



HAL
open science

Protocoles de transferts d'embryons congelés : analyse des pratiques en vue d'une stratégie personnalisée

Léa Messier

► **To cite this version:**

Léa Messier. Protocoles de transferts d'embryons congelés : analyse des pratiques en vue d'une stratégie personnalisée. Médecine humaine et pathologie. 2023. hal-04517126

HAL Id: hal-04517126

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04517126v1>

Submitted on 22 Mar 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2023

THESE

Pour obtenir le grade

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Léa MESSIER

Le 02 juin 2023

**PROTOCOLES DE TRANSFERTS D'EMBRYONS
CONGELÉS : ANALYSE DES PRATIQUES EN VUE
D'UNE STRATÉGIE PERSONNALISÉE**

Membres du jury :

Monsieur le Professeur G. WERYHA

Président du Jury

Monsieur le Docteur M. AGOPIANTZ

Juge et Directeur

Madame la Docteure AJ. FATTET

Juge

Madame la Docteure T. SCHWEITZER

Juge

Présidente de l'Université de Lorraine :
Madame Hélène BOULANGER

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Louise TYVAERT

Assesseurs :

- *Premier cycle* : Pr Thomas SCHWITZER et Dr Nicolas GAMBIER
- *Deuxième cycle* : Pr Antoine KIMMOUN
- *Troisième cycle hors MG* : Pr Marie-Reine LOSSER
- *Troisième cycle MG* : Pr Paolo DI PATRIZIO
- *Finances* : Prs Eliane ALBUISSON et Louise TYVAERT
- *Vie hospitalo-universitaire* : Pr Stéphane ZUILY
- *Relations avec la Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER
- *Relations Internationales* : Pr Jacques HUBERT
- *Valorisation* : Pr Pascal ESCHWEGE
- *Interface avec les métiers de la santé* : Pr Céline HUSELSTEIN
- *Docimologie* : Pr Jacques JONAS
- *ECOS* : Pr Patrice GALLET, Dr Eva FEIGERLOVA
- *Service sanitaire* : Pr Nelly AGRINIER
- *Lecture critique d'articles* : Drs Jonathan EPSTEIN et Aurélie BANNAY
- *Interface HVL & Réseau Nasce* : Prs Nicla SETTEMBRE, Fabienne ROUYER-LIGIER et Pablo MAUREIRA
- *Etudiant* : Mehdi BELKHITER

Chargé de mission

- *PASS Médecine* : Dr Nicolas GAMBIER

Présidente du Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Abderrahim OUSSALAH

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRACARD
Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilles DAUTEL - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Dominique HESTIN
Bruno HOEN - Gérard HUBERT - Claude HURIET – Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Bruno LEHEUP - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT - Jacques POUREL Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Serge BRACARD - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE -
Bruno HOEN - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Bruno LEHEUP -
Thierry MAY - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : *Anatomie*

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : *Histologie, embryologie et cytogénétique*

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : *Anatomie et cytologie pathologiques*

Professeur Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : *Biophysique et médecine nucléaire*

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : *Radiologie et imagerie médicale*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : *Biochimie et biologie moléculaire*

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : *Physiologie*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur Mathias POUSSEL - Professeur Jacques JONAS

3^e sous-section : *Biologie cellulaire*

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : *Nutrition*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : *Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : *Parasitologie et Mycologie*

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : *Maladies infectieuses ; maladies tropicales*

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : *Épidémiologie, économie de la santé et prévention*

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Cédric BAUMANN

4^e sous-section : *Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : *Hématologie ; transfusion*

Professeur Pierre FEUGIER – Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Julien BROSEUS

2^e sous-section : *Cancérologie ; radiothérapie*

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

3^e sous-section : *Immunologie*

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : *Génétique*

Professeur Philippe JONVEAUX

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Philippe GUERCI

2^e sous-section : Médecine intensive-réanimation

Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie

Professeur Nicolas GIRERD

5^e sous-section : Médecine d'urgence

Professeur Tahar CHOUIHED

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : Neurologie

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : Neurochirurgie

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN - Professeur Thomas SCHWITZER -
Professeure Fabienne ROUYER-LIGIER

4^e sous-section : Pédo-psychiatrie ; addictologie

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : Médecine physique et de réadaptation

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : Rhumatologie

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : Chirurgie orthopédique et traumatologique

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : Dermato-vénéréologie

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4^e sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Professeur François DAP - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : Pneumologie ; addictologie

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : Cardiologie

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Olivier HUTTIN
Professeur Batic POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY - Professeure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : Chirurgie viscérale et digestive

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : Néphrologie

Professeur Luc FRIMAT

4^e sous-section : Urologie

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3° sous-section : Médecine générale
Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : Pédiatrie
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : Chirurgie infantile
Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : Oto-rhino-laryngologie
Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU - Professeur Patrice GALLET

2° sous-section : Ophtalmologie
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

3° sous-section : Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Professeure Céline HUSELSTEIN

66° Section : PHYSIOLOGIE
Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : Médecine générale
Professeure associée Sophie SIEGRIST - Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : Anatomie
Docteur Bruno GRIGNON

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : Biochimie et biologie moléculaire
Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2° sous-section : Physiologie
Docteure Iulia-Cristina IOAN

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière
Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : Parasitologie et mycologie
Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN – Docteur Abdou OMOROU

2° sous-section *Médecine et Santé au Travail*

Docteure Isabelle THAON

4° sous-section : *Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*

Docteure Aurélie BANNAY (stagiaire)

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : *Hématologie ; transfusion*

Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : *Cancérologie ; radiothérapie*

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : *Immunologie*

Docteure Alice AARNINK

4° sous-section : *Génétiq*

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3° sous-section : *Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteur Julien SCALA-BERTOLA -

Docteure Élise PAPE (stagiaire)

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : *Neurochirurgie*

Docteur Fabien RECH

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : *Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : *Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*

Docteur Fabrice VANHUYSSE

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1° sous-section : *Pédiatrie*

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU

3° sous-section : *Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*

Docteur Charline BERTHOLD

4° sous-section : *Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : *Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

63° Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET – Madame Rümeyza BASCETIN - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ –

Monsieur Christophe NEMOS – Monsieur Simon TOUPANCE

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

90° Section : MAÏEUTIQUE

Madame Gaëlle AMBROISE (stagiaire)

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeure Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences
de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À notre Maître et Président du jury,

À Monsieur le Professeur Georges Weryha,
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier d'Endocrinologie

À l'homme au clinicien,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Je tiens à vous exprimer ma sincère gratitude, pour votre soutien indéfectible et votre confiance tout au long de cette aventure. Votre expertise, votre bienveillance et votre disponibilité ont été pour moi une source d'inspiration constante et m'ont permis de progresser. Je suis profondément reconnaissante pour votre temps, votre patience et votre encouragement à chaque étape de mon cursus ; je vous en serai toujours reconnaissante.

À notre Maître et Directeur de thèse,

À Monsieur le Docteur Mikaël Agopiantz,

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier de Gynécologie médicale

Merci de m’ avoir proposé et confié ce travail de thèse. Je vous remercie pour votre engagement et l’ implication dans la réussite de ma thèse. Merci pour votre patience et votre bienveillance. Votre expertise et vos commentaires éclairés ont grandement contribué à l’ amélioration de mes travaux. Je vous prie de recevoir l’ assurance de mon profond respect.

À notre Maître et Juge,

À Madame la Docteure Anne-Julie Fattet,

Ancienne interne des Hôpitaux de Nancy

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse. Je ne sais pas comment te remercier suffisamment pour tout ce que tu as fait pour moi. Tu as suivi chaque étape de ma thèse avec patience et persévérance. Ta présence bienveillante et ton soutien inconditionnel m'ont donné la force et la confiance nécessaire pour surmonter les obstacles et atteindre mes objectifs. Je te remercie de tout cœur pour ta gentillesse et ta générosité.

À notre Maître et Juge,

À Madame la Docteure SCHWEITZER Thérèse,

Praticienne Hospitalière de Gynécologie obstétrique

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse. Votre approche pédagogique humaine a été un véritable atout pour moi. J'ai pu acquérir des connaissances et des compétences qui m'ont aidée à me développer professionnellement et personnellement. Je suis fière d'avoir eu le privilège de travailler sous votre direction. Je vous prie de recevoir l'assurance de mon profond respect.

À ma famille :

À mes parents, merci pour votre dévouement et vos encouragements dans tous ces moments. Je suis tellement fière de pouvoir partager ce succès avec vous. Je ne vous dirai jamais assez merci. Vous êtes juste extraordinaires. Je vous aime tellement.

À ma sœur, merci pour ta présence, ton soutien, tes encouragements et tes précieux conseils. Je suis fière d'être ta sœur. Je t'aime fort.

À toute ma famille, merci pour vos encouragements et à tous nos moments passés ensemble. Je suis tellement chanceuse d'avoir une famille comme la nôtre.

À François, merci pour ton soutien indéfectible, ton amour inconditionnel et ta présence réconfortante tout au long de cette aventure que j'espère bien poursuivre avec toi. Je t'aime.

À mes amis :

À Clémentine, merci pour toutes ces années d'amitié, j'ai toujours pu compter sur toi à n'importe quel moment.

À Charlène, merci pour l'amitié que tu me portes. À toutes nos révisions à la maison « Come and get your love ».

À Guillaume, la distance nous a parfois éloigné mais notre belle amitié persiste malgré tout. Merci pour tous ces moments et ces fou-rires inoubliables.

A l'équipe de Friscaty Family, merci à vous d'avoir croisé ma route. À toutes nos soirées mémorables, nos fous-rires. Une belle amitié est née et j'espère qu'elle va perdurer. Merci **Clara** pour tous ces moments passés dans la chambre « 12 ». **Cass et Juliette** je vous attends sur mon balcon pour boire un coup.

Aux anciens de la faculté, et à tous **mes autres amis**, merci d'avoir été là pour moi.

À mes collègues :

À Mélanie, tu es bien plus qu'une simple collègue, au fil des années, tu es devenue une amie sur qui j'ai toujours pu compter et appeler à la rescousse.

À mes co-internes de gynéco et d'obstétrique, je suis heureuse d'avoir pu partager ces quatre années d'internat à vos côtés. Merci pour votre soutien et vos conseils. Mention spéciale pour **Romane**, à notre fameux voyage au Maroc covidé et à **Morgane**.

À mes chefs de gynécologie, Louise, Anissa, Eléna, Juliette, merci pour votre enseignement. **À Julien**, tu m'as encouragé à sortir de ma zone de confort, à pousser mes limites pour devenir ce que je suis aujourd'hui. Je t'en suis très reconnaissante.

À mes chefs d'obstétrique, merci pour toutes les connaissances que vous avez pu m'apporter. Merci à **Jocelyn** pour tout ce que tu as fait pour moi.

À l'équipe d'AMP de Metz, merci pour votre écoute et votre soutien. Ce fut un plaisir de travailler avec vous.

A l'équipe d'AMP de Bordeaux, à votre magnifique région. Mention spéciale à **Amélie** et toutes nos soirées Koh Lanta, tu vas me manquer.

