

**ANNEE 2020**

N°

**La progestérone sérique dosée le jour du transfert pour les transferts d'embryons congelés en cycle artificiel et le jour de la ponction d'ovocyte pour les transferts d'embryons frais, représente-t-elle un marqueur prédictif de grossesse évolutive ?**

**THESE**  
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 21 octobre 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Léa AZOULAY  
Née le 14 juin 1991  
A Saint Martin d'Hères



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Médecine



## **AVERTISSEMENT**

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

**ANNEE 2020**

N°

**La progestérone sérique dosée le jour du transfert pour les transferts d'embryons congelés en cycle artificiel et le jour de la ponction d'ovocyte pour les transferts d'embryons frais, représente-t-elle un marqueur prédictif de grossesse évolutive ?**

**THESE**  
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 21 octobre 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Léa AZOULAY  
Née le 14 juin 1991  
A Saint Martin d'Hères

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

## **COMPOSITION DU JURY**

Président :

Monsieur le Professeur Paul SAGOT

Membres :

Madame le Professeur Sophie CHRISTIN MAITRE

Madame le Professeur Patricia FAUQUE

Madame le Docteur Perrine GINOD

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.*

*Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.*

*Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."*

## SERMENT DE MAÏMONIDE

Mon Dieu, remplis mon âme d'amour pour l'art et pour toutes les créatures. N'admets pas que la soif du gain et la recherche de la gloire m'influencent dans l'exercice de mon Art, car les ennemis de la vérité et de l'amour des hommes pourraient facilement m'abuser et m'éloigner du noble devoir de faire du bien à tes enfants. Soutiens la force de mon coeur pour qu'il soit toujours prêt à servir le pauvre et le riche, l'ami et l'ennemi, le bon et le mauvais.

Fais que je ne voie que l'homme dans celui qui souffre. Fais que mon esprit reste clair auprès du lit du malade et qu'il ne soit distrait par aucune chose étrangère afin qu'il ait présent tout ce que l'expérience et la science lui ont enseigné, car grandes et sublimes sont les recherches scientifiques qui ont pour but de conserver la santé et la vie de toutes les créatures.

Fais que mes malades aient confiance en moi et mon Art pour qu'ils suivent mes conseils et mes prescriptions. Eloigne de leur lit les charlatans, l'armée des parents aux mille conseils, et les gardes qui savent toujours tout : car c'est une engeance dangereuse qui, par vanité, fait échouer les meilleures intentions de l'Art et conduit souvent les créatures à la mort. Si les ignorants me blâment et me raillent, fais que l'amour de mon Art, comme une cuirasse, me rende invulnérable, pour que je puisse persévérer dans le vrai, sans égard au prestige, au renom et à l'âge de mes ennemis. Prête-moi, mon Dieu, l'indulgence et la patience auprès des malades entêtés et grossiers.

Fais que je sois modéré en tout, mais insatiable dans mon amour de la science. Eloigne de moi l'idée que je peux tout. Donne-moi la force, la volonté et l'occasion d'élargir de plus en plus mes connaissances. Je peux aujourd'hui découvrir dans mon savoir des choses que je ne soupçonnais pas hier, car l'Art est grand mais l'esprit de l'homme pénètre toujours plus avant.

Au 1<sup>er</sup> Septembre 2020

M.	Jean-Louis	<b>ALBERINI</b>	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	<b>AUDIA</b>	Médecine interne
M.	Marc	<b>BARDOU</b>	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	<b>BASTIE</b>	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	<b>BAULOT</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	<b>BEDANNE</b>	Dermato-vénéréologie
M.	Yannick	<b>BEJOT</b>	Neurologie
Mme	Christine	<b>BINQUET</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	<b>BONNIAUD</b>	Pneumologie
M.	Alain	<b>BONNIN</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	<b>BONNOTTE</b>	Immunologie
M.	Olivier	<b>BOUCHOT</b>	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	<b>BOUHEMAD</b>	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	<b>BOZORG-GRAYELI</b>	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	<b>BRON</b>	Ophtalmologie
M.	Laurent	<b>BRONDEL</b>	Physiologie
Mme	Mary	<b>CALLANAN (WILSON)</b>	Hématologie type biologique
M.	Patrick	<b>CALLIER</b>	Génétique
Mme	Catherine	<b>CHAMARD-NEUWIRTH</b>	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	<b>CHARLES</b>	Réanimation
M.	Jean-Christophe	<b>CHAUVET-GELINIER</b>	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	<b>CHEYNEL</b>	Anatomie
M.	Alexandre	<b>COCHET</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	<b>CORMIER</b>	Urologie
M.	Yves	<b>COTTIN</b>	Cardiologie
M.	Charles	<b>COUTANT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	<b>CREHANGE</b>	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	<b>CREUZOT-GARCHER</b>	Ophtalmologie
M.	Frédéric	<b>DALLE</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	<b>DE ROUGEMONT</b>	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	<b>DEVILLIERS</b>	Médecine interne
M.	Serge	<b>DOUVIER</b>	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	<b>DUVILLARD</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	<b>FACY</b>	Chirurgie générale
Mme	Laurence	<b>FAIVRE-OLIVIER</b>	Génétique médicale
Mme	Patricia	<b>FAUQUE</b>	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	<b>FRANCOIS-PURSELL</b>	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	<b>GEORGES</b>	Pneumologie
M.	François	<b>GHIRINGHELLI</b>	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	<b>GUINOT</b>	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	<b>HUET</b>	Pédiatrie
M.	Pierre	<b>JOUANNY</b>	Gériatrie
M.	Sylvain	<b>LADOIRE</b>	Histologie
M.	Gabriel	<b>LAURENT</b>	Cardiologie
M.	Côme	<b>LEPAGE</b>	Hépto-gastroentérologie
M.	Romarc	<b>LOFFROY</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	<b>LORGIS</b>	Cardiologie

M.	Jean-Francis	<b>MAILLEFERT</b>	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	<b>MANCKOUNDIA</b>	Gériatrie
M.	Sylvain	<b>MANFREDI</b>	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	<b>MARTIN</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	<b>MASSON</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	<b>MAYNADIÉ</b>	Hématologie – transfusion
M.	Marco	<b>MIDULLA</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	<b>MOREAU</b>	Neurologie
Mme	Christiane	<b>MOUSSON</b>	Néphrologie
M.	Paul	<b>ORNETTI</b>	Rhumatologie
M.	Pablo	<b>ORTEGA-DEBALLON</b>	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	<b>PAGES</b>	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	<b>PETIT</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	<b>PHILIPPE</b>	Génétique
M.	Lionel	<b>PIROTH</b>	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	<b>QUANTIN</b>	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	<b>QUENOT</b>	Réanimation
M.	Patrick	<b>RAY</b>	Médecine d'urgence
M.	Patrick	<b>RAT</b>	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	<b>REBIBOU</b>	Néphrologie
M.	Frédéric	<b>RICOLFI</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	<b>SAGOT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Maxime	<b>SAMSON</b>	Médecine interne
M.	Emmanuel	<b>SAPIN</b>	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	<b>SIMON</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	<b>STEINMETZ</b>	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	<b>THAUVIN</b>	Génétique
M.	Benoit	<b>TROJAK</b>	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	<b>VABRES</b>	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	<b>VERGÈS</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	<b>ZWETYENGA</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

#### PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	<b>BERNARD</b> (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Pascal	<b>CHAVANET</b> (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			<b>Discipline Universitaire</b>
Mme	Lucie	<b>AMOUREUX BOYER</b>	Bactériologie
Mme	Louise	<b>BASMACIYAN</b>	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	<b>BECHOUA</b>	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	<b>BLOT</b>	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	<b>BOUILLET</b>	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	<b>BRINDISI</b>	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	<b>CHRETIEN</b>	Hématologie
Mme	Vanessa	<b>COTTET</b>	Nutrition
M.	Damien	<b>DENIMAL</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségolène	<b>GAMBERT</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	<b>GOIRAND</b>	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	<b>GUENANCIA</b>	Physiologie
Mme	Agnès	<b>JACQUIN</b>	Physiologie
M.	Alain	<b>LALANDE</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	<b>LEGRAND</b>	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	<b>LEMAIRE-EWING</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	<b>MARTZ</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	<b>PUTOT</b>	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	<b>WALKER</b>	Biophysique et médecine nucléaire

## **PROFESSEURS EMERITES**

M.	Laurent	<b>BEDENNE</b>	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	<b>BESANCENOT</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	<b>BONIN</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	François	<b>BRUNOTTE</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Jean-Marie	<b>CASILLAS-GIL</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	<b>CAMUS</b>	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	<b>CUISENIER</b>	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	<b>DIDIER</b>	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	<b>DUMAS</b>	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	<b>GIRARD</b>	(01/01/2019 au 31/08/2022)
M.	Maurice	<b>GIROUD</b>	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	<b>HILLON</b>	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	<b>MARTIN</b>	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	<b>SMOLIK</b>	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	<b>TROUILLOUD</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

Mme	Katia	<b>MAZALOVIC</b>	Médecine Générale
Mme	Claire	<b>ZABAWA</b>	Médecine Générale

POUR LES INTERNES DE MEDECINE GENERALE ISSUS DE LA REFORME  
(ECN 2017 ET SUIVANTS)

VOUS POUVEZ SOLLICITER TOUS LES MEMBRES DE CETTE LISTE  
POUR ÊTRE 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> MEMBRE DE VOTRE JURY.

### **PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

M.	Didier	<b>CANNET</b>	Médecine Générale
M.	Arnaud	<b>GOUGET</b>	Médecine Générale
M.	François	<b>MORLON</b>	Médecine Générale

### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

M.	Jérôme	<b>BEAUGRAND</b>	Médecine Générale
M.	Clément	<b>CHARRA</b>	Médecine Générale
Mme	Anne	<b>COMBERNOUX -WALDNER</b>	Médecine Générale
M.	Benoit	<b>DAUTRICHE</b>	Médecine Générale
M.	Alexandre	<b>DELESVAUX</b>	Médecine Générale
M.	Rémi	<b>DURAND</b>	Médecine Générale

Monsieur le Professeur Sagot,

Je vous suis très reconnaissante pour la formation de qualité dont j'ai bénéficiée tout au long de mon internat. Je vous remercie de m'avoir aidé à réaliser ma passion en me donnant la possibilité de faire de l'obstétrique et de la PMA. Votre enseignement et vos précieux conseils me permettent chaque jour de progresser dans mon métier et me guideront tout au long de ma carrière.  
Merci de me faire l'honneur de présider ma thèse

Madame le Professeur Christin Maitre,

Je suis très honorée de vous avoir dans mon jury de thèse. J'ai eu la chance de pouvoir passer un merveilleux semestre dans votre service où j'ai énormément appris. Je vous remercie pour votre enseignement, les cours toujours clairs et passionnants dont j'ai bénéficiée. Je vous suis très reconnaissante pour la confiance que vous m'avez accordée et je suis fière et impatiente de travailler dans votre équipe.

Madame le Professeur Fauque,

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Votre soutien, vos encouragements et vos conseils pertinents à la veille de ma thèse m'ont beaucoup aidé.

Perrine,

Je te remercie de m'avoir soutenu et d'avoir cru en moi depuis mon premier semestre. Je te suis reconnaissante de tous ce que tu m'as appris, des conseils que tu me donne régulièrement. Je suis très honorée de t'avoir dans mon jury de thèse.

Papa et Maman merci pour tout l'amour que vous me donnez sans limite, de croire en moi, vous êtes mon exemple au quotidien.

Merci à mes grands-parents pour tous les moments de bonheurs, leur amours.

