



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Préparation endométriale pour transfert d'embryons décongelés :  
quel protocole pour les patientes présentant une anovulation  
secondaire à un syndrome des ovaires polykystiques ?**

Présentée et soutenue publiquement le 13 Mai 2019 à 16h  
Au Pôle Formation  
**Par Virginie SIMON**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Didier DEWAILLY**

**Asseseurs :**

**Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD**

**Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN**

**Madame le Docteur Anne-Laure BARBOTIN**

**Directrice de Thèse :**

**Madame le Docteur Pauline PLOUVIER**

---

## **Avertissement**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

*SIMON Virginie*

## **LISTES DES ABRÉVIATIONS**

AMH : Hormone anti-mullérienne

AMP : Assistance médicale à la procréation

eSET : Elective single embryo transfer

FCSP : Fausse couche spontanée précoce

FIV : Fécondation in vitro

FSH : Follicle Stimulating Hormone

GEU : Grossesse extra-utérine

HCG : Human Chorionic Gonadotropin

HMG : Human Menopausal Gonadotropin

HSO : Syndrome d'hyperstimulation ovarienne

ICSI : Intra Cytoplasmic Sperm Injection

IMC : Indice de masse corporelle

ITG : Interruption thérapeutique de grossesse

LH : Luteinizing Hormone

NS : Non significatif

SA : Semaines d'aménorrhée

SHBG : Sex hormon binding globulin

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques

TEC : Transfert d'embryon congelé

TEF : Transfert d'embryon frais

## **TABLE DES MATIÈRES**

RÉSUMÉ .....	1
INTRODUCTION .....	2
MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	7
Population .....	7
Protocoles de préparation endométriale .....	10
Techniques de congélation et de réchauffement des embryons.....	12
Technique de transfert des embryons décongelés .....	13
Issue de la tentative .....	13
Analyse Statistique.....	14
RÉSULTATS .....	15
DISCUSSION .....	23
CONCLUSION.....	30
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	31



## RÉSUMÉ

**INTRODUCTION** — Dans la littérature, le taux de naissance vivante semble comparable après transfert d'embryon décongelé (TEC) entre cycle substitué (ou THS) et cycle stimulé chez des patientes normo-ovulantes. Peu d'études se sont intéressées aux issues de grossesse après TEC chez les patientes SOPK anovulantes.

**OBJECTIF** — Evaluer l'impact du protocole de préparation endométriale sur les issues de TEC chez des patientes SOPK anovulantes et comparer ces résultats à une population témoin.

**MATÉRIEL ET MÉTHODES** — Etude de cohorte, rétrospective, monocentrique au CHU de Lille incluant 255 cycles de TEC chez des patientes SOPK et 507 TEC chez des patientes témoins entre janvier 2011 et décembre 2017. Le SOPK était défini par la présence d'au moins deux des trois critères suivants : hyperandrogénie clinique et/ou biologique et/ou trouble du cycle (oligospanioménorrhée ou aménorrhée) et/ou présence d'ovaires polykystiques morphologiques : volume ovarien > 10mL et/ou nombre de follicules par ovaire  $\geq$  19 et/ou AMH  $\geq$  35 pmol/L, comme publié précédemment. Les patientes de phénotype C étaient exclues. Les patientes avaient moins de 35 ans et avaient reçu un cycle stimulé (administration de FSH ou hMG) ou un THS (6 mg de valérate d'estradiol et 800 mg de progestérone vaginale micronisée par jour).

**RÉSULTATS** — Dans le groupe SOPK, 137 TEC étaient réalisés sous cycle stimulé et 118 TEC sous THS. Chez les patientes SOPK anovulantes, les taux de grossesse débutante (30% versus 37,3%, p=NS), de fausse couche spontanée (22% versus 25%, p=NS) et de naissance vivante (23,4% versus 26,3%, p=NS) étaient similaires entre cycle stimulé et THS. De même, dans chaque groupe de traitement (cycle stimulé et cycle substitué), les issues de TEC étaient comparables entre les patientes présentant un SOPK et les patientes témoins.

**CONCLUSION** — Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les deux méthodes de préparation endométriale chez les patientes anovulantes SOPK. Des études prospectives randomisées de plus grande ampleur sont nécessaires pour confirmer ces données.

## INTRODUCTION

Depuis le premier transfert d'embryon congelé (TEC) en 1983 (1), la cryopréservation embryonnaire est devenue une activité courante en assistance médicale à la procréation (AMP).

D'après le rapport de l'ESHRE publié en 2018 (2), le transfert d'embryon décongelé est la deuxième technique la plus utilisée en AMP, après la fécondation in-vitro par micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (FIV-ICSI), représentant 24,7% de l'activité en 2014. Les taux de grossesse clinique et taux de naissance vivante après TEC étaient respectivement de 27,6% et de 19,3% en 2014.

La cryopréservation embryonnaire présente de nombreux avantages. En effet, elle permet le transfert différé des embryons surnuméraires obtenus en FIV ou ICSI et ainsi augmenter les taux cumulés de grossesse, ou de différer le transfert en cas de risque d'hyperstimulation ovarienne (3) ou en cas d'élévation prématurée de la progestérone en fin de stimulation faisant craindre une lutéinisation prématurée de l'endomètre et une désynchronisation endomètre-embryon (4,5).

De plus, celle-ci favorise une politique d'*elective single embryo transfer* (eSET) et permet d'éviter les grossesses multiples (6).

De nombreuses études ont comparé les issues de grossesse après transfert d'embryon frais versus transfert d'embryon décongelé et ont mis en évidence des taux de grossesse similaires dans les deux groupes (5,7,8,8,9).

Dans certaines situations cliniques, une stratégie de « freeze-all » est envisagée. Cette stratégie consiste en la cryopréservation de la totalité de la cohorte embryonnaire et du transfert différé de ces embryons lors d'un cycle ultérieur. Certaines publications semblent suggérer que cette stratégie optimiserait les chances de grossesse par transfert (10) et plus particulièrement quand le nombre d'ovocytes collectés lors de la ponction ovocytaire est supérieur à 15 (11,12) et lorsqu'il existe une réponse élevée à la stimulation (7,13) .

L'hypothèse sous-jacente est que l'hyperstimulation ovarienne contrôlée réalisée en fécondation in vitro entrainerait des effets délétères sur la réceptivité endométriale par le biais de taux élevés d'œstradiol et de progestérone durant la phase folliculaire (14,15). Les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques sont plus à risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO) (3). L'utilisation d'un protocole de stimulation avec antagoniste de la GnRH, recommandée dans les dernières publications concernant la prise en charge du SOPK (16,17), réduit le risque d'hyperstimulation en comparaison à l'utilisation d'un protocole avec agoniste de la GnRH, sans que cette utilisation n'ait d'incidence sur le taux de naissance vivante (16,18). S'il existe malgré tout un risque d'hyperstimulation, un déclenchement par agoniste de la GnRH plutôt que par HCG afin de déclencher la maturation finale ovocytaire peut-être proposé afin de réduire ce risque mais il doit être associé à une stratégie de freeze-all (16,19). En effet, l'utilisation d'un déclenchement par agoniste de GnRH réduit les taux de naissance vivante en cas de transfert d'embryon frais (19) en rapport avec une insuffisance de la phase lutéale (20,21). Enfin, en cas de grossesse obtenue dans les suites d'un transfert frais, la sécrétion d'hCG par le trophoblaste peut aggraver l'hyperstimulation

ovarienne (22).

Ainsi, pour éviter le risque d'HSG et lutter contre les effets délétères de celle-ci sur l'endomètre, une stratégie de freeze-all peut être proposée.

