et 37% dans chaque groupe ($p=0,4839$). On observait 13% de fausses couches biochimiques en THS «standard» et 7% en THS «modifié» ($p=0,1577$), avec 25% de fausses couches cliniques en THS «standard» vs 20% en THS «modifié» ($p=0,5084$).

Quand on analyse le taux de naissances vivantes par TEC entre les deux groupes, on observe 25% de naissances vivantes par TEC dans le groupe THS «standard» contre 28% dans le groupe THS «modifié», ($p=0,3919$).

Le groupe THS «modifié» étant constitué de plusieurs schémas de traitement, nous avons cherché à savoir si, au sein de ce groupe, un de ces schémas permettait d'obtenir plus de grossesses que les autres. Au cours d'un THS, la patiente reçoit des œstrogènes, des progestatifs et un traitement de fond pour améliorer les conditions locales d'implantation.

Pour ce qui est des œstrogènes, nous avons séparé l'effectif en trois sous-groupes :

- voie orale,
- voie vaginale,
- voie transdermique.

Le pourcentage de patientes ayant des β hCG ≥ 1000 UI/L n'était pas significativement différent entre ces trois groupes, avec 39% par voie orale, 36% par voie vaginale et 38% par voie transdermique ($p=0,8826$). Parmi les patientes ayant des β hCG ≥ 1000 UI/L, 22% ont fait une fausse couche clinique dans le groupe voie orale (8 patientes/37), 14% pour le groupe voie vaginale (5 patientes/37) et 60% pour la voie transdermique (3 patientes/5) sans différence significative ($p=0,0844$).

Le taux de naissances vivantes par transfert n'était pas significativement différent entre ces trois groupes (29,5% par voie orale, 29% par voie vaginale et 15,4% par voie transdermique, $p=0,5260$). Ce taux est réduit de 50% si les œstrogènes sont administrés par voie transdermique mais la différence n'est pas significative avec la voie orale ($p=0,4632$) et la voie vaginale ($p=0,4843$). Cela s'explique par le petit effectif de la voie transdermique ($n=13$).

Pour ce qui est des progestatifs, nous avons comparé 3 groupes :

- Progestan®1-1-1,
- Progestan®2-0-2,
- Progestan® 2-2-2.

La fréquence de patientes avec des $\beta hCG \geq 1000$ UI/L était de 38% avec le Progestan® 1-1-1, 36% avec le Progestan® 2-0-2 et 39% avec le Progestan® 2-2-2 ($p=0,9320$).

En ce qui concerne le taux de fausses couches cliniques, il était de 27% avec le Progestan®1-1-1, 18% avec le Progestan®2-0-2 et 16% avec le Progestan®2-2-2 ($p=0,6361$).

Le taux de naissances vivantes par transfert n'est pas significativement différent entre les 3 groupes (26% avec le Progestan®1-1-1, 28% avec le Progestan®2-0-2 et 33% avec le Progestan® 2-2-2, $p=0,7421$). L'impression est que ce taux augmente avec la posologie du Progestan® mais les valeurs ne sont pas statistiquement différentes entre la posologie la plus faible (Progestan®1-1-1) et la plus élevée (Progestan® 2-2-2, $p=0,5917$).

Le taux de naissances vivantes par TEC était similaire entre les deux groupes, tout comme le taux de fausses couches biochimiques et cliniques.

Il y a plus de fausses couches cliniques chez les patientes avec des œstrogènes administrés par voie transdermique. Ces résultats doivent être confirmés sur une plus grande série.

La modification de la posologie du Progestan® ne modifie pas le taux de naissances par transfert.

IV-DISCUSSION

A- Cycle artificiel ou THS vs cycle stimulé

La première partie de notre étude consistait à comparer les patientes ayant reçu une préparation endométriale par THS à celles ayant reçu un traitement stimulé.

1) Caractéristiques des populations étudiées

Au niveau épidémiologiques, comme le montre le **Tableau I**, les patientes du groupe THS étaient significativement plus jeunes avec un âge moyen de 34,2 ans contre 34,8 ans en cycle stimulé ($p=0,0431$). Cela peut s'expliquer par le fait que le traitement par THS est le plus souvent proposé en première intention dans le service d'AMP du CHRU de Tours. En effet, ce traitement présente plusieurs avantages, dont le premier est de programmer plus facilement la date du transfert une fois que l'endomètre est considéré comme adéquat au contrôle échographique et que le dosage hormonal est optimal. Ensuite, la majorité des traitements utilisés sont administrés par voie orale, vaginale et parfois transdermique, contrairement au cycle stimulé pour lequel les gonadotrophines sont administrées par voie sous-cutanée. Enfin, la surveillance par échographie et dosage hormonal est moins fréquente et donc moins contraignante pour les patientes sous THS. Par contre, ces traitements sont poursuivis jusqu'à l'échographie du premier trimestre, ce qui peut poser problème en termes d'observance. Par contre, la différence d'âge entre les deux groupes n'est pas associée à une différence de réserve ovarienne car le CFA et l'AMH sont similaires dans les deux groupes de patientes.

Au niveau biologique, le nombre de blastocystes congelés à J5 était significativement plus faible en THS par rapport au cycle stimulé (90% vs 94%, $p=0,0195$), sans que nous puissions apporter d'explication. D'après l'expérience du laboratoire, les blastocystes congelés à J5 sont de meilleure qualité que les blastocystes congelés à J6. Cependant, le taux de survie était le même entre les deux groupes (99% dans chaque groupe, $p=0,9389$).