SERMENT

« *A*u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS.....	16
I. INTRODUCTION	17
A. Fécondation <i>in vitro</i> et embryons congelés.....	17
1. Histoire de la Fécondation <i>in vitro</i>	17
2. Culture embryonnaire	17
3. Techniques de congélation et décongélation embryonnaire	18
4. Épidémiologie des transferts d’embryons congelés.....	19
B. Protocoles de transferts d’embryons congelés.....	19
1. Les différents protocoles	19
2. Comparaison des protocoles.....	21
C. Progestérone et implantation embryonnaire	22
1. Histoire et synthèse de la progestérone	22
2. Rôle de la progestérone.....	22
3. Intérêt du dosage de progestérone dans les transferts d’embryons congelés	23
4. Intérêt de l’adjonction de progestérone dans les transferts d’embryons congelés	23
D. Contexte et objectif de l’étude.....	24
II. ARTICLE.....	25
Abstract	25
Introduction	26
Materiel and Methods.....	27
Results	29
Discussion	31
Conclusion.....	34
Declaration of interest	34
References	34
Tables and figures	40
III. CONCLUSION GENERALE.....	44
BIBLIOGRAPHIE GENERALE.....	46

ABRÉVIATIONS

AC : “artificial cycle”

AFC : “antral follicle count”

AMH : “anti-mullerian hormone”

AMP : Assistance médicale à la procréation

ART : “Assisted reproductive technology”

BMI : “Body mass index”

CHU : Centre hospitalier universitaire

FET : “Frozen embryo transfer”

FIV : Fécondation *in vitro*

FSH : “Follicle stimulating hormone”

GnRH : “Gonadotropin-releasing hormone”

HCG : Hormone chorionique gonadotrope

HSO : Hyperstimulation ovarienne

ICSI : “Intracytoplasmic sperme injection”

LBR : “Live birth rate”

LH : “Luteinizing hormone”

LPS : “Luteal phase support”

mNC : “modified natural cycle”

MR : “Miscarriage rate”

NC : “Natural cycle”

OHSS : “Ovarian hyperstimulation syndrome”

PGT-A : “Preimplantation genetic testing for aneuploidies”

TEC : Transfert d’embryon congelé

TSH : “Thyroid stimulating hormone”

I. INTRODUCTION

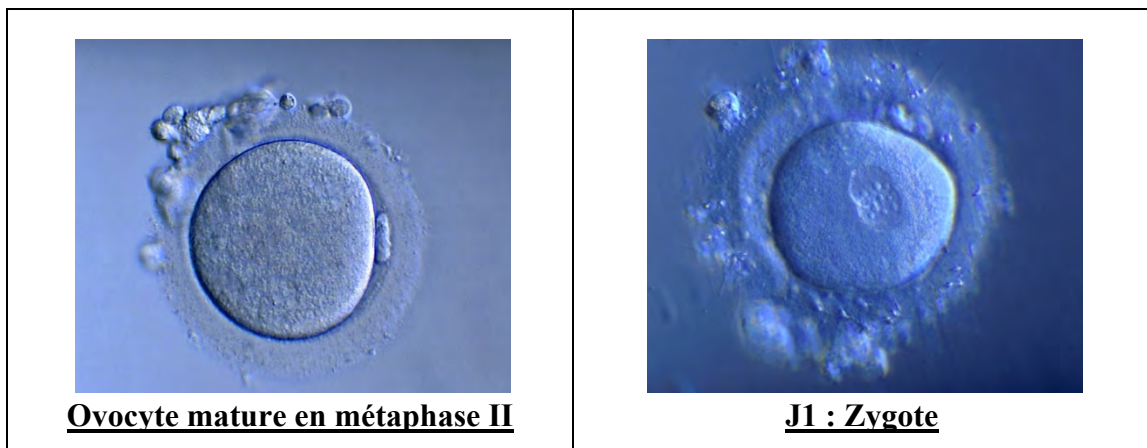
A. FÉCONDATION *IN VITRO* ET EMBRYONS CONGELÉS

1. Histoire de la Fécondation *in vitro*

Les premiers essais de Fécondation *in vitro* (FIV) remontent aux années 1940, lorsque l'équipe de Miriam Menkin a mis en évidence la division cellulaire après la mise en contact d'ovocytes et de sperme *in vitro*. Les ovocytes étaient alors prélevés au bloc opératoire par coelioscopie. Les premiers transferts *in utero* n'ont été réalisés que quelques années plus tard. L'équipe du Docteur Patrick Steptoe et du biologiste Robert Edwards a ainsi permis la naissance de Louise Brown, premier « bébé éprouvette », au Royaume-Uni en 1978. Depuis, les techniques ont considérablement évolué notamment grâce à l'avènement de la stimulation ovarienne par gonadotrophines, qui permet le recueil de plusieurs ovocytes, le déclenchement de l'ovulation ainsi que l'étude du développement embryonnaire.

2. Culture embryonnaire

La culture embryonnaire débute dès la fécondation, qui peut être réalisée soit par la mise en contact des gamètes, soit par l'injection directe d'un spermatozoïde dans un ovocyte mature, dans le cas de la FIV-ICSI. Un ovocyte est considéré comme mature en métaphase II lorsqu'il a expulsé son premier globule polaire dans l'espace périvitellin. Quatorze à dix-huit heures après la fécondation, on peut observer l'ovocyte fécondé, appelé alors zygote. On note alors l'expulsion du deuxième globule polaire et la présence de deux pronucléi intra-ovocytaires, correspondant au matériel génétique maternel et paternel. Trente heures après la fécondation, la division cellulaire commence. L'embryon est composé de blastomères, avec physiologiquement 3 à 5 blastomères à J2, 6 à 8 à J3, au moins 12 au stade de morula (J4) jusqu'au stade de blastocyste (J5-J6). Cette culture embryonnaire est illustrée dans *l'image 1*.



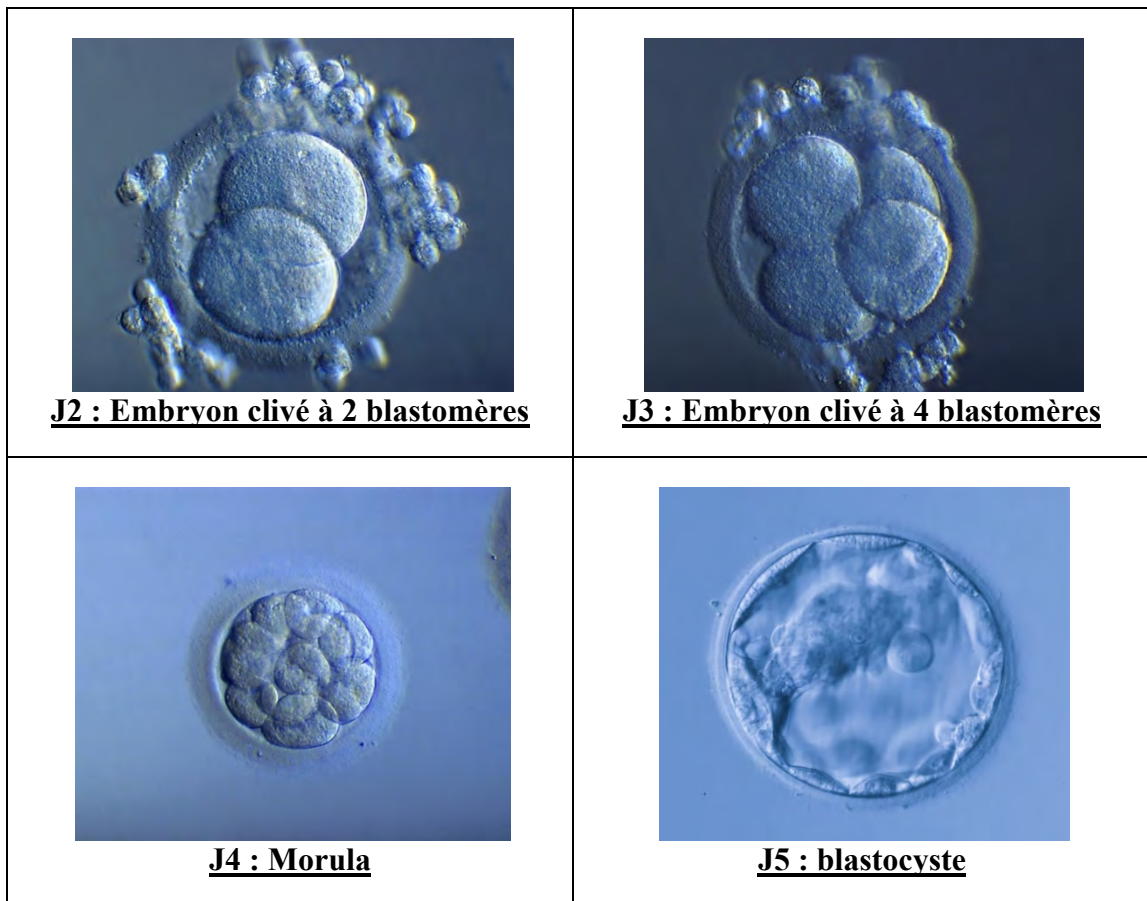


Image 1. Le développement embryonnaire. *Images tirées du site : www.fiv.fr*

3. Techniques de congélation et décongélation embryonnaire

Une fois l'embryon obtenu, il peut être transféré soit à l'état frais ou congelé et soit au stade clivé (J2-J3) soit au stade de blastocyste. Les embryons surnuméraires sont congelés. Les techniques de congélation ont été développées pour la première fois dans les années 1980 par une technique de congélation lente afin de ne pas utiliser toute la cohorte embryonnaire et donc limiter le nombre de grossesses multiples. Cette technique consistait à abaisser graduellement la température de l'embryon. Cependant cette méthode avait des taux de survie embryonnaire très faibles. La vitrification, technique utilisée à ce jour, a été introduite en 1990. Il s'agit d'une technique de refroidissement ultrarapide durant laquelle l'embryon est plongé dans des solutions avec des concentrations croissantes en cryoprotecteurs, suivi d'une immersion dans l'azote liquide à -196°C (1). Cette technique a considérablement amélioré les taux de survie embryonnaire.

Lors d'une tentative de FIV, la totalité des embryons sont congelés en cas d'hyperstimulation ovarienne ou encore d'endomètre inadéquat, on parle de « freeze-all ». Un ou 2 embryons peuvent ensuite être décongelé(s) le jour du transfert par réchauffement rapide et réhydratation, via des bains dans des solutions avec des concentrations décroissantes en cryoprotecteur. Après un examen gynécologique, l'embryon est transféré dans la cavité utérine à l'aide d'un cathéter.

4. Épidémiologie des transferts d'embryons congelés

17,5% des couples rencontrent des difficultés à concevoir et ont recours à des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) (2). Parmi elles, le TEC (transfert d'embryon congelé) est une technique très courante en AMP. Le nombre de TEC est en constante augmentation, passant de 23 000 à 40 000 TEC de 2013 à 2020 en France (3–5). Cette hausse s'explique principalement par l'augmentation de la demande en AMP et le recours plus rapide à la FIV, ainsi que par l'amélioration des techniques de congélation embryonnaire. De plus, la congélation de l'ensemble des embryons, connue sous le nom de 'freeze-all', est de plus en plus utilisée pour réduire le risque d'hyperstimulation ovarienne (HSO) (6). Le taux de grossesse moyen pour un TEC est de 27% pour une moyenne d'1,6 embryons transférés par TEC (7). Le taux d'accouchement en 2020 était de 21% en France (4).