Afin d'optimiser les chances de grossesses lors d'un transfert d'embryon décongelé, le développement embryonnaire et la croissance endométriale doivent être synchronisés. Pour cela, plusieurs méthodes de préparation endométriale existent. La technique la plus simple et la moins coûteuse est représentée par le cycle spontané mais celle-ci n'est évidemment utilisable que chez les patientes ayant des cycles réguliers.

Deux autres protocoles de préparation endométriale sont communément utilisés : le cycle substitué ou traitement hormonal substitutif (THS) qui consiste en l'apport séquentiel exogène d'œstradiol naturel, d'abord seul puis en association avec de la progestérone, ou le cycle stimulé consistant en l'administration de FSH ou HMG afin de favoriser le développement d'un follicule et ainsi favoriser la croissance endométriale.

La supériorité d'un traitement par rapport à l'autre reste controversée. La plupart des études sur le sujet ne retrouve pas de différence significative entre ces différents protocoles (23–28).

Une Cochrane publiée en 2008 puis réactualisée en 2017 ne permet pas de recommander une préparation endométriale plutôt qu'une autre (29), conclusion semblable à celle de Yarali *et al.* en 2016 (30) dans une large revue de la littérature.

Cependant, la plupart de ces études se sont intéressées aux patientes présentant

des cycles réguliers, normo-ovulatoires et peu d'études se sont spécifiquement intéressées à l'évaluation de ces différentes méthodes chez des patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques anovulantes. Or, pour ces patientes présentant des troubles de l'ovulation, seuls les cycles stimulés et substitués peuvent être réalisés.

Une seule étude publiée en 2014 (31) s'est intéressée plus particulièrement aux protocoles de préparation endométriale en vue d'un TEC chez les patientes SOPK et n'a pas retrouvé de différence significative entre le THS et le cycle stimulé.

Or, le syndrome des ovaires polykystiques est une pathologie endocrinienne fréquente touchant 5 à 20% de la population féminine (32). Certaines études ont suggéré que le syndrome des ovaires polykystiques serait associé à un taux plus élevé de fausse couche spontanée précoce (33–36). Cette association pourrait s'expliquer par l'état d'insulinorésistance et l'IMC parfois élevé (37,38) et l'hyperandrogénie. Cependant, ceci reste encore controversé (39) et la méta-analyse de Heijnen *et al.* de 2006 (40) incluant 9 études ne retrouvait pas de différence en terme de taux de fausse couche spontanée précoce entre des patientes SOPK et non-SOPK.

L'objectif de cette étude est d'évaluer les issues de grossesse après transfert d'embryon décongelé et plus particulièrement le taux de fausse couche spontanée précoce chez les patientes présentant un SOPK en fonction du type de protocole de préparation endométriale (cycle stimulé versus THS). Dans cette étude, nous avons également comparé les résultats obtenus chez des patientes SOPK à ceux obtenus chez des patientes témoins non-SOPK ayant bénéficié d'un transfert d'embryon

décongelé, en cycle stimulé ou THS, sur la même période.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

### *Population*

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée dans le service de médecine de la reproduction de l'hôpital Jeanne de Flandre du centre hospitalier universitaire de LILLE analysant 255 cycles de transfert d'embryon décongelé chez des patientes SOPK et 507 cycles de TEC chez des patientes témoins entre janvier 2011 et décembre 2017.

Les embryons étaient issus d'une technique de fécondation *in vitro* intraconjugale conventionnelle (ou classique) ou avec ICSI. La majorité des embryons étaient cryopréservés lors de l'obtention d'embryons surnuméraires et dans certaines conditions tous les embryons obtenus étaient cryopréservés d'emblée s'il s'agissait d'une stratégie de « freeze all ».

Les patientes étaient âgées de 18 à 35 ans. L'étude s'intéressant particulièrement au taux de fausse couche spontané précoce, nous avons exclu d'emblée les patientes au-delà de 35 ans pour ne pas induire de biais lié à l'âge.

Les patientes incluses avaient bénéficié d'un ou plusieurs cycles de transfert d'embryon décongelé.

Le SOPK était défini par la présence d'au moins deux des critères suivants selon les critères de Rotterdam de 2003 (41) :

- Trouble du cycle (OA), défini par une oligo-spanioménorrhée ou une aménorrhée.

- Hyperandrogénie (HA) biologique (testostéronémie  $\geq 0,39$  ng/mL et/ou dosage de l'androsténédione  $\geq 1,75$  ng/mL) et/ou hyperandrogénie clinique (score de Ferriman et Gallway  $\geq 6$ ).
- Aspect morphologique d'ovaires polykystiques (PCOM) : présence d'au moins 19 follicules antraux lors du comptage folliculaire (CFA) mesurant de 2 à 9 mm et/ou volume ovarien  $\geq 10$  mL et/ou surface ovarienne  $\geq 5,5$  cm<sup>2</sup>, sur l'un des deux ovaires. Le dosage de l'AMH était utilisé en complément et se substituait au CFA pour définir le PCOM avec un seuil de 35 pmol/L soit environ 5 ng/mL (42,43).

Les critères diagnostiques modifiés de Rotterdam étaient ainsi appliqués après avoir exclu toutes les autres étiologies de troubles du cycle et/ou d'hyperandrogénie.

Le seuil de 12 follicules, initialement décrit dans le consensus de Rotterdam, a été réévalué à 19 follicules de moins de 9 mm en 2011 compte tenu de l'amélioration des performances échographiques (utilisation lors du bilan échographique d'un General Electric Voluson E8 équipé d'une sonde endovaginale haute fréquence de 5 à 9 MHz)(43). Ce seuil est très proche de celui de 20 follicules par ovaire proposé dans les recommandations internationales concernant la prise en charge du SOPK de 2018 (16).

Les patientes présentant un SOPK de phénotype C (HA+PCOM) ont été exclues de notre étude compte tenu de l'absence de trouble du cycle.

Les patientes du groupe témoin étaient également âgées de 18 à 35 ans et présentaient une infécondité d'origine tubaire, masculine ou mixte.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : patientes atteintes d'endométriose tous stades confondus, la présence d'un ou deux hydrosalpinx persistants, ICSI avec utilisation de sperme chirurgical ou sperme cryopréservé, l'utilisation de don de gamètes et les infertilités de type inexplicées (incluant les baisses de réserve ovarienne isolées).

Les données relatives aux patientes ont été collectées rétrospectivement : l'âge, l'indice de masse corporelle, la présence d'une intoxication tabagique, le type d'aide médicale à la procréation (FIV ou ICSI), la durée et le type d'infertilité, et la durée des cycles si la patiente n'était pas en aménorrhée.

Chaque patiente avait bénéficié d'un bilan en début de cycle entre le 2<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour associant un bilan biologique hormonal et une échographie évaluant la réserve ovarienne à l'aide du comptage des follicules antraux (CFA). Lors de l'échographie, une étude de la morphologie de l'utérus, des ovaires et de l'endomètre était également réalisée.

Les patientes n'ayant pas de menstruations spontanées avaient bénéficié d'une prise séquentielle de dydrogesterone (10 à 20 mg /jour pendant 10 jours).

Le bilan biologique comportait : les dosages d'œstradiol, de LH et de FSH (Automate Architect de la société ABBOTT), l'AMH (kit de deuxième génération immuno-enzymatique AMH-EIA de Beckman Coulter Immunotech (Villepinte, France)) (43), la testostéronémie totale, la  $\Delta$ 4-androsténédione (par dosage radio-immunologique (RIA) puis à partir de juin 2013 par chromatographie liquide couplée à la

spectrométrie de masse (LC-MS/MS)), la 17-hydroxyprogestérone, la SDHEA, la SHBG, la prolactinémie, la glycémie à jeun et l'insulinémie.

### *Protocoles de préparation endométriale*

Trois protocoles sont actuellement utilisés dans notre centre afin de préparer la muqueuse endométriale à la réalisation d'un transfert d'embryon décongelé. Étant donné que nous nous sommes intéressés aux patientes SOPK anovulantes, nous avons exclu de notre étude le protocole « cycle spontané ». Le choix du traitement était fait en consultation par le médecin référent du couple entre deux protocoles :

- Le cycle stimulé : Les patientes débutent des injections de gonadotrophines (FSH ou HMG) dès J2 des menstruations déclenchées par la prise séquentielle de dydrogestérone. La dose de départ, habituellement 50 à 75 UI/ jour, est déterminée par le médecin référent en fonction de l'âge de la patiente, de son Indice de Masse Corporelle (IMC) et de sa réserve ovarienne. Un premier contrôle échographique et hormonal (œstradiol, LH +/- progestérone) est réalisé entre J8 et J10 du cycle, puis répété jusqu'à l'apparition d'un follicule mesurant 16 à 20 mm avec un bilan hormonal concordant en regard et une épaisseur endométriale minimale de 7 mm. Une injection sous cutanée d'hCG recombinante est alors réalisée afin de déclencher l'ovulation (Ovitrelle®, Choriogonadotropine alpha, 250 µg, Merck Serono, Lyon, France). Le TEC est réalisé 5 jours après l'injection d'hCG recombinante. Après le transfert, les patientes bénéficient d'un soutien de phase lutéale par progestérone naturelle (Progestan Gé®, progestérone, 200mg, Besins International) à la posologie d'un ovule le matin et de deux

ovules le soir en intra-vaginal, jusqu'au test de grossesse réalisé 14 jours plus tard. Si celui-ci est positif, le traitement par progestérone est maintenu jusqu'à la 1<sup>ère</sup> échographie qui est réalisée vers 6-7 SA.

- Le cycle substitué ou THS : Un traitement par œstradiol naturel per os ou par voie transdermique est débuté le 1<sup>er</sup> jour du cycle (Provames®, œstradiol, 2mg, 1 cp per os matin, midi et soir, Sanofi-Aventis, France ou Vivelledot®, œstradiol, 75 µg/24h : 2 patchs à poser le 1<sup>er</sup> jour des règles et à changer tous les 3 jours, Novartis Pharma SA). L'administration percutanée des estrogènes est privilégiée en cas de facteurs de risque thromboemboliques veineux constitutionnels et/ou acquis. Un contrôle échographie est réalisé au moins douze jours après le début du traitement oestrogénique, et renouvelé si l'épaisseur endométriale n'atteint pas 7 mm lors du premier contrôle. Lorsque l'endomètre atteint au moins 7 mm d'épaisseur, le traitement par progestérone intra-vaginale peut-être débuté (Progestan Gé®, Progestérone, 200 mg, 2 ovules le matin et 2 ovules le soir, Sanofi-Aventis, France) et le transfert d'embryon programmé, à savoir 3 jours après l'initiation du traitement par progestérone pour les embryons au stade clivé J2-J3. L'association d'œstradiol et de progestérone est poursuivie jusqu'au test de grossesse réalisé 14 jours après le TEC. Si celui-ci est positif, le traitement est alors maintenu jusqu'à 14 SA.

Les patientes n'avaient pas bénéficié de traitement antérieur par agonistes de la GnRH. En effet, l'utilisation d'un traitement préalable par agonistes de la GnRH afin de bloquer l'axe gonadotrope est majoritairement réservée dans notre centre aux

patientes atteintes d'endométriose, exclues dans notre étude. De plus, les patientes incluses dans notre étude étaient anovulantes et l'administration d'œstradiol à forte dose dès J1 exerçait une action antigonadotrope suffisante pour bloquer une éventuelle fenêtre de FSH.

### *Techniques de congélation et de réchauffement des embryons*

Les embryons surnuméraires congelés sont tous de bonne qualité et présentent entre 4 et 5 blastomères (à J2) et entre 6 et 9 blastomères (à J3) avec moins de 20 % de fragmentation cytoplasmique.

Les embryons au stade blastocyste ont été exclus de notre étude. En effet, la stratégie de « tout blastocyste systématique » étant peu réalisée dans notre centre et la majorité des blastocystes obtenus résultant le plus souvent d'une stratégie de « blasto rescue », notre effectif était trop faible.

Les embryons clivés sont cryopréservés selon un protocole de congélation lente, à l'aide du kit Embryo Freezing Pack (Origio, Måløv, Denmark) selon les recommandations du fabricant. Les embryons sont ensuite conditionnés dans des pailles (CryoBioSystem®) de manière individuelle puis congelés selon un programme de descente en température sur un appareil de congélation automatique (Planer Kryo560-16, United Kingdom).

Leur décongélation est réalisée la veille du transfert. La survie embryonnaire (présence d'au moins 50% de blastomères intacts) est évaluée immédiatement après la décongélation. Tout embryon dont la survie est <50% n'est pas transféré. Dans ce cas, il peut être nécessaire de décongeler d'autres embryons. Puis, le ou les embryon(s) à transférer sont ensuite placés dans une étuve à 37°C dans un

milieu de culture (Global®, JCD, La Mulatière, France) jusqu'au moment du transfert. La qualité embryonnaire (évolutivité) est évaluée le jour même du transfert. Le taux de récupération, défini par le nombre d'embryons transférés sur le nombre d'embryons décongelés, est mesuré pour chaque cycle.

### *Technique de transfert des embryons décongelés*

Un test de transfert est réalisé au préalable en consultation afin de mesurer la hauteur utérine et s'assurer de la faisabilité du transfert. Le transfert embryonnaire s'effectue avec le cathéter coudé Elliocath® (laboratoire Ellios BioTek, Paris, France). Le cathéter contenant le ou les embryon(s) est introduit dans la cavité utérine puis ceux-ci sont déposés à 1,5 - 2 centimètres du fond utérin. Après le transfert, le cathéter est immédiatement examiné au microscope afin de s'assurer que l'embryon ne soit pas resté accidentellement dans le cathéter.

### *Issue de la tentative*

Un test de grossesse par dosage d'hCG quantitatifs plasmatiques est réalisé quatorze jours après le transfert.

Une grossesse est définie par un taux d'hCG supérieur à 100 mUI/mL. La patiente bénéficie alors d'une échographie vers 6-7 SA pour attester de l'évolutivité de la grossesse.

Une grossesse débutante est définie par l'obtention d'un taux d'hCG supérieur à 100 mUI/m 14 jours après le transfert.

Une grossesse évolutive est définie par une grossesse évoluant au delà de 12 semaines d'aménorrhée.

Le taux de naissance vivante est défini par l'accouchement d'un enfant né vivant au delà de 24 semaines d'aménorrhée (SA).

Une fausse couche spontanée est définie par la non-évolutivité d'une grossesse avant 24 SA, précoce si elle s'interrompt avant 12 SA et tardive s'il s'agit d'une fausse couche entre 12 et 24 SA.

Les grossesses biochimiques dont les taux d'hCG n'ont jamais dépassé 100 mUI/mL ont été exclues des grossesses débutantes et des fausses-couches.

### *Analyse Statistique*

Les valeurs quantitatives sont exprimées sous forme de médiane avec les 5<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentiles. Le test non paramétrique de Mann Whitney a été utilisé pour comparer les variables quantitatives.

Le test du Chi-2 a été réalisé pour comparer les variables qualitatives entre les 4 sous-groupes. Celles-ci sont présentées sous forme de pourcentages avec effectifs. Les différences étaient considérées comme statistiquement significatives lorsque la valeur du p était inférieure à 0,05.