Au niveau échographique, dans le service du CHRU de Tours, le transfert est programmé lorsque l'épaisseur endométriale en échographie est mesurée à plus de 7 mm. Dans notre étude, au dernier contrôle échographique, l'endomètre était mesuré en moyenne à 8,6 mm en THS contre 8,8 mm en cycle stimulé, avec une différence à la limite de la significativité ($p=0,06$). Les analyses complémentaires effectuées ont montré dans chaque groupe, en THS comme en cycle stimulé, que l'épaisseur endométriale (qu'elle soit supérieure ou inférieure à 7 mm) n'avait pas d'influence sur le taux de grossesse clinique.

Cependant, il est à noter que la fréquence de transfert embryonnaire lorsque l'endomètre est inférieur à 7 mm est de seulement 11% dans le groupe THS et de 13% dans le groupe stimulé. Par ailleurs, en cas d'endomètre inférieur à 7 mm, l'épaisseur moyenne de l'endomètre était de 6,4 mm dans le groupe THS et de 6,2 mm dans le groupe stimulé. Il est probable que l'analyse échographique étant réalisée quelques jours avant le transfert, il avait été anticipé que l'épaisseur serait supérieure à 7 mm le jour du transfert.

La limite de 7 mm est considérée comme l'épaisseur en-dessous de laquelle le taux de naissances vivantes diminue (pour un endomètre ≥ 8 mm, 7–7,9 mm, 6–6,9 mm, 5–5,9 mm et 4–4,9 mm, le taux de naissances vivantes était de 28,4%, 27,4%, 23,7%, 15 et 21,2% respectivement, $p=0,002$), comme le montrent Liu et al en 2018. De même, El Thoucky et al. ont mis en évidence qu'une épaisseur endométriale inférieure à 7 mm ou supérieure à 14 mm diminuent le taux de grossesse (7% dans chaque groupe). Ainsi,

le taux de naissances vivantes par TEC était supérieur quand l'endomètre était compris entre 9 et 14 mm par rapport au groupe dont l'endomètre était compris entre 7 et 8 mm (24% vs 14% respectivement, $p=0,002$, El Thoucky et al., 2008). A l'inverse, Shakerian et al. n'ont pas retrouvé de lien entre l'épaisseur endométriale et le taux de naissances vivantes. Les auteurs de cette dernière étude soulignent le fait que les études sont biaisées par un faible nombre de patientes avec une épaisseur endométriale inférieure à 7 mm ($n=66/560$ soit 11,6% de l'effectif) (Shakerian et al., 2021).

L'aspect en triple feuillet de l'endomètre est considéré comme le reflet des modifications de l'endomètre en période péri-ovulatoire. Dans notre étude, il manque beaucoup d'informations sur l'aspect de l'endomètre. En effet, il n'était pas renseigné dans 64% des cas en THS et 74% en cycle stimulé. Ces données sont donc difficilement interprétables.

Néanmoins, quand l'examen était réalisé, le taux d'endomètre en triple feuillet était le même dans les deux groupes, tout comme le taux d'endomètre hyperéchogène. Par ailleurs, il n'y avait pas de différence du taux de grossesse clinique par transfert lorsque l'endomètre était en triple feuillet, hyperéchogène ou non renseigné, que ce soit en THS ou en cycle stimulé. Donc l'aspect de l'endomètre dans notre cohorte n'a pas d'influence sur le taux de grossesse clinique. Ce résultat est probablement à relativiser du fait du manque d'informations sur l'aspect endométrial de plus de la moitié des patientes.

Les études dans la littérature sont hétérogènes concernant l'aspect endométrial échographique avant le transfert. En 2015, Gingold et al. montraient une diminution du taux d'implantation avec un endomètre hyperéchogène avant transfert d'embryon frais et congelé, sans différence d'issue de grossesse (Gingold et al., 2015). En revanche, dans l'étude de Check et al., l'aspect isoéchogène ou en triple feuillet n'avait pas d'impact sur le taux d'implantation et le taux de grossesse (Check et al., 2013).

L'étude combinée de l'aspect endométrial et de son épaisseur avant TEC est également discutée dans la littérature. Selon Yang et al en 2017, une épaisseur endométriale supérieure à 8 mm et un aspect en triple feuillet sont associés à un taux de grossesses cliniques plus élevé, sans différence sur le taux de naissances vivantes (Yang et al., 2017).

Le taux de grossesse clinique était similaire dans notre étude, que les patientes aient un index de pulsatilité (IP) supérieur ou inférieur à 3. Dans la littérature, Steer et al. suggérait en 1992 qu'un IP supérieur à 3 le jour du transfert embryonnaire, diminue les chances d'obtenir une grossesse au cours d'une FIV (pour $IP > 3$, $n=19$, pas de grossesse obtenue ; pour $IP < 3$, $n=63$, taux de grossesse à 44,4%), (Steer et al., 1992). Bien que cette étude ne concerne pas les transferts d'embryons congelés mais les transferts embryonnaires frais, elle semble déjà indiquer qu'une mesure basse de l'IP avant transfert favorise les chances de grossesse.