B. PROTOCOLES DE TRANSFERTS D'EMBRYONS CONGELES

1. Les différents protocoles

Avant la réalisation d'un TEC, il est indispensable de préparer l'environnement utérin pour faciliter l'implantation de l'embryon. Différents protocoles de préparation endométriale sont disponibles :

- **Le cycle naturel** : ce protocole consiste à surveiller la fenêtre d'implantation en identifiant le moment de l'ovulation. Habituellement, la fenêtre d'implantation débute le troisième ou le quatrième jour après l'ovulation et reste ouverte pendant 4 à 5 jours. La détection de l'augmentation des taux sériques de LH permet d'estimer que l'ovulation aura lieu 36 à 40 heures plus tard. La surveillance est effectuée par une échographie et bilan hormonal sanguin vers le dixième jour du cycle. Lorsque l'échographie révèle un follicule de plus de 17 mm associé à un taux d'œstradiol supérieur à 200 pg/mL et une augmentation significative du taux de LH ; une supplémentation en progestérone est initiée le lendemain ou le surlendemain. Le transfert de l'embryon est ensuite effectué en fonction de son âge (après 2 jours d'imprégnation en progestérone pour un embryon à J2 ou après 5 jours pour un blastocyste).

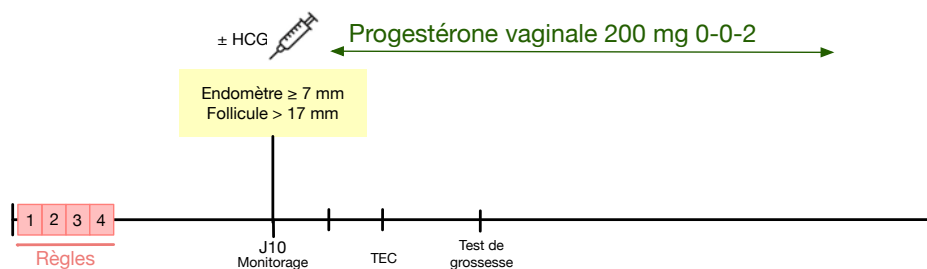


Schéma 1. Cycle naturel et naturel modifié

Dans le **cycle naturel modifié**, l'ovulation est déclenchée par HCG lorsque l'échographie retrouve un follicule supérieur à 17 mm sans augmentation du taux de LH. La progestérone est débutée le surlendemain de l'injection. Ce protocole est recommandé uniquement pour les femmes ayant des cycles ovulatoires réguliers.

- **Le cycle stimulé** : Le cycle stimulé est une méthode qui permet d'optimiser un cycle naturel. Une stimulation par gonadotrophines est débutée en début de cycle. La surveillance du cycle est similaire à celle du cycle naturel. L'ovulation est systématiquement déclenchée par HCG, une fois qu'un follicule mature associé à un bilan hormonal adéquat est obtenu. La supplémentation progestéronique commence le surlendemain de l'injection et le TEC est effectué en fonction de l'âge de l'embryon.

Ce protocole est recommandé en cas de troubles de l'ovulation ou de cycles irréguliers.

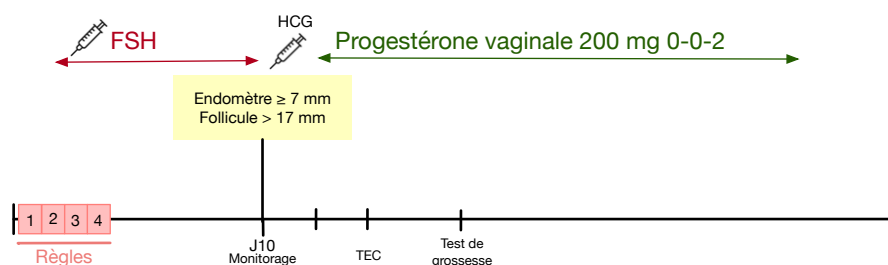


Schéma 2. Cycle stimulé

- **Le cycle substitué** : Cette technique permet de recréer artificiellement un cycle menstruel afin d'obtenir une réceptivité endométriale optimale pour le transfert d'embryon. Pour ce faire, une supplémentation en œstrogènes est entreprise en début de cycle par voie orale ou transcutanée. Cette supplémentation favorise la croissance de la muqueuse utérine et l'expression de récepteurs à la progestérone tout en bloquant l'évolution naturelle du cycle. La surveillance est effectuée par une échographie et un bilan hormonal sanguin vers le 12-14^{ème} jour du cycle. Une fois que l'endomètre a atteint une épaisseur minimale de 7 mm et un aspect en triple feuillet à l'échographie, une supplémentation en progestérone est instaurée. L'embryon est ensuite transféré en fonction de son âge après la supplémentation progestéronique.

Cette technique est principalement utilisée chez les patientes ayant des troubles de l'ovulation.

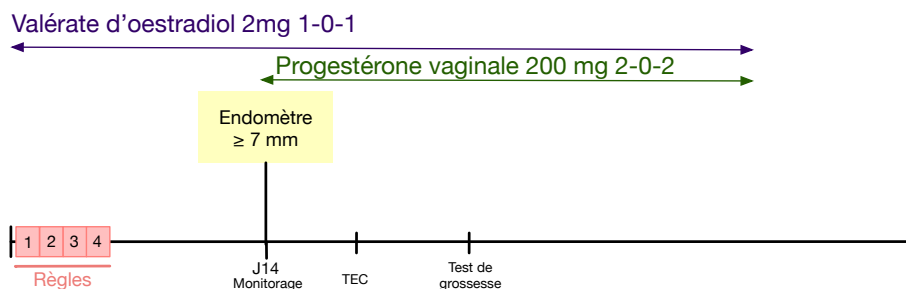


Schéma 3. Cycle substitué

2. Comparaison des protocoles

- *Avantages et inconvénients*

Le cycle naturel présente l'avantage de n'utiliser aucun traitement, mais il exige plusieurs contrôles pour repérer précisément le moment de l'ovulation. Le cycle stimulé permet de corriger une dysovulation, mais il nécessite des injections quotidiennes de gonadotrophines sous-cutanées. Les cycles naturels et stimulés ont des taux d'annulation plus fréquents en raison de l'absence de contrôle de l'ovulation par rapport au cycle substitué. Le cycle substitué est avantageux d'un point de vue organisationnel, car il permet de programmer facilement le nombre quotidien de transferts. De plus, l'absence de stimulation peut être appréciée dans certaines pathologies hormono-dépendantes. Toutefois, l'absence de corps jaune endogène nécessite un soutien lutéal constant jusqu'au relai placentaire, ce qui peut entraîner une majoration du risque thromboembolique et un risque accru de fausse couche (8).

La plupart des centres en France utilisent principalement le cycle substitué comme préparation endométriale pour des raisons d'organisation.

- *Résultats en termes de grossesses*

Les premières études comparant les différents protocoles datent du début des années 2000. L'étude prospective de *Ghobara et al.* a comparé ces différents protocoles sans trouver de supériorité d'un protocole par rapport à l'autre en termes de taux de grossesses et de naissances (9). D'autres études ont conforté cette idée, avec davantage de données (5,10–12). La méta-analyse de *Yarali et al.* a comparé ces trois protocoles sur plus de 33 études ; elle n'a pas mis en évidence de différence significative en termes de taux de naissances vivantes (13). De même, l'étude randomisée et multicentrique de *Groenewoud et al.* « *ANTARTICA* » n'a montré aucune infériorité du protocole substitué par rapport au protocole naturel sur les taux de naissances vivantes ou sur les coûts. Toutefois, sa population était limitée aux femmes normo-ovulantes (14). À ce jour, aucune différence n'a été mise en évidence pour privilégier l'utilisation d'un protocole plutôt qu'un autre. Malgré de nombreuses études, le protocole optimal de préparation endométriale reste indéterminé.

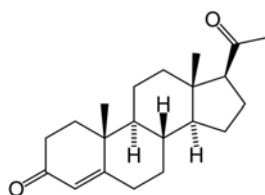
Certaines études ont retrouvé un taux de fausse couche plus élevé avec l'utilisation du protocole substitué (12,15,16). Cette augmentation était en partie due à l'absence de corps jaune et donc à une imprégnation insuffisante en progestérone.

C. PROGESTÉRONNE ET IMPLANTATION EMBRYONNAIRE

1. Histoire et synthèse de la progestérone

La progestérone est une hormone stéroïdienne découverte grâce à la présence de corps jaune dans les ovaires de vaches (17). Son rôle dans la grossesse a été étudié pour la première fois chez les lapines dans les années 1930 par Corner et Allen (18–20). En 1972, Caspo réussit à maintenir une grossesse en administrant de la progestérone exogène après ablation du corps jaune (21–23).

La progestérone est synthétisée à partir du cholestérol principalement dans les ovaires (24,25). Elle est sécrétée pendant la deuxième partie du cycle menstruel sous l'influence de la LH (26).



Formule chimique de la progestérone

Plusieurs voies d'administration sont possibles. La progestérone administrée par **voie vaginale**, très courante, est préférentiellement distribuée dans l'utérus et atteint des concentrations maximales en huit heures (27,28). Les taux tissulaires sont dix fois supérieurs aux taux sanguins (29). La **prise orale** de progestérone implique un premier passage hépatique où elle est rapidement convertie en métabolites inactifs. Elle n'est pas dosable dans le sang et requiert l'administration de hautes doses de progestérone (25). La **voie intramusculaire** permet à la progestérone d'atteindre un pic de concentration en deux heures et reste stable après huit heures (29). Bien que son observance soit mauvaise, il s'agit de la voie d'administration qui garantit l'obtention des meilleurs taux plasmatiques.

2. Rôle de la progestérone

La progestérone a de nombreuses fonctions. Pendant le cycle menstruel, elle modifie l'endomètre en stimulant la sécrétion glandulaire et en augmentant le nombre de récepteurs à la progestérone (30) et bloque l'ovulation grâce à son action anti-gonadotrope (31). Elle est essentielle à l'implantation embryonnaire. En effet, il existe une fenêtre d'implantation correspondant au moment où la réceptivité endométriale est maximale. Une communication parfaite s'établit entre l'embryon et la mère, assurant une libération continue de progestérone dont le but final est l'implantation (24). Cette communication est rendue possible par l'expression de gènes induisant des changements histologiques (32–35). La progestérone possède également un effet immunosuppresseur dans les zones de contact materno-fœtales (36).

En fin de grossesse, elle induit le relâchement des fibres musculaires lisses du myomètre permettant les contractions utérines et prépare à la lactation (26,37,38).

3. Intérêt du dosage de la progestérone dans les transferts d'embryons congelés

De nombreuses études ont examiné la relation entre le taux de progestérone et la grossesse. Georgeanna Seegar Jones a été la première à suggérer qu'une insuffisance de progestérone pendant la phase lutéale pourrait entraîner une diminution des taux de grossesses et une augmentation des taux de fausses couches (39). Depuis, d'autres études ont confirmé ces résultats (40–48).

Certains auteurs ont proposé un seuil minimal de progestérone plasmatique pour optimiser les taux de grossesses dans les protocoles substitués de TEC (47–52). Une récente méta-analyse a conclu qu'un taux de progestérone supérieur à 10 ng/mL était associé à de meilleurs taux de grossesses et de naissances vivantes (53). Ces études étaient essentiellement centrées sur les protocoles substitués, avec absence de corps jaune. Seul Gaggiotti a étudié les cycles spontanés avec une supplémentation progestéronique et a retrouvé ce même taux seuil de progestérone pour optimiser les taux de grossesses (52).

En revanche, certains auteurs ont évoqué un seuil maximal à ne pas dépasser. Kofinas a mis en évidence une diminution des taux de naissances vivantes et une augmentation des taux de fausses couches lorsque le taux de progestérone dépassait 30 ng/mL (54).