Merci à mes frères et sœurs de me faire rire chaque jour, de remplir ma vie de bonheur, vous êtes ma force et je suis fière d'être votre sœur. Jo, je sais que je pourrai toujours compter sur toi, tu es toujours présent pour m'aider, me soutenir et organiser des kiff !!! Benjamin ton courage, tes qualités humaines et professionnel m'impressionneront toujours, tu crois en moi comme je crois en toi depuis notre première année.

Gabriel je ne trouve pas les mots pour tout te dire, j'ai hâte de poursuivre notre chemin.

Merci à tous mes chefs, mes co-internes et l'ensemble du personnel hospitalier dont j'ai beaucoup appris.

Je remercie l'ensemble des équipes des différents hôpitaux bourguignon qui ont participé à ma formation. Merci aux équipes de Beaune, du CGFL, Chalon, Macon et du Creusot.

Je remercie toute l'équipe du service d'endocrinologie de Saint-Antoine pour leur accueil, leur bienveillance dès mon arrivée dans l'équipe, mes co-internes avec qui j'ai passé de très bon moments. Je vous remercie pour ces 6 mois qui sont devenus 7 et + où j'ai fait de l'endoc avec passion, c'est un plaisir de travailler avec vous.

Merci à Barbara, Coco, Isa alias "KissCool", Julia, Manu, Marlin, Valérie, Vaness, Véro, Steph et Zabou vous êtes les meilleurs IBODEs, nos psy, nos garde-fou !

Merci aux sages-femmes, à Aurélie, Céline, Flo, Laurence et Isa qui m'ont beaucoup appris, soutenu et encouragé.

Merci aux bio de la repro et techniciens, aux anesthésistes et IADEs avec qui nous travaillons en étroite collaboration

Céline je te remercie pour ta positive attitude, ta bonne humeur et ton soutien précieux, tu es une super chef, ne change rien.

Merci Jean pour ton écoute, ta disponibilité, t'est conseil en embryo et informatique (tu m'auras appris pleins de choses). C'est très agréable de travailler avec toi.

Merci Mathilde de m'encouragé et de m'inciter à prendre confiance en moi, ton enthousiasme et ta douceur au travail sont un exemple pour moi.

Isa merci d'égailler nos jeudis avec ton humour hors pair, c'est toujours génial de discuter avec toi, nous partageons la même passion pour la gynécologie endocrinienne.

Pauline je te remercie infiniment pour ta précieuse aide et ton soutien dans la réalisation de ma thèse

Nadège merci pour ta gentillesse, ton efficacité, ton soutien et ta volonté à toujours m'aider.

Je remercie infiniment le Dr NUEMI pour sa disponibilité, son aide précieuse dans la réalisation de ma thèse, toujours dans la bonne humeur

## Table des matières

<b>Introduction.....</b>	<b>13</b>
<b>Matériel &amp; méthodes.....</b>	<b>17</b>
• Population étudiée	
• Protocole de préparation de l'endomètre pour transfert d'embryon congelé en cycle artificiel	
• Protocole de stimulation ovarienne multi folliculaire pour FIV/ICSI	
• Modalités du transfert d'embryon et test de grossesse	
• Données analysées	
• Critères évènementiels et définitions	
• Analyse statistique	
<b>Résultats .....</b>	<b>23</b>
• Transfert embryon congelé en cycle artificiel	
• Transfert embryon frais après stimulation ovarienne pour FIV/ICSI	
<b>Discussion .....</b>	<b>26</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>29</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>30</b>
<b>Tableaux et figures .....</b>	<b>33</b>

## **Table des sigles et abréviations**

AMP : Aide Médicale à La Reproduction.

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire.

DRO : Diminution de la Réserve Ovarienne

ESHRE : European Society of Human Reproduction and Embryology.

FCS : Fausses Couches Spontanées.

FIV : Fécondation In Vitro

ICSI : Intra Cytoplasmic Sperm Injection.

J : Jour

IMC : Indice de Masse Corporelle.

PO : Ponction d'Ovocyte

SA : Semaines d'Aménorrhée.

SOPMK : Syndrome des Ovaires PolyMicroKystiques.

TEC : Transfert d'Embryon Congelé.

THS : Traitement Hormonal Substitutif

eSET : elective Single Embryo Transfert

## Introduction

Le rôle primordial de la progestérone dans l'implantation et le maintien de la grossesse est connu depuis plus d'un siècle. La progestérone est une hormone stéroïdienne synthétisée par les cellules du corps jaune en phase lutéale. Elle permet l'activation et l'expression de plusieurs gènes permettant un dialogue entre l'endomètre et l'embryon, dans le but d'être réceptif à l'implantation d'une grossesse 5 à 6 jours après l'ovulation (1). La progestérone entraîne également une baisse des contractions utérines favorable à l'implantation embryonnaire.

Lors d'un cycle d'ovulation physiologique, les valeurs de référence du taux de progestérone dans le sang sont de 0,3 à 0,8 ng/ml pendant la phase folliculaire, 0,4 à 2,8 ng/ml lors du pic ovulatoire. Pendant la phase lutéale, le taux de progestérone augmente progressivement, un pic est habituellement observé en milieu de phase lutéale et un taux de progestérone supérieur à 10 ng/ml témoigne d'une bonne fonctionnalité du corps jaune (2,3).

Ensuite, en cas de grossesse, les niveaux de progestérone augmentent tout au long de la grossesse pouvant atteindre 40 ng/l à 5 SA et jusqu'à 85 à 225 ng/l à terme. Au cours d'une grossesse naturelle le relais de la sécrétion de progestérone par le syncytio-trophoblaste du placenta se fait à partir de la 10<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée (SA).

Le recours à l'AMP perturbe la physiologie de la progestérone. La mesure de son taux peut présenter une valeur pronostic sur les chances de grossesse de nos patientes.

Les taux de progestérone au cours d'un cycle de stimulation ovarienne multi-folliculaire ne suivent pas les mêmes variations observées qu'au cours d'un cycle naturel. En effet, lors d'un cycle stimulé en vue d'une FIV/ICSI, les protocoles de stimulation impliquent une désensibilisation hypophysaire par un agoniste ou antagoniste de la GnRH, associé à une administration de gonadotrophine pendant la phase folliculaire, suivi d'un déclenchement de l'ovulation. La désensibilisation hypophysaire étant responsable d'une diminution de la sécrétion endogène de gonadotrophine cela engendrera pendant la phase lutéale une synthèse insuffisante de progestérone par le corps jaune.

Lorsque le déclenchement de l'ovulation se fait par administration d'HCG, l'action prolongée de l'HCG va initialement soutenir les corps jaunes multiples avec des concentrations supra-physiologique de progestérone endogène en début de phase lutéale jusqu'à 4 jours après le déclenchement et ce n'est qu'à distance du déclenchement que les corps jaunes ne seront plus soutenus (4).

La baisse du taux de progestérone endogène survient donc en milieu de phase lutéal. C'est pourquoi la Cochrane de 2011 retient un traitement de soutien de la phase lutéale par administration de progestérone synthétique comme gold standard lors d'un transfert d'embryon frais après FIV/ICSI, pour prévenir la baisse des chances d'implantation et donc de naissance. Il semble exister une fenêtre

d'introduction du traitement de soutien par la progestérone entre le soir de la ponction et jusqu'à 3 jours après. Un début plus précoce ou tardif semble par contre délétère pour l'implantation (5).

Le dosage de la progestérone au cours d'un cycle de stimulation pour FIV/ICSI présente actuellement un intérêt pronostic lorsqu'il est effectué en fin de phase folliculaire car il permet d'objectiver un éventuel décalage de la fenêtre implantatoire. De nombreuses études ont ainsi décrit qu'une élévation prématurée du taux de progestérone sérique en fin de phase folliculaire ou le jour du déclenchement était corrélé à une diminution significative du taux d'implantation et du taux de grossesse évolutive par cycle. Ainsi certains auteurs préconisent une annulation du transfert d'embryon frais avec un freeze-all en cas de progestérone supérieure à 1,5 ng/ml le jour de l'administration de l'HCG (6,7).

Actuellement, il n'existe pas d'étude sur la valeur pronostique du taux de progestérone lorsqu'il est dosé en début de phase lutéal peu de temps après déclenchement de l'ovulation par HCG. L'absence de pic de progestérone endogène attendu pourrait cependant être responsable d'une absence de grossesse évolutive. Effectuer ce dosage le jour de la ponction d'ovocyte semble présenter des avantages pratiques, en évitant un déplacement supplémentaire à la patiente. De plus, en cas d'association, la ponction ayant lieu 2 jours avant le transfert cela laisse une flexibilité dans les décisions qui pourraient en découler (annulation du transfert et freeze-all ou modification du traitement de soutien en progestérone).

Notre hypothèse était de voir si la progestérone dosée le jour de la ponction d'ovocyte, soit 36 heures après le déclenchement de l'ovulation par HCG était corrélée au taux de grossesse évolutive et de déterminer, le cas échéant, la valeur seuil de progestérone à partir de laquelle une diminution significative du taux de grossesse évolutive était constatée.

Le traitement de soutien de la phase lutéal étant débuté le soir suivant la ponction d'ovocyte dans notre centre, le dosage de la progestérone sérique à ce moment est donc le reflet de la synthèse endogène.

En ce qui concerne les transferts d'embryons congelés, il existe trois types de protocoles de préparation de l'endomètre. Le transfert d'embryon peut se faire sur un cycle naturel, un cycle avec stimulation ovarienne légère par gonadotrophines puis déclenchement de l'ovulation par HCG ou sur un cycle artificiel (ou substitué). Il n'existe pas de supériorité d'un protocole par rapport aux autres (8). Pour des raisons organisationnelles, la plupart des transferts d'embryons congelés se font actuellement en cycle artificiel.

Le THS débute par l'administration initiale d'œstrogènes permettant la croissance de l'endomètre, l'expression des récepteurs à la progestérone avec un blocage du cycle naturel. Une fois que l'endomètre a atteint une épaisseur suffisante, la supplémentation en progestérone peut débuter pour permettre l'ouverture de la fenêtre d'implantation. Le premier jour d'administration de la progestérone correspond au jour théorique de l'ovulation (9). Bien que la question concernant la durée d'exposition optimale à la progestérone avant le transfert ne soit pas encore

tranchée, c'est actuellement le stade embryonnaire qui détermine cette durée, avec une réalisation du transfert 3 jours après l'introduction de la progestérone pour un embryon clivé précoce ou 5 jours pour un blastocyste (10). Après le transfert, la progestérone est poursuivie jusqu'à ce que le placenta prenne le relai soit 12 SA. Il existe une grande variété des modalités de réalisation du THS selon les centres, notamment en ce qui concerne la progestérone avec des durées d'expositions, posologies et voies d'administrations qui sont différentes.

La progestérone en cycle artificiel étant exclusivement d'origine exogène, la supplémentation en progestérone présente un intérêt crucial avec un double enjeu:

- Celui d'une implantation réussie permise par une bonne synchronisation de l'endomètre et de l'embryon,
- Celui du maintien de la grossesse en cas d'implantation permis par un soutien suffisant de la phase lutéal en progestérone.

Un certain nombre d'échec de TEC survient car l'endomètre n'est pas prêt ou n'est plus prêt à recevoir l'embryon ou encore en raison d'une supplémentation insuffisante en progestérone au cours de la phase lutéale.

La progestérone dosée en milieu du cycle artificiel, avant de débiter la substitution en progestérone, est utilisée comme un marqueur de l'ovulation. Cela permet de vérifier l'absence d'ovulation par échappement au blocage hypophysaire et ovarien induit par le traitement substitutif en œstrogènes. Cet échappement serait responsable d'une désynchronisation de la fenêtre d'implantation (la progestérone dosée à ce moment est ainsi d'origine endogène).