Dans une étude plus récente, Bahrami et al. montraient, dans une population traitée par THS en vue d'un TEC, que les IP étaient significativement plus faibles dans le groupe des patientes avec une grossesse clinique ($2,0 \pm 0,82$ dans le groupe grossesse clinique vs $2,31 \pm 0,99$ dans le groupe sans grossesse clinique, $n=250$, $p=0,03$, Bahrami et al., 2023). Dans notre étude, pour le groupe THS, l'IP moyen était similaire dans le groupe ayant une grossesse clinique comparé au groupe sans grossesse clinique ($2,17 \pm 0,57$ vs $2,12 \pm 0,57$ respectivement, $p=0,5808$).

L'épaisseur endométriale, l'aspect endométrial et la mesure des IP ne semblent pas avoir d'influence sur le taux de grossesse dans notre étude, mais ces résultats sont à prendre avec précaution car nous avons exclu les cycles de transfert qui ont été annulés. Or un aspect échographique inadéquat peut être la cause de l'annulation d'un transfert.

Sur le plan clinique, le nombre d'embryons transférés par tentative était significativement moins élevé en THS par rapport au cycle stimulé. Comme nous l'avons expliqué plus haut, le choix du nombre d'embryons transférés est lié à l'âge de la patiente et au nombre de tentatives. Il est donc logique de trouver que le nombre d'embryons transférés soit moins élevé dans le groupe le plus jeune (traité par THS). Cette observation est la conséquence attendue du plus faible nombre de blastocystes décongelés sous THS (influence de l'âge plus faible de ces patientes).

2) Taux de grossesses cliniques

Dans notre étude, le taux de grossesse clinique par transfert n'est pas différent en THS par rapport au cycle stimulé (35% en THS vs 33% en cycle stimulé, $p=0,4892$). Nous avons pu comparer nos résultats à quelques études de la littérature (cf. **Tableau IX**).

Liste des études	Année	N	Taux de grossesse clinique		p
			THS	cycle stimulé	
CHRU Tours	2020-2022	1159	35%	33%	0,4892
Peigné et al.	2019	1021	20,8%	24,4%	0,188
Simon et al.	2022	255	27%	23,4%	NS

Tableau IX- Comparaison des taux de grossesse clinique dans la littérature

En 2019, Peigné et al. ont aussi montré que le taux de grossesse clinique n'était pas significativement différent entre les deux groupes (20,8% en THS vs 24,4% en cycle stimulé, $p=0,188$). De même, dans une population de patientes atteintes de SOPK, Simon et al. ne mettaient pas en évidence de différence du taux de grossesse clinique au-delà de 12 SA (Simon et al., 2022).

Plusieurs méta-analyses se sont appliquées à comparer les traitements de préparation endométriale au cours des dernières années, ce qui a l'avantage de renforcer les effectifs de patientes, mais en s'exposant à des variabilités méthodologiques.

En 2016, Yarali et al. ont analysé quatre études « anciennes » compilant 1850 cycles de transferts et montré une diminution du taux de grossesse clinique (OR 0,82 95 % CI 0,68–0,99) en THS par rapport au cycle stimulé par gonadotrophines, citrate de clomiphène ou létrozole (Yarali et al., 2016). Les auteurs ont suggéré que le cycle stimulé pourrait améliorer la folliculogénèse ainsi que la phase lutéale, aboutissant à une meilleure réceptivité endométriale. Néanmoins, cette méta-analyse n'est pas complètement comparable à la nôtre qui ne comprenait pas de cycle stimulé par citrate de clomiphène et létrozole.

Ghobara et al. (2017) ont utilisé 18 études randomisées pour comparer les types de traitements en TEC. Pour la comparaison du THS par rapport au cycle stimulé, une seule étude a été retenue, celle de Wright et al. en 2006, qui ne retrouvait pas de différence du taux de grossesse clinique entre les deux groupes (OR 1,09, 95% CI 0,45-2,62, $n = 175$) et les données sur le taux de naissances vivantes par transfert n'étaient pas disponibles. Cette analyse est considérée comme ayant un faible niveau de preuve et les auteurs n'émettent pas d'hypothèse pour expliquer leurs résultats (Ghobara et al., 2017).

Une autre méta-analyse plus récente, menée par Glujovsky et al. en 2020, montre que les cycles stimulés par FSH, létrozole ou citrate de clomiphène améliorent le taux de grossesse clinique par rapport au cycle artificiel (OR 1,63, 95% CI 1,12-2,38; 656 participants; 5 études; faible niveau de preuve), sans que les auteurs n'apportent d'explication.

En conclusion, ces différentes études et méta-analyses ont des résultats contradictoires qui ne nous permettent pas de conclure sur une différence du taux de grossesse clinique entre les patientes traitées par THS et celles traitées par cycle stimulé.

3) Taux de fausses couches

Comme nous l'avons montré dans le **Tableau IV**, en analysant 1159 cycles, nous n'avons pas retrouvé de différence significative du taux de fausses couches biochimiques (FCB) (16% par transfert en cycle stimulé vs 12% en cycle artificiel, $p=0,2575$) et du taux de fausses couches cliniques (FCC) (18% par grossesse clinique en cycle stimulé vs 23% en THS, $p=0,3465$) entre les deux groupes. Nous avons confronté nos résultats avec les études récentes ayant comparé les traitements de préparation endométriale par THS et cycle stimulé (cf. **Tableau X**).