4. Intérêt de l'adjonction de progestérone dans les TEC

L'importance de la progestérone pour la grossesse est bien connue, mais il n'existe pas de consensus sur la posologie, les voies d'administration ou le moment du dosage de la progestérone. Alors, que faire en cas de progestéronémie basse en cours de TEC ? Dans ce contexte, certains auteurs ont doublé la dose de progestérone vaginale en cas de progestéronémie inférieure à 10 ng/mL, sans montrer une amélioration des taux de grossesses (43). En effet, il existe un seuil maximal d'absorption vaginale sans relation de proportionnalité entre l'augmentation du dosage et le taux sérique de progestérone (29,55). D'autres auteurs ont ajouté une autre voie d'administration en cas de progestéronémie basse, comme l'ajout sous-cutané de progestérone en plus de la voie vaginale (56,57), ou l'ajout de progestérone orale associée à la voie vaginale (58). Ces études ont montré des taux plus élevés de grossesses après l'ajout d'une deuxième voie d'administration (56,59–61). Il n'y a pas de consensus sur la voie d'administration la plus efficace pour la progestérone (62–66). Une méta-analyse récente n'a pas non plus montré de supériorité entre les différentes voies en termes de taux de grossesses (67).

En ce qui concerne la posologie, il est habituel de prescrire entre 400 et 1200 mg de progestérone par voie vaginale par jour, mais il peut y avoir des différences interindividuelles d'absorption en fonction de facteurs tels que le surpoids, l'obésité, l'âge ou les rapports sexuels. (41,42,52,68,69).

D. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

La technique de transfert d'embryon congelé représente plus de 21% des activités d'assistance médicale à la procréation et continue d'augmenter chaque année. Face à cette hausse constante, le soutien de la phase lutéale est devenu un enjeu majeur pour obtenir des taux de grossesses optimaux. Plusieurs méthodes de préparation endométriale existent, le principe étant de synchroniser l'endomètre et l'embryon afin que ce dernier puisse s'implanter et mener à une grossesse. Comme mentionné précédemment, le protocole optimal de soutien lutéal n'est pas encore déterminé à ce jour, les études n'ayant pas montré de différence significative entre les différents protocoles.

L'implantation embryonnaire repose essentiellement sur la sécrétion de progestérone. Il est désormais reconnu qu'un seuil minimal de progestérone est nécessaire pour améliorer les chances de grossesse. Ce seuil est d'autant plus important dans les protocoles substitués en l'absence de corps jaune. Bien que la concentration optimale de progestérone ne fasse pas consensus, le seuil de 10 ng/mL est largement accepté et sera utilisé dans notre étude. Les mécanismes par lesquels des taux faibles de progestérone affectent les résultats des TEC ne sont pas encore bien compris. Le rattrapage des taux de progestérone bas a été étudié, mais les études ne sont pas en accord sur le dosage ni sur la voie d'administration à privilégier. Il est donc difficile de conclure sur la meilleure approche de préparation endométriale.

Bien qu'ayant fait l'objet d'études ciblées depuis quelques années, des questions persistent. Le **principal objectif** de ce travail est donc de rapporter l'expérience d'un centre pratiquant l'ensemble des protocoles de préparation endométriale afin de définir une stratégie simple avec des taux de naissances optimaux en TEC. **L'objectif secondaire** de notre étude est d'étudier l'intérêt des rattrapages en cas de progestéronémie basse sur les résultats de grossesses en fonction des différents protocoles de TEC.

II. ARTICLE

FROZEN EMBRYO TRANSFER PROTOCOLS: ANALYSIS OF PRACTICES FOR A PERSONALIZED STRATEGY

Léa MESSIER, Anne-Julie FATTET, Georges WERYHA,
Thérèse SCHWEITZER, GERMAIN Jocelyn, MOUGEL Romane, Mikaël AGOPIANTZ

Abstract

Objective. The purpose of this study was to report the experience of a fertility center performing several different endometrial preparation protocols to determine an optimal strategy for achieving the highest pregnancy rates.

Study design. The study included all patients undergoing frozen embryo transfer (FET). A total of 424 FET was performed in the Fertility Center of University Hospital of Nancy between February 2021 and February 2022. Cycles with oocyte donation were excluded. The center used three different protocols based on the patient's profile: spontaneous (mNC), stimulated (FSH), and substituted (AC). A progesterone assay was performed on the day of the FET, and if the progesterone level was lower than 10 ng/mL, 10 mg of dydrogesterone was given three times a day. The primary endpoint was live birth rate, and the secondary endpoints were clinical pregnancy rate, miscarriage rate, and progesterone level.

Results. The substituted protocol (AC) was more commonly used for dysovulatory women. There was no significant difference in live birth rate (*18.6% in mNC vs 15.8% in FSH, $p = 0,5$; 18.6% in mNC vs 19.5% in AC1, $p = 0.67$; 15.8% in FSH vs 19.5% in AC1, $p = 0.43$) between the three protocols. The clinical pregnancy rate ($p = 0.67$) and miscarriage rate ($p = 0.27$) were not significantly different across all groups. The progesterone level was lower in the AC1 group ($p < 0.005$). The live birth rate was not significantly different between $P < 10$ ng/mL with catch-up and $P > 10$ ng/mL without catch-up (*20.8% vs 18.3%, respectively, $p = 0.67$*).*

Conclusion. Our study suggests that there is no significant difference in live births among the different endometrial preparation protocols. The optimal protocol should be selected based on the patient's profile. Progesterone is important in the substituted protocols to compensate for the absence of corpus luteum. Further studies are required to develop more precise protocols for achieving optimal pregnancy rates without adverse effects.

Keywords. Frozen embryo transfer, live birth rate, progesterone level, luteal phase support

Introduction

In France, approximately one in eight couples consult for difficulties in conceiving a child, and over 50% of them turn to Assisted Reproductive Technologies (ART) (1). ART procedures result in 3.4% of live births in the country (2). Among the techniques used, frozen embryo transfers (FET) constitute over 33% of ART procedures and have a live birth rate of 21% per FET (3). The number of FET procedures is constantly increasing, and it is expected to reach over 40,000 in France in 2020 (3). This is attributed to the rising demand for ART procedures, faster recourse to in vitro fertilization, advancements in embryo freezing techniques, such as vitrification, and the more frequent practice of freeze-all, which reduces the risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) (4).

To optimize the uterine environment for the embryo, proper endometrial preparation is crucial. Different methods have been developed for this purpose, including spontaneous cycle, stimulated cycle, and substituted cycle (5). The spontaneous cycle includes the "true natural cycle" (NC) in which the woman undergoes regular ovulation without any treatment, and the "modified natural cycle" (mNC) in which ovulation is triggered using HCG. NC-FET is preferred by many women as it involves no medication, but it is only suitable for those with regular ovulatory cycles and requires frequent ovulation monitoring with several follow-up visits. In the stimulated cycle, follicular development is induced by gonadotropins, and ovulation is triggered using an HCG injection, making it more expensive due to the need for daily injections. In the substituted cycle (AC), endometrial proliferation is stimulated using exogenous estrogens, followed by progesterone to compensate for the lack of corpus luteum. It can be performed in all women regardless of menstrual regularity and offers greater flexibility in the timing of FET (6)

There is no clear consensus on the optimal protocol for endometrial preparation for FET. Several meta-analyses have compared the different methods. Initially, retrospective meta-analyses did not provide sufficient evidence to favor one protocol over another (7–9). Subsequent randomized studies did not find any significant differences between the different protocols (10). Groenewoud et al. conducted a randomized non-inferiority study in normo-ovulatory patients and concluded that there was no superiority between AC and nMC (11,12). These findings have been confirmed by several recent studies, which report pregnancy rates ranging from 23% to 29% for NC and from 22% to 27% for AC (13,14). The choice of protocol still depends on the patient's profile, such as ovulatory status and associated pathologies, and the organization of the fertility center.

Progesterone is crucial factor for embryo implantation, secreted by the corpus luteum during the luteal phase (15). It transforms the endometrium to allow implantation during the 'implantation window' (16). Although its monitoring has been debated, a progesterone level above 10 ng/mL (17) is now widely accepted to increase pregnancy rates (18–23) and decrease miscarriage rates (24–26). Its presence is particularly essential in artificial cycles (AC) where the absence of the corpus luteum leads to a higher number of miscarriages (27). Studies have also shown the beneficial effect of progesterone catch-up in cases of low progesterone levels (28–32).

To improve pregnancy rate in FET, the embryo and endometrium must be synchronized. However, the best individualized approach to prepare the endometrium is still a debated topic. Therefore, the aim of this study is to present the experience of a center that utilizes all available protocols to develop an individualized approach that maximizes pregnancy rates. Additionally, the study will investigate the impact of progesterone catch-up in cases of low progesterone levels on pregnancy outcomes according to different endometrial preparation protocols.

Materials and Methods

Study design, population and data extraction

A retrospective study was conducted at the ART center of the University Hospital of Nancy to investigate the outcomes of frozen embryo transfers (FETs) performed between February 2021 and February 2022. Women who underwent FETs during this period were included, except for those who received oocyte donations only. Patient data, including age, body mass index (BMI), ovarian reserve (measured by anti-Müllerian hormone [AMH] levels and antral follicle count [AFC]), smoking status, type of infertility, and endometrial thickness prior to progesterone administration, were collected from the Medifirst® software. Embryo transfer data, such as the number and stage of transferred embryos, type of protocol, and progesterone levels, were also collected. The primary endpoint of the study was live birth rate (LBR), while the secondary endpoints included clinical pregnancy rate, miscarriage rate (MR), biological pregnancy rate (defined as human chorionic gonatropin [HCG] levels below 100 ng/mL) and progesterone levels based on the protocol used. The patients were divided into four groups based on their progesterone serum levels: <10 ng/mL, 10-12 ng/mL, 12-15 ng/mL, and >15 ng/mL. The study protocol was approved by the Comité d'éthique de la recherche en obstétrique et gynécologie (CEROG) under number 2022-GYN-0404, and the data were used anonymously (33).

Endometrial preparation and luteal phase support

The patients were assigned to four protocols based on the physician's expertise and judgment.

- **Substituted protocol 1 (AC1):** Estradiol valerate tablets were initiated at a dose of 2mg three times daily on the first day of the menstrual cycle. After 14 days, hormonal assessment and vaginal ultrasound (*using 3D ultrasound, Voluson, General Electric*) were performed. When the endometrial thickness was $\geq 7\text{mm}$ and the progesterone level was $<1.5\text{ng/mL}$, we added 400mg twice daily of vaginal progesterone. If the endometrium was not thick enough, patients were re-evaluated a few days later.
- **Substituted protocol 2 (AC2):** Patients received 10mg three times a day of oral dydrogesterone along with vaginal progesterone.
- **Modified Natural cycle (mNC):** A natural cycle check-up with ultrasound and hormonal blood tests was conducted on the tenth day. Ovulation was induced using HCG recombinant (choriogonadotropin alpha) if a follicle was larger than 16mm with $\text{LH} < 10 \text{ UI/L}$, and $\text{P} < 1.5\text{ng/mL}$ and $\text{E2} > 200 \text{ pg/mL}$. Vaginal progesterone was started at 200mg twice daily, 36 hours after ovulation.
- **Stimulated protocol (FSH):** Subcutaneous gonadotropins (dose chosen by the gynecologist) were initiated on the second day of the menstrual cycle, sometimes with an antagonist. Monitoring, ovulation induction, and progesterone supplementation were the same as the modified natural protocol.