Le dosage de progestérone effectué après avoir débuté la substitution en progestérone semble être un marqueur prédictif de grossesse évolutive, avec potentiellement, l'amélioration des chances de grossesse. Des mesures correctives peuvent être mise en place lorsque le dosage est inférieur à un certain seuil et réalisé suffisamment à temps (la progestérone dosée à ce moment précis est d'origine exogène).

Plusieurs études montrent ainsi une diminution significative du taux de grossesse évolutive lorsque le taux de progestérone le jour du TEC est inférieur à un certain seuil (3,11–14). Dernièrement lors du congrès de la Société Européenne de reproduction humaine et d'embryologie (ESHRE) en juin 2019 à VIENNE, Labarta et al ont présenté les résultats d'un essai prospectif mené sur 1400 transferts en cycle artificiel retrouvant une diminution du taux de grossesse évolutive de 18 % pour un taux de progestérone inférieur à 8,8 ng/ml dosé le jour du transfert d'embryon (15).

Il est cependant difficile de définir une valeur seuil du taux de progestérone sérique le jour du TEC, applicable à un maximum de patientes, car les protocoles de préparation de l'endomètre (notamment la supplémentation en progestérone), les populations étudiées et les caractéristiques embryonnaires sont très variables et diffèrent donc d'une étude à l'autre.

Les objectifs principaux de cette étude étaient :

- d'analyser la valeur prédictive du taux de progestérone sérique endogène le jour de la ponction d'ovocyte sur l'implantation de la grossesse et son évolution à 12 SA après transfert d'embryon frais obtenu par FIV/ICSI.
- d'analyser la valeur prédictive du taux de progestérone sérique exogène dosée le jour du transfert embryonnaire à J3 et J5 après décongélation embryonnaire, sur l'évolution de la grossesse à 12 SA.

## **Matériels et méthodes :**

Nous avons réalisé une étude de cohorte observationnelle retrospective, non interventionnelle, menée sur les patientes ayant bénéficié d'un TEC en cycle artificiel et /ou un transfert d'embryon frais après une stimulation ovarienne et ponction d'ovocytes pour FIV/ICSI, au centre d'AMP du CHU de DIJON. La période d'étude s'étendait du 27 août 2019 au 13 mars 2020.

Nous avons constitué deux groupes de patientes :

- Les patientes ayant bénéficié d'un transfert d'embryon frais pour lesquelles le rapport entre le taux de progestérone sanguin dosé le jour de la ponction d'ovocyte et le taux de grossesse évolutive a été analysé.
- Les patientes ayant bénéficié d'un transfert d'embryon congelé pour lesquelles le rapport entre le taux de progestérone sanguin dosé le jour du transfert et le taux de grossesse évolutive a été analysé.

La population cible était composée de patientes âgées de 18 à 43 ans. Il s'agissait d'une infertilité d'origine masculine, féminine ou mixte. Les patientes candidates à un transfert d'embryon congelé ou frais étaient susceptibles de bénéficier d'un transfert d'un ou deux embryons au stade précoce (J2-J3) ou blastocyste (J5-J6). Si un transfert de 2 embryons était réalisé le stade embryonnaire était identique pour les 2 embryons. Pour les embryons congelés la méthode de congélation utilisée était la vitrification et la décongélation était également ultra-rapide.

Les critères d'exclusions étaient :

- L'absence de transfert d'embryon
- L'absence de bilan sanguin (Progestérone, LH, Œstradiol) le jour du transfert en cas de TEC ou de la PO en cas de transfert frais
- Le don d'ovocyte
- Un antécédent de fausse couche à répétition.
- Si l'épaisseur endométriale mesurée lors du dernier contrôle échographique avant le transfert était inférieure à 6 mm ou supérieure à 14 mm les patientes étaient également exclues.

Protocole de préparation de l'endomètre en cas de transfert d'embryon congelé sur cycle artificiel:

- Le THS administré était un traitement séquentiel œstro-progestatif. Les patientes débutaient les œstrogènes le deuxième jour de leur cycle, par voie transdermique, 3

patchs de VIVELLEDOT de 75 µg tous les 3 jours.

- Entre J10 et J14 de traitement, un dosage sanguin des taux de LH, œstradiol, progestérone ainsi qu'une mesure de l'épaisseur endométriale par échographie endovaginale (les prises de sang et l'échographie étant réalisées soit au CHU de DIJON soit dans des structures extérieures suivant l'éloignement géographique de la patiente).
- Le jour du transfert était déterminé à ce moment-là, en prenant en compte les résultats du bilan biologique et de l'échographie.
- Le traitement par progestérone était ensuite initié 3 à 5 jours avant le transfert selon le stade embryonnaire (stade J3 ou blastocyste). La patiente démarrait son traitement par progestérone 3 jours avant le transfert pour un embryon J3 et 5 jours avant en cas de blastocyste. La progestérone était administrée par voie vaginale à la posologie de 400 mg/ 12 heures. Puis en cas de grossesse, la progestérone et les patchs d'œstrogènes étaient poursuivis jusqu'à 12 SA.
- En cas de tentatives antérieures de TEC avec échec, si un échappement au THS avait été constaté lors du bilan fait entre J12 et J16 (c'est-à-dire si le taux de progestérone sérique était supérieur à 1,5 ng/l), un traitement freinateur par agoniste de la GnRH était réalisé afin de prévenir une récurrence et à nouveau une annulation du transfert. Ce traitement freinateur consistait en une injection de DECAPEPTYL 3 mg faite à J1, les œstrogènes étaient ensuite débutés à partir de J20, par 3 patchs de VIVELLEDOT tous les 3 jours. Le jour du transfert et celui de l'introduction de la progestérone étaient déterminés selon les mêmes modalités habituelles mentionnées ci-dessus, selon le bilan sanguin et l'échographie faite entre J10 et J14.

Le jour du TEC, un dosage d'œstradiol, LH et progestérone était effectué au CHU de DIJON tôt le matin avant le transfert. Le dosage était pratiqué sur l'automate Vistat (Siemens) avec le réactif dédié. Le transfert avait ensuite lieu quel que soit le résultat du dosage.

#### Protocole de stimulation ovarienne multi-folliculaire pour FIV/ICSI , suivi d'un transfert d'embryon frais:

- En pratique, plusieurs protocoles de stimulation ovarienne étaient disponibles et choisis au cas par cas selon les caractéristiques cliniques de chaque patiente.
- En cas de protocole long ou ultra-long, la stimulation ovarienne par gonadotrophines était précédée d'une désensibilisation hypophysaire par administration d'agoniste de la GnRH (injection de DECAPEPTYL 0,1 mg ou 3 mg).
- Lorsqu'il s'agissait d'un protocole court, la stimulation était précédée d'une «freination-programmation» de l'hypophyse et des ovaires le plus souvent par des œstrogènes naturelles (PROVAMES) et associée à un traitement par

DUPHASTON en cas de syndrome des ovaires poly-kystiques avec oligo-spanioménorrhée ou plus rarement par une pilule œstro-progestative. La stimulation des ovaires par gonadotrophines était ensuite associée soit à un agoniste de la GnRH (DECAPEPTYL 0,1 mg /j) du 1er au dernier jour de stimulation par gonadotrophines soit à un antagoniste de la GnRH (Cétrotide 0,25 mg ou Orgalutran 0,25 mg) introduit vers le 6 e jour de la stimulation en fonction du taux d'œstradiol et du diamètre folliculaire.

- La **stimulation ovarienne** était faite avec une folliculostimuline (FSH) recombinante (Gonal F ou Puregon ou Bemfola) ou une gonadotrophine post ménopausique humaine (Menopur ou Pergoveris).

- Le jour de la PO était déterminé en fonction de l'évolution du développement des follicules surveillés par deux à trois contrôles lors de la stimulation, comprenant une prise de sang (dosages d'œstradiol, de progestérone et de LH) ainsi qu'une échographie des ovaires et de l'épaisseur de l'endomètre. Le dernier contrôle biologique et échographique avait lieu le jour même ou un à deux jours avant le déclenchement au plus tard (les prises de sang étant réalisées soit au CHU de DIJON soit dans des structures extérieures).

- Le **déclenchement de l'ovulation** était réalisé par l'injection de 5000 UI d'HCG par un infirmier diplômé d'état à domicile. L'injection était effectuée à un horaire précis (à ¼ d'heure près) le soir entre 20 heures et minuit, soit environ 36 heures avant la ponction des ovaires qui devait avoir lieu le surlendemain.

- Le traitement hormonal de soutien de la phase lutéale par progestérone était débuté le soir de la ponction, à la posologie de 200 mg/ 12 heures par voie vaginale. Si le test de grossesse était positif, la progestérone était poursuivie à la même posologie jusqu'à la 1<sup>er</sup> échographie à 6SA. Si l'échographie était normale, la progestérone était alors poursuivie à 200 mg / 24 heures jusqu'à 8 SA.

Le jour de la ponction d'ovocyte, un dosage d'œstradiol, LH et progestérone était effectué au CHU de DIJON, tôt le matin avant la ponction, soit 36 heures après le déclenchement. Le dosage était pratiqué sur l'automate Vistat (Siemens) avec le réactif dédié. Le maintien du transfert n'était pas conditionné par les résultats du dosage

#### Modalité du transfert d'embryon et test de grossesse:

- Le transfert du (des) embryon(s) *in utero* avait lieu entre J2 et J6 post ponction pour les transferts d'embryons frais et entre J18 et J23 du cycle artificiel pour les transferts d'embryons congelés.

- Le transfert était réalisé sous contrôle échographique à l'aide d'un cathéter souple ou rigide (en cas de difficulté à réaliser le transfert avec un cathéter souple) par un

médecin spécialisé en AMP.

- La visualisation du passage du col de l'utérus et du dépôt du (des) embryon(s) à quelques millimètres du fond de la cavité utérine nécessitait que la **vessie soit pleine** au moment du transfert embryonnaire.
- Un comprimé de 200 mg de progestérone était déposé au fond du vagin au moment du transfert.
- Un test de grossesse était réalisé par un dosage de l'hormone de grossesse (HCG) **14 jours** après le transfert (pour les transferts d'embryons frais et congelés). En cas de positivité, le dosage d'HCG était renouvelé trois fois, toutes les 48 à 72 heures, suivi d'une première échographie 2 à 3 semaines après le transfert en cas de bonne cinétique du taux d'HCG. Si la cinétique n'était pas satisfaisante la patiente était vue avant ce délai en échographie.

#### Données analysées :

Les données des patientes étaient extraites du dossier informatique sur le logiciel JFIV et colligées dans un tableur Excel.

Les données suivantes ont été analysées :

#### **- Les caractéristiques générales des patientes:**

- Age au moment du transfert
- Age lors de la congélation en cas de TEC
- L'indice de masse corporel (IMC)
- Tabagisme actif

#### **- La ou les étiologie (s) d'infertilité, classée(s) en:**

- Féminine : Adénomyose, anomalie de la perméabilité tubaire, endométriose, diminution de la réserve ovarienne (DRO) définie par une AMH<1,2 et/ou CFA <7 selon les critères de Bologne, SOPK, une malformation utérine (cloison, utérus bicorne)
- Masculine
- Idiopathique.

Une même patiente pouvait présenter plusieurs causes possibles

#### **- Les éléments du monitoring de la stimulation :**

- Dosage de la progestérone, LH, œstradiol réalisé entre J10-14 du cycle artificiel pour les TEC ou lors du dernier contrôle avant la ponction d'ovocyte pour les transferts d'embryon frais, qui pouvait avoir lieu soit le jour du déclenchement ou 1 à 2 jours avant le déclenchement.
- L'épaisseur de l'endomètre mesurée entre J10-14 du cycle artificiel pour les TEC ou lors du dernier contrôle avant le déclenchement de l'ovulation pour les

transferts d'embryon frais

- Dosage de la progestérone, LH, œstradiol réalisé le jour du transfert pour les TEC et le jour de la ponction pour les transferts d'embryons frais

**- Le type de protocole :**

- Pour les TEC si une injection de DECAPEPTYL 3 mg était faite à J1 celle-ci était prise en compte dans l'analyse.
- Pour les transferts d'embryons frais, le type de protocole de stimulation ovarienne était analysé ainsi que la prise de DUPHASTON préalable au début de la stimulation.