Il est à noter que la définition d'une fausse couche varie d'une étude à l'autre, ce qui diminue la fiabilité des comparaisons entre les différentes études. Hatoum et al. (2017) incluent dans les fausses couches biochimiques les patientes ayant eu un taux de β hCG positif sans développement d'une grossesse clinique par la suite et les fausses couches cliniques incluent les grossesses arrêtées avant la fin du premier trimestre soit 14 SA (Hatoum et al., 2018). Pour Peigné et al., une fausse couche clinique concerne aussi l'arrêt d'une grossesse clinique avant 14 SA (Peigné et al., 2019). Les fausses couches biochimiques concernent les grossesses avec des β hCG compris entre 10 et 100 UI/L dans l'étude de Vinsonneau et al., tandis que les fausses couches cliniques concernent les grossesses avant 12 SA (Vinsonneau et al., 2022). Enfin, pour Simon et al., une fausse couche se définit comme un arrêt de la grossesse avant 24 SA (Simon et al., 2022).

Liste des études	Année	n	Taux de Fausses couches		p	Type de FC
			THS	cycle stimulé		
CHRU Tours	2020-2022	1159	12%	16%	0,2575	FCB
			23%	18%	0,3465	FCC
Hatoum et al.	2018	1926	53,2%	29%	0,0001	FCB
			35,5%	16,1%	0,0001	FCC
Peigné et al.	2019	1021	-	-	-	FCB
			9,0%	5,9%	0,097	FCC
Vinsonneau et al.	2022	11 295	10,2%	12,2%	0,20	FCB
			36,5%	23,6%	<0,005	FCC
Simon et al.	2022	255	-	-	-	FCB
			25%	22%	NS	FCC

Tableau X – Comparaison des taux de fausses couches dans la littérature

FCB = Fausse couche biochimique

FCC= Fausse couche clinique

En 2017, une étude menée par Hatoum et al. sur 1926 cycles de TEC rapporte plus de fausses couches biochimiques en THS (53,2% vs 29%, $p=0,0001$) et plus de fausses couches cliniques au premier trimestre en THS (35,5% vs 16,1%, $p=0,0001$) par rapport au cycle stimulé (Hatoum et al., 2018). Parmi les limitations de l'étude, les auteurs notent le manque de données concernant l'observance des patientes traitées par THS qui doivent continuer leurs traitements jusqu'à 12 SA, d'après les auteurs. Un arrêt de la supplémentation en œstrogènes ou en progestérone pourrait être une cause de fausses couches au premier trimestre pour les patientes utilisant ce traitement.

Peigné et al. montrent en 2019 un taux de fausses couches cliniques avant 12 SA qui n'était pas significativement différent entre les deux groupes (9% en THS vs 5,9% en cycle stimulé, $p=0,097$, Peigné et al., 2019). On note néanmoins qu'il y a environ deux fois plus de fausses couches cliniques en THS par rapport au cycle stimulé. Les auteurs l'expliquent par une inadéquation de la supplémentation en progestérone, qui induirait une insuffisance lutéale en THS. Au contraire, en cycle stimulé, le corps jaune

sécrète progressivement de la progestérone adaptée, sécrétion qui est renforcée par l'hCG injectée pour le déclenchement.

Dans l'étude menée par Vinsonneau et al. en 2022, le taux de fausses couches biochimiques n'était pas significativement différent (10,2% en cycle artificiel, 12,2% en cycle stimulé, $p=0,20$). Cependant, il y avait plus de fausses couches spontanées précoces en THS par rapport au cycle stimulé (36,5% vs 23,6%, $p<0,005$). Ce taux de fausses couches cliniques est particulièrement élevé en cycle artificiel. Les auteurs l'expliquent par la présence plus élevée de pathologies de l'ovulation, dont le SOPK, dans cette population (31% en THS vs 20% en cycle stimulé, $p< 0.01$). Or, d'après les auteurs, le SOPK est considéré comme un facteur de risque de fausse couche spontanée précoce.

Dans l'étude de Simon et al, les patientes ayant un SOPK avaient des taux de fausses couches cliniques (25% en THS, et 22% en cycle stimulé, $p>0,05$). Si le SOPK n'est pas considéré comme un facteur de risque significatif de fausses couches à répétition, les auteurs soulignent le fait que la surexpression d'œstrogènes peut modifier la réceptivité endométriale. On comprend donc dans ce contexte que les patientes atteintes de SOPK ne réagissent pas de la même façon que la population générale aux traitements de préparation endométriale.

La méta-analyse de Glujovsky et al. ne permet pas de conclure en une diminution du taux de fausses couches (OR 0,79 ; 95% CI 0,36-1,71; 355 participants; 3 études), avec un très faible niveau de preuve cependant.

En conclusion, la littérature ne nous permet de pas conclure sur une différence du taux de fausses couches biochimiques et cliniques entre le THS et le traitement stimulé.

4) Taux de naissances vivantes

L'objectif principal de notre étude était de déterminer s'il existait une différence du taux de naissances vivantes entre les patientes traitées par THS et cycle stimulé. Avec 25,6% de naissances vivantes par transfert en THS et 24,2% en cycle stimulé, aucune différence significative n'a été mise en évidence. Nous avons comparé ces résultats avec les études récentes disponibles, comme le montre le Tableau XI.

Liste des études	Année	n	Taux de naissances vivantes		p
			THS	cycle stimulé	
CHRU Tours	2020-2022	1159	25,6%	24,2%	0,6046
Hatoum et al.	2018	1926	29,6%	59,9%	0,0001
Peigné et al.	2019	1021	9,8%	17,1%	<0,001
Vinsonneau et al.	2022	11 295	16,9%	19,3%	<0,003
Simon et al.	2022	255	26,30%	23,4%	NS

Tableau XI – Comparaison du taux de naissances vivantes dans la littérature

En 2018, l'étude menée par Hatoum et al. rapportent un taux de naissances vivantes par test de grossesse positif nettement inférieur en THS (29,6% contre 59,9% en cycle stimulé) (Hatoum et al., 2018). Les auteurs expriment leurs résultats en taux de naissances vivantes par test de grossesse positif, ce qui n'est pas habituel. En réalité, les auteurs retrouvent 45 naissances vivantes en THS (n=865) vs 115 naissances vivantes en cycle stimulé (n=865).

De la même façon, en 2019, Peigné et al observent 9,8% de naissances vivantes par TEC en THS contre 17,1% en cycle stimulé (p<0,001), alors que de manière surprenante, les auteurs ne montrent pas de différence du taux de grossesse clinique ni du taux de fausses couches cliniques. Les auteurs suggèrent que le cycle stimulé pourrait devenir le traitement de référence pour les TEC, excepté pour les patientes atteintes de SOPK et d'endométriase.

L'étude de Vinsonneau et al. montre aussi qu'il y a significativement moins de naissances vivantes par TEC en THS par rapport au cycle stimulé (16,9% vs 19,3%, p<0,003). Encore une fois, les auteurs mettent en avant l'importance de la supplémentation en progestérone qui joue un rôle dans la transformation de l'endomètre et l'ouverture de la fenêtre d'implantation. Une insuffisance lutéale augmenterait le risque de fausses couches spontanées précoces.

En revanche, au sein d'une population de patientes atteinte du syndrome des ovaires polykystiques, il semblerait que le taux de naissances vivantes par TEC ne soit pas différent en THS et en cycle stimulé (26,30% vs 23,40%, p>0,5), d'après Simon et al en 2022. Si le SOPK n'est pas considéré comme un facteur de risque significatif de fausses couches à répétition, les auteurs soulignent le fait que la surexpression d'œstrogènes peut modifier la réceptivité endométriale. On comprend donc dans ce contexte que les patientes atteintes de SOPK ne réagissent pas de la même façon que la population générale aux traitements de préparation endométriale.

Deux méta-analyses ont comparé les taux de naissances vivantes par transfert entre THS et cycle stimulé.

Yarali et al. ont montré une diminution du taux de naissances vivantes (OR 0,71, 95 % CI 0,56–0,90) en THS comparé au cycle stimulé, soit par gonadotrophines, soit par létrozole (Yarali et al., 2016).

De même, en 2021, Wu et al. ont mis en évidence un taux de naissances vivantes plus élevé après cycle stimulé par gonadotrophines par rapport au THS (OR 1,40 CI 0,96 à 2,04 ; 7 études), mais avec un faible niveau de preuves. Les auteurs concluaient que ces résultats nécessitaient d'être confirmés par de nouvelles études (Wu et al., 2021).

Ainsi, les deux méta-analyses réalisées pour comparer les traitements de préparation endométriale montrent un taux de naissances vivantes plus faible en THS par rapport au cycle stimulé. Ces conclusions sont limitées par le faible niveau de preuve, précisé par les auteurs dans chacune de ces méta-analyses. Il faudrait réaliser de nouvelles études plus puissantes pour consolider ces résultats.

La littérature semble donc montrer une diminution du taux de naissances vivantes en THS par rapport au cycle stimulé, que nous ne retrouvons pas dans notre cohorte.

B-Traitement par THS « standard » vs traitement par THS «modifié»

L'objectif secondaire de notre étude était aussi de comparer les patientes traitées par THS «standard» vs « modifié». Pour rappel, le traitement par THS peut être «modifié», soit dans l'administration des œstrogènes, soit dans l'administration des progestatifs, en fonction de la réponse aux cycles effectués précédemment.

Les modifications apportées au niveau de l'administration des œstrogènes peuvent concerner la posologie de Provames® ou la voie d'administration des œstrogènes (orale, vaginale ou transdermique).

Pour ce qui est de la modification des progestatifs, la posologie du Progestan® peut être «modifiée» ou sa voie d'administration (vaginale, transdermique, orale).

Au niveau des données épidémiologiques, nous avons observé que les deux groupes étaient comparables sauf en termes de durée d'infertilité. En effet, les patientes traitées par THS «modifié» avaient une durée d'infertilité plus longue (4,4 ans en THS «standard» vs 5,1 en THS «modifié», $p=0,0015$), sans que l'âge soit différent entre les deux groupes (34,1 ans en THS «standard» vs 34,4 ans en THS «modifié», $p=0,4628$). Nous n'avons pas d'explication à cette différence de durée d'infertilité.

En ce qui concerne les points de mesure, **le taux de fausses couches biochimiques, le taux de fausses couches cliniques, le taux de naissances vivantes par transfert, on n'observe pas de différence significative entre les deux groupes.**

L'hétérogénéité des protocoles utilisés dans la littérature et l'hétérogénéité des types de traitements utilisés dans le groupe THS «modifié» dans notre centre rendent les comparaisons difficiles.

Si le taux de grossesse clinique est le même quelle que soit la voie d'administration des œstrogènes, il y a une tendance à un taux plus élevé de fausses couches cliniques chez les patientes traitées par des œstrogènes transdermiques. En effet, parmi les patientes ayant des $\beta hCG \geq 1000$ UI/L, 22% ont fait une fausse couche clinique dans le groupe voie orale (8 patientes/37), 14% pour le groupe voie vaginale (5 patientes/37) et 60% pour la voie transdermique (3 patientes/5) avec un $p=0,0844$. Ces données sont à interpréter avec précaution eu égard à la faiblesse des effectifs.

En 2021, Scheffer et al. n'ont pas trouvé de différence du taux de fausses couches entre des patientes traitées avec 6 mg d'œstradiol par voie orale (Primogyna®), transdermique (Estradot®) ou par gel (Oestrogel®). Cette étude a été conduite sur de faibles effectifs ce qui en diminue la puissance ($n=90$, Scheffer et al., 2021). De même, une étude prospective publiée en 2021 par Garimella et al. comparant œstrogène oral et transdermique par gel montrait des taux de fausses couches équivalents entre les deux protocoles, avec une meilleure tolérance du traitement pour les patientes traitées par voie transdermique (Garimella et al., 2021).

Dans leur méta-analyse, Glujovsky et al. ont comparé la voie orale (6 à 8 mg/jour) et la voie transdermique (3,9 mg à 6 mg/jour), sans pouvoir conclure sur une diminution du taux de fausses couches avec l'une ou l'autre de ces voies d'administration (OR 0,55 ; 95% CI 0,27-1,09; $n = 414$; 2 études; faible niveau de preuves, Glujovsky et al., 2020). Les résultats de cette méta-analyse doivent aussi être pris avec prudence, selon les auteurs, à cause du manque de puissance des études utilisées et de leur hétérogénéité en termes de protocoles et de critère de mesure. Des études randomisées en double aveugle sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

En ce qui concerne les traitements par progestatifs, nous avons comparé, au sein du groupe traitement «modifié», les patientes traitées par des posologies différentes de Progestan® :

- 1 capsule matin, midi et soir : Progestan® 1-1-1 ,
- 2 capsules le matin et 2 capsules le soir : Progestan®2-0-2,
- 2 capsules matin, midi et soir : Progestan®2-2-2.

La modification de la posologie du Progestan® ne semble pas modifier le taux de naissances vivantes par transfert dans notre étude.

En 2018, Enatsu et al. ont montré qu'une dose élevée de progestérone (1200 mg/jour) par voie vaginale permet d'obtenir un meilleur taux de naissances vivantes qu'avec une posologie moins forte (900 mg/jour) (Enatsu et al., 2018). Dans cette étude, si la progestéronémie était inférieure à 9 ng/mL le jour du transfert, la patiente recevait une supplémentation en acétate de chlormadinone ou en hydroxyprogestérone (Progestérone retard®). De manière surprenante, les patientes recevant 1200 mg/jour avaient plus souvent un taux de progestérone inférieur à 9 ng/mL, elles recevaient donc plus souvent une supplémentation. Ce résultat est concordant avec l'étude de Paulson et al. qui ont démontré en 2014 que l'augmentation de la progestéronémie n'étaient pas proportionnelle à l'augmentation de la posologie de progestérone administrée par voie vaginale (Paulson et al., 2014). Quand la dose de progestérone vaginale était doublée, la concentration endométriale de progestérone était la même. Il semblerait y avoir une régulation négative des récepteurs à la progestérone au-dessus d'une certaine progestéronémie. Comme le rappelle Commissaire et al. en 2020, il n'y a pas de dose optimale de supplémentation en progestérone vaginale décrite actuellement dans la littérature (Commissaire et al., 2020).

C-Limites de notre étude

Cette étude est d'abord limitée par le caractère rétrospectif et monocentrique du recueil de données qui en diminue la force.

La première partie de l'étude consistait à comparer les traitements par THS et cycle stimulé. La deuxième partie de l'étude a comparé un groupe THS «standard» par rapport au THS «modifié». Entre 2020 et 2022, les modalités de traitement ont beaucoup évolué, l'équipe adaptant les protocoles en fonction des données de la littérature, des différentes études menées dans le service, ainsi que de la disponibilité des traitements. Par exemple, la Progestérone retard[®], qui était systématiquement utilisée en THS, n'est plus disponible sur le marché, en France, depuis avril 2023. Il semblerait que ce traitement soit responsable d'un risque accru de cancer du côlon, de la prostate et de tumeurs cérébrales dans la descendance des femmes exposées pendant leur grossesse, surtout s'il est utilisé au premier trimestre (ANSM, mai 2023, Murphy et al., 2022).

A cause de ces évolutions permanentes, le groupe THS «modifié» est constitué de patientes ayant eu des modalités de traitement très hétérogènes. De la même façon, le traitement considéré comme THS «standard» entre 2020 et 2022 sera probablement amené à évoluer également.