Embryo transfer and serum analysis

During the FET procedure, the embryo transfer was scheduled on day 2 or 3 after the morning administration of one progesterone tablet. For blastocysts, FET was scheduled on day 5. The transfer was performed by a gynecologist of the center, in the gynecological position with a full bladder, using a flexible catheter (Elliocath®). After the embryo transfer, the catheter was checked by the embryologist to ensure there was no embryo left. A progesterone vaginal tablet was given, and a blood sample was taken just after the transfer (around 12 p.m.) to measure the progesterone level by radioimmunity at the Department of Hormonal Biochemistry of the University Hospital of Nancy. If the progesterone level was less than 10 ng/mL, oral dydrogesterone progesterone 10 mg three times a day was added, in the afternoon of the transfer, without further check-up. If the progesterone level was between 10 and 12 ng/mL, the addition of dydrogesterone was left to the clinician's discretion based on the patient's history. Luteal support was continued at the same dose until the pregnancy test (12 days after FET). If the pregnancy test was positive, the luteal supplementation was continued until 12 weeks of

amenorrhea. Clinical pregnancy was confirmed by a vaginal ultrasound around 7 to 8 weeks of amenorrhea.

During the study, two progesterone levels were found to be above 40 ng/mL (225 ng/mL and 44 ng/mL). The levels were checked the next day and optimal values were obtained (20 ng/mL and 13.7 ng/mL, respectively).

Statistical analysis

In this study, continuous variables were reported as means and standard deviations, while categorical variables were reported as percentages. Statistical significance was set at a threshold of 5%, with $p < 0.05$ being considered significant. The protocols were analyzed in pairs, and independent variables were evaluated by stratifying progesterone levels into four subgroups: $P < 10$ ng/mL, $10 \leq P \leq 12$ ng/mL, $12 \text{ ng/mL} < P \leq 15$ ng/mL, and $P > 15$ ng/mL. The Chi-squared test was used for qualitative variables, Mann-Whitney U test for non-normally distributed quantitative variables, and Student's t-test for normally distributed quantitative variables.

Results

Population characteristic

During the study, 464 cycles were initiated, but 2 oocyte donation cycles were excluded, and 38 cycles were stopped due to embryo lysis. Therefore, the final analysis included 424 frozen embryo transfers (FETs). No serious adverse events were reported during the study period. The characteristics of the study population and FET parameters are presented in *Table 1*. The mean age of the women was 34.7 ± 5.1 years, and the mean BMI was 24.3 ± 4.5 kg/m². Three-quarters of the women had never smoked. The ovarian reserve was appropriate, with an average AMH level of 3.4 ± 3.1 ng/mL. The mean age of the men was 37.8 ± 7.2 years, and the mean BMI was 25.7 ± 5.3 kg/m². Less than half of the men had never smoked. In most cases, the couples were primary infertile (82.3%), and the infertility was due to ovulatory or male factors. The majority of patients received a single embryo (80.9%) at the cleaved stage (67.9% at D2 and 21.7% at D3). No patient received more than two embryos. The median progesterone level on the day of FET was 19.4 ± 16.8 ng/mL.

In this study, the AC1 protocol was the most commonly used (51.9%). There were no significant differences in baseline characteristics between spontaneous cycles (n=97), stimulated cycles (n=95), and substituted protocol 1 (n=220). However, the BMI of women in the spontaneous protocol was lower than in the AC1 protocols (23.3 ± 3.3 kg/m² in mNC vs 24.7 ± 4.7 kg/m² in

AC1, $p = 0.03$, but there was no difference between *AC1* and *FSH*, nor between *FSH* and *nMC*). *AC* was more often prescribed to women with dysovulation (29.5% in *AC1* vs 18.6% in *nMC*, $p = 0.04$). Spontaneous protocols had a higher indication of male infertility (44.3% in *nMC* vs 22.8% in *AC1*, $p < 0.01$ and 44.3% in *nMC* vs 18.9% in *FSH*, $p < 0.01$; no difference between *AC1* and *FSH*). These results are shown in *Table 2*. There were no significant differences in the number of embryos transferred or their stage between these three protocols. However, the endometrium at the time of monitoring was thicker in substituted protocols (9.3 ± 1.8 mm in *AC1* vs 8.6 ± 1.8 mm in *nMC*, $p < 0.01$; 9.3 ± 1.8 mm in *AC1* vs 8.6 ± 1.8 in *FSH*, $p < 0.01$; 9.3, no difference between *FSH* and *nMC*). Data from substituted protocol 2 were insufficient for inclusion in the analyses ($n = 12$) and were therefore excluded.

Primary and second endpoints

The study found that the overall live birth rate (LBR) was 17.9%, as shown in *Table 3*. LBR were not significantly different among the three protocols (18.6% in *nMC* vs 15.8% in *FSH*, $p=0.5$; 18.6% in *nMC* vs 19.5% in *AC1*, $p=0.67$; and 15.8% in *FSH* vs 19.5% in *AC1*, $p=0.43$). Similarly, the CPR was not significantly different among the three protocols (26.8% in *nMC* vs 18.9% in *FSH*, $p=0.19$; 26.8% in *nMC* vs 25.5% in *AC1*, $p=0.80$; and 18.9% in *FSH* vs 25.5% in *AC1*, $p=0.21$).

The study also found that the miscarriage rate (MR) was 21% overall. Although the MR was higher for artificial and spontaneous protocols, there was no significant difference between the groups (26.9% in *nMC* vs 11.1% in *FSH*, $p=0.27$; 21.4% in *AC1* vs 11.1% in *FSH*, $p=0.49$; and 21.4% in *AC1* vs 26.9% in *nMC*, $p=0.58$).

Progesterone level

Overall, the average progesterone level was 19.4 ± 16.8 ng/mL. In the *nMC* group, 3.1% of patient had a progesterone level below 10 ng/mL, while 78.4% had a level above 15 ng/mL. In the *AC1* group, 18.6% of cycles had a progesterone level below 10 ng/mL, and 44.1% had a level above 15 ng/mL. In the *FSH* group, 4.2% of cycles had a progesterone level below 10 ng/mL, and 83.2% had a level above 15 ng/mL. These results are presented in *Table 4*. We observed a lower progesterone level in the *AC1* group compared to the other two protocols, with a significant difference for progesterone levels below 10 ng/mL (18.6% in *AC1* vs 3.1% in *nMC* vs 4.2% in *FSH*, $p = 0.01$; no difference between *FSH* and *nMC*). Similarly, this significant difference was found for progesterone levels between 10 and 12 ng/mL (15.5% in *AC1* vs 3.1% in *nMC*, $p = 0.02$; 15.5% in *AC1* vs 2.1% in *FSH*, $p < 0.005$; no difference between

FSH and nMC), as well as for progesterone levels above 15 ng/mL (44.1% in AC1 vs 78.4% in mNC vs 83.2% in FSH, $p < 0.001$). The average progesterone level was also significantly lower in the AC1 group (17.3 ± 21.7 ng/mL vs 21.9 ± 7.4 ng/mL in mNC vs 22.7 ± 8.6 ng/mL in FSH, $p < 0.005$), as shown in Figure 1.

The low progesterone levels found in the FSH and nMC groups concerned only 7 patients (with a level below 10 ng/mL). These patients were mostly over 35 years old, had endometriosis, and had experienced long-term infertility (> 3 years) with several failed frozen embryo transfers.

Catch-up

In the overall analysis, no significant difference was observed between patients with serum progesterone levels below 10 ng/mL who received catch-up and those with levels above 10 ng/mL who did not receive catch-up (20.8% versus 18.3%, respectively; $p = 0.67$). Similarly, there was no difference in the LBR between patients who received catch-up ($P < 10$ ng/mL) and those who did not receive catch-up ($P > 10$ ng/mL) in the substituted protocol only (22% versus 19%, respectively; $p = 0.7$).

Table 5 shows that there was no significant difference in LBR between patients with serum progesterone levels between 10 and 12 ng/mL who received catch-up and those who did not receive catch-up (16.7% versus 18.8%, respectively; $p = 0.87$).

Discussion

FET is a common practice in ART, but it remains challenging to determine the optimal endometrial preparation method to achieve the best pregnancy rates. The University Hospital of Nancy is a public center that performs 500 punctures and 700 FETs annually. They use the three primary types of protocols based on patient population and adapt them accordingly. The modified natural cycle is typically used for ovulatory patients, followed by the stimulated and substituted cycle in the event of a dysovulatory cycle.

Our study found no significant difference in LBR among different protocols. This finding is attributed to the selection of protocols based on the patients' profiles [*natural for ovulatory cycles, stimulated or substituted for dysoovulation*], as well as performing catch-up in case of low progesterone levels. Our results are consistent with other trials, as no protocol has achieved consensus. *V et al.*'s retrospective study did not find any difference between the use of substituted and natural modified protocols, but their study only used intramuscular progesterone and blastocyst stage embryos (34). Similarly, *Poletto et al.*'s meta-analysis also found no significant differences (13). *Groenewoud et al.*'s randomized controlled trial compared 959

mNC cycles versus AC, but it was performed only in normo-ovulatory women, making the population non-representative (11). Pregnancy rates were low (*11.5% in mNC vs 8.8% in AC, $p = 0.171$*), with significant cancellation rates, which could be attributed to older techniques of embryo freezing. Our study had a representative sample of the general infertile population with different patient profiles, but costs and cancellation rates were not analyzed.

Our study did not find a significant difference in miscarriage rates among the three protocols, likely due to optimal progesterone support. Retrospective studies by *Hatoum et al.* and *Tomas et al.* reported higher rates of miscarriage in substituted protocols (*59.9% in AC1 vs. 29.6% in mNC*) (27,35). However, it should be noted that the risk of natural miscarriage is higher in dysovulatory women without any ART, which may introduce a selection bias (36). Recent meta-analyses by *Wu et al.* and *Vinsonneau et al.* support these findings (14,37). Nonetheless, the literature remains inconsistent. The randomized multicenter study by *Madani et al.* found no significant difference in miscarriage rates among various protocols (38), which is consistent with our study. However, Madani's study targeted only ovulatory women at a lower risk of miscarriage (age criteria of 20 to 37 years). Our study may have yielded different results from previous studies due to the adjustment of progesterone levels during FET. It should also be noted that the technique of Pre-implantation Genetic Testing for Aneuploidy (PGT-A), which allows the elimination of aneuploid embryos responsible for miscarriage, is prohibited in France, unlike in other countries.

In our study, we observed that one third of the substituted protocols had progesterone levels below 12 ng/mL. This finding can be largely attributed to the insufficient absorption of exogenous progesterone to supplement the endogenous corpus luteum (39). Our observation is consistent with the literature on the subject (40). However, there are limited studies comparing progesterone levels between nMC and FSH protocols. Our study found that these two protocols, when supplemented with progesterone, are sufficient to achieve a full-term pregnancy in over 90% of cases. Furthermore, additional luteal phase support with progesterone supplementation has been shown to improve the pregnancy rate in natural cycles (41–43).

Progesterone has been demonstrated to play a crucial role in embryo implantation, but there is currently no consensus on its optimal dosage or method of administration (44–46). The pharmacokinetics of progesterone differ depending on the route of administration, with the vaginal route achieving high and stable tissue levels due to its uterine passage (47–49). In contrast, the oral route requires high doses to achieve adequate plasma levels, and the intramuscular route achieves optimal plasma levels but may not reflect tissue concentration

(50). These findings raise questions about the interpretation of progesterone levels in blood, as they may not accurately represent local impact. Furthermore, there is inter-individual variability in vaginal absorption, which may be influenced by factors such as high body weight (18,19,51,52) or sexual activity (53). No-ethnic background may also be a risk factor for poor vaginal absorption (54). In our study, progesterone levels were measured in a homogeneous manner by collecting samples at the same time in our laboratory.

Additionally, the secondary objective of our study was to evaluate the effect of adding dydrogesterone in cases of low progesterone levels on the day of frozen embryo transfer (FET). We did not observe any significant difference in pregnancy outcomes between FET with or without dydrogesterone supplementation. However, it is important to note that we did not monitor progesterone levels again after FET, which may have impacted the comparability of our initial groups. The literature suggests that there is a progesterone threshold that can improve pregnancy rates, but the optimal dosage and route of administration remain unclear. In this context, *Cédrin-Durnerin et al.* did not observe any effect of increased progesterone supplementation on the pregnancy rate in cases of $P < 10$ ng/mL (20). This may be due to a maximum absorption threshold, where the increase in progesterone levels is not proportional to the increase in dosage (55). Other routes of administration have been explored, such as subcutaneous progesterone in addition to the vaginal route (29,31). *Alvarez et al.* reported similar pregnancy rates with this approach if $P < 10.6$ ng/mL the day before euploid FET, while *Labarta et al.* found a significantly higher live birth rate with subcutaneous progesterone supplementation if $P < 9.6$ ng/mL (28,30). A recent prospective cohort study demonstrated improved live birth rates with the addition of dydrogesterone to vaginal progesterone compared to vaginal progesterone alone without prior progesterone level assessment (56).

The current study did not investigate obstetrical and neonatal complications. However, recent research has indicated that substituted cycles may have a higher risk of hypertension, preeclampsia, and cesarean section compared to natural cycles due to placentation failure (57–60). Further investigations are necessary to expand on these initial findings.

It's important to note that the present study has some limitations. Firstly, it had a retrospective "rescue" design with a limited number of patients. Also, dydrogesterone is not assayable, so we cannot study these effects on low progesterone levels. Additionally, the substituted 2 protocol was excluded from the analysis due to the lack of data. This protocol is typically used for patients with repeated implantation failures or low progesteronemia. Further analysis is

necessary to determine its efficacy. Finally, the embryos were mainly transferred at the cleaved stage, while research suggests that better implantation are found at the blastocyst stage (61–63).

Conclusion

FET is a crucial component of ART and its usage is increasing. Therefore, improving FET pregnancy rates is a critical issue in the upcoming years. Our study revealed no difference in live birth rates when comparing different protocols. In substituted protocols, progesterone is critical primarily to compensate for the lack of corpus luteum. It is worth considering whether hydrogesterone should be added to all substituted cycles. Larger randomized trials are required to establish a more precise protocol for endometrial preparation, which results in optimal pregnancy rates without any harmful effects.

Declaration of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Vaiman D, Multigner L, Binart N. Infertilité · Des difficultés à concevoir d'origines multiples [Internet]. Inserm. 2019 [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/infertilite/>
2. De La Rochebrochard É. 1 enfant sur 30 conçu par assistance médicale à la procréation en France. *Popul Sociétés*. 2018;556(6):1-4.
3. Agence de la biomédecine [Internet]. 2020 [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/principaux-chiffres-de-lactivite>
4. Zaat T, Zagers M, Mol F, Goddijn M, van Wely M, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(CD011184).
5. Commissaire M, Cédrin-Durnerin I, Peigné M. Progestérone et transfert d'embryon congelé préparé par traitement hormonal substitutif: état des lieux des pratiques. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2020;48(2):196-203.
6. ESHRE. Guidelines [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal>
7. Ghobara T, Vandekerckhove P. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD003414.
8. Glujovsky D, Pesce R, Fiszbajn G, Sueldo C, Hart RJ, Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD006359.

9. 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(10):1287-304.
10. 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 Oxf Engl.* 2015;30(11):2552-62.
11. 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.* 2016;31(7):1483-92.
12. 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(5):768-74.
13. Poletto KQ, Lobo M de P, Giovanucci M, Approbato MS, Castro EC de. Pregnancy rates from natural and artificial cycles of women submitted to frozen embryo transfers: a metanalysis. *JBRA Assist Reprod.* 2019;23(3):268-72.
14. Wu H, Zhou P, Lin X, Wang S, Zhang S. Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and network meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(8):1913-26.
15. Allen WM. Progesterone: how did the name originate? *South Med J.* 1970;63(10):1151-5.
16. Filicori M, Butler JP, Crowley WF. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *J Clin Invest.* 1984;73(6):1638-47.
17. Melo P, Chung Y, Pickering O, Price MJ, Fishel S, Khairy M, et al. Serum luteal phase progesterone in women undergoing frozen embryo transfer in assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2021;116(6):1534-56.
18. González-Foruria I, Gaggiotti-Marre S, Álvarez M, Martínez F, García S, Rodríguez I, et al. Factors associated with serum progesterone concentrations the day before cryopreserved embryo transfer in artificial cycles. *Reprod Biomed Online.* 2020;40(6):797-804.
19. Brady PC, Kaser DJ, Ginsburg ES, Ashby RK, Missmer SA, Correia KF, et al. Serum progesterone concentration on day of embryo transfer in donor oocyte cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(5):569-75.
20. Cédric-Durnerin I, Isnard T, Mahdjoub S, Sonigo C, Seroka A, Comtet M, et al. Serum progesterone concentration and live birth rate in frozen-thawed embryo transfers with hormonally prepared endometrium. *Reprod Biomed Online.* 2019;38(3):472-80.
21. Kawachiya S, Bodri D, Hirosawa 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(1):91-6.
22. Kakkad VP, Reddy NS, Pandurangi M, Nagireddy S, Soni A kumar, Nakum RN. Serum progesterone level: a predictor of pregnancy in vitrified-warmed blastocyst transfer. *Fertil Steril.* 2019;112(3):e200-1.

23. Commissaire M, Epelboin S, Vigan M, Tubiana S, Llabador MA, Gauché-Cazalis C, et al. Serum progesterone level and ongoing pregnancy rate following frozen-thawed embryo transfer after artificial endometrial preparation: a monocentric retrospective study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;101828.
24. 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(5):533-8.
25. Boynukalin FK, Gultomruk M, Turgut E, Demir B, Findikli N, Serdarogullari M, et al. Measuring the serum progesterone level on the day of transfer can be an additional tool to maximize ongoing pregnancies in single euploid frozen blastocyst transfers. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 2019;17(1):102.
26. Ramos NN, Pirtea P, Benammar A, Ziegler D de, Jolly E, Frydman R, et al. Is there a link between plasma progesterone 1-2 days before frozen embryo transfers (FET) and ART outcomes in frozen blastocyst transfers? *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2021;37(7):614-7.
27. 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.* 2018;35(3):425-9.
28. Álvarez M, Gaggiotti-Marre S, Martínez F, Coll L, García S, González-Foruria I, et al. Individualised luteal phase support in artificially prepared frozen embryo transfer cycles based on serum progesterone levels: a prospective cohort study. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2021;36(6):1552-60.
29. Yarali H, Polat M, Mumusoglu S, Ozbek IY, Erden M, Bozdog G, et al. Subcutaneous luteal phase progesterone rescue rectifies ongoing pregnancy rates in hormone replacement therapy vitrified-warmed blastocyst transfer cycles. *Reprod Biomed Online.* 2021;43(1):45-51.
30. Labarta E, Mariani G, Rodríguez-Varela C, Bosch E. Individualized luteal phase support normalizes live birth rate in women with low progesterone levels on the day of embryo transfer in artificial endometrial preparation cycles. *Fertil Steril.* 2022;117(1):96-103.
31. Ozcan P, Cetin C, Okten B, Tanoglu FB, Taha HS, Pasin O, et al. The importance of serum progesterone concentration at embryo transfer day and effect of rescue additional progesterone during programmed artificial frozen embryo transfer cycles. *Reprod Biomed Online.* 2022;45(4):785-92.
32. Haiyan L, Gang Y, Yu L, Lin L, Xiaoli C, Qingxue Z. Does serum progesterone level impact the ongoing pregnancy rate in frozen embryo transfer under artificial preparation with vaginal progesterone? Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2022;23(1):3.
33. Dabi Y, Thubert T, Fuchs F, Barjat T, Belaisch-Allart J, Ceccaldi PF, et al. How is functioning the Ethical Review Board « Comité d'Ethique Pour La Recherche En Obstétrique Et Gynécologie » (CEROG)? *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2022;51(4):102352.

34. Le QV, Abhari S, Abuzeid OM, DeAnna J, Satti MA, Abozaid T, et al. Modified natural cycle for embryo transfer using frozen-thawed blastocysts: A satisfactory option. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;213:58-63.
35. Tomás C, Alsbjerg B, Martikainen H, Humaidan P. Pregnancy loss after frozen-embryo transfer--a comparison of three protocols. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1165-9.
36. Mayrhofer D, Hager M, Walch K, Ghobrial S, Rogenhofer N, Marculescu R, et al. The Prevalence and Impact of Polycystic Ovary Syndrome in Recurrent Miscarriage: A Retrospective Cohort Study and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 21 août 2020;9(9):2700.
37. Vinsonneau L, Labrosse J, Porcu-Buisson G, Chevalier N, Galey J, Ahdad N, et al. Impact of endometrial preparation on early pregnancy loss and live birth rate after frozen embryo transfer: a large multicenter cohort study (14 421 frozen cycles). *Hum Reprod Open.* 15 févr 2022;2022(2):hoac007.
38. Madani T, Ramezanali F, Yahyaei A, Hasani F, Bagheri Lankarani N, Mohammadi Yeganeh L. Live birth rates after different endometrial preparation methods in frozen cleavage-stage embryo transfer cycles: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(4):1185-91.
39. Allen WM. My life with progesterone. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(4):1575-7.
40. Ranisavljevic N, Huberlant S, Montagut M, Alonzo PM, Darné B, Languille S, et al. Low Luteal Serum Progesterone Levels Are Associated With Lower Ongoing Pregnancy and Live Birth Rates in ART: Systematic Review and Meta-Analyses. *Front Endocrinol.* 2022;13:892753.
41. Stadelmann C, Bergh C, Brännström M, Olsen KH, Khatibi A, Kitlinski M, et al. Vaginal progesterone as luteal phase support in natural cycle frozen-thawed embryo transfer (ProFET): protocol for a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2022;12(7):e062400.
42. Orvieto R, Feldman N, Lantsberg D, Manela D, Zilberberg E, Haas J. Natural cycle frozen-thawed embryo transfer—can we improve cycle outcome? *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(5):611-5.
43. Mizrachi Y, Horowitz E, Ganer Herman H, Farhi J, Raziell A, Weissman A. Should women receive luteal support following natural cycle frozen embryo transfer? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 22 juin 2021;27(4):643-50.
44. Shiba R, Kinutani M, Okano S, Kawano R, Kikkawa Y. Efficacy of four vaginal progesterones for luteal phase support in frozen-thawed embryo transfer cycles: A randomized clinical trial. *Reprod Med Biol.* 2019;19(1):42-9.
45. Van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JAM, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 juill 2015;2015(7):CD009154.
46. Pabuccu E, Kovanci E, Israfilova G, Tulek F, Demirel C, Pabuccu R. Oral, vaginal or intramuscular progesterone in programmed frozen embryo transfer cycles: a pilot randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online.* déc 2022;45(6):1145-51.

47. 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(3):485-90.
48. De Ziegler D, Bulletti C, De Monstier B, Jääskeläinen AS. The first uterine pass effect. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;828:291-9.
49. Blake EJ, Norris PM, Dorfman SF, Longstreth J, Yankov VI. Single and multidose pharmacokinetic study of a vaginal micronized progesterone insert (Endometrin) compared with vaginal gel in healthy reproductive-aged female subjects. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1296-301.
50. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94 Suppl 161:8-16.
51. Prapas Y, Prapas N, Jones EE, Duleba AJ, Olive DL, Chatziparasidou A, et al. The window for embryo transfer in oocyte donation cycles depends on the duration of progesterone therapy. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1998;13(3):720-3.
52. Gaggiotti-Marre S, Álvarez M, González-Foruria I, Parriego M, Garcia S, Martínez F, et al. Low progesterone levels on the day before natural cycle frozen embryo transfer are negatively associated with live birth rates. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2020;35(7):1623-9.
53. 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.
54. Maignien C, Bourdon M, Marcellin L, Guibourdenche J, Chargui A, Patrat C, et al. Clinical factors associated with low serum progesterone levels on the day of frozen blastocyst transfer in hormonal replacement therapy cycles. *Hum Reprod Oxf Engl*. 31 oct 2022;37(11):2570-7.
55. 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(11):4241-9.
56. Vuong LN, Pham TD, Le KTQ, Ly TT, Le HL, Nguyen DTN, et al. Micronized progesterone plus dydrogesterone versus micronized progesterone alone for luteal phase support in frozen-thawed cycles (MIDRONE): a prospective cohort study. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2021;36(7):1821-31.
57. Lee JC, Badell ML, Kawwass JF. The impact of endometrial preparation for frozen embryo transfer on maternal and neonatal outcomes: a review. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2022;20(1):40.
58. Jing S, Li XF, Zhang S, Gong F, Lu G, Lin G. Increased pregnancy complications following frozen-thawed embryo transfer during an artificial cycle. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(5):925-33.
59. 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*. août 2019;221(2):126.e1-126.e18.

60. Moreno-Sepulveda J, Espinós JJ, Checa MA. Lower risk of adverse perinatal outcomes in natural versus artificial frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. juin 2021;42(6):1131-45.
61. Bilgory A, Kalma Y, Kopel R, Azem F. Transfer of Day 6 Frozen-Thawed Blastocysts on Day 5 Compared with Day 6: Catching Up with the Window of Implantation-a Retrospective Study. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. 2021;28(8):2208-15.
62. Eftekhari M, Mohammadi B, Tabibnejad N, Mortazavi Lahijani M. Frozen-thawed cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in high responder patients. *Zygote Camb Engl*. 2020;28(6):511-5.
63. Zhang X, Gao Y, Liu W, Liu J, Wu L, Xiong S, et al. Frozen blastocyst embryo transfer vs. frozen cleavage-stage embryo transfer in couples with recurrent implantation failure: a cohort study. *Hum Fertil Camb Engl*. 2021;24(4):284-9

Tables and Figures

Table 1. Characteristics of the population.

Women Data (N= 424)	
Age (years)	34.7 ± 5.1
BMI (kg/m ²)	24.3 ± 4.5
Smoke	
- Yes	14.6%
- Never	66.3%
- Former	19.1%
Number of follicles (N = 363)	23.0 ± 15.2
AMH (ng/mL) (N = 379)	3.4 ± 3.1
Type of infertility	
- Primary	71%
- Secondary	29%
Hormonal assays	
- Prolactin (pg/mL) (N = 394)	18.7 ± 10.8
- TSH (IU/l) (N = 412)	1.5 ± 0.7
Type of ovulation	
- Normal	79%
- Dysovulatory	20.5%
- Anovulatory	0.5%
Men data (N = 424)	
Age (years)	37.8 ± 7.2
BMI (kg/m ²) (N = 394)	25.7 ± 5.3
Smoke (N = 407)	
- Yes	34.0%
- Never	45.3%
- Former	16.5%
Type of infertility	
- Primary	69.8%
- Secondary	30.2%
Couple data (N = 424)	
Type of infertility	
- Primary	82.3%
- Secondary	17.7%
Etiologies	
- Endometriosis	10.4%
- Ovulatory	29.2%
- Tubal	14.9%
- Mixed female	6.6%
- Ovarian failure	2.4%
- Idiopathic	9.7%
- Male	26.7%
Frozen embryo transfer data (N = 424)	
Stage of embryo	
- D2	67.9%
- D3	21.7%
- D5	6.4%
- D6	4.0%
Number of embryos transferred	1.2 ± 0.4
Protocol	
- Substituted 1	51.9%
- Spontaneous	22.9%
- Stimulated	22.4%
- Substituted 2	2.8%
Endometrial thickness (mm)	9.0 ± 1.8
Progesterone level (ng/mL)	19.4 ± 16.8

Expression of quantitative variables: mean ± standard deviation. Expression of qualitative variables: percentage. BMI: Body Mass Index. AMH: Anti-Müllerian Hormone. TSH: Thyroid Stimulating Hormone. D: Day.

Table 2. Characteristics of the population according to the protocols.

	mNC (n=97)	FSH (n=95)	AC1 (n=220)	AC2 (n=12)	p-value between mNC/AC1	p-value between nMC/FSH
Women Data (N= 424)						
Age (years)	34.0 ± 4.9	34.7 ± 4.6	35.0 ± 5.4	37.0 ± 6.5	NS	NS
BMI (kg/m ²)	23.3 ± 3.3	24.2 ± 5.1	24.7 ± 4.7	25.4 ± 3.6	0.03	NS
Smoke						
- Yes	12.4%	21.1%	13.6%	0%	NS	NS
- Never	67%	54.7%	69.6%	91.7%		
- Former	20.6%	24.2%	16.8%	8.3%		
Number of follicles (N = 363)	22.8 ± 10.4	22 ± 13.1	23.7 ± 17.8	19.1 ± 14.3	NS	NS
AMH (ng/mL) (N = 379)	3.1 ± 2.4	3.3 ± 2.7	3.7 ± 3.5	1.79 ± 1.0	NS	NS
Type of infertility						
- Primary	69.0%	70.5%	72.3%	66.7%	NS	NS
- Secondary	31.0%	29.5%	27.7%	33.3%		
Hormonal assays						
- Prolactin (pg/mL) (N = 394)	17.6 ± 11.6	18.6 ± 9.4	19.2 ± 11.2	17.9 ± 6.8	NS	NS
- TSH (IU/l) (N = 412)	1.6 ± 0.8	1.6 ± 0.8	1.5 ± 0.6	1.7 ± 0.7		
Type of ovulation						
- Normal	87.6%	78.9%	74.5%	91.7%	NS	NS
- Dysovulatory	12.4%	21.1%	24.5%	8.3%		
- Anovulatory	0%	0%	1.0%	0%		
Men data						
Age (years)	36.7 ± 6.8	37.1 ± 6.5	38.2 ± 7.1	45.4 ± 10.6	NS	NS
BMI (kg/m ²) (N = 394)	25.5 ± 5.9	25.7 ± 5.7	25.7 ± 4.9	27.6 ± 4.8	NS	NS
Smoke (N = 407)						
- Yes	40.9%	40.7%	31.8%	25.0%	NS	NS
- Never	45.2%	42.9%	49.3%	58.3%		
- Former	13.9%	16.4%	18.9%	16.7%		
Type of infertility						
- Primary	72.2%	68.4%	70.0%	58.3%	NS	NS
- Secondary	27.8%	31.6%	30.0%	41.7%		
Couple data						
Type of infertility						
- Primary	84.5%	78.9%	82.7%	83.3%	NS	NS
- Secondary	15.5%	21.1%	17.3%	16.7%		
Etiologies						
- Endometriosis	4.1%	11.6%	11.8%	25.0%	0.04	NS
- Ovulatory	18.6%	27.5%	29.5%	16.7%	0.04	NS
- Tubal	15.5%	16.8%	13.6%	16.6%	NS	NS
- Mixed female	8.2%	12.6%	8.6%	25%	NS	NS
- Ovarian failure	3.1%	0%	3.2%	0%	NS	NS
- Idiopathic	6.2%	12.6%	10.5%	0%	NS	NS
- Male	44.3%	18.9%	22.8%	16.7%	< 0.001	< 0.001
Frozen-embryo transfer data						
Stage of embryo						
- D2	68.0%	73.7%	63.6%	100%	NS	NS
- D3	15.5%	21.1%	25.9%	0%		
- D5	12.4%	4.2%	5.0%	0%		
- D6	4.1%	1.0%	5.5%	0%		
Number of embryos transferred	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.4	NS	NS
Endometrial thickness (mm)	8.6 ± 1.8	8.6 ± 1.8	9.3 ± 1.8	9.8 ± 2	< 0.01	NS
Progesterone level (ng/mL)	21.9 ± 7.4	22.7 ± 8.6	17.3 ± 21.7	12.4 ± 2.8	< 0.01	NS

Expression of quantitative variables: mean ± standard deviation. expression of qualitative variables: percentage. AC2 was excluded from the analyses. BMI: Body Mass Index. AMH: Anti-Müllerian Hormone. TSH: Thyroid Stimulating Hormone. D: Day. NS: no significant

Table 3. Live birth rate and clinical pregnancy rate according to the different protocols.

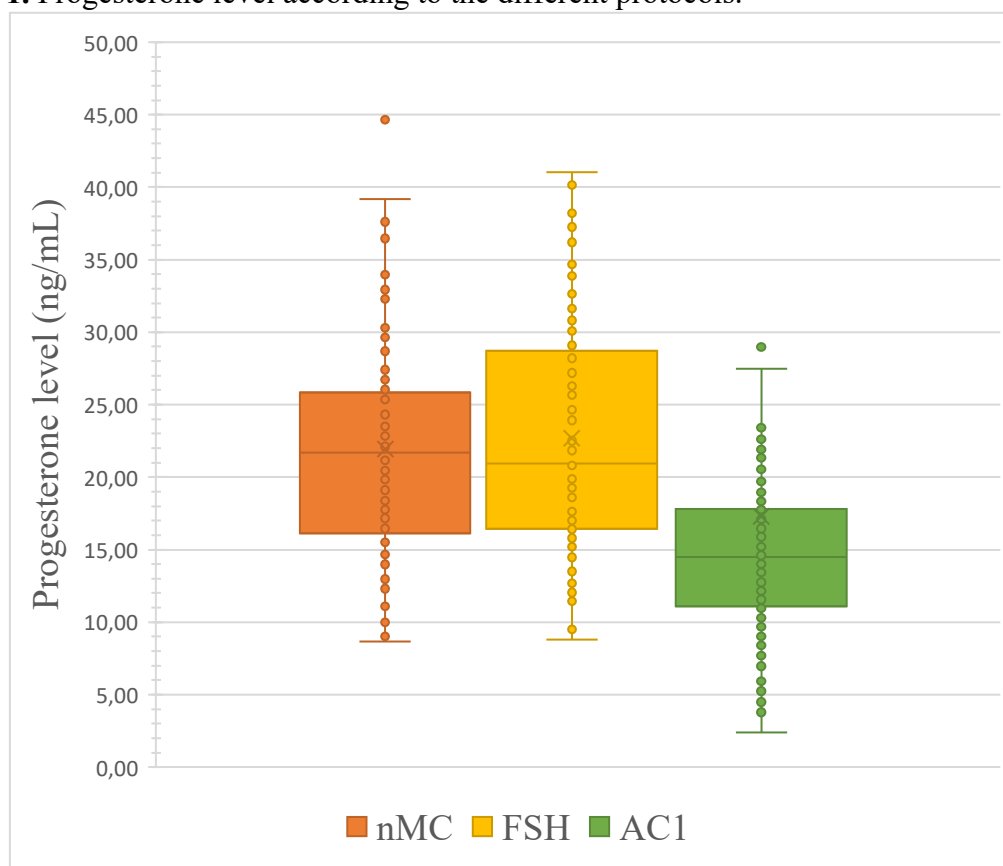
	mNC (n=97)		FSH (n=95)		AC 1 (N=220)		Total		p-value between mNC/AC1	p-value between mNC/FSH
	N	%	N	%	N	%	N	%		
BPR	3	3.1%	3	3.2%	4	1.8%	10	2.4%	0.44	1
CPR	26	26.8%	18	18.9%	56	25.5%	100	24.3%	0.80	0.19
LBR	18	18.6%	15	15.8%	43	19.5%	76	17.9%	0.67	0.50

Expression of qualitative variables: percentage. mNC: modified Natural Cycle. FSH: Follicle Stimulating hormone. AC1: Artificial Cycle. BPR: Biological pregnancy rate. CPR: Clinical Pregnancy rate. LBR: Live Birth Rate.

Table 4. Progesterone level according to the different protocols.

Protocol (N=424)	P < 10 ng/mL (N=48)		[10 – 12ng/mL] (N=39)		[12-15 ng/mL] (N=73)		P > 15 ng/mL (N=252)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
mNC (N = 97)	3	3.1%	3	3.1%	15	15.4%	76	78.4%
FSH (N= 95)	4	4.2%	2	2.1%	10	10.5%	79	83.2%
AC 1 (N = 220)	41	18.6%*	34	15.5%*	48	21.8%	97	44.1%*

Expression of qualitative variables: percentage. P: progesterone level. mNC: modified Natural Cycle. FSH: Follicle Stimulating hormone. AC1: Artificial Cycle. *p-value < 0.05 between AC1 vs mNC and AC1 vs FSH; no difference between FSH and mNC.

Figure 1. Progesterone level according to the different protocols.

The line inside the box represents the median. The cross represents the mean. The box represents the first and third quartile. The dots represent the values.

Table 5. Pregnancy rate level according to the progesterone level in **substituted 1 protocol**.

Progesterone level (ng/mL)	CPR		MR		LBR	
	N	%	N	%	N	%
P < 10 ng/mL						
- With dydrogesterone (N=41)	12	29.3%	2/41	4.9%	9/41	22.0%
P [10-12 ng/mL]						
- With dydrogesterone (N=18)	3	16.7%	0	0%	3	16.7%
- Without dydrogesterone (N =16)	3	18.8%	0	0%	3	18.8%
P]12-15 ng/mL] (N=48)						
	17	35.4%	5	10.4%	12	25%
P > 15 ng/mL (N=97)						
	21	21.6%	5	5.2%	16	16.5%

Expression of qualitative variables: percentage. CPR: Clinical Pregnancy rate. MR: Miscarriage Rate. LBR: Live Birth Rate. P: progesterone level. p: p-value comparing CPR and LBR according to the progesterone level.

III. CONCLUSION GÉNÉRALE

L'objectif de cette étude était de comparer les différents protocoles de transfert d'embryon(s) congelé(s) (TEC) afin de déterminer une stratégie individuelle optimale pour améliorer les taux de naissances vivantes. Un total de 424 TEC ont été analysés de manière rétrospective et les protocoles ont été adaptés au profil des patientes (ovulatoire ou dysovulatoire). Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les trois protocoles en termes de taux de naissances vivantes. La littérature n'a pas non plus établi de consensus sur l'utilisation d'un protocole plutôt qu'un autre. (70).

En ce qui concerne les taux de fausses couches, notre étude n'a pas trouvé de différence majeure entre les trois protocoles, bien que la littérature actuelle reste discordante. Certaines méta-analyses retrouvaient un taux de fausses couches plus élevé dans les protocoles substitués (16) alors que d'autres ne retrouvaient pas de différence (71). Ce résultat est probablement lié à une supplémentation progestéronique optimale de soutien.

En ce qui concerne la progestérone, elle est essentielle dans l'implantation embryonnaire. Nos résultats ont montré un taux significativement plus faible de progestérone dans les protocoles substitués par rapport à ceux avec présence de corps jaune, ce qui est également corroboré par la littérature (72). Il n'existe, à ce jour, pas de consensus sur la voie d'administration de la progestérone.

L'objectif secondaire de l'étude était d'évaluer l'ajout de dydrogestérone en cas de progestéronémie basse le jour du TEC. Il n'y a pas eu de différence significative entre les TEC rattrapés et les TEC sans rattrapage en termes de taux de naissances vivantes. Cependant, des études ont prouvé l'importance d'atteindre un seuil minimal de progestérone pour améliorer les taux de grossesses. Sachant qu'il y a un seuil d'absorption vaginale maximale, l'ajout d'une deuxième voie d'administration est en plein essor afin d'optimiser les résultats en cas d'insuffisance progestéronique.

Il est important de noter que nos résultats pourraient être impactés par le caractère rétrospectif de l'étude. De plus, la plupart des embryons transférés étaient au stade clivé plutôt qu'au stade blastocyste, ce dernier étant celui qui a montré de meilleurs taux d'implantation dans la littérature (73–75). En outre, les conséquences obstétricales et néonatales n'ont pas été étudiées dans cette étude. Des données récentes suggèrent que les cycles substitués pourraient entraîner

un risque accru de troubles hypertensifs, de prééclampsie et de césarienne par rapport au cycle naturel (16,76,77). Ces complications peuvent être en partie expliquées par l'absence de corps jaune et de relaxine utiles pour la placentation initiale (78). Des études supplémentaires sont nécessaires pour approfondir ces données.

En conclusion, l'augmentation du nombre de TEC soulève la nécessité d'améliorer les résultats d'implantation en définissant une approche optimale de préparation endométriale. Le centre universitaire de Nancy utilise tous les protocoles de TEC en adaptation maximale au profil des patientes. La progestérone reste essentielle dans les protocoles substitués, mais il reste à déterminer si un rajout systématique de dydrogestérone permettrait d'optimiser les taux de grossesses. Compte tenu de l'avenir prometteur des TEC en AMP, il est nécessaire de confirmer ces résultats avec d'autres études pour définir un protocole précis de préparation endométriale permettant d'obtenir des taux de grossesses optimaux en limitant la survenue d'effets indésirables.

BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE

1. Griveau JF, Lopes M, Jouve G, Veau S, Ravel C, Morcel K. Vitrification: Principles and results. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2015;44(6):485-95.
2. OMS. Selon l’OMS, dans le monde, une personne sur six est touchée par l’infertilité [Internet]. Genève, Suisse; 2023 avr [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-infertility>
3. Bayer F. Atlas de l’offre de soins en assistance médicale à la procréation [Internet]. 2015 [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/atlas_amp_fr2015.pdf
4. Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique [Internet]. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>
5. Lawrenz B, Coughlan C, Melado L, Fatemi HM. The ART of frozen embryo transfer: back to nature! *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2020;36(6):479-83.
6. Zaat T, Zagers M, Mol F, Goddijn M, van Wely M, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(CD011184).
7. 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: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod Oxf Engl*. 1 sept 2018;33(9):1586-601.
8. Cédric-Durnerin I, Vinolas C, Krief F, Dagher-Hayeck B, Peigné M, Grynberg M. Avantages et inconvénients des différents traitements en vue de transfert d’embryons congelés. *Médecine Reprod*. 2019;21(4):313-21.
9. Ghobara T, Vandekerckhove P. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD003414.
10. 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 Oxf Engl*. 2015;30(11):2552-62.
11. Le QV, Abhari S, Abuzeid OM, DeAnna J, Satti MA, Abozaid T, et al. Modified natural cycle for embryo transfer using frozen-thawed blastocysts: A satisfactory option. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;213:58-63.
12. 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*. 2013;19(5):458-70.
13. Yarali H, Polat M, Mumusoglu S, Yarali I, Bozdag G. Preparation of endometrium for frozen embryo replacement cycles: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(10):1287-304.

14. 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.* 2016;31(7):1483-92.
15. 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.* 2018;35(3):425-9.
16. Wu H, Zhou P, Lin X, Wang S, Zhang S. Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and network meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(8):1913-26.
17. De Graaf R. *De mulierum organis generation inservientibus.* 1^{re} éd. Hes & de Graaf Publishers bv; 1965. 348 p. (Hes & de Graaf Publishers bv).
18. Corner, sr. GW. The Early History of Progesterone. *Gynecol Obstet Invest.* 1974;5(2):106-12.
19. Corner GW, Allen WM. Physiology of the corpus luteum. 1929. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(4):1574; discussion 1575.
20. Allen WM. My life with progesterone. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(4):1575-7.
21. Csapo AI, Pinto-Dantas CA. The effect of progesterone on the human uterus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1965;54(4):1069-76.
22. Csapo AI, Pulkkinen M. Indispensability of the human corpus luteum in the maintenance of early pregnancy. Luteectomy evidence. *Obstet Gynecol Surv.* 1978;33(2):69-81.
23. Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;115(6):759-65.
24. Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, Rollyson MK, McIntush EW. Mechanisms Controlling the Function and Life Span of the Corpus Luteum. *Physiol Rev.* 2000;80(1):1-29.
25. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94 Suppl 161:8-16.
26. Filicori M, Butler JP, Crowley WF. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *J Clin Invest.* 1984;73(6):1638-47.
27. Blake EJ, Norris PM, Dorfman SF, Longstreth J, Yankov VI. Single and multidose pharmacokinetic study of a vaginal micronized progesterone insert (Endometrin) compared with vaginal gel in healthy reproductive-aged female subjects. *Fertil Steril.* 2010;94(4):1296-301.
28. Nahoul K, Dehennin L, Jondet M, Roger M. Profiles of plasma estrogens, progesterone and their metabolites after oral or vaginal administration of estradiol or progesterone. *Maturitas.* 1993;16(3):185-202.
29. 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(3):485-90.

30. Parkington HC. Electrical properties of the costo-uterine muscle of the guinea-pig. *J Physiol.* 1983;335:15-27.
31. Lefebvre P. Différences entre la progestérone et les progestatifs – Differences between progesterone and progestins. *Lett Gynécologue.* 2010;(350):28-31.
32. Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Quenby S, Brosens JJ, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(2):202-23.
33. Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr Rev.* 2014;35(6):851-905.
34. Padykula HA, Coles LG, Okulicz WC, Rapaport SI, McCracken JA, King NW, et al. The basalis of the primate endometrium: a bifunctional germinal compartment. *Biol Reprod.* 1989;40(3):681-90.
35. Sugimoto Y, Hasumoto K, Namba T, Irie A, Katsuyama M, Negishi M, et al. Cloning and expression of a cDNA for mouse prostaglandin F receptor. *J Biol Chem.* 1994;269(2):1356-60.
36. Byrns MC. Regulation of progesterone signaling during pregnancy: implications for the use of progestins for the prevention of preterm birth. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;139:173-81.
37. Bottari SP, Vokaer A, Kaivez E, Lescrainier JP, Vