

Avantages et inconvénients des différents traitements en vue de transfert d'embryons congelés

Pros and cons of different treatments for frozen-thawed embryo transfers

Isabelle Cédric-Durnerin
Claire Vinolas
Fabien Krief
Bénédicte Dagher-Hayeck
Maëlliss Peigné
Michaël Grynberg

Service de Médecine de la reproduction et préservation de la fertilité, hôpital Jean Verdier, Bondy, France
<isabelle.cedric-durnerin@aphp.fr>

Résumé. Les transferts d'embryons congelés (TEC) sont, depuis peu, l'acte d'assistance médicale à la procréation le plus fréquemment réalisé, ce qui suscite un regain d'intérêt de la part des équipes pour optimiser les résultats et l'organisation de cette technique au sein des centres. À ce jour, aucun protocole de préparation endométriale n'a montré sa supériorité par rapport à un autre, en termes de grossesse clinique et de naissance. Les TEC peuvent être réalisés en cycle naturel plus ou moins modifié, en cycle stimulé ou en cycle artificiel. Néanmoins, les études récentes pointent l'importance, quel que soit le protocole, du dosage de progestérone en phase lutéale pour synchroniser au mieux endomètre et embryon. Par ailleurs, différentes voies d'administration de la progestérone sont utilisables pour le soutien lutéal ou le remplacement du corps jaune lutéal puis gravidique jusqu'au relais placentaire. La plus utilisée, en France et dans le monde, est la voie vaginale, car elle permet des concentrations intra-utérines de progestérone plus élevées du fait du premier passage utérin. Il semble cependant que, quelle que soit la voie d'administration, un pourcentage non négligeable de patientes n'atteignent pas des taux de progestérone suffisants pour une implantation réussie et une grossesse évolutive, suggérant qu'une individualisation des doses et des voies d'administration de la progestérone pourrait apporter une augmentation significative des naissances et une réduction des fausses couches précoces.

Mots clés : transfert d'embryons congelés, préparation endométriale, dosage progestérone

Abstract. Frozen-thawed embryo transfers (FET) have recently become the most frequently performed ART procedure leading to new insights in improving outcome and scheduling FET into ART centers. To date, there is no evidence based superiority of one protocol above another for endometrial preparation. FET can be performed in natural more or less modified cycles, stimulated cycles or artificial cycles. Nevertheless, recent studies have pointed the interest of progesterone (P) measurement in the luteal phase to synchronize better endometrium and embryos. Otherwise, different routes of P administration can be used for luteal support or to replace the corpus luteum up to the luteal-placental shift. The vaginal route is the most popular in France and around the world as it gives higher intra uterine concentration of P because of the first uterine pass. However, whatever the route of administration, it seems that a significant proportion of patients do not reach adequate P concentrations for successful implantation and ongoing pregnancy suggesting that individualization of P doses and route of administration could lead to better outcome and decrease in miscarriages.

Key words: frozen thawed embryo transfers, endometrial preparation, progesterone measurement

On observe, depuis quelques années, une nette augmentation du nombre des cycles de transfert d'embryons congelés (TEC). Celle-là s'explique par :

- des stimulations plus agressives, conduisant à un nombre plus élevé d'ovocytes obtenus,
- la pratique plus fréquente du *freeze-all* des embryons, afin d'éviter les hyperstimulations ovariennes,

- le transfert plus fréquent d'un seul embryon, pour limiter les grossesses gémellaires
- la meilleure survie embryonnaire associée au processus de vitrification des embryons.

Optimiser les résultats des cycles de TEC devient ainsi un point crucial pour les centres d'assistance médicale à la procréation (AMP), puisqu'il

Médecine
de la **Reproduction**

Tirés à part : I. Cédric-Durnerin

Il y a maintenant davantage de TEC que de transferts frais. L'optimisation des résultats relève à la fois de l'efficacité de la procédure en elle-même et de l'organisation des processus cliniques et biologiques. Le principe repose sur la synchronisation de l'endomètre et de l'embryon, car un dialogue étroit entre un endomètre réceptif et un embryon compétent est absolument nécessaire à une implantation réussie et à l'obtention d'une grossesse qui aboutisse à la naissance d'un enfant vivant en bonne santé.

Synchronisation endomètre-embryon

L'évaluation de l'embryon est relativement bien codifiée et repose, en pratique courante, sur l'observation de sa cinétique de développement et, dans les pays où la technique est autorisée, sur le *testing* génétique préimplantatoire de l'aneuploïdie. À l'inverse, l'évaluation de la réceptivité endométriale manque de marqueurs fiables facilement utilisables en clinique [1]. Il est possible de synchroniser endomètre et embryon, soit en se référant à l'ovulation comme date d'ouverture de la fenêtre d'implantation, soit en programmant le transfert après un nombre arbitraire de jours de traitement par progestérone supposé donner un endomètre réceptif. Ces deux approches souffrent de l'absence de critères fiables pour évaluer avec certitude le moment réel de l'ovulation ou la réalité de la réceptivité endométriale.

Au cours du cycle menstruel, la croissance du follicule dominant est responsable d'une sécrétion œstrogénique qui entraîne, d'une part, la prolifération de l'endomètre et, d'autre part, la synthèse par l'endomètre des récepteurs à la progestérone [2]. Le pic ovulatoire d'hormone lutéinisante (LH) s'explique par le rétrocontrôle positif de l'œstradiol (E2), lorsque les taux dépassent 200 pg/mL pendant plus de 30 h [3]. La sécrétion préovulatoire de progestérone dans les 24 h qui précèdent le pic ovulatoire de LH est également impliquée dans sa survenue. En effet, le blocage de cette sécrétion préovulatoire par un antiprogestérone, comme le RU486, inhibe l'ovulation [4]. Le début de l'augmentation postovulatoire des taux de progestérone détermine l'ouverture de la fenêtre d'implantation, et le niveau de sécrétion de progestérone par le corps jaune induit les transformations sécrétoires de l'endomètre, qui le rendent pleinement réceptif [5].

Ceci peut être reproduit de façon tout à fait artificielle par l'apport séquentiel d'œstrogènes et de progestérone. De la même façon, l'apport exogène d'œstradiol entraîne la prolifération de l'endomètre et l'apparition, dans l'endomètre, des récepteurs à la progestérone. Le moment d'introduction de la progestérone détermine le timing d'ouverture de la fenêtre d'implantation et le niveau d'apport en progestérone les transformations sécrétoires de l'endomètre qui le rendront pleinement réceptif.

La principale différence entre ces deux approches est que, en cas d'implantation réussie, le corps jaune lutéal sera transformé en corps jaune gravidique, alors que la préparation artificielle de l'endomètre nécessite d'être poursuivie jusqu'au relai des sécrétions stéroïdiennes par le placenta, qui semble débiter dès six semaines et deux jours de grossesse [6], mais n'est pleinement efficace que vers dix semaines. D'autre part, le corps jaune lutéal puis gravidique ne sécrète pas seulement des œstrogènes et de la progestérone, mais de nombreuses autres molécules, dont le rôle est mal connu.

Le timing du transfert (*figure 1*) doit prendre en compte, d'une part, le stade de développement de l'embryon congelé à transférer (embryon clivé J2 ou J3, ou blastocyste) et, d'autre part, le repérage du début d'ouverture de la fenêtre d'implantation par rapport à l'ovulation ou à l'introduction de la progestérone. Ce jour est conventionnellement nommé P0, car il correspond à l'équivalent du jour de la ponction dans le cycle de fécondation *in vitro*, avec ou sans injection intracytoplasmique de spermatozoïde, où l'embryon a été congelé [7]. Le timing du transfert peut être modulé en fonction du stade de développement embryonnaire au moment de la congélation (par exemple un embryon à cinq cellules congelé à J3 peut être décongelé et transféré à P2 plutôt qu'à P3).

Absence de preuve de supériorité d'un protocole de transfert d'embryons congelés par rapport à un autre

Différents protocoles de TEC sont utilisés et, pour chacun, différentes molécules peuvent être utilisées, ce qui rend les comparaisons malaisées. On décrit :

- le cycle naturel avec détection du pic de LH, avec ou sans soutien lutéal par progestérone,
- le cycle naturel modifié avec déclenchement de l'ovulation par hormone gonadotrope chorionique (hCG), précédé ou non de un ou deux jours de blocage par antagoniste de la gonadolibérine (GnRH) et apport d'hormone folliculostimulante (FSH), avec ou sans soutien lutéal par progestérone,
- le cycle stimulé déclenché par hCG, avec ou sans soutien lutéal par progestérone,
- le cycle artificiel, avec ou sans blocage par un agoniste retard de la GnRH.

Les différentes méta-analyses publiées au cours des dernières années, qu'elles incluent à la fois des études rétrospectives et prospectives randomisées [8-10] ou uniquement ces dernières [11], ne montrent pas de supériorité d'un protocole par rapport à un autre en termes de grossesse. Néanmoins, dans l'évaluation des

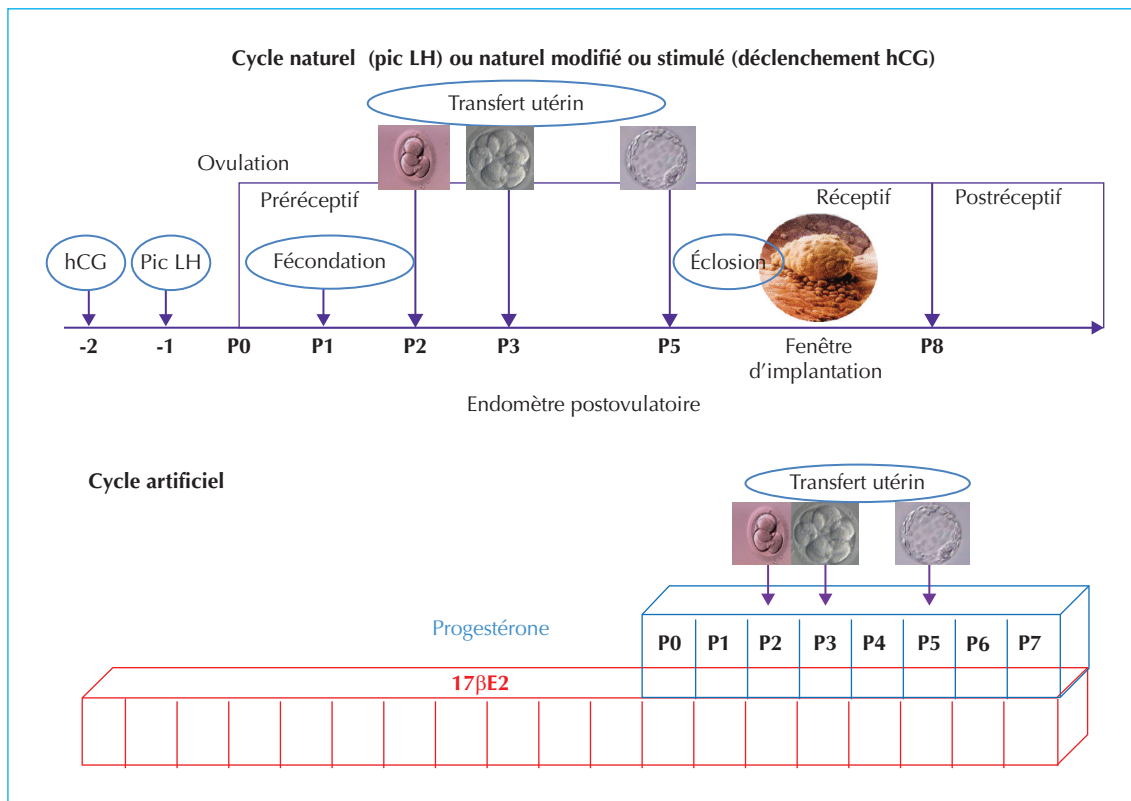


Figure 1. Synchronisation embryon-endomètre lors des TEC avec corps jaune ou en cycle artificiel (P0 = équivalent jour ponction).

résultats des centres, un certain nombre de publications rapporte un taux de fausses couches accru en cas de cycle substitué [11-13].