Enfin, la comparaison des données avec la littérature a été difficile du fait de l'hétérogénéité des critères de mesure utilisée dans chaque étude. Certaines utilisent le taux de naissances vivantes par TEC, d'autres le taux de naissances vivantes par grossesse clinique. De la même façon, le taux de fausses couches n'est pas comptabilisé de la même façon d'une étude à l'autre. Par exemple, Vinsonneau et al. (2020) décrit le taux de fausses couches précoces comme une grossesse arrêtée avant 12 SA parmi les grossesses ayant atteint un taux de β hCG > 100 UI/mL. Simon et al. parlent de fausse couche clinique spontanée pour une grossesse non évolutive avant 24 SA.

De plus, les protocoles utilisés sont adaptés à la réponse biologique et clinique des patientes, ce qui les rend difficilement comparables dans la littérature.

Dans notre étude, nous avons décidé de ne pas inclure les cycles pour lesquels le transfert a été annulé. Les cycles peuvent être annulés pour un aspect endométrial ou des dosages hormonaux inadéquats. Il serait intéressant de savoir si une des modalités de préparation endométriale est à l'origine de plus d'annulations de cycles que les autres.

V- CONCLUSION

Nous avons cherché quel était l'impact des protocoles de préparation endométriale sur les transferts d'embryons congelés dans le service de Médecine et Biologie de la Reproduction du CHRU de Tours, de janvier 2020 à décembre 2022.

L'objectif principal de notre étude était de comparer les patientes ayant bénéficié d'un TEC après THS et après cycle stimulé.

- ❖ Nous n'avons pas mis en évidence de différence du taux de naissances vivantes par transfert entre les deux groupes.
- ❖ Il n'y a pas de différence du taux de fausses couches biochimiques et cliniques.

Bien que discordant avec la littérature pour ce qui est du taux de naissances vivantes par transfert, ces données sont rassurantes pour la pratique de notre service.

Le second objectif était de comparer les patientes ayant bénéficié d'un THS « standard » et « modifié ».

- ❖ Il n'y a pas de différence du taux de naissances vivantes par TEC entre les deux groupes.
- ❖ Il n'y a pas de différence du taux de fausses couches biochimiques et cliniques entre les deux groupes.

L'hétérogénéité des protocoles dont ont bénéficié les patientes rend les comparaisons difficiles mais témoigne de la mise à jour régulière des pratiques. Les protocoles de TEC étant évolutifs, l'analyse régulière nos résultats est indispensable pour assurer une prise en charge optimale de nos patientes.

BIBLIOGRAPHIE

ANSM, mai 2023, ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-mai-2023-10-12-mai

Agence de la Biomédecine, <https://rams.agence-biomedecine.fr/principaux-chiffres-de-lactivite>, rapport d'activité 2021

Bahrami et al., "Uterine artery Doppler and endometrial blood flow in frozen embryo transfer: A cohort study", *Int J Reprod Biomed*, 2023 Apr 14; 21 (3):205-212.

Bergeron et al., "Morphological changes and protein secretion induced by progesterone in the endometrium during the luteal phase in preparation for nidation", *Hum Reprod Oxf Engl*, juin 2000; 15 Suppl 1:119-128.

Check et al., "Effect of triple line vs isoechogenic endometrial texture on pregnancy outcome following embryo transfer according to use of controlled ovarian stimulation (COH) or estrogen/progesterone replacement", *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2013; 40 (1):37-9.

Commissaire et al., "Progesterone and frozen-thawed embryo transfer after hormonal replacement therapy for endometrial preparation: An update on medical practice", *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2020 Feb;48(2):196-203.

De Ziegler et al., "The hormonal control of endometrial receptivity: estrogen (E2) and progesterone", *J Reprod Immunol*, 1998 Aug;39(1-2):149-66.

Dimitriadis et al., "Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation", *Hum Reprod Update*, 2005 Nov-Dec;11(6):613-30.

Dimitriadis et al., "Interleukin 11 signaling components signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) regulate human endometrial stromal cell differentiation", *Endocrinology*, 2006 Aug;147(8):3809-17.

El. Thoucky et al., "The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles", *Fertil Steril*, 2008 Apr; 89 (4):832-9.

Enatsu et al., "Effectiveness of high-dose transvaginal progesterone supplementation for women who are undergoing a frozen-thawed embryo transfer", *Reprod Med Biol*, 2018 Mar 11; 17 (3): 242-248.

Gailly-Fabre et al., « Hormone, grossesse et relation materno-fœtale », *Ann Endocrinol (Paris)*, 2015 Oct ; 76 (6 Suppl 1) : S39-50.

Garimella et al., « A prospective study of oral estrogen versus transdermal estrogen (gel) for hormone replacement frozen embryo transfer cycles», *Gynecol Endocrinol*, 2021 Jun ; 37 (6): 515-518

Ghobara et al., "Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer", *Cochrane Database Syst Rev*, 2017 Jul 5;7(7):CD003414.

Gingold et al., "Endometrial pattern, but not endometrial thickness, affects implantation rates in euploid embryo transfers", *Fertil Steril*, 2015 Sep;104(3):620-8.e5.

Glujovsky et al., "Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes", *Cochrane Database Syst Rev*, 2020 Oct 28;10(10):CD006359.

Guide de l'assistance médicale à la procréation, octobre 2022, Agence de la Biomédecine, www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2022_new_hd_90722-5_biomed_broch_patients_amp_a5_40p.pdf

Hatoum et al., "Disparities in reproductive outcomes according to the endometrial preparation protocol in frozen embryo transfer", *J Assist Reprod Genet*, 2018 Mar; 35 (3):425-429.

Joshi et al., "Progesterin-regulated proteins of the human endometrium", *Semin. Reprod. Endocrinol.*,1983, 1, 221-236.

Liu et al., "The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers", *Hum Reprod*, 2018 Oct 1; 33 (10):1883-1888.

Murphy et al., "In utero exposure to 17 α -hydroxyprogesterone caproate and risk of cancer in offspring", *Am J Obstet Gynecol*, 2022 Jan; 226 (1): 132.e1-132-132.e14.

Ojosnegros et al., "Human blastocyst implantation sequence", *Hum Reprod Update*2021 Apr 21; 27(3):501-530

Okada et al., "Decidualization of the human endometrium", *Reprod Med Biol*, 2018 Feb 1;17(3):220-227.

Paulson et al., "Hormonal induction of endometrial receptivity", *Fertil Steril* 2011 Sep;96(3):530-5.

Paulson et al., "Progesterone pharmacokinetics and pharmacodynamics with 3 dosages and 2 regimens of an effervescent micronized progesterone vaginal insert", *J Clin Endocrinol Metab*, 2014 Nov; 99 (11): 4241-9.

Peigné et al, "Higher live birth rate with stimulated rather than artificial cycle for frozen-thawed embryo transfer", *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019 Dec:243:144-149.

Scheffer et al., "A comparison of the effects of three different estrogen used for endometrium preparation on the outcome of day 5 frozen embryo transfer cycle", *JBRA Assist Reprod*, 2021 Feb 2; 25 (1) : 104-108.

Shakerian et al., "Endometrial thickness is not predictive for live birth after embryo transfer, even without a cutoff", *Fertil Steril*, 2021 Jul; 116 (1):130-137.

Steer et al., " The use of transvaginal color flow imaging after in vitro fertilization to identify optimum uterine conditions before embryo transfer", *Fertil Steril*, 1992 Feb; 57 (2):372-6.

Simon et al, "Comparison of two endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer in anovulatory PCOS patients: Impact on miscarriage rate", *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2022 Jun; 51 (6):102399.

Vinsonneau et al., "Impact of endometrial preparation on early pregnancy loss and live birth rate after frozen embryo transfer: a large multicenter cohort study (14 421 frozen cycles)", *Hum Reprod Open*, 2022 Feb 15;2022 (2):hoac007.

Wright et al., "Artificial versus stimulated cycles for endometrial preparation prior to frozen-thawed embryo transfer", *Reprod Biomed Online*, 2006 Sep; 13 (3):321-5.

Wu et al., "Endometrial Preparation for Frozen-Thawed Embryo Transfer Cycles: a Systematic Review and Network Meta-Analysis", *J Assist Reprod Genet*, 2021 Aug; 38 (8):1913-1926.

Yang et al., "Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting clinical outcomes of frozen embryo transfer cycles with morphological good-quality blastocyst", *Medicine (Baltimore)*, 2018 Jan; 97 (2):e9577.

Yarali et al., "Preparation of the Endometrium for Frozen Embryo Transfer: A Systematic Review", *J Assist Reprod Genet*, 2016 Oct; 33 (10):1287-1304.

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

MANCERON Louise

54 pages – 11 tableaux – 6 figures

Résumé :

Introduction

Environ un couple sur 7 consulterait pour infertilité et un couple sur 10 aurait recours à des traitements. En 2020, l'Agence de Biomédecine recensait 38 557 décongélations d'embryon en vue d'un transfert, avec un taux d'accouchement de 21.8%. Cependant, aucun protocole de préparation endométriale n'a montré sa supériorité sur un autre. L'objectif de cette thèse est de déterminer l'impact du traitement de préparation endométriale sur le taux de naissances vivantes.

Matériel et méthode

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective, monocentrique, dans le service de Médecine et biologie de la reproduction du CHU de Tours, entre janvier 2020 et décembre 2022. Au total, 1159 patientes ont été incluses sur cette période. Dans un premier temps, nous avons comparé le taux de naissances vivantes après préparation endométriale par cycle artificiel et cycle stimulé, puis par THS « standard » et THS « modifié ».

Résultats

Aucune différence significative du taux de naissance vivante n'a été mise en évidence au cours de cette étude, dans la comparaison du cycle artificiel au cycle stimulé et du THS standard au THS modifié. Le taux de grossesse clinique et biochimique est similaire, tout comme le taux de fausses-couches biochimiques et cliniques.

Discussion/ Conclusion

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative du taux de naissances vivantes lorsque les patientes bénéficiaient d'un traitement par cycle artificiel ou cycle stimulé malgré les différences observées dans la littérature. Certaines études montrent plus de naissances vivantes plus faible en cycle artificiel par rapport au cycle stimulé, et un taux de fausses-couches plus élevé en cycle artificiel. Le taux de fausses-couches cliniques et biochimiques n'étaient pas différents dans cette étude.

Aucune différence n'a été retrouvée entre le THS standard et modifié mais une étude plus approfondie mériterait de se pencher sur les indications de modifications du THS.

Mots clés : Transfert d'embryon congelé, FIV, traitement hormonal substitutif, cycle stimulé

Jury :

Président du Jury : Professeur Henri MARRET
Membres du Jury : Docteur Marion CORNUAU
 Docteur Olivia GERVEREAU

Directeur de thèse : Professeur Fabrice Guerif

Date de soutenance : 28 novembre 2023