**- Les caractéristiques embryonnaires :**

- Le nombre d'embryons transférés (un à deux)
- Le stade embryonnaire : stade précoce (J2 ou J3 pour les embryons frais et J3 seulement pour les embryons congelés) ou blastocyste (J5 ou J6 pour les embryons frais et congelé)
- La qualité embryonnaire.

L'évaluation de la qualité embryonnaire était réalisée principalement par l'analyse de la morphologie embryonnaire.

Au stade précoce, l'évaluation reposait sur l'analyse du nombre de cellules, la symétrie et la vitesse des divisions cellulaires ainsi que le pourcentage de fragmentation. Les embryons étaient considérés de bonne qualité si le nombre de blastomères était de 4 pour les embryons transférés au stade J2, de 7 à 10 pour les embryons transférés au stade J3, avec des blastomères de taille similaire et un pourcentage de fragmentation inférieur ou égale à 10%.

La qualité des embryons au stade blastocyste était évaluée à l'aide des critères de la classification de GARDNER, l'évaluation reposait sur :

- La taille du blastocèle (B1 : volume du blastocèle < 50% du volume total, B2 : > 50%, B3 : blastocyste en voie d'expansion, B4 blastocyste expansé, B5 en voie d'éclosion, B6 éclos)
- L'évaluation du bouton embryonnaire (A : compact et composé de nombreuses cellules, B : moins compacte et moins de cellules, C : peu ou pas visible, peu de cellules)
- La structure du trophoctoderme (A : beaucoup de cellules formant un épithélium festonnée, B : quelques cellules formant un épithélium irrégulier, C : peu de cellules formant un épithélium lisse)

Les blastocystes classés B3, B4 ou B5 et AA, AB, BA et BB étaient considérés de bonne qualité.

Si deux embryons étaient transférés, il suffisait d'un seul embryon de bonne qualité pour être classé dans le groupe embryon de bonne qualité.

### **-Critères évènementiels :**

- Grossesse débutante
- Grossesse clinique
- Grossesse évolutive
- Fausse couche avant 12 SA

### **Définition par l'Agence de Biomédecine :**

- Absence de grossesse si HCG < 100 UI /l
- Grossesse débutante si HCG > 100 UI /l
- Grossesse clinique définie par la présence en échographie d'un sac gestationnel intra-utérin avec un embryon ayant une activité cardiaque ou bien dans le cas d'une grossesse extra-utérine
- Grossesse évolutive si présence d'un embryon évolutif à plus de 12 SA correctement implanté dans l'utérus.

### **Analyses statistiques :**

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de SAS 8.2. La description des variables quantitatives est faite à l'aide de moyenne et écart type. Les variables qualitatives, la description est faite à l'aide des fréquences absolues et relatives.

La comparaison des variables catégorielles utilise le test du Chi-2. La comparaison des variables quantitatives utilise le test de Student. Les résultats ont été considérés comme significatifs lorsque la valeur de « p » était inférieure à 0,05.

Afin d'estimer la valeur seuil de progestérone à partir de laquelle une différence statistique significative se dégage nous avons utilisé la courbe ROC.

Un modèle logistique multivarié a permis d'identifier les facteurs significativement associés à la survenue d'une grossesse évolutive.

Les patientes ont été réparties en quatre quartiles selon leur taux de progestérone dosé, soit le jour du transfert pour les patientes ayant eu un TEC soit le jour de la ponction d'ovocyte pour celles ayant eu un transfert d'embryon frais. Les 25e, 50e et 75e centiles (Q1, Q2, Q3 et Q4) ont ainsi été déterminés (Q1 = 0 à 25%, Q2 = 25 à 50%, Q3 = 50–75% et Q4 = 75–100%). Puis, nous avons fait une analyse en sous-groupe avec comparaison du taux de grossesse évolutive entre les différents sous-groupes en prenant en compte des facteurs significativement associés à la survenue d'une grossesse évolutive.

## Résultats :

- **TEC en cycle artificiel :**

Sur les 309 TEC en cycle artificiel réalisés sur la période de l'étude, 280 TEC ont été inclus.

Nous avons exclu 2 patientes pour un don d'ovocyte, 1 accueil d'embryon congelé, 2 pour une absence de dosage de la progestérone le jour du TEC, 11 pour une épaisseur de l'endomètre inférieure à 6 mm et 5 pour une épaisseur supérieure à 14 mm et enfin 8 pour un antécédent de FCS à répétition (Figure 1).

L'âge moyen des patientes au moment du transfert était de  $33,1 \pm 4,38$  ans, l'âge moyen à la congélation  $31,86 \pm 4,54$  ans, l'IMC moyen  $24,8 \pm 10,3$  kg/m<sup>2</sup>.

Sur l'ensemble de la cohorte, les taux de grossesse débutante, de grossesse clinique, de grossesse évolutive à 12 SA et de fausse couche avant 12SA étaient respectivement de 50 % (140/280), 41 % (115/280), 37,9 % (106/280) et 24,3 % (34/140).

Le taux de progestérone chez les patientes dosé le jour du transfert présentait une distribution gaussienne sur l'ensemble de la cohorte, le taux moyen était de  $12,48 \pm 4,46$  ng/ml. (Figure 2).

Les données ont ensuite été analysées selon la présence (n = 106) ou l'absence de grossesse évolutive (n = 174) (Tableau 1).

Les facteurs significativement associés aux taux de grossesses évolutives étaient l'âge au transfert (p = 0,0343), l'âge à la congélation (p = 0,0447), l'adénomyose (p = 0,0296) et le taux de LH initial (p = 0,0328).

Le taux de progestérone dosé le jour du TEC n'était pas significativement corrélé au taux de grossesse évolutive (p = 0,1517).

La courbe ROC en analyse bi-variée des taux de progestérone comme facteur prédictif du taux de grossesse évolutive retrouvait une valeur seuil de progestérone le jour du TEC à 12,3 ng/ml, avec une aire sous la courbe (AUC) de 0,5523 et 95% CI = 0,4835-0,6212 (Figure 5).

Les patientes ont ensuite été réparties dans des quartiles, suivant leur valeur de progestérone dosée le jour du TEC. Les valeurs de progestérone pour chaque quartile étaient : Q1 : < 9,55 ng/ml (n=70), Q2 : 9,55-12,3 ng/ml (n=71), Q3 : 12,3-15,35 ng/ml (n=72), Q4 : > 15,35 ng/ml (n=67).

Il n'y avait pas de différence significative entre les 4 groupes du taux de grossesse évolutive (p= 0,4895), qui était respectivement de 31,43 %, 40,85 %, 36,11 % et 43,28 % du premier au quatrième quartile.

Il n'y avait également pas de différence significative entre les groupes du taux de grossesse débutante, de grossesse clinique ou de fausse couche (Figure 3).

En analyse multi-variées, lorsque tous les facteurs significativement associés au taux de grossesse évolutive étaient pris en compte, le taux de progestérone dosé le jour du transfert n'était pas significativement corrélé au taux de grossesse évolutive ( $p = 0,1606$ ) (Figure 4).

Puis nous avons voulu analyser la corrélation entre la progestérone sérique avec le jour du TEC et le taux de grossesse évolutive uniquement chez les patientes avec transfert d'embryon J3, celle-ci n'était pas significative ( $p = 0,2320$ ).

Nous avons également analysé la répartition des valeurs de progestérone le jour du TEC chez les patientes ayant un transfert d'embryon J3 et chez celles ayant un transfert de blastocyste.

On remarque une distribution gaussienne des valeurs dans la population de patientes avec un transfert d'embryon J3 avec un taux moyen de  $12,66 \pm 4,36$  ng/ml (Figure 5). On ne retrouve pas cette répartition normale ou gaussienne chez les patientes ayant eu un transfert de blastocyste, avec une moyenne de  $11,77 \pm 4,79$  ng/ml (Figure 6).

- **Transfert d'embryon frais après stimulation ovarienne multi-folliculaire pour FIV/ICSI :**

Sur les 319 transferts d'embryons frais obtenus par FIV/ICSI sur la période de l'étude, 297 ont été inclus.

Nous avons exclu 7 patientes pour annulation du transfert, 1 pour une absence de dosage de la progestérone le jour de la ponction, 8 pour une épaisseur de l'endomètre supérieure à 14 mm et enfin 6 pour un antécédent de FCS à répétition (Figure 7).

L'âge moyen des patientes au moment du transfert était de  $32,9 \pm 4,89$  ans, l'IMC moyen  $24,07 \pm 4,23$  kg/m<sup>2</sup>.

Sur l'ensemble de la cohorte, les taux de grossesse débutante, de grossesse clinique, de grossesse évolutive à 12 SA et de fausse couche avant 12SA étaient respectivement de 52,5 % (156/297), 45,4 % (135/297), 43 % (128/297) et 16 % (25/156).

Le taux de progestérone chez les patientes dosé le jour de la ponction d'ovocyte présentait une répartition normale sur l'ensemble de la cohorte, le taux moyen était de  $11,93 \pm 6,18$  ng/ml. (Figure 8).

Les données ont ensuite été analysées selon la présence ( $n = 128$ ) ou l'absence de grossesse évolutive ( $n = 169$ ) (Tableau 2).

Les facteurs significativement associés à la survenue d'une grossesse évolutive étaient l'âge au transfert ( $p = 0,0006$ ) et la DRO ( $p = 0,0431$ ).

Le taux de progestérone dosé le jour de la ponction d'ovocyte n'était pas significativement corrélé au taux de grossesse évolutive ( $p = 0,2696$ ).

La courbe ROC en analyse bi-variée des taux de progestérone dosés le jour de la ponction d'ovocyte comme facteur prédictif du taux de grossesse évolutive retrouvait une valeur seuil à 10,7 ng/ml, avec une aire sous la courbe (AUC) de 0,5297 et 95% CI = 0,4634-0,5961 (Figure 9).

Les patientes ont ensuite été réparties dans des quartiles, suivant leur valeur de progestérone dosée le jour de la ponction d'ovocyte. Les valeurs de progestérone pour chaque quartile étaient Q1 : < 7,24 ng/ml (n=75), Q2 : 7,24-10,2 ng/ml (n=74), Q3 : 10,2-14,6 ng/ml (n=73), Q4 : > 14,6 ng/ml (n=73).

Il n'a pas été possible de trouver une fenêtre optimale du taux de progestérone sur le taux de grossesse évolutive.

Il n'y avait pas de différence significative entre les 4 groupes du taux de grossesse évolutive ( $p = 0,3740$ ), qui était respectivement de 48 %, 37,84%, 49,33 % et 46,58 % du premier au quatrième quartile.

Il n'y avait également pas de différence significative entre les groupes du taux de grossesse débutante, de grossesse clinique ou de fausse couche (Figure 10).

En analyse multi-variées, lorsque tous les facteurs significativement associés au taux de grossesses évolutive étaient pris en compte, le taux de progestérone dosé le jour de la ponction d'ovocyte n'était pas significativement corrélé au taux de grossesse évolutive ( $p = 0,2715$ ) (Figure 11).

Nous avons également cherché une corrélation entre la progestérone sérique dosée le jour de la ponction et le taux de grossesse évolutive uniquement chez les patientes avec un transfert d'embryon J3: celle-ci n'était pas significative ( $p = 0,2559$ ).

Parmi les patientes ayant eu un dosage au CHU de la progestérone le jour du déclenchement par l'HCG, nous n'avons pas observé de corrélation entre le taux de progestérone le jour du déclenchement et l'évolution de la grossesse. Les taux de grossesse évolutive étaient respectivement de 42,6% et 37,9% pour les patientes ayant une progestérone inférieur à 1,5 ng/ml au déclenchement et celles ayant une progestérone supérieur à 1,5 ng/ml ( $p = 0,3280$ ).

## Discussion

Parmi les patientes ayant bénéficié d'un TEC en cycle artificiel avec préparation de l'endomètre par progestérone administrée par voie vaginale, on trouve une tendance non significative d'un effet de la progestérone sérique dosée le jour du transfert sur le taux de grossesses évolutives à 12 SA. Respectivement les taux de grossesses évolutives étaient de 31,5 et 40 % pour les patientes ayant eu une progestérone le jour du TEC inférieure à 9,55 ng /ml par rapport à celles ayant eu un taux supérieur à ce seuil, soit une différence de 8,5 % ( $p = 0,4895$ ).

De nombreuses études utilisant la progestérone vaginale ont décrit le rôle délétère d'une progestérone dosée le jour du TEC inférieure à un seuil compris entre 9 et 15 ng/ml sur le taux de grossesse évolutive à 12 SA. La méta-analyse réalisée par I. Cédric-Durnerin sur l'état des lieux des pratiques des TEC en cycle artificiel montre que les résultats de ces études dépendaient du protocole de préparation, du type d'embryon transféré et de la population étudiée (16).

En effet, nos patientes recevaient 800 mg / jour de progestérone administrée par voie vaginale, ce qui est supérieure à la dose retrouvée dans la plupart des autres études laquelle était le plus souvent 600 mg/ jour (14).

De plus, notre population étudiée était un peu moins sélectionnée puisque les patientes pouvaient avoir le transfert d'un ou deux embryons au stade J3 ou blastocyste, alors que beaucoup d'études ayant mis en évidence un résultat significatif étaient menées sur des populations sélectionnées avec transfert d'un seul embryon au stade blastocyste de top qualité le plus souvent (17,18).

Dans la littérature, certaines études ont suggéré qu'une préparation de l'endomètre avec 3 jours de progestérone avant le transfert d'un embryon congelé au stade J3 serait insuffisante pour permettre l'ouverture de la fenêtre d'implantation et une bonne réceptivité de l'endomètre. Notre étude ne semble pas vérifier cette hypothèse. En effet, les modalités du traitement par progestérone entre les patientes, différaient seulement en fonction du stade embryonnaire avec une durée d'exposition en progestérone vaginale avant le transfert de 3 jours pour les embryons J3 et 5 jours pour les blastocystes. Or le stade embryonnaire n'a pas été significativement associé au taux de grossesse évolutive : 38,7% pour les TEC au stade J3 et 43,7% les TEC au stade blastocyste. Ainsi, 3 jours d'exposition à la progestérone préalable au transfert semblent suffisants pour permettre l'implantation d'un embryon au stade J3 dans notre population.

Bien que nous ayons inclus 280 TEC, notre étude n'a probablement pas la puissance statistique suffisante pour conclure à une corrélation entre la progestérone dosée le jour du TEC sur l'évolution de la grossesse car la population étudiée était peu sélectionnée. En effet, Labarta et al (15) ont pu mettre en évidence une diminution significative de 18 % du taux de grossesse évolutive lorsque la progestérone le jour du transfert était inférieure à 8,8 ng /ml, sur *une population non sélectionnée et avec une préparation endométriale similaire à la nôtre soit 800 mg*

*/jour de progestérone par voie vaginale. Mais l'analyse porté sur 1400 transferts en cycle artificiel soit un effectif bien supérieur à celui de notre étude.*

Parmi les patientes ayant eu un transfert d'embryon congelé au stade J3 qui n'aurait potentiellement pas été capables de se développer in vitro jusqu'au stade J5, la progestérone sérique dosée le jour du transfert n'était pas un facteur significatif prédictif de grossesse évolutive ( $p = 0,2559$ ).

Par ailleurs, concernant la répartition des valeurs de progestérone le jour du TEC : on constate des différences dans la distribution des valeurs entre le dosage réalisé à J3 et celui à J5. On observe des taux moyens de progestérone de 12,68 ng/ml pour un TEC à J3 et 11,77 ng/ml pour un TEC à J5. La distribution des valeurs de progestérone à 3 jours d'administration était gaussienne. Après 5 jours, la distribution était moins homogène, avec une courbe de gaussienne plus aplatie et un mode décalé par rapport au sommet de la courbe. Cette différence peut être liée à un manque de puissance ou bien à un effet de la progestérone vaginale avec le temps.

Dans notre étude la population des patientes ayant eu un TEC était représentative de la population infertile générale. L'âge moyen était de 33,1 ans (19). L'IMC moyen était de 24,8 kg/ m<sup>2</sup>. La répartition des causes d'infertilités étaient homogènes et similaires à la population générale (20). Le taux de grossesse évolutive après TEC était de 37,9 %. En France le taux de naissance en 2015 après congélation embryonnaire était de 21,7 % (19).

Comme attendu l'âge qui est le principal facteur de succès en PMA, était significativement associé au taux de grossesse évolutive ( $p=0,0343$ ). L'adénomyose était également associée à la survenue d'une grossesse évolutive, les données actuelles dans la littérature à ce sujet sont cependant controversées. Les résultats de la méta-analyse de Vercellini et al montre que l'adénomyose serait responsable d'une diminution de 30 % des chances de grossesse en AMP(21). Tandis que Benaglia et al dans son étude prospective a montré que l'adénomyose n'affectait pas les taux de grossesse en FIV (22). Ces résultats sont cependant dépendants du retentissement clinique de l'adénomyose et des critères d'évaluation échographique. Le taux de LH à J10-14 était également associé, mais ce résultat n'est pas interprétable en raison de la sécrétion pulsatile de LH.

Le nombre d'embryon(s) transféré(s) en analyse multi-variées était significativement associé à l'évolution de la grossesse, avec plus de grossesse évolutive après transfert de 2 embryons. On constate cependant que notre centre suit la politique actuelle du transfert unique avec une majorité de eSET.

Parmi les patientes ayant eu un transfert d'embryon frais après une stimulation ovarienne pour FIV/ICSI, nous n'observons pas d'effet de la progestérone le jour de la ponction (soit 36 heures après le déclenchement) sur le taux de grossesses évolutives. La comparaison des patientes, rangées en quartiles selon leurs taux de progestérone, n'a retrouvé aucune fenêtre optimale du taux de

progestérone le jour de la ponction sur le taux de grossesses évolutives, qui était équivalent dans chacun quartile.

Cette absence d'effet sur l'évolution de la grossesse pouvait éventuellement être masquée par le contexte modifié par la supplémentation en progestérone débutée le soir suivant la ponction.

Nous avons observé une grande hétérogénéité dans la distribution des valeurs de progestérone sérique dosée le jour de la ponction d'ovocyte. Or, la progestérone dosée à ce moment précis est exclusivement d'origine endogène. Ainsi, de multiples facteurs individuels sont probablement à l'origine de cette hétérogénéité.

Par ailleurs, plusieurs études ont montré que le taux de grossesses évolutives diminué en cas d'élévation prématurée de la progestérone le jour du déclenchement, avec un cut-off à 1,5 ng /ml (23–25). Parmi les patientes qui ont bénéficié d'un dosage de la progestérone sérique le jour du déclenchement au CHU de DIJON, nous n'avons pas observé cette corrélation. Un manque de puissance peut expliquer ce résultat puisque 90 patientes seulement ont eu un dosage le jour du déclenchement au CHU.

Notre population de patientes ayant un transfert d'embryon était également représentative de la population infertile générale. Le taux moyen de grossesse évolutive était de 43 %, en France le taux moyen de réussite par transfert en FIV/ICSI est de 30 à 35 % (26).

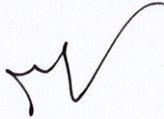
L'âge au transfert était également un facteur de succès d'une grossesse évolutive après transfert d'embryon frais après FIV/ICSI. La DRO était également corrélée à la survenue d'une grossesse évolutive mais son interprétation reste difficile car elle doit être analysée en fonction des tranches d'âge et non en fonction de l'âge moyen.

## Conclusion

Dans notre centre, bien que les grossesses évolutives soient plus fréquentes au-delà d'un certain seuil de progestérone dosée le jour du TEC, cette tendance reste néanmoins non significative. Actuellement, Il n'apparaît pas judicieux de reporter le transfert ou modifier le THS puisque car nos résultats semblent tout de même garantis. Cependant il est souhaitable de poursuivre l'étude sur un effectif de patientes plus important pour confirmer ou non cette corrélation.

Concernant les transferts d'embryons frais, dans un contexte modifié par le soutien de la phase lutéale en progestérone, le dosage de la progestérone le jour de la ponction d'ovocyte ne semble pas pertinent pour prédire l'évolution de la grossesse à 12 SA dans notre population.

Le Président du jury,



Pr. 

Vu et permis d'imprimer  
Dijon, le 19 Octobre 2021  
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

## Bibliographie

1. Acosta AA, Elberger L, Borghi M, Calamera JC, Chemes H, Doncel GF, et al. Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women. *Fertil Steril.* avr 2000;73(4):788-98.
2. Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr Rev.* déc 2014;35(6):851-905.
3. Abdulla U, Diver MJ, Hipkin LJ, Davis JC. Plasma progesterone levels as an index of ovulation. *Br J Obstet Gynaecol.* juin 1983;90(6):543-8.
4. Fauser BCJM, Devroey P. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences. *Trends Endocrinol Metab TEM.* juill 2003;14(5):236-42.
5. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JAM, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 juill 2015;(7):CD009154.
6. Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Jenkins J, et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum Reprod Oxf Engl.* août 2010;25(8):2092-100.
7. Polotsky AJ, Daif JL, Jindal S, Lieman HJ, Santoro N, Pal L. Serum progesterone on the day of human chorionic gonadotropin administration predicts clinical pregnancy of sibling frozen embryos. *Fertil Steril.* déc 2009;92(6):1880-5.
8. Poletto KQ, Lobo M de P, Giovanucci M, Approbato MS, Castro EC de. Pregnancy rates from natural and artificial cycles of women submitted to frozen embryo transfers: a metanalysis. *JBRA Assist Reprod.* 22 2019;23(3):268-72.
9. Burks H, Paulson R. Cryopreserved embryo transfer: endometrial preparation and timing. *Semin Reprod Med.* mars 2015;33(2):145-52.
10. Ghobara T, Gelbaya TA, Ayeleke RO. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev.* 05 2017;7:CD003414.
11. A-Modern-Approach-to-Progesterone....pdf [Internet]. [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: <https://emj.emg-health.com/wp-content/uploads/sites/2/2019/08/A-Modern-Approach-to-Progesterone....pdf>
12. Labarta E, Mariani G, Holtmann N, Celada P, Remohí J, Bosch E. Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: a prospective study. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1 déc 2017;32(12):2437-42.
13. Boynukalin FK, Gultomruk M, Turgut E, Demir B, Findikli N, Serdarogullari M, et al. Measuring the serum progesterone level on the day of transfer can be an additional

tool to maximize ongoing pregnancies in single euploid frozen blastocyst transfers. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 29 nov 2019;17(1):102.

14. Cédric-Durnerin I, Isnard T, Mahdjoub S, Sonigo C, Seroka A, Comtet M, et al. Serum progesterone concentration and live birth rate in frozen-thawed embryo transfers with hormonally prepared endometrium. *Reprod Biomed Online*. mars 2019;38(3):472-80.
15. Une faible concentration de progestérone dans le sang peut diminuer de 18 % les probabilités d'obtenir une grossesse [Internet]. IVI France. 2019 [cité 11 juin 2020]. Disponible sur: <https://ivi-fertilite.fr/blog/faible-concentration-progesterone-dans-sang-peut-diminuer-18-les-probabilites-dobtenir-grossesse/>
16. Commissaire M, Cédric-Durnerin I, Peigné M. Progestérone et transfert d'embryon congelé préparé par traitement hormonal substitutif : état des lieux des pratiques. *Wwwem-Premiumcomdatarevues24687189unassignS2468718919303812* [Internet]. 19 déc 2019 [cité 14 juin 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.proxy-scd.u-bourgogne.fr/article/1340185/resultatrecherche/3>
17. Yovich JL, Conceicao JL, Stanger JD, Hinchliffe PM, Keane KN. Mid-luteal serum progesterone concentrations govern implantation rates for cryopreserved embryo transfers conducted under hormone replacement. *Reprod Biomed Online*. août 2015;31(2):180-91.
18. Kofinas JD, Blakemore J, McCulloh DH, Grifo J. Serum progesterone levels greater than 20 ng/dl on day of embryo transfer are associated with lower live birth and higher pregnancy loss rates. *J Assist Reprod Genet*. sept 2015;32(9):1395-9.
19. Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique [Internet]. [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>
20. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod Oxf Engl*. juill 1991;6(6):811-6.
21. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Oxf Engl*. mai 2014;29(5):964-77.
22. Benaglia L, Cardellicchio L, Leonardi M, Faulisi S, Vercellini P, Paffoni A, et al. Asymptomatic adenomyosis and embryo implantation in IVF cycles. *Reprod Biomed Online*. nov 2014;29(5):606-11.
23. Oktem O, Yakin K, Oguz SY, Isiklar A, Balaban B, Urman B. High responders are not exempt from detrimental effects of prematurely rising progesterone levels in fresh embryo transfer cycles. *Reprod Biomed Online*. févr 2019;38(2):206-15.
24. Santos-Ribeiro S, Polyzos NP, Haentjens P, Smits J, Camus M, Tournaye H, et al. Live birth rates after IVF are reduced by both low and high progesterone levels on the day of

human chorionic gonadotrophin administration. Hum Reprod Oxf Engl. août 2014;29(8):1698-705.

25. Kim YJ, Shin JH, Hur JY, Kim H, Ku S-Y, Suh CS. Predictive value of serum progesterone level on  $\beta$ -hCG check day in women with previous repeated miscarriages after in vitro fertilization. PloS One. 2017;12(7):e0181229.
26. Le taux de réussite des FIV • Fiv.fr [Internet]. [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.fiv.fr/le-taux-de-reussite-des-fiv/#:~:text=Le%20taux%20de%20grossesse%20et,cumul%C3%A9%20de%20cycle%20en%20cycle>.

## Tableaux et graphiques

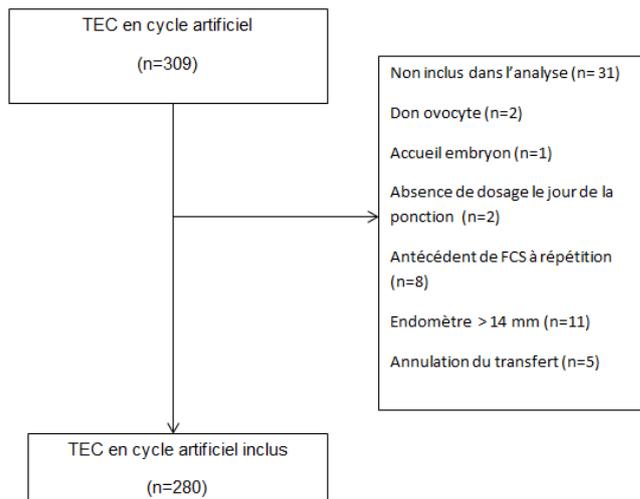


Figure 1. TEC en cycle artificiel, population étudiée

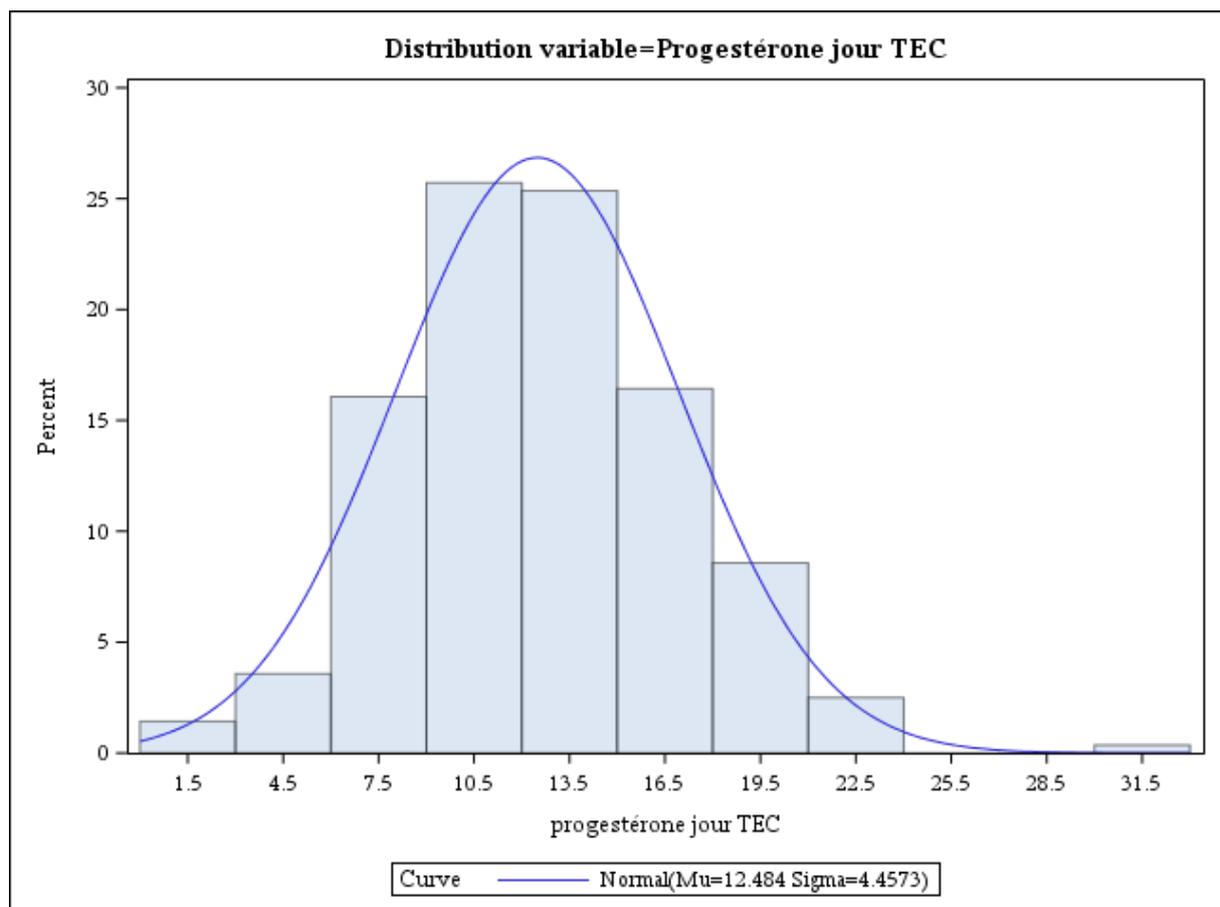


Figure 2. Distribution des valeurs de la progesterone le jour du TEC

	Grossesse évolutive (n=106)	Pas de grossesse évolutive (n=174)	p-value
<b>Age au transfert (ans)</b>	32,39 ± 3,98	33,53 ± 4,57	0,0343
<b>Age à la congélation (ans)</b>	31,16 ± 4,01	32,29 ± 4,79	0,0447
<b>IMC (kg /m<sup>2</sup>)</b>	23,93 ± 4,04	25,28 ± 13,23	NS
<b>Tabagisme actif (%)</b>	6,60 %	8,62 %	NS
<b>Cause(s)</b>			
tubaire/masculine/ MU/ idiopathique	18,9%/ 57,5%/0,9%/9,4%	20,7% /60%/ 0,5%/11,5%	NS
SOPK /DRO	27,3%/ 7,5%	27% / 12%	NS
<b>Adénomyose (%)</b>	5,7%	14,4 %	0,0296
<b>Endométriose (%)</b>	7,5 %	13,2 %	NS
<b>DECAPEPTYL 3mg (%)</b>	5,7 %	5,74 %	NS
<b>Œstradiol J10-14 (ng/L)</b>	181,33 ± 105,25	193,36 ± 129,18	NS
<b>Progestérone J10-14 (ng/ml)</b>	0,69 ± 0,32	0,7 ± 0,45	NS
<b>LH J10-14 (UI/L)</b>	7,88 ± 5,39	9,7 ± 7,48	0,0328
<b>Epaisseur endomètre J10-14</b>	9,13 ± 1,73	9,02 ± 1,85	NS
<b>Œstradiol jour du TEC (pg/ml)</b>	215,76 ± 124, 32	241,03 ± 184,87	NS
<b>Progestérone jour du TEC (ng/ml)</b>	12,97 ± 3,98	12,18 ± 4,71	0,1517
<b>LH jour du TEC (UI/L)</b>	3,5 ± 3,99	3,38 ± 3,73	NS
<b>Nombre embryons transférés</b>			NS
1 (%)	72,6 % (77/106)	79,9 % (139/174)	
2 (%)	27,4 % (35 /106)	20,1 % (35/174)	
<b>Stade embryon(s) transféré(s)</b>			NS
Clivage précoce (J2-J3) (%) /	72,6 % (77/106)	70,1 % (122/174)	
Blastocyste (J5-J6) (%)	27,4 % (29 /106)	29,9 % (52 /174)	
<b>Qualité embryonnaire + (%)</b>	70,75 %	66,7 %	NS

**Tableau 1.** Facteurs associés au taux de grossesse évolutive après TEC

Quartiles	[0-Q25]	]Q25-Q50]	]Q50-Q75]	>Q75	P <sup>1</sup>
Progesterone jour TEC (ng/ml)	<b>Q1 (&lt;9,55)</b> (n=70)	<b>Q2 (9,55-12,3)</b> (n=71)	<b>Q3 (12,3-15,35)</b> (n=72)	<b>Q4 (&gt;15,35)</b> (n=67)	
Progesterone jour du TEC <sup>2</sup>	7,07±2,19	10,96±0,81	13,82±0,92	18,31±2,71	<0.0001
Grossesse évolutive <sup>3</sup>	31,43% (22/70)	40,85% (29/71)	36,11% (26/72)	43,28% (29/67)	0,4895
Grossesse clinique <sup>3</sup>	34,29% (24/70)	43,66% (31/71)	41,66% (30/72)	44,78% (30/67)	0,5908
Grossesse débutante <sup>3</sup>	47,14% (33/70)	56,34% (40/71)	47,22% (34/72)	49,25 (33/67)	0,6592
FC total <sup>4</sup>	33,33% (11/33)	23,53% (11/40)	23,33% (8/34)	9,091% (3/33)	0,1172

<sup>1</sup> Test non paramétrique

<sup>2</sup> moyenne ± écart-type

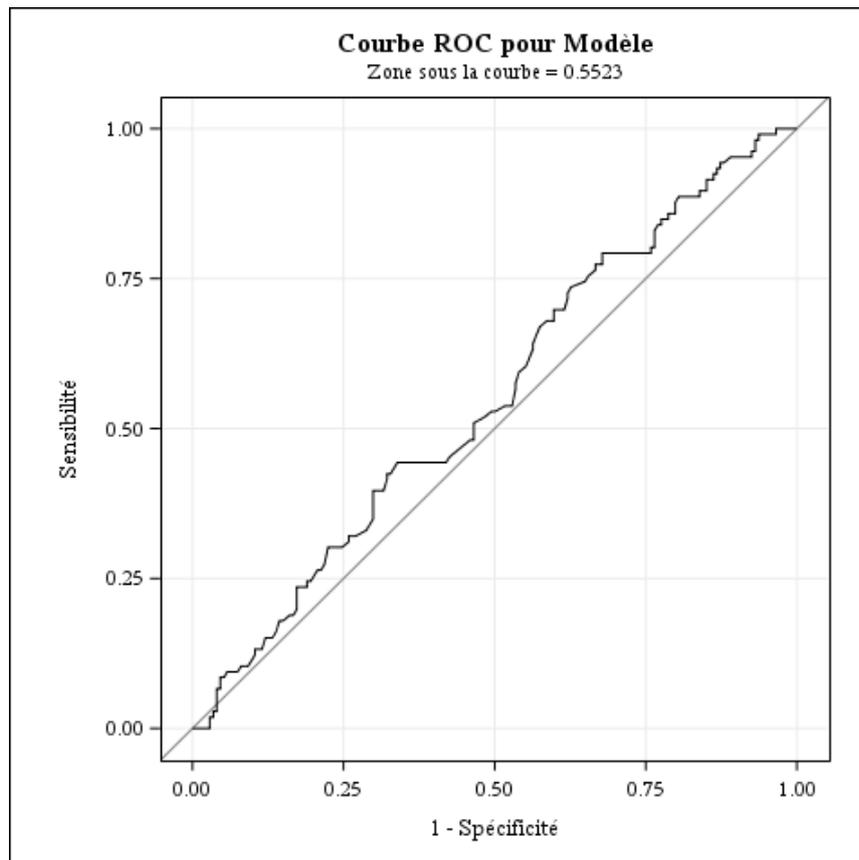
<sup>3</sup> % (effectif/total n) avec %= effectif\*100/total

<sup>4</sup> % (effectif/nombre implantation) avec %= effectif\*100/ nombre implantation

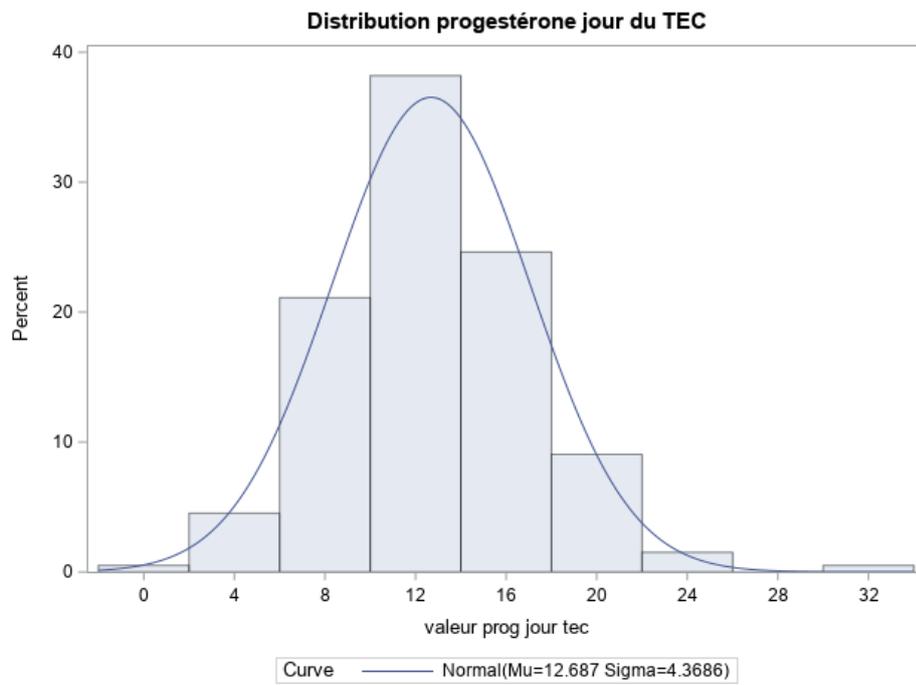
**Figure 3.** La répartition en quartile des valeurs de la progesterone le jour du TEC

Caractéristique de la patientes	Grossesse évolutive	Pas de grossesse évolutive	p-value
Age au transfert	32,39 ± 3,98	33,53 ± 4,57	0,0358
Adénomyose	5,7%	14,4 %	0,0206
Endométriose	7,5 %	13,2 %	0,0413
LH J10-14	7,88 ± 5,39	9,7 ± 7,48	0,0185
Progestérone jour du TEC	12,97 ± 3,98	12,18 ± 4,71	0,1606
nombre embryons transférés			
1 (%)	72,6 % (77/106)	79,9 % (139/174)	0,0233
2 (%)	27,4 % (35 /106)	20,1 % (35/174)	

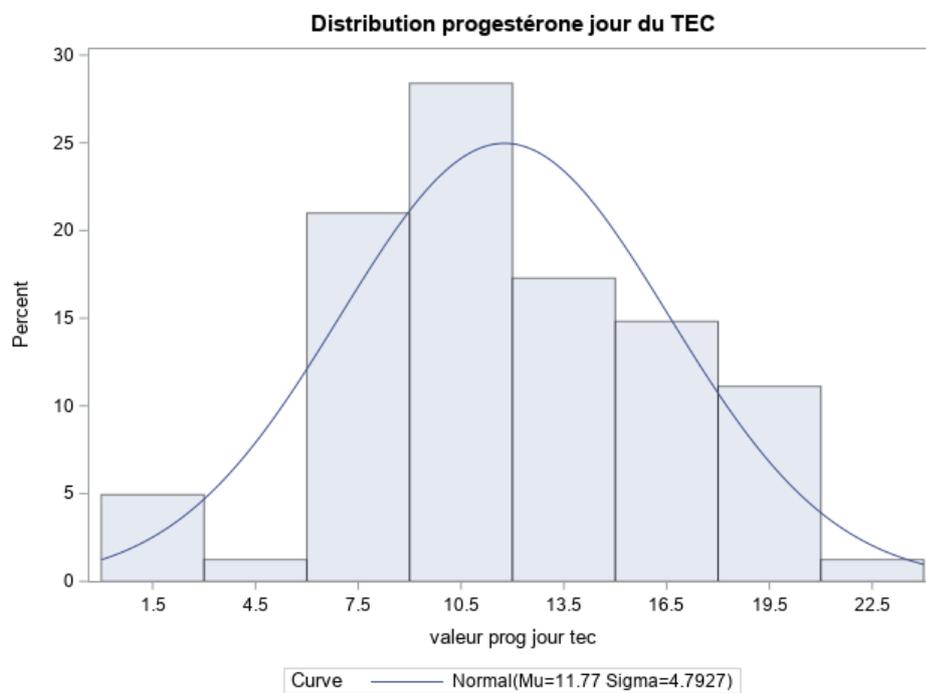
**Figure 4.** Facteurs significativement associés au taux grossesse évolutive en analyse multi variée, après TEC



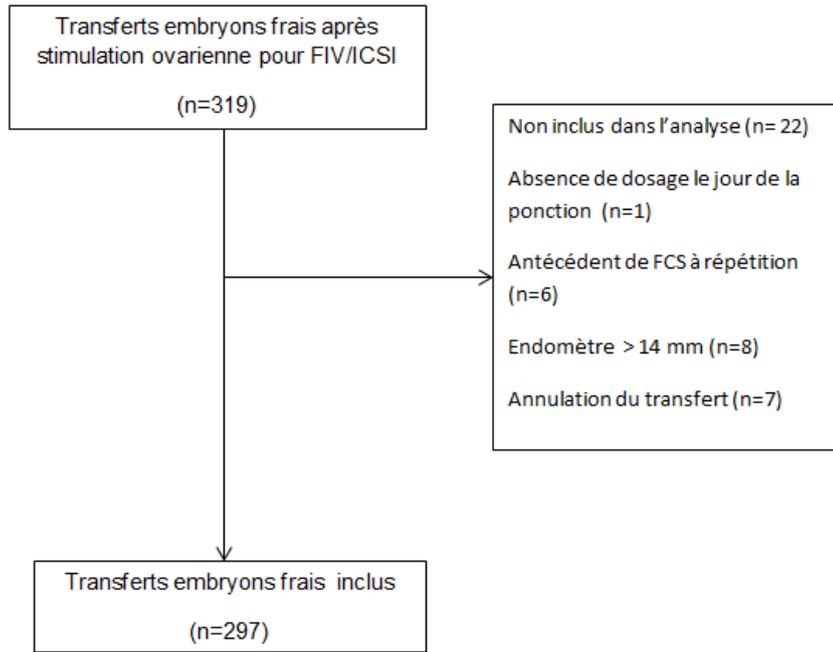
**Figure 5.** Courbe ROC bivariable, progestérone dosé le jour du TEC, AUC=0,5523 [0,4835-0,6212]



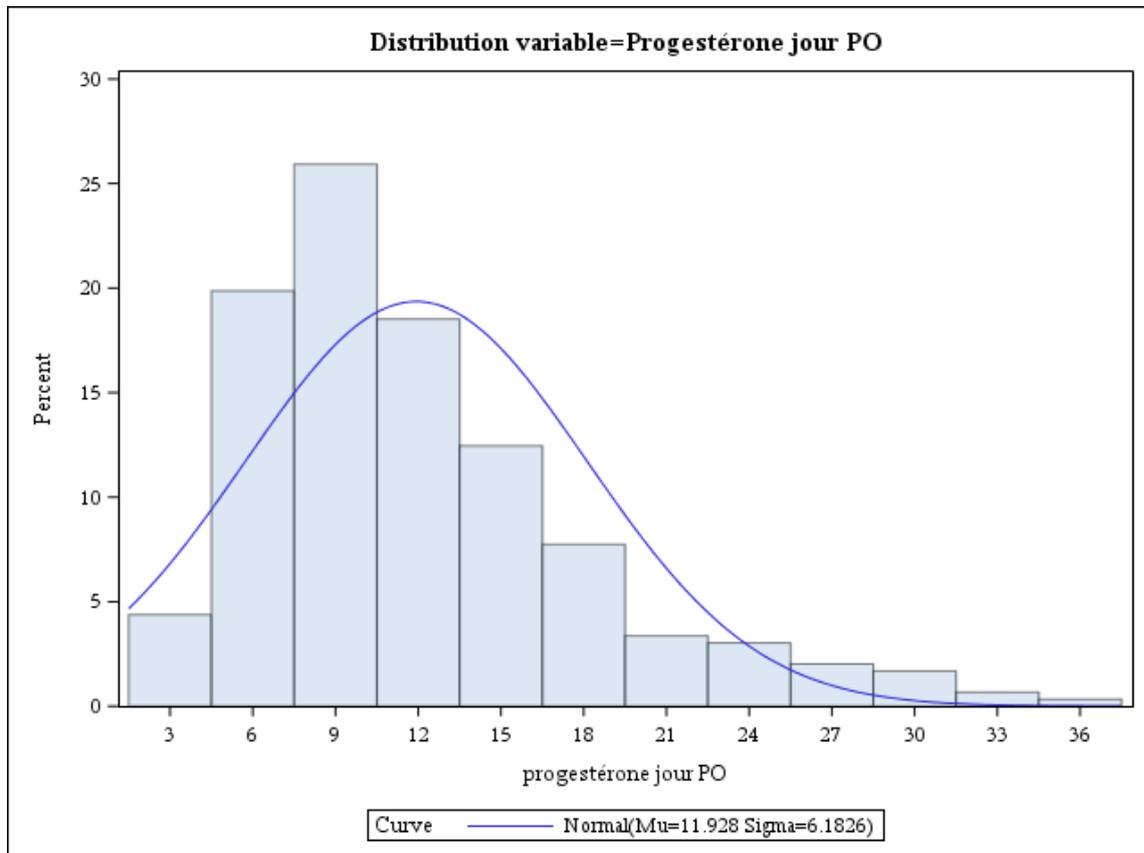
**Figure 6.** Distribution des valeurs de la progestérone le jour du transfert d'embryon congelé J3



**Figure 7.** Distribution des valeurs de la progestérone le jour du transfert d'embryon congelé au stade blastocyste



**Figure 8.** Stimulation ovarienne pour FIV/ICSI avec transfert embryon frais, population étudiée



**Figure 9.** Distribution des valeurs de la progesterone le jour de la ponction d'ovocyte

	<b>Grossesse évolutive (n=128)</b>	<b>Pas de grossesse évolutive (n=169)</b>	<b>p- value</b>
<b>Age au transfert (ans)</b>	31,76 ± 5,05	33,76 ± 4,58	0,0003
<b>IMC (kg /m<sup>2</sup>)</b>	24,03 ± 4,37	24,1 ± 4,13	NS
<b>Tabagisme actif (%)</b>	4,68 %	8,28 %	NS
<b>Cause(s)</b>			
tubaire/masculine/ MU/ idiopathique	21,1%/ 56,2%/ 2,3%/ 7,8%	21,3%/ 57,8%/ 2,3%/ 9,5%	NS
/adénomyose/endométrirose /SOPK	11,7%/ 15,6%/ 18%	13%/ 14,2%/ 13,6%	NS
<b>DRO (%)</b>	17,2%	27,2 %	0,0296
<b>Protocole de stimulation</b>			
long agoniste/ court antagoniste/	71,1%/ 23,5%/	69%/ 25%/	NS
court agoniste/ ultra-long	1,5% / 3,9%	1,8% / 4,2%	
<b>Duphaston</b> préalable à la stimulation	13,3%	7,7%	NS
<b>Œstradiol</b> avant déclenchement (ng/L)	2160,4 ± 1089,84	2073,48 ± 1074,95	NS
<b>Progestérone</b> avant déclenchement (ng/ml)	1,24 ± 0,45	1,3 ± 0,5	NS
<b>LH</b> avant déclenchement (UI/L)	1,77 ± 1,23	1,67 ± 1,3	NS
<b>Épaisseur endomètre</b> avant déclenchement	10,2 ± 1,86	9,9 ± 1,76	NS
<b>Œstradiol J ponction ovocyte</b> (pg/ml)	1348,37 ± 644,29	1283,96 ± 1642,56	NS
<b>Progestérone J ponction ovocyte</b> (ng/ml)	11,47 ± 5,59	12,27 ± 6,59	0,2696
<b>LH J ponction ovocyte</b> (UI/L)	0,38 ± 0,56	0,43 ± 0,59	NS
<b>Nombre embryons transférés</b>			NS
1 (%)	68 % (87/128)	65,7% (111/169)	
2 (%)	32 % (41/128)	34,3% (58/169)	
<b>Stade embryon(s) transféré(s)</b>			NS
Clivage précoce (J3) (%) /	90,6 % (116/128)	92,3 % (156/169)	
Blastocyste (J5-J6) (%)	9,4 % (12 /128)	7,7 % (13 /169)	
<b>Qualité embryonnaire +</b> (%)	88,2 %	84 %	NS

**Tableau 2.** Facteurs associés au taux de grossesse évolutive, après transfert d'embryon frais

Quartiles	[0-Q25]	]Q25-Q50]	]Q50-Q75]	>Q75	
Progesterone jour PO	<b>Q1 (&lt;7,24)</b> (n = 75)	<b>Q2 (7,24-10,2)</b> (n =74)	<b>Q3 (10,2-14,6)</b> (n = 73)	<b>Q4 (&gt;14,6)</b> (n = 73)	<b>P<sup>1</sup></b>
Progesterone jour de PO <sup>2</sup>	5,70±1,33	9,08±0,73	12,45±1,28	20,68±5,15	<0.0001
Grossesse évolutive <sup>3</sup>	48,00% (36/75)	36,49% (27/74)	48,00% (36/73)	39,73% (29/73)	0,3740
Grossesse clinique <sup>3</sup>	48,00% (36/75)	37,84% (28/74)	49,33% (37/75)	46,58% (34/73)	0,4915
Grossesse FC total <sup>4</sup>	53,33% (40/75)	50,00% (37/74)	53,33% (40/73)	53,42% (39/73)	0,9689
	10,00% (4/40)	27,03% (10/37)	12,50% (5/40)	15,38% (6/39)	0,1904

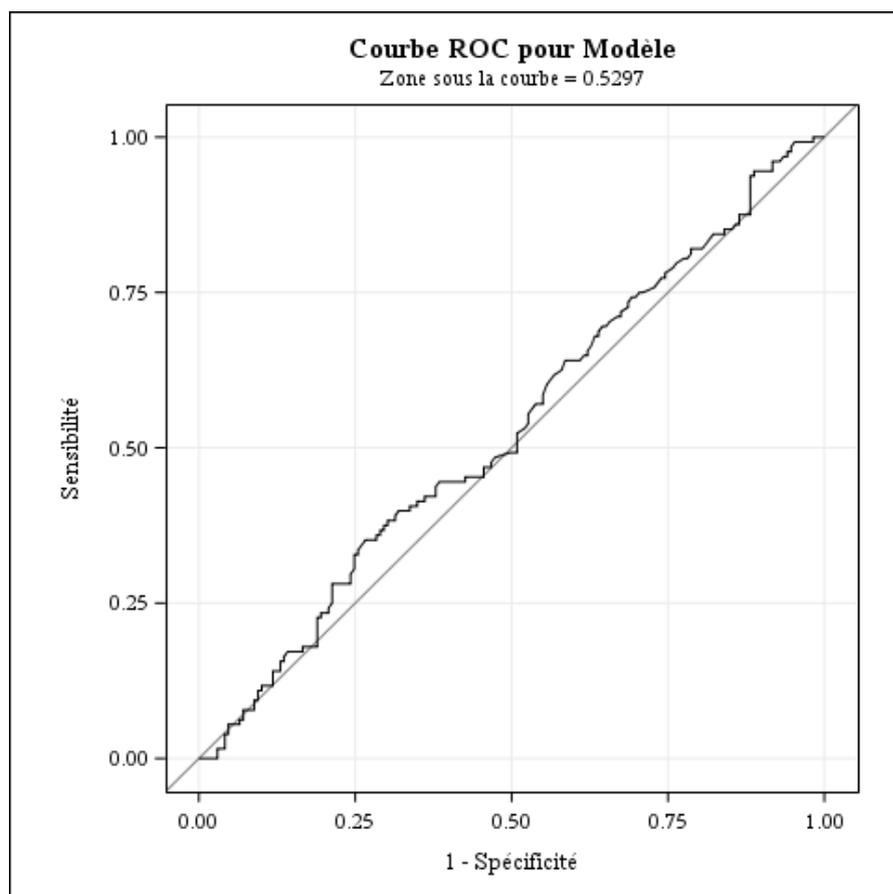
<sup>1</sup> Test non paramétrique

<sup>2</sup> moyenne ± écart-type

<sup>3</sup> % (effectif/total n) avec %= effectif\*100/total

<sup>4</sup> % (effectif/nombre implantation) avec %= effectif\*100/ nombre implantation

**Figure 10.** La répartition en quartile des valeurs de la progesterone dosée le jour de la ponction



**Figure 11.** Courbe ROC bivariée, progesterone dosé le jour de la ponction d'ovocyte, AUC=0,5297 [0,4634-0 ,5961]

**TITRE DE LA THESE :** La progestérone sérique dosée le jour du transfert pour les transferts d'embryons congelés en cycle artificiel et le jour de la ponction d'ovocyte pour les transferts d'embryons frais, représente-t-elle un marqueur prédictif de grossesse évolutive ?

**Auteur :** Léa AZOULAY

## **RESUME :**

### **Introduction**

La progestérone est une hormone stéroïdienne primordiale dans la régulation des événements qui conduisent à l'implantation embryonnaire et au maintien de la grossesse. Plusieurs études ont montré que le taux de progestérone le jour du transfert d'embryons décongelés et le jour du déclenchement avant transfert d'embryons frais était un marqueur prédictif de grossesse évolutive.

Nos objectifs étaient d'une part d'évaluer la valeur prédictive sur le taux de grossesses évolutives du taux de progestérone sérique exogène dosé le jour du transfert d'embryons décongelés au stade J3 ou J5 et d'autre part d'évaluer la valeur prédictive du taux de progestérone sérique endogène dosé le jour du prélèvement d'ovocyte avant transfert d'embryons frais.

### **Matériel et méthodes :**

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle rétrospective réalisée au centre d'AMP du CHU de DIJON entre août 2019 et mars 2020. Les patientes incluses avaient bénéficié d'un transfert d'embryon décongelé en cycle artificiel et /ou d'un transfert d'embryon frais obtenu par FIV/ICSI.

La préparation de l'endomètre pour les transferts d'embryon décongelés débutait par administration d'oestrogène transdermique pendant au moins 14 jours. Le traitement par progestérone vaginale 800 mg/jour était débuté 3 ou 5 jours avant le transfert selon le stade des embryons à transférer. Le dosage du taux de progestérone sérique exogène était effectué le matin avant le transfert au CHU.

La stimulation ovarienne pour FIV/ICSI par gonadotrophines (FSH recombinante et rarement hMG) était associée à une désensibilisation hypophysaire et suivie d'un déclenchement de l'ovulation par injection de 5000 UI d'hCG. Le dosage du taux de progestérone sérique endogène était effectué le matin avant le prélèvement d'ovocyte, 36 heures après le déclenchement. Le soutien de la phase lutéale par progestérone vaginale était ensuite débuté le soir suivant le prélèvement.

Critères d'exclusions: dons d'ovocytes, accueil d'embryon, antécédent de fausse couche à répétition, épaisseur de l'endomètre inférieure à 6 mm ou supérieure à 14 mm avant le transfert, patientes n'ayant pas eu de dosage de progestérone et les patientes n'ayant pas eu de transfert.

Après avoir recherché les variables associés au taux de grossesses évolutives à 12 SA, nous avons effectué une analyse multi variée par régression logistique et une analyse ROC des taux de progestérone dosés le jour du transfert d'embryon décongelés et le jour du prélèvement d'ovocyte.

### **Résultats :**

Parmi 311 TEC en cycle artificiel réalisés sur la période d'étude, 280 ont été inclus. Le taux moyen de progestérone exogène sur l'ensemble de la cohorte était de 12,42 ng /ml. On ne retrouvait pas de corrélation significative entre la progestérone sérique dosé le jour du transfert et le taux de grossesses évolutives à 12 SA ( $p = 0,15$ ).

Parmi 319 transferts d'embryon(s) frais obtenu(s) par FIV/CSI, 297 ont été inclus. Le taux moyen de progestérone endogène sur l'ensemble de la cohorte était de 11,93 ng /ml. On ne retrouvait pas de corrélation significative entre la progestérone sérique dosé 36 heures après le déclenchement par hCG et le taux de grossesses évolutives à 12 SA ( $p = 0,26$ ).

### **Conclusion :**

Dans notre étude, ni la progestérone exogène dosée le jour du transfert après décongélation embryonnaire lors d'un cycle artificiel, ni la progestérone endogène dosée le jour de ponction d'ovocyte lors d'un transfert d'embryon frais ne permettent de prédire l'évolutivité de la grossesse à 12 SA.

**MOTS CLEFS :** Progestérone, transfert d'embryons décongelés, transfert d'embryons frais, déclenchement, prélèvement d'ovocytes.