Les transferts d'embryons congelés avec présence d'un corps jaune

Ils ne sont utilisables que pour les femmes normo-ovulatoires ou pour les patientes dysovulatoires ou anovulatoires chez lesquelles le trouble de l'ovulation peut être corrigé.

Avantages et inconvénients des différents protocoles

Le cycle naturel offre l'avantage de n'avoir recours à aucune injection mais l'inconvénient d'un repérage pas toujours aisé du pic de LH qui peut nécessiter plusieurs visites.

Le cycle naturel modifié a l'avantage de simplifier le monitoring en déclenchant l'ovulation par hCG et permet une certaine souplesse d'adaptation du jour de transfert par l'utilisation de un ou deux jours de blocage par antagoniste de la GnRH et apport de FSH. Des incertitudes persistent sur l'effet de l'hCG sur le corps jaune subséquent.

Le cycle stimulé permet de corriger une dysovulation et d'obtenir éventuellement deux follicules, donc deux corps jaunes pour compenser une insuffisance lutéale relative.

La phase lutéale en cas de corps jaune

Son évaluation n'est pas simple, car la sécrétion de progesterone par le corps jaune en milieu de phase lutéale est pulsatile (figure 2) et, pour un taux moyen de 20 ng/mL, suivant le moment où le dosage est réalisé par rapport aux pulses de progesterone, la valeur observée peut être comprise entre 6 et 36 ng/mL [14]. Il n'est donc pas simple de déterminer si la sécrétion de progesterone par le corps jaune est adéquate ou non (seuil de 10 ng/mL [ou 30 nmol/L] habituellement retenu [15]). Néanmoins, plusieurs études rapportent une corrélation entre les taux de progesterone en milieu de phase lutéale et les chances de naissance en induction d'ovulation [16, 17] ou en stimulation ovarienne pour insémination [18-20].

Les recherches se sont donc plutôt orientées vers des études comparatives pour déterminer si un soutien lutéal pouvait améliorer les taux de succès. L'interprétation des résultats est rendue complexe par la diversité des protocoles utilisés par les différentes études (cycle naturel

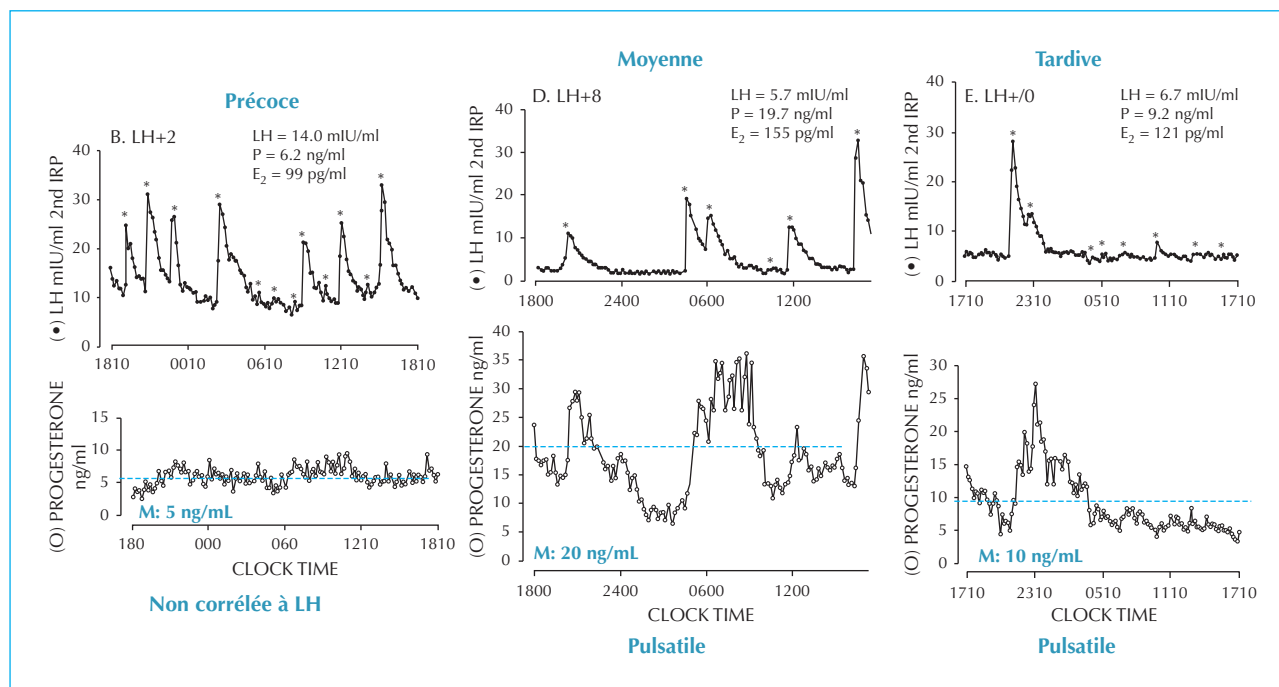


Figure 2. Sécrétion de progestérone en phase lutéale précoce, moyenne ou tardive, étude de pulsatilité toutes les 10 min (d'après Filicori *et al.* [14]).

plus ou moins modifié), des modes de soutien lutéal (hCG ou progestérone), des dates de début d'administration de la progestérone (de 24 h post-déclenchement au jour du transfert), de type de progestérone utilisée (vaginale ou injectable) et de doses. Il n'est pas prouvé, selon Groenewoud [9], que le soutien lutéal présente un intérêt en cas de déclenchement par hCG ; il pourrait en revanche être bénéfique en cas de vrai cycle naturel. Le rationnel sous-jacent pourrait être que l'hCG utilisée pour le déclenchement réalise un soutien lutéal du fait de sa demi-vie longue. Pour les cycles stimulés, en cas d'anovulation ou de dysovulation, un soutien lutéal n'est habituellement pas requis si la stimulation ovarienne a corrigé correctement le trouble de la croissance folliculaire. Pour les patientes normo-ovulatoires, si on se réfère aux études réalisées sur les cycles d'insémination, un soutien lutéal serait requis [21]. Néanmoins, les cycles d'insémination diffèrent des cycles de TEC, d'une part, du fait d'une forte proportion d'infertilité idiopathique (ces patientes pouvant présenter des troubles de l'ovulation *a minima* s'accompagnant d'insuffisance lutéale) et, d'autre part, par des stimulations plus agressives avec des taux d'œstradiol au déclenchement supérieur à 700 ou 800 pg/mL, responsable d'une frénation de la LH et d'une insuffisance lutéale iatrogène. Il n'est donc pas certain, pour les patientes normo-ovulatoires, qu'un soutien lutéal par progestérone soit obligatoire sur les cycles stimulés de TEC.

Optimiser le timing du transfert par rapport à l'ovulation

En phase lutéale précoce, la sécrétion de progestérone n'est pas liée aux pulses de LH [14] et peut donc être mesurée de façon fiable (figure 2). Un taux de progestérone supérieur à 3 ng/mL (ou 10 nmol/L) est signe que l'ovulation a eu lieu, c'est-à-dire qu'on est à P1 ou l'équivalent du lendemain de la ponction. Dans notre expérience quant à l'utilisation du dosage de progestérone pour déterminer le moment de l'ovulation, environ un tiers des patientes n'ont pas une progestérone > 3 ng/mL trois jours post-déclenchement mais seulement un ou deux jours plus tard. Dans une étude rétrospective en cycle naturel [22] comparant le timing du transfert basé sur l'ovulation (déterminée par le pic de LH et/ou la disparition du follicule à l'échographie) à celui basé sur le taux mesuré de progestérone, les taux de grossesse clinique étaient deux fois supérieurs pour les transferts basés sur le taux de progestérone après ajustement sur le nombre d'embryons de top qualité transférés.

Les transferts d'embryons congelés en cycle artificiel

Avantages et inconvénients par rapport au transfert d'embryons congelés avec corps jaune

Le principal avantage des TEC en cycle artificiel est la souplesse d'organisation pour les centres et pour les

couples. En effet, la date du TEC peut être fixée à l'avance et est modulable jusqu'au début de l'introduction de la progestérone. Ceci permet donc une régulation du nombre quotidien des transferts. Pour les patientes, il n'y a pas de stimulation ovarienne, ce qui représente un avantage dans certaines pathologies comme l'endométriase ou les anovulations, et permet de limiter la surveillance hormono-échographique.

Le principal inconvénient tient à l'absence de corps jaune et donc à la nécessité d'apporter un soutien lutéal, en cas de grossesse, jusqu'au relais placentaire. Cet apport d'hormones stéroïdes en début de grossesse peut être associé à une majoration du risque thromboembolique, en particulier en cas d'apport d'E2 par voie orale [23]. Enfin, l'innocuité de ces hormones exogènes au premier trimestre de la grossesse sur le développement embryonnaire et la formation puis le fonctionnement du placenta demande à être évaluée par le suivi des enfants à la naissance et à long terme [24].

Le traitement séquentiel œstroprogestatif

L'apport d'œstrogènes peut se faire par voie orale (E2 micronisé 4 à 6 mg/j), transcutanée (deux patches de 100 µg tous les trois jours) ou vaginale (E2 micronisé 2 mg/j). Les taux sanguins d'E2 obtenus dépendent de la voie d'administration et sont proches des taux physiologiques (200 ng/mL) pour les voies orale et transcutanée mais plus élevés pour la voie vaginale (1 000 pg/mL). Ils sont suffisants dans la grande majorité des cas pour obtenir un endomètre ≥ 7 mm, ce qui est l'objectif recherché. Dans ce cas, ils n'ont aucune valeur prédictive des chances de succès qu'ils soient mesurés avant l'introduction de la progestérone ou au moment du transfert [25-28]. Néanmoins, des taux d'E2 trop faibles peuvent être associés à un risque accru d'échappement avec croissance folliculaire (par absence d'inhibition du pic intercycle de FSH) et ovulation spontanée. Cela s'observe plus fréquemment dans le cadre de schémas à doses croissantes, conduisant à préconiser un blocage du cycle par l'administration préalable d'un agoniste retard de la GnRH. La méta-analyse des études randomisées [11] ne montre pas d'avantage au blocage, ni pour améliorer les chances de grossesses cliniques, ni pour réduire les annulations. En pratique, l'administration préalable d'un agoniste retard de la GnRH n'a d'intérêt qu'en don d'ovocytes synchrones pour les receveuses encore cyclées et si des dosages hormonaux de progestérone ne peuvent être réalisés au moment de l'évaluation échographique de l'endomètre. La durée d'administration d'E2 doit être suffisante (huit à dix jours) pour permettre la croissance de l'endomètre, mais pas trop (moins de vingt-huit jours), au risque d'une diminution des chances de succès [29, 30].

L'apport de progestérone peut se faire :

- par voie orale : sous forme de progestérone micronisée (mal supportée, cependant) ou de dydrogestérone,

- par voie parentérale : en solution huileuse pour injections IM quotidiennes (non disponible en France) ou retard ou en solution aqueuse pour injections SC quotidiennes,

- par voie vaginale avec différentes formulations possibles : capsules huileuses, gel, comprimés effervescents ou pessaires (non disponibles en France).

La voie vaginale est la plus fréquemment utilisée dans le monde car, du fait du premier passage utérin [31], elle assure des concentrations intratissulaires dix fois supérieures aux concentrations sanguines [32]. Un petit nombre d'études, rétrospectives [33-35] ou prospectives [36, 37], ont comparé les différentes voies d'administration, et les doses administrées étaient variables d'une étude à l'autre, rendant difficile de conclure quant à la supériorité d'une

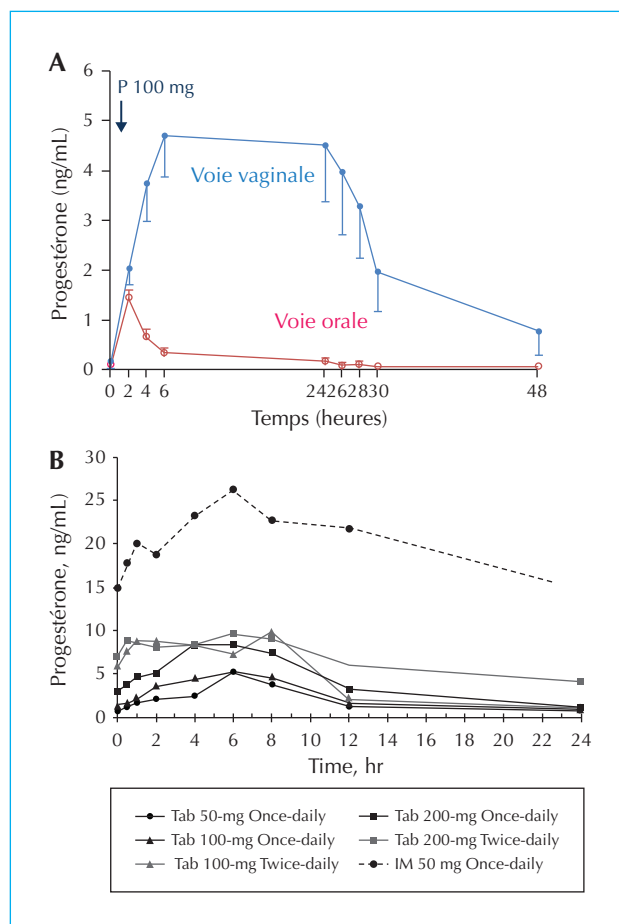


Figure 3. Pharmacocinétique des taux de progestérone après administration vaginale : **A**) administration unique (d'après Nahoul *et al.* [39]) montrant une absorption rapide avec état d'équilibre en quelques heures ; **B**) administrations répétées (d'après Paulson *et al.* [49]), montrant une absorption limitée (augmentation des taux sanguins non proportionnelle à l'augmentation des doses).

voie par rapport à une autre – mais soulignent l'importance de la dose administrée [38].

Surveillance hormonale des taux de progestérone pour les cycles artificiels

Il n'était pas d'usage, jusqu'à récemment, de mesurer les taux sanguins de progestérone, du fait de l'effet rassurant du premier passage utérin en voie vaginale sur les concentrations tissulaires obtenues. Cependant, le dosage de progestérone ne pose pas les mêmes problèmes que lorsqu'elle est sécrétée par le corps jaune, les études pharmacocinétiques (figure 3) montrant que les taux sanguins sont stables entre 6 et 24 h après la prise vaginale [39]. En revanche, l'interprétation du résultat dépend de l'horaire d'injection pour la voie parentérale SC (figure 4) [40].

Plusieurs études [27, 28, 41-45] tout à fait concordantes (tableau 1) montrent une diminution de moitié des taux de grossesses évolutives lorsque le taux de progestérone est inférieur à un certain seuil, compris entre 9 et 15 ng/mL selon les études. Des résultats similaires sont observés dans deux études [46, 47] avec la progestérone IM mais avec un seuil plus élevé vers 15 à 20 ng/mL. La part des patientes concernées par ces taux bas associés à une réduction des chances de succès n'est pas négligeable, puisqu'elle est de l'ordre de 25 à 30 % – et jusqu'à 50 % dans certaines études. La surveillance hormonale du taux de progestérone semble donc nécessaire pour tenter d'optimiser l'issue des TEC en cycle substitué.

Il reste à déterminer plus précisément le moment optimum du dosage et le seuil à retenir, ainsi que l'efficacité des différentes options thérapeutiques en cas

de taux bas. Les causes de la mauvaise absorption vaginale chez certaines patientes sont mal connues. L'effet délétère des rapports sexuels a été mis en évidence dans une étude prospective randomisée [48]. Il semble que ce problème d'absorption vaginale soit constitutif des patientes puisqu'il se retrouve dans 80 % des cas sur un cycle ultérieur. Nous avons aussi observé dans le cadre du don d'ovocytes (données non publiées) que le taux de progestérone, mesuré au cours d'un cycle témoin de préparation de l'endomètre réalisé plusieurs années avant le don lui-même, était associé à des taux de grossesse et de naissance moitié moindre chez les patientes ayant un taux de progestérone < 10 ng/mL.

Dans notre expérience, la mesure du taux de progestérone le jour du transfert et l'augmentation des doses de progestérone vaginale après le transfert ne semblent pas efficaces [28]. Cette observation est probablement en relation avec le fait que, d'une part, l'absorption vaginale est limitée [49] et que, d'autre part, le taux de progestérone n'est corrigé que pour les deux tiers des patientes ou encore que cette correction pourrait intervenir trop tard. Nous avons ainsi été conduits à mesurer le taux de progestérone au deuxième jour de son introduction (J2), afin d'en augmenter les doses avant le transfert et à différer celui-ci de 24 h lorsque le taux était inférieur au seuil [50]. Les résultats semblent satisfaisants, puisque les taux de succès chez ces patientes sont similaires à ceux observés chez celles présentant un taux de progestérone à J2 supérieur au seuil. D'autres options, telles qu'ajouter de la progestérone injectable ou orale, comme la dydrogestérone, après le transfert, lorsque le taux de progestérone est bas, semblent également susceptibles d'améliorer les chances de succès. La

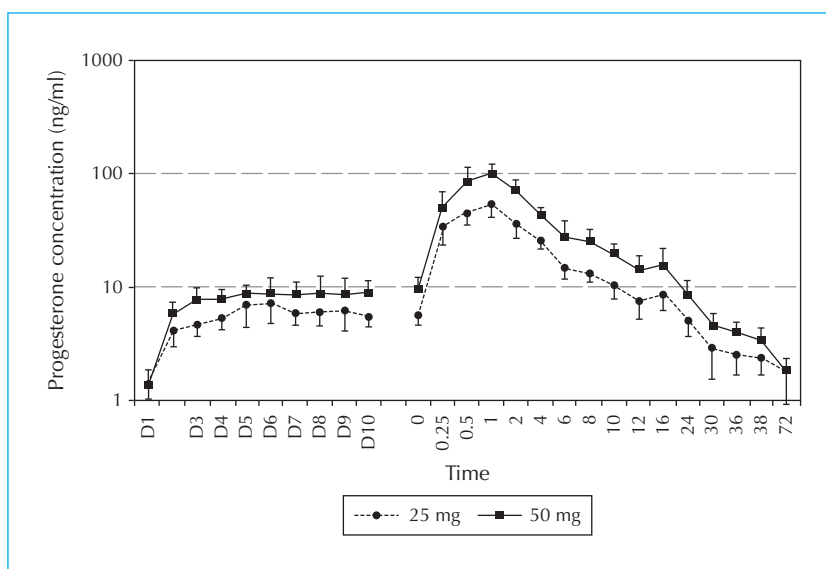


Figure 4. Pharmacocinétique des taux de progestérone après administration SC (d'après Sator *et al.* [40]).

Tableau I. Études montrant l'importance de la mesure du taux de progestérone sur l'issue du cycle de TEC en cycle artificiel avec administration de progestérone vaginale

Ref Design	Pop.n	E2	Dose P (mg/j)	Timing dosage P	J transfert	Issue fct seuil P OR ajusté	% pat Seuil ROC
Yovich 2015 [41] Rétrospective	TEC 529	Vag.	Pessaire 1 200	J2 ou 3 post-transfert embryonnaire	Eset J5	LBR optimal pour 15 < P < 30 ng/mL	?
Basnayake 2017 [42] Rétrospective	TEC 1580	Oral	Variable Gel ou pessaire	J16 (test βhCG)	J3 ou J5	LBR diminué pour P < 15 ng/mL ORa 0,32 (0,22-0,45)	85 %
Labarta 2017 [28] Prospect.	RDO 211	Oral Patch	Capsule 800	Jour transfert	J5	OPR diminué pour P < 9,2 ng/mL ORa 0,62 (0,41-0,94)	25 % 11 ng/mL
Alsbjerg 2018 [43] Rétrospective	TEC 244	Oral	Gel 90 × 3	J9 à 11 (test βhCG)	J5	OPR diminué pour P < 11 ng/mL ORa 0,54 (0,32-0,91)	51 % 11 ng/mL
Gaggiotti 2018 [44] Rétrospective	TEC 244	Oral	Capsule 600	J4 = 1 j avant transfert Annul si P < 5	J5 Euploïdes	LBR diminué pour P < 10,64 ng/mL ORa 0,57 (0,34-0,97)	50 %
Cedrin 2019 [27] Rétrospective	TEC 227	Vag Patch	Capsule 600	Jour transfert	J2, J3 ou J5	LBR diminué pour P < 10 ng/mL ORa 0,36 (0,18-0,71)	37 % 10,7 ng/mL 12,3 ng/mL
Labarta 2019 [45] Prospect	TEC RDO 1155	Oral	Capsule 800	Jour transfert	J5	OPR diminué pour P < 8,8 ng/mL ORa 0,39 (0,28-0,53)	30 %

TEC : transfert embryon congelé, ROD : receveuse don d'ovocytes, LBR : *live birth rate*, OPR : *ongoing pregnancy rate*, ORa : odds ratio ajusté pour facteurs confondants.

meilleure option thérapeutique reste à définir dans des études prospectives randomisées.

En conclusion, bien qu'aucun protocole de TEC n'ait fait la preuve de sa supériorité par rapport à un autre, des améliorations restent à apporter dans chacun des protocoles pour optimiser les taux de succès et réduire les fausses couches. Les études récentes montrent l'importance de la mesure des taux de progestérone pour, d'une part, optimiser le timing du transfert dans les cycles avec corps jaune, et, d'autre part, adapter les doses ou la voie d'administration de la progestérone dans les cycles artificiels. Ces études montrent qu'un soutien lutéal standard avec 600 à 800 mg de progestérone vaginale donne des taux sériques de progestérone insuffisants, qui sont associés à une réduction importante des chances de naissance vivante pour environ un tiers des patientes. L'observation que les taux utérins de progestérone étant dix fois supérieurs aux taux sanguins, et que l'aspect histologique de l'endomètre n'étant pas corrélé aux taux sanguins, suggère qu'il pourrait exister une cible extra-utérine d'action de la progestérone, importante pour l'établissement et le maintien de la grossesse, peut-être par le biais de ses propriétés immunomodulatrices. Par ailleurs, la fonction du corps jaune lutéal puis gravidique ne se limite pas à la sécrétion de progestérone, mais

implique également la synthèse d'autres molécules, en particulier vasoactives, importantes pour la placentation et le bon déroulement de la grossesse. Enfin, les résultats observés en TEC amènent également à repenser le soutien lutéal après le transfert frais pour aller vers une individualisation du traitement dans cette phase cruciale pour les taux de succès.

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

- Craciunas L, Gallos I, Chu J, *et al*. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019 ; 25 : 202-23.
- Paulson RJ. Hormonal induction of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2011 ; 96 : 530-5.
- Ferin M, Rosenblatt H, Carmel PW, Antunes JL, Vande Wiele RL. Estrogen-induced gonadotropin surges in female rhesus monkeys after pituitary stalk section. *Endocrinology* 1979 ; 104 : 50-2.
- van der Stege JG, Pahl-van Beest EH, Beerthuisen RJ, van Lunsen RH, Scholten PC, Bogchelman DH. Effects of a preovulatory single low dose of mifepristone on ovarian function. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2006 ; 11 : 104-8.

5. Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr Rev* 2014 ; 35 : 851-905.
6. Kawachiya S, Bodri D, Hirokawa T, Yao Serna J, Kuwahara A, Irahara M. Endogenous progesterone levels could predict reproductive outcome in frozen embryo replacement cycles supplemented with synthetic progestogens: A retrospective cohort study. *Reprod Med Biol* 2018 ; 18 : 91-6.
7. Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, et al. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. *Hum Reprod* 2017 ; 32 : 2234-42.
8. Yarali H, Polat M, Mumusoglu S, Yarali I, Bozdog G. Preparation of endometrium for frozen embryo replacement cycles: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2016 ; 33 : 1287-304.
9. Groenewoud ER, Cohlen BJ, Macklon NS. Programming the endometrium for deferred transfer of cryopreserved embryos: hormone replacement versus modified natural cycles. *Fertil Steril* 2018 ; 109 : 768-74.
10. Poletto KQ, Lobo MP, Giovanucci M, Approbato MS, Castro EC. Pregnancy rates from natural and artificial cycles of women submitted to frozen embryo transfers: a metanalysis. *JBRA Assist Reprod* 2019 ; 23(3) : 268-72.
11. Ghobara T, Gelbaya TA, Ayeleke RO. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 ; 7 : CD003414.
12. Hatoum I, Bellon L, Swierkowski Net al. Disparities in reproductive outcomes according to the endometrial preparation protocol in frozen embryo transfer: The risk of early pregnancy loss in frozen embryo transfer cycles. *J Assist Reprod Genet* 2018 ; 35 : 425-9.
13. Vinsonneau L, Porcu-Buisson G, Pessione F. et al. *Artificial cycle for frozen embryo transfer is associated with increased miscarriage compred to natural/Stimulated cycle: a large multicenter cohort study (14421 cycles)*. Presented at ESHRE 2019 Vienne O-021.
14. Filicori M, Butler JP, Crowley WF. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *J Clin Invest* 1984 ; 93 : 1638-47.
15. Hull MG, Savage PE, Bromham DR. The value of a single serum progesterone measurement in the midluteal phase as a criterion of a potentially fertile cycle ('ovulation') derived from treated and untreated conception cycles. *Fertil Steril* 1982 ; 37 : 355-60.
16. Warne DW, Tredway D, Schertz JC, Schnieper-Samec S, Alam V, Eshkol A. Midluteal serum progesterone levels and pregnancy following ovulation induction with human follicle-stimulating hormone: results of a combined-data analysis. *J Reprod Med* 2011 ; 56 : 31-8.
17. Arce JC, Balen A, Platteau P, Pettersson G, Andersen AN. Mid-luteal progesterone concentrations are associated with live birth rates during ovulation induction. *Reprod Biomed Online* 2011 ; 22 : 449-56.
18. Costello MF, Emerson S, Lukic J, et al. Predictive value of mid luteal progesterone concentration before luteal support in controlled ovarian hyperstimulation with intrauterine insemination. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004 ; 44 : 51-6.
19. Hansen KR, Eisenberg E, Baker V, et al. Midluteal progesterone: a marker of treatment outcomes in couples with unexplained infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2018 ; 103 : 2743-51.
20. Takaya Y, Matsubayashi H, Kitaya K, et al. Minimum values for midluteal plasma progesterone and estradiol concentrations in patients who achieved pregnancy with timed intercourse or intrauterine insemination without a human menopausal gonadotropin. *BMC Res Notes* 2018 ; 11 : 61.
21. Green KA, Zolton JR, Schermerhorn SM, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: an updated systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017 ; 107 : 924-33.
22. Dong Z, Sun L, Zhang H, Chen Z, Jian Y. The frozen-thawed embryo transfer timing determined by serum progesterone level: a retrospective follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014 ; 181 : 210-3.
23. Recommandation de bonne pratique: Thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (AMP) : prévention et prise en charge. *Agence de la biomédecine* 2013.
24. Ginström Ernstad E, Wennerholm UB, Khatibi A, Petzold M, Bergh C. Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: Increased risks in programmed cycles. *Am J Obstet Gynecol* 2019 ; 221(2) : 116.e1-126.e18.
25. Bocca S, Real E B, Lynch S, et al. Impact of serum estradiol levels on the implantation rate of cleavage stage cryopreserved-thawed embryos transferred in programmed cycles with exogenous hormonal replacement. *J Assist Reprod Genet* 2015 ; 32 : 395-400.
26. Remohí J, Ardiles G, García-Velasco JA, Gaitán P, Simón C, Pellicer A. Endometrial thickness and serum oestradiol concentrations as predictors of outcome in oocyte donation. *Hum Reprod* 1997 ; 12 : 2271-6.
27. 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* 2017 ; 32 : 2437-42.
28. Cédric-Durnerin I, Isnard T, Mahdjoub S, et al. Serum progesterone concentration and live birth rate in frozen-thawed embryo transfers with hormonally prepared endometrium. *Reprod Biomed Online* 2019 ; 38 : 472-80.
29. Bourdon M, Santulli P, Kefelian F, et al. Prolonged estrogen (E2) treatment prior to frozen-blastocyst transfer decreases the live birth rate. *Hum Reprod* 2018 ; 33 : 905-13.
30. Sekhon L, Feuerstein J, Pan S, et al. Endometrial preparation before the transfer of single, vitrified-warmed, euploid blastocysts: does the duration of estradiol treatment influence clinical outcome? *Fertil Steril* 2019 ; 111 : 1177-85.
31. De Ziegler D, Bulletti C, De Monstier B, Jääskeläinen AS. The first uterine pass effect. *Ann N Y Acad Sci* 1997 ; 828 : 291-9.
32. Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, Press MF, Dahmouh L, Sauer MV. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertil Steril* 1994 ; 62 : 485-90.
33. Haddad G, Sagan DA, Maxwell R, Thomas MA. Intramuscular route of progesterone administration increases pregnancy rates during non-downregulated frozen embryo transfer cycles. *J Assist Reprod Genet* 2007 ; 24 : 467-70.