## **RÉSULTATS**

Sept cent soixante-deux cycles de transfert d'embryons décongelés (n=762) ont été analysés de janvier 2011 à décembre 2017. Deux cent cinquante-cinq TEC (n=255) ont été réalisés chez les 134 patientes du groupe SOPK et 502 dans le groupe témoin incluant 291 patientes. Dans le groupe SOPK, 54 % des transferts (n=137) ont été réalisés à l'aide d'un cycle stimulé et 46 % des transferts (n=118) ont été réalisé sous THS.

Les caractéristiques cliniques des patientes SOPK de chaque sous-groupe sont représentées dans le tableau 1.

Les groupes sont comparables pour l'âge au moment de la décongélation, l'IMC, la présence ou non d'une intoxication tabagique et la présence d'une infécondité de type tubaire. Le taux d'infécondité de type masculine (67% versus 51%,  $p < 0,05$ ) est significativement plus faible dans le groupe THS que dans le groupe cycle stimulé.

Les caractéristiques des cycles de TEC comme l'épaisseur endométriale, le taux de récupération embryonnaire et le nombre d'embryons transférés étaient comparables entre le groupe cycle stimulé et le groupe THS.

Les issues de TEC (taux d'implantation, taux de grossesse débutante, taux de grossesse évolutive, taux de FCS (22% versus 25%,  $p = \text{NS}$ ) et le taux de naissance vivante) représentées dans le tableau 2, ne sont significativement pas différentes entre le groupe stimulé et le groupe THS. Une grossesse extra-utérine et une interruption thérapeutique de grossesse sont survenues dans le groupe cycle artificiel.

**TABLEAU 1 : Caractéristiques cliniques des patientes et caractéristiques des TEC des patientes SOPK.**

	CYCLE STIMULÉ (n= 137)	THS (n= 118)	P
Age au moment de la décongélation (ans)	31 [26-35]	30 [25-35]	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23 [18-32]	23 [18-31]	NS
Tabac	12% (n=16)	15,3% (n=17)	NS
Etiologie :			
Tubaire	9 % (n=13)	17,8 % (n=21)	NS
Masculine	67 % (n=92)	51 % (n=60)	<b>p=0,02</b>
Type de tentative :			
FIV	34,3 % (n=47)	49,3% (n=58)	<b>p=0,03</b>
ICSI	65,7 % (n=90)	50,8 % (n=60)	
Endomètre (mm)	9 [7-12]	9 [7-12]	NS
Taux de récupération embryonnaire (nombre d'embryons transférés/nombre d'embryons décongelés)	79,3 %	79,7%	NS
Nombre d'embryons transférés :			
-1	57,6 % (n=79)	63,6 % (n=75)	NS
-2	42,4 % (n=58)	36,4 % (n=43)	
-3	0 %	0 %	

**TABLEAU 2 : Caractéristiques des issues de TEC au sein de la population SOPK.**

SOPK	CYCLE STIMULÉ (n=137)	THS (n=118)	p
Taux d'implantation	23 %	26 %	NS
Taux de grossesse débutante	30 % (n= 41)	37,3 % (n=44)	NS
Taux de grossesse évolutive	23,4 % (n= 32)	27 % (n= 32)	NS
Taux de FCS	22 % (n=9)	25 % (n=11)	NS
Taux de naissance vivante	23,4 % (n=32)	26,3 % (n=31)	NS

Nous avons ensuite comparé les issues de TEC de chaque protocole de préparation endométriale entre les patientes présentant un SOPK et des patientes témoins. Quatre sous-groupes de patientes ont été comparés entre eux : les patientes SOPK versus les patientes témoins ayant bénéficié d'un cycle stimulé ainsi que les patientes SOPK versus les patientes témoins ayant bénéficié d'un THS.

Les caractéristiques cliniques des patientes ayant bénéficié d'un cycle stimulé sont répertoriées dans le tableau 3. Les patientes SOPK et témoins étaient comparables sur l'âge au moment de la décongélation, l'indice de masse corporelle et l'intoxication tabagique.

Les patientes témoins présentaient statistiquement plus d'infécondité de type tubaire (9% versus 18,8%,  $p=0,045$ ). Une technique d'ICSI était plus souvent réalisée dans le groupe témoin (65,7% versus 81,5%,  $p=0,01$ ), en rapport avec une infécondité d'origine masculine statistiquement plus fréquente (67% versus 87%,  $p<0,001$ ).

L'épaisseur endométriale, le taux de récupération et le nombre d'embryons transférés étaient similaires dans les deux groupes (tableau 3).

Quant aux issues de TEC (tableau 4), nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre le groupe SOPK et le groupe témoin concernant les taux d'implantation, taux de grossesse débutante, taux de grossesse évolutive, taux de fausse couche spontanée précoce et taux de naissance vivante.

**TABLEAU 3 : Caractéristiques cliniques et des cycles de TEC des patientes ayant bénéficié d'un cycle stimulé : SOPK versus témoins.**

CYCLE STIMULÉ	SOPK (n=137)	TÉMOINS (n=426)	P
Age au moment de la décongélation (ans)	31 [26-35]	31 [24-35]	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23 [18-32]	22 [18-30]	NS
Tabac	12 % (n=16)	17 % (n=71)	NS
Etiologie :			
Tubaire	9 % (n=13)	18,8 % (n= 80)	<b>p= 0,045</b>
Masculine	67 % (n=92)	87 % (n=371)	<b>p&lt;0,001</b>
Type de tentative :			
FIV	34,3 % (n=47)	18,5 % (n=79)	<b>p=0,01</b>
ICSI	65,7 % (n=90)	81,5 % (n=347)	
Endomètre (mm)	9 [7-12]	9 [7-12]	NS
Taux de récupération embryonnaire (nombre d'embryons transférés/nombre d'embryons décongelés)	79,3 %	83,2 %	NS
Nombre d'embryons transférés :			
-1	57,6 % (n=79)	57,7 % (n=246)	NS
-2	42,4 % (n=58)	41,5 % (n=177)	
-3	0 %	0,8 % (n=3)	

**TABLEAU 4 : Caractéristiques des issues de TEC des patientes ayant bénéficié d'un cycle stimulé : SOPK versus témoins.**

CYCLE STIMULÉ	SOPK (n=137)	TÉMOINS (n=426)	p
Taux d'implantation	23 %	23 %	NS
Taux de grossesse débutante	30 % (n=41)	30 % (n=128)	NS
Taux de grossesse évolutive	23 % (n=32)	25,8 % (n=110)	NS
Taux de FCS	22 % (n=9)	12,5 % (n=16)	NS
Taux de naissance vivante	23 % (n=32)	25,8 % (n=110)	NS

Concernant les caractéristiques cliniques des patientes qui avaient bénéficié d'un THS (tableau 5) : l'âge, l'indice de masse corporelle et l'intoxication tabagique étaient similaires entre le groupe SOPK et le groupe témoin. Les patientes du groupe témoin présentaient statistiquement plus d'infécondité de type masculine (51% versus 80%,  $p < 0,001$ ) et bénéficiaient plus souvent d'une fécondation *in vitro* de type FIV-ICSI (50,8% versus 74%,  $p < 0,001$ ).

Les caractéristiques des cycles de TEC étaient comparables entre les deux groupes pour l'épaisseur endométriale, le taux de récupération et le nombre d'embryons transférés. Enfin, les issues de TEC (tableau 6) n'étaient statistiquement pas différentes entre le groupe SOPK et le groupe témoin.

**TABLEAU 5 : Caractéristiques des issues de TEC des patientes ayant bénéficié d'un THS : SOPK versus témoins.**

THS	SOPK (n=118)	TÉMOINS (n=81)	p
Age au moment de la décongélation (ans)	30 [25-35]	31 [24-35]	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23 [18-31]	22 [18-31]	NS
Tabac	15,3% (n=17)	17,2% (n=14)	NS
Etiologie :			
Tubaire	17,8 % (n=21)	27 % (n=22)	NS
Masculine	51 % (n=60)	80 % (n=65)	<b>p&lt;0,001</b>
Type de tentative :			
FIV	49,3 % (n=58)	26 % (n=60)	<b>p&lt;0,001</b>
ICSI	50,8 % (n=60)	74 % (n=21)	
Endomètre (mm)	9 [7-12]	9 [7-12]	NS
Taux de récupération embryonnaire (nombre d'embryons transférés/nombre d'embryons décongelés)	79,7%	79,9 %	NS
Nombre d'embryons transférés :			
-1	63,6 % (n=75)	58% (n=47)	NS
-2	36,4 % (n=43)	42% (n=34)	
-3	0 %	0%	

**TABLEAU 6 : Caractéristiques des issues de TEC des patientes ayant bénéficié d'un THS : SOPK versus témoins.**

THS	SOPK (n=118)	TÉMOINS (n=81)	p
Taux d'implantation	26 %	19,1 %	NS
Taux de grossesse débutante	37,3 % (n=44)	30,9 % (n=25)	NS
Taux de grossesse évolutive	27 % (n=32)	17,3% (n=14)	NS
Taux de FCS	25 % (n=11)	36 % (n=9)	NS
Taux de naissance vivante	26,3 %	17,3 %	NS

## DISCUSSION

Dans cette étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux protocoles étudiés, à savoir le cycle stimulé et le THS, concernant le taux de naissance vivante ainsi que le taux de fausse couche spontanée précoce après transfert d'embryon décongelé chez des patientes anovulantes présentant un SOPK.

Ce résultat est semblable à celui retrouvé dans la seule étude comparant cycle stimulé et THS chez des patientes présentant un SOPK. En effet, dans cette étude randomisée publiée en 2014 (31), il n'était pas mis en évidence de différence entre ces deux protocoles chez 576 patientes SOPK bénéficiant d'un premier cycle de TEC. Les taux de grossesse clinique (41 % dans le groupe THS versus 41,6 % dans le groupe cycle stimulé,  $p=NS$ ), de fausse couche (15,2 % versus 17,4%,  $p=NS$ ) ainsi que les taux de naissance vivante (30 % versus 31,7 %,  $p=NS$ ) étaient similaires. Cependant, les patientes présentant un SOPK de phénotype C (SOPK normo-ovulants) étaient également incluses contrairement à notre étude et le seuil de 12 follicules (sur au moins l'un des deux ovaires) était utilisé pour définir le PCOM et ce malgré l'utilisation d'une sonde endovaginale de 6,5 MHz.

En 2018, Hatoum *et al.* (44) se sont intéressés aux taux de naissance et de FCSP entre cycle stimulé et THS (chez des patientes normo ou dysovulantes confondues). Dans cette étude rétrospective incluant 1926 cycles de TEC, les auteurs ont mis en évidence un taux significativement plus élevé de naissance vivante et un taux significativement plus bas de FCSP (qui incluait les grossesses biochimiques et les

grossesses cliniques n'évoluant pas au-delà de 14 SA) dans le groupe stimulé (29 % versus 53,2 %,  $p < 0,05$ ). Cependant, le soutien de phase lutéale en cycle substitué consistait en l'administration de seulement 200 mg de progestérone micronisée vaginale 2 à 3 fois par jour ; ce qui est probablement insuffisant au vue des dernières données de la littérature (45,46). Cette majoration du taux de FCSP sous THS a été retrouvé dans plusieurs études dans la littérature (25,28,44,47–49), sans qu'il soit forcément associé à une diminution du taux de naissance vivante sous THS (28,47). Cependant, la majorité de ces études ne distinguaient pas les patientes anovulantes/dysovulantes des patientes présentant des cycles normo-ovulatoires (25,44,47), pouvant induire un biais par la présence de patientes présentant un SOPK pour lesquelles le THS est largement utilisé. Enfin, la majorité de ces études comparait le THS au cycle spontané et non au cycle stimulé.

A l'inverse, dans l'étude de Wright *et al.* (50) en 2006, 199 cycles de TEC étaient randomisés chez des patientes normo-ovulantes et dysovulantes. Il n'était pas retrouvé de différence significative entre cycle stimulé et THS.

Définir quel type de préparation endométriale en vue d'un transfert d'embryon décongelé est le plus optimal chez les patientes SOPK est primordial. De plus, plusieurs études récentes montrent que les patientes présentant un SOPK, plus volontiers pourvoyeuses de réponses excessives à la stimulation ovarienne contrôlée voire de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, présenteraient des taux de naissance vivante significativement plus élevés en TEC qu'en TEF.

En effet, deux méta-analyses très récentes publiées en 2019 incluant respectivement 5265 et 5379 patientes (7,10) mettent en évidence une augmentation significative du taux de naissance vivante en TEC chez des patientes

«hyper-répondeuses» de manière générale, augmentation qui n'était pas retrouvée chez des patientes normo ou hypo-répondeuses.

Dans l'étude de Wei *et al.* (51) regroupant 3665 patientes issues de deux études randomisées multicentriques, lorsqu'il existe des taux supra-physiologiques d'œstradiol (>3000 pg/ml) le jour du déclenchement et/ou un nombre d'ovocytes retrouvés à la ponction ovocytaire supérieur à 16, les taux de naissance vivante sont significativement plus élevés (51,9 % versus 40,7 %, OR : 1,57 (1,22-2,03)) et les taux de FCSP significativement moindres (11,6 % versus 26,3 %, OR : 0,37 (0,23-0,57)) en TEC qu'en TEF chez les patientes SOPK. Aucune différence n'était retrouvée en TEF et en TEC chez les patientes non SOPK dans les différents sous-groupes.

L'hypothèse évoquée par les auteurs est que l'effet positif d'une stratégie de *freeze-all* concernant les taux de naissance vivante et de fausse couche serait différent chez les patientes SOPK et non-SOPK, indépendamment de la réponse ovarienne. Ceci suggère que des facteurs intrinsèques au SOPK pourraient rendre ces patientes plus vulnérables aux taux élevés d'œstradiol et au nombre important d'ovocytes ponctionnés. En effet, plusieurs données évoquent une possible altération de la réceptivité endométriale à plusieurs niveaux chez les patientes présentant un SOPK (52). L'un des facteurs évoqués dans l'étude de Wei *et al.* est la surexpression endométriale du récepteur des estrogènes (ER $\alpha$ ) chez les patientes SOPK, normalement inhibée par l'augmentation du taux de progestérone (53). Or, l'œstradiol inhiberait l'expression de plusieurs facteurs endométriaux intervenant dans l'implantation tels que l'intégrine  $\alpha\beta 3$  et l'ostéopontine (52).

Deux autres hypothèses sont également évoquées dans la littérature : celle de la résistance endométriale à la progestérone chez les patientes présentant un SOPK

(54,55) et la surexpression endométriale des récepteurs aux androgènes, favorisée par l'élévation chronique de l'estradiol et des androgènes (56). Or, une perte d'inhibition de l'expression des récepteurs aux estrogènes et aux androgènes lors de la fenêtre d'implantation, associée à une diminution de l'expression de protéines endométriales qui jouent un rôle important telles que la glycodéline et l'intégrine  $\alpha\beta3$ , pourraient entraîner une majoration du taux de FCS chez les patientes SOPK (57).

L'étude de Chen *et al.* (58), s'est plus spécifiquement intéressée aux patientes présentant un SOPK. Dans cette étude multicentrique, 1508 patientes SOPK ont été randomisées en TEF ou en TEC lors d'un premier cycle de FIV. Le taux de naissance vivante était significativement plus élevé (49,3% versus 42%,  $p=0,004$ ), en rapport avec un taux de fausse couche significativement moindre (22% versus 32,7%,  $p<0,001$ ) dans le groupe TEC. Le taux de syndrome d'hyperstimulation ovarienne était également plus faible dans le groupe TEC (1,3% versus 7,1%,  $p<0,001$ ). Par ailleurs, le risque de pré-éclampsie était majoré dans le groupe TEC (4,4% versus 1,4%,  $p=0,009$ ). Cette majoration du taux de pré-éclampsie lors de la réalisation d'un TEC était également retrouvée dans une méta-analyse récente de 2018 sur les complications obstétricales post-TEF et post-TEC sans qu'une explication physiopathologique soit clairement avancée (59).

Dans les dernières recommandations internationales concernant la prise en charge des patientes présentant SOPK (16,17), il est préconisé de prendre en considération l'utilisation d'une stratégie de *freeze-all* (en privilégiant les protocoles de stimulation de type antagonistes) chez les patientes présentant un SOPK en parcours de FIV/ICSI.

La potentielle influence du SOPK sur le taux de fausse couche spontanée précoce n'est pas une notion nouvelle. Balen *et al.* en 1993 (60) retrouvaient un taux de FCSP élevé proche de 40% chez des patientes présentant un SOPK et ayant eu une grossesse après tentative de fécondation *in vitro* dans une étude rétrospective évaluant 1060 grossesses.

Le taux de FCSP dans la population générale en cas de grossesse spontanée est d'environ 10 à 16% (61,62) et ce taux semble être plus important dans la population d'AMP avec un taux proche de 29% dans l'étude épidémiologique de Farr *et al.*, taux qui était surtout corrélé à l'âge de la patiente lors de la tentative d'AMP (47,48).

Dans notre étude, le taux de FCSP n'était pas significativement différent entre les patientes SOPK et les patientes témoins dans nos deux sous-groupes de traitement. Ceci est en accord avec une large méta-analyse publiée en 2006 (40). Cependant cette association est encore largement étudiée. Plusieurs études ont retrouvé un taux plus important de FCSP dans la population SOPK (34,60), indépendamment de l'IMC (36) et du risque d'aneuploïdie embryonnaire (35). Mais ces études sont pour la plupart rétrospectives et présentent potentiellement des biais. Dans l'étude de Liu *et al.* (34) analysant 8058 transferts d'embryons (frais ou décongelés), le taux de FCSP était significativement plus élevé dans le groupe SOPK mais les protocoles de préparation endométriale étaient différents selon le groupe de patientes. Les patientes non-SOPK avaient bénéficié d'un cycle spontané alors que les patientes SOPK avaient reçu un THS.

L'étude de Palomba *et al.* (33) s'est intéressée aux complications de grossesse et notamment au taux de FCSP selon les différents phénotypes de SOPK. Le taux de FCSP était significativement plus élevé chez les 97 patientes du groupe SOPK versus les 73 patientes du groupe contrôle de manière générale et significativement

plus élevé dans les phénotypes A, B et D que dans le phénotype C (association d'une hyperandrogénie et d'un OPK échographique sans troubles de l'ovulation, phénotype qui a été exclu dans notre étude).

Cependant, l'influence de manière indépendante du SOPK dans les taux de FCSP reste encore débattue (63,65) du fait de facteurs confondants connus pour augmenter le taux de FCSP tels que l'IMC élevé (obésité), l'insulinorésistance (37) et l'hyperandrogénie (66). Une étude de cohorte longitudinale australienne en 2014 retrouvait un taux significativement plus élevé de FCSP chez 478 patientes présentant un SOPK mais le SOPK n'était pas indépendamment associé au taux de FCSP. En revanche, l'IMC supérieur à 30 (dont la proportion était statistiquement plus élevée dans le groupe SOPK que dans le groupe témoin comprenant 8134 patientes) et le traitement d'infertilité reçu (induction de l'ovulation ou fécondation *in vitro*) l'étaient (70). En 2012, le consensus d'Amsterdam (71) ne retenait pas d'augmentation du taux de FCSP chez les patientes atteintes d'un SOPK dans un contexte de grossesse spontanée. Plus récemment, en 2018, l'ESHRE (72) reconnaît une probable association entre la présence SOPK et le risque de FCSP. Néanmoins, il s'agit d'une association faible et même si le SOPK augmente très modérément le risque de FCSP il n'est pas considéré comme un facteur de risque significatif de FCSP répétées.

L'IMC élevé, l'insulinorésistance et l'hyperandrogénie sont fréquemment retrouvés chez les patientes SOPK. L'hyperinsulinisme, secondaire à l'insulino-résistance induit en effet une diminution des taux de glycodeline (protéine qui jouerait un rôle dans l'inhibition de la réaction immunitaire endométriale vis à vis de l'embryon) et d'IGFBP1 ; ce qui pourrait expliquer l'augmentation du risque de FCSP associée à

cet état (37,73,74). Concernant l'hyperandrogénie, la testostérone aurait une influence négative sur l'expression utérine de HOXA-10 qui est essentielle pour la réceptivité endométriale (66,75). Des taux bas d'HOXA-10 ont été retrouvés chez des patientes présentant des échecs d'implantation répétés et des fausses couches à répétition (76).

Enfin, il existe peu de données sur les taux de FCSP dans les études ayant étudié les méthodes de préparation endométriale. Beaucoup de ces études ne l'évoquent pas (24,26,77). De plus, la définition d'une fausse couche spontanée précoce est très variable d'une étude à l'autre, rendant difficiles leurs interprétations. Certaines études ne définissent une fausse couche que lorsque le diagnostic clinique de grossesse a été établi par la présence d'un sac gestationnel et d'un embryon avec une activité cardiaque (28,31), quand d'autres évoquent une FCSP dès lors que le taux d'hCG est positif (45).

Des études randomisées prospectives sont nécessaires pour s'assurer de l'équivalence en terme d'efficacité de ces deux traitements chez les patientes SOPK anovulantes.

## **CONCLUSION**

Chez les patientes anovulantes présentant un syndrome des ovaires polykystiques, la méthode de préparation endométriale en vue d'un transfert d'embryon décongelé ne semble pas avoir d'impact sur les issues de grossesse, et notamment sur le taux de fausse couche et le taux de naissance vivante.

De même, dans chaque groupe de traitement, nous n'avons pas mis en évidence de différence en ce qui concerne les issues de grossesse après TEC entre des patientes SOPK anovulantes et des patientes témoins.

L'association entre SOPK et fausse couche spontanée précoce reste controversée. Les données de la littérature concernant ce sujet sont discordantes et il n'est toujours pas clairement établi que le SOPK soit considéré un facteur de risque de FCSP, indépendamment des facteurs qui lui sont souvent associés, tels que l'obésité et l'insulinorésistance

## **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature*. 20 oct 1983;305(5936):707-9.
2. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE†. *Hum Reprod*. 1 sept 2018;33(9):1586-601.
3. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update*. 1 nov 2002;8(6):559-77.
4. Kolibianakis E, Bourgain C, Albano C, Osmanagaoglu K, Smitz J, Van Steirteghem A, et al. Effect of ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone, gonadotropin releasing hormone antagonists, and human chorionic gonadotropin on endometrial maturation on the day of oocyte pick-up. *Fertil Steril*. nov 2002;78(5):1025-9.
5. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders. *Fertil Steril*. août 2011;96(2):344-8.
6. McLernon DJ, Harrild K, Bergh C, Davies MJ, de Neubourg D, Dumoulin JCM, et al. Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *BMJ*. 21 déc 2010;341:c6945.
7. Bosdou JK, Venetis CA, Tarlatzis BC, Grimbizis GF, Kolibianakis EM. Higher probability of live-birth in high, but not normal, responders after first frozen-embryo transfer in a freeze-only cycle strategy compared to fresh-embryo transfer: a meta-analysis. *Hum Reprod*. 1 mars 2019;34(3):491-505.
8. Wong KM, van Wely M, Mol F, Repping S, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 28 mars 2017;3:CD011184.
9. Shi Y, Sun Y, Hao C, Zhang H, Wei D, Zhang Y, et al. Transfer of Fresh versus Frozen Embryos in Ovulatory Women. *N Engl J Med*. 11 janv 2018;378(2):126-36.
10. Roque M, Lattes K, Serra S, Solà I, Geber S, Carreras R, et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. janv 2013;99(1):156-62.

11. Acharya KS, Acharya CR, Bishop K, Harris B, Raburn D, Muasher SJ. Freezing of all embryos in in vitro fertilization is beneficial in high responders, but not intermediate and low responders: an analysis of 82,935 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril*. 2018;110(5):880-7.
12. Dieamant FC, Petersen CG, Mauri AL, Comar V, Mattila M, Vagnini LD, et al. Fresh embryos versus freeze-all embryos - transfer strategies: Nuances of a meta-analysis. *JBRA Assist Reprod*. 01 2017;21(3):260-72.
13. Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Hum Reprod Update*. 1 janv 2019;25(1):2-14.
14. Devroey P, Bourgain C, Macklon NS, Fauser BCJM. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Trends Endocrinol Metab*. 1 mars 2004;15(2):84-90.
15. Bourgain C, Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for IVF. *Hum Reprod Update*. 1 nov 2003;9(6):515-22.
16. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 01 2018;33(9):1602-18.
17. Costello MF, Misso ML, Balen A, Boyle J, Devoto L, Garad RM, et al. Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility. *Hum Reprod Open* [Internet]. 4 janv 2019 [cité 31 mars 2019];2019.
18. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 29 avr 2016;4:CD001750.
19. Youssef MAFM, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 31 oct 2014;(10):CD008046.
20. Humaidan P, Papanikolaou EG, Tarlatzis BC. GnRHa to trigger final oocyte maturation: a time to reconsider. *Hum Reprod*. oct 2009;24(10):2389-94.
21. Humaidan P, Engmann L, Benadiva C. Luteal phase supplementation after gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in fresh embryo transfer: the American versus European approaches. *Fertil Steril*. avr 2015;103(4):879-85.
22. Borges E, Braga DPAF, Setti AS, Vingris LS, Figueira RCS, Iaconelli A. Strategies for the management of OHSS: Results from freezing-all cycles. *JBRA Assist Reprod*. 1 mars 2016;20(1):8-12.

23. Groenewoud ER, Cohlen BJ, Macklon NS. Programming the endometrium for deferred transfer of cryopreserved embryos: hormone replacement versus modified natural cycles. *Fertil Steril*. 1 mai 2018;109(5):768-74.
24. Groenewoud ER, Cantineau AEP, Kollen BJ, Macklon NS, Cohlen BJ. What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen-thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. oct 2013;19(5):458-70.
25. Guillén V, Ayllón Y, Domingo J, Jáuregui J, Santana A, Pellicer A. Thawed embryo transfer: natural or replaced endometrial cycle? A 5000 patients observational study. *Fertil Steril*. 1 sept 2011;96(3):S270.
26. Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, Racca A, Van Landuyt L, Tournaye H, et al. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. *Hum Reprod*. 1 nov 2017;32(11):2234-42.
27. Groenewoud ER, Cohlen BJ, Al-Oraiby A, Brinkhuis EA, Broekmans FJM, de Bruin JP, et al. A randomized controlled, non-inferiority trial of modified natural versus artificial cycle for cryo-thawed embryo transfer. *Hum Reprod*. juill 2016;31(7):1483-92.
28. Cerrillo M, Herrero L, Guillén A, Mayoral M, García-Velasco JA. Impact of Endometrial Preparation Protocols for Frozen Embryo Transfer on Live Birth Rates. *Rambam Maimonides Med J [Internet]*. 28 avr 2017 [cité 28 févr 2019];8.
29. Ghobara T, Gelbaya TA, Ayeleke RO. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 5 juill 2017 [cité 14 oct 2018].
30. Yarali H, Polat M, Mumusoglu S, Yarali I, Bozdogan G. Preparation of endometrium for frozen embryo replacement cycles: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. oct 2016;33(10):1287-304.
31. Yu J, Ma Y, Wu Z, Li Y, Tang L, Li Y, et al. Endometrial preparation protocol of the frozen-thawed embryo transfer in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. janv 2015;291(1):201-11.
32. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):6-15.
33. Palomba S, Falbo A, Russo T, Tolino A, Orio F, Zullo F. Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. *Fertil Steril*. oct 2010;94(5):1805-11.
34. Liu L, Tong X, Jiang L, Li TC, Zhou F, Zhang S. A comparison of the miscarriage rate between women with and without polycystic ovarian syndrome undergoing IVF treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. mai 2014;176:178-82.

35. Luo L, Gu F, Jie H, Ding C, Zhao Q, Wang Q, et al. Early miscarriage rate in lean polycystic ovary syndrome women after euploid embryo transfer - a matched-pair study. *Reprod Biomed Online*. nov 2017;35(5):576-82.
36. Rees DA, Jenkins-Jones S, Morgan CL. Contemporary Reproductive Outcomes for Patients With Polycystic Ovary Syndrome: A Retrospective Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 avr 2016;101(4):1664-72.
37. Tian L, Shen H, Lu Q, Norman RJ, Wang J. Insulin resistance increases the risk of spontaneous abortion after assisted reproduction technology treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2007;92(4):1430-3.
38. Joham AE, Palomba S, Hart R. Polycystic Ovary Syndrome, Obesity, and Pregnancy. *Semin Reprod Med*. mars 2016;34(2):93-101.
39. Palomba S, Falbo A, Daolio J, Battaglia FA, La Sala GB. Pregnancy complications in infertile patients with polycystic ovary syndrome: updated evidence. *Minerva Ginecol*. déc 2018;70(6):754-60.
40. Heijnen EMEW, Eijkemans MJC, Hughes EG, Laven JSE, Macklon NS, Fauser BCJM. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. févr 2006;12(1):13-21.
41. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. janv 2004;81(1):19-25.
42. Fraissinet A, Robin G, Pigny P, Lefebvre T, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Use of the serum anti-Müllerian hormone assay as a surrogate for polycystic ovarian morphology: impact on diagnosis and phenotypic classification of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 01 2017;32(8):1716-22.
43. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod*. nov 2011;26(11):3123-9.
44. Hatoum I, Bellon L, Swierkowski N, Ouazana M, Bouba S, Fathallah K, et 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*. mars 2018;35(3):425-9.
45. 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(2):266-75.
46. 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*. févr

2013;26(2):133-7.

47. Tomás C, Alsbjerg B, Martikainen H, Humaidan P. Pregnancy loss after frozen-embryo transfer—a comparison of three protocols. *Fertil Steril*. nov 2012;98(5):1165-9.

48. Veleva Z, Tiitinen A, Vilska S, Hydén-Granskog C, Tomás C, Martikainen H, et al. High and low BMI increase the risk of miscarriage after IVF/ICSI and FET. *Hum Reprod*. avr 2008;23(4):878-84.

49. Guan Y, Fan H, Styer AK, Xiao Z, Li Z, Zhang J, et al. A modified natural cycle results in higher live birth rate in vitrified-thawed embryo transfer for women with regular menstruation. *Syst Biol Reprod Med*. oct 2016;62(5):335-42.

50. Wright KP, Guibert J, Weitzen S, Davy C, Fauque P, Olivennes F. Artificial versus stimulated cycles for endometrial preparation prior to frozen-thawed embryo transfer. *Reprod Biomed Online*. janv 2006;13(3):321-5.

51. Wei D, Yu Y, Sun M, Shi Y, Sun Y, Deng X, et al. The Effect of Supraphysiological Estradiol on Pregnancy Outcomes Differs Between Women With PCOS and Ovulatory Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 2018;103(7):2735-42.

52. Tomaszewski C, Dewailly D. The role of the endometrium in the infertility of women with polycystic ovary syndrome. *Médecine Reprod*. 1 avr 2012;14(2):121-34.

53. Piltonen TT. Polycystic ovary syndrome: Endometrial markers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. nov 2016;37:66-79.

54. Li X, Feng Y, Lin J-F, Billig H, Shao R. Endometrial progesterone resistance and PCOS. *J Biomed Sci*. 9 janv 2014;21:2.

55. Savaris RF, Groll JM, Young SL, DeMayo FJ, Jeong J-W, Hamilton AE, et al. Progesterone Resistance in PCOS Endometrium: A Microarray Analysis in Clomiphene Citrate-Treated and Artificial Menstrual Cycles. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 juin 2011;96(6):1737-46.

56. Apparao KBC, Lovely LP, Gui Y, Liningner RA, Lessey BA. Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome. *Biol Reprod*. févr 2002;66(2):297-304.

57. Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. juin 2006;20(2):235-44.

58. Chen Z-J, Shi Y, Sun Y, Zhang B, Liang X, Cao Y, et al. Fresh versus Frozen Embryos for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 11 août 2016;375(6):523-33.

59. Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update*. 01 2018;24(1):35-58.

60. Balen AH, Tan SL, MacDougall J, Jacobs HS. Miscarriage rates following in-vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with buserelin. *Hum Reprod.* juin 1993;8(6):959-64.
61. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ.* 24 juin 2000;320(7251):1708-12.
62. Wang JX, Norman RJ, Wilcox AJ. Incidence of spontaneous abortion among pregnancies produced by assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* févr 2004;19(2):272-7.
63. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod.* déc 2001;16(12):2606-9.
64. Farr SL, Schieve LA, Jamieson DJ. Pregnancy loss among pregnancies conceived through assisted reproductive technology, United States, 1999-2002. *Am J Epidemiol.* 15 juin 2007;165(12):1380-8.
65. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MPH, La Sala GB, Fauser BCJM. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* oct 2015;21(5):575-92.
66. Yang W, Yang R, Lin M, Yang Y, Song X, Zhang J, et al. Body mass index and basal androstenedione are independent risk factors for miscarriage in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 19 nov 2018;16(1):119.
67. Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* juin 2006;20(2):281-92.
68. Ghazeeri GS, Nassar AH, Younes Z, Awwad JT. Pregnancy outcomes and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand.* juin 2012;91(6):658-78.
69. Chen R, Chen S, Liu M, He H, Xu H, Liu H, et al. Pregnancy outcomes of PCOS overweight/obese patients after controlled ovarian stimulation with the GnRH antagonist protocol and frozen embryo transfer. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 10 avr 2018;16(1):36.
70. Joham AE, Boyle JA, Ranasinha S, Zoungas S, Teede HJ. Contraception use and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: data from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Hum Reprod.* avr 2014;29(4):802-8.
71. Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* janv 2012;27(1):14-24.
72. Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, et

al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum Reprod Open [Internet]. 1 avr 2018 [cité 18 mars 2019];2018

73. Luo L, Wang Q, Chen M, Yuan G, Wang Z, Zhou C. IGF-1 and IGFBP-1 in peripheral blood and decidua of early miscarriages with euploid embryos: comparison between women with and without PCOS. Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol. juill 2016;32(7):538-42.

74. Jakubowicz DJ, Essah PA, Seppälä M, Jakubowicz S, Baillargeon J-P, Koistinen R, et al. Reduced serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein-1 in women with polycystic ovary syndrome during first trimester of pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. févr 2004;89(2):833-9.

75. Cermik D, Selam B, Taylor HS. Regulation of HOXA-10 expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. janv 2003;88(1):238-43.

76. Yang Y, Chen X, Saravelos SH, Liu Y, Huang J, Zhang J, et al. HOXA-10 and E-cadherin expression in the endometrium of women with recurrent implantation failure and recurrent miscarriage. Fertil Steril. 2017;107(1):136-143.e2.

77. Peeraer K, Couck I, Debrock S, De Neubourg D, De Loecker P, Tomassetti C, et al. Frozen-thawed embryo transfer in a natural or mildly hormonally stimulated cycle in women with regular ovulatory cycles: a RCT. Hum Reprod. nov 2015;30(11):2552-62.

**AUTEUR : Nom : SIMON**                      **Prénom : Virginie**

**Date de Soutenance : 13 Mai 2019**

**Titre de la Thèse :** Préparation endométriale pour transfert d'embryons décongelés : quel protocole pour les patientes présentant une anovulation secondaire à un syndrome des ovaires polykystiques ?

**Thèse - Médecine - Lille 2019**

**Cadre de classement :** *Gynécologie*

**DES + spécialité :** *Gynécologie médicale*

**Mots-clés :** Transfert d'embryon décongelé, SOPK, FCS, préparation endométriale.

**Résumé :**

**INTRODUCTION** — Dans la littérature, le taux de naissance vivante semble comparable après transfert d'embryon décongelé (TEC) entre cycle substitué (ou THS) et cycle stimulé chez des patientes normo-ovulantes. Peu d'études se sont intéressées aux issues de grossesse après TEC chez les patientes SOPK anovulantes.

**OBJECTIF** — Evaluer l'impact du protocole de préparation endométriale sur les issues de TEC chez des patientes SOPK anovulantes et comparer ces résultats à une population témoin.

**MATÉRIEL ET MÉTHODES** — Etude de cohorte, rétrospective, monocentrique au CHU de Lille incluant 255 cycles de TEC chez des patientes SOPK et 507 TEC chez des patientes témoins entre janvier 2011 et décembre 2017. Le SOPK était défini par la présence d'au moins deux des trois critères suivants : hyperandrogénie clinique et/ou biologique et/ou trouble du cycle (oligospanioménorrhée ou aménorrhée) et/ou présence d'ovaires polykystiques morphologiques : volume ovarien > 10mL et/ou nombre de follicules par ovaire  $\geq$  19 et/ou AMH  $\geq$  35 pmol/L, comme publié précédemment. Les patientes de phénotype C étaient exclues. Les patientes avaient moins de 35 ans et avaient reçu un cycle stimulé (administration de FSH ou hMG) ou un THS (6 mg de valérate d'estradiol et 800 mg de progestérone vaginale micronisée par jour).

**RÉSULTATS** — Dans le groupe SOPK, 137 TEC étaient réalisés sous cycle stimulé et 118 TEC sous THS. Chez les patientes SOPK anovulantes, les taux de grossesse débutante (30% versus 37,3%, p=NS), de fausse couche spontanée (22% versus 25%, p=NS) et de naissance vivante (23,4% versus 26,3%, p=NS) étaient similaires entre cycle stimulé et THS. De même, dans chaque groupe de traitement (cycle stimulé et cycle substitué), les issues de TEC étaient comparables entre les patientes présentant un SOPK et les patientes témoins.

**CONCLUSION** — Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les deux méthodes de préparation endométriale chez les patientes anovulantes SOPK. Des études prospectives randomisées de plus grande ampleur sont nécessaires pour confirmer ces données.

**Composition du Jury :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Didier DEWAILLY**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD**

**Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN**

**Madame le Docteur Anne-Laure BARBOTIN**

**Directrice de thèse :**

**Madame le Docteur Pauline PLOUVIER**