34. Kaser DJ, Ginsburg ES, Missmer SA, Correia KF, Racowsky C. Intramuscular progesterone versus 8% Crinone vaginal gel for luteal phase support for day 3 cryopreserved embryo transfer. *Fertil Steril* 2012 ; 98 : 1464-9.
35. Shapiro DB, Pappadakis JA, Ellsworth NM, Hait HI, Nagy ZP. Progesterone replacement with vaginal gel versus i.m. injection: cycle and pregnancy outcomes in IVF patients receiving vitrified blastocysts. *Hum Reprod* 2014 ; 29 : 1706-11.
36. Zarei A, Sohail P, Parsanezhad ME, Alborzi S, Samsami A, Azizi M. Comparison of four protocols for luteal phase support in frozen-thawed Embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2017 ; 295 : 239-46.
37. Devine K, Richter KS, Widra EA, McKeeby JL. Vitrified blastocyst transfer cycles with the use of only vaginal progesterone replacement with Endometrin have inferior ongoing pregnancy rates: results from the planned interim analysis of a three-arm randomized controlled noninferiority trial. *Fertil Steril* 2018 ; 109 : 266-75.
38. Alsbjerg B, Polyzos NP, Elbaek HO, Povlsen BB, Andersen CY, Humaidan P. Increasing vaginal progesterone gel supplementation after frozen-thawed embryo transfer significantly increases the delivery rate. *Reprod Biomed Online* 2013 ; 26 : 133-7.
39. Nahoul K, Dehennin L, Jondet M, Roger M. Profiles of plasma estrogens, progesterone and their metabolites after oral or vaginal administration of estradiol or progesterone. *Maturitas* 1993 ; 16 : 185-202.
40. Sator M, Radicioni M, Cometti B, et al. Pharmacokinetics and safety profile of a novel progesterone aqueous formulation administered by the s.c. route. *Gynecol Endocrinol* 2013 ; 29 : 205-8.
41. 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* 2015 ; 31 : 180-91.
42. Basnayake SK, Volovsky M, Rombauts L, Osianlis T, Vollenhoven B, Healey M. Progesterone concentrations and dosage with frozen embryo transfers – What’s best? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2018 ; 58 : 533-8.
43. Alsbjerg B, Thomsen L, Elbaek HO, et al. Progesterone levels on pregnancy test day after hormone replacement therapy-cryopreserved embryo transfer cycles and related reproductive outcomes. *Reprod Biomed Online* 2018 ; 37 : 641-7.
44. Gaggiotti-Marre S, Martinez F, Coll L, et al. Low serum progesterone the day prior to frozen embryo transfer of euploid embryos is associated with significant reduction in live birth rates. *Gynecol Endocrinol* 2019 ; 35 : 439-42.
45. Labarta E, Mariani G, Paoletti S et al. A large prospective trial in unselected population confirms that low serum P levels on the day of embryo transfer impairs pregnancy outcome in artificial cycles. Presented at ESHRE 2019 Vienne O-173.
46. Brady PC, Kaser DJ, Ginsburg ES, et al. Serum progesterone concentration on day of embryo transfer in donor oocyte cycles. *J Assist Reprod Genet* 2014 ; 31 : 569-75.
47. 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* 2015 ; 32 : 1395-9.
48. Merriam KS, Leake KA, Elliot M, Matthews ML, Usadi RS, Hurst BS. Sexual absorption of vaginal progesterone: a randomized control trial. *Int J Endocrinol* 2015 ; 2015 : 685281.
49. Paulson RJ, Collins MG, Yankov VI. Progesterone pharmacokinetics and pharmacodynamics with 3 dosages and 2 regimens of an effervescent micronized progesterone vaginal insert. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 ; 99 : 4241-9.
50. Cédricin – Durnerin I, Laup L, Vinolas C et al. Progesterone dose adjustment and transfer postponement in patients with low progesterone levels following hormonal replacement therapy for frozen thawed embryo transfer. Presented at ESHRE 2019 Vienne P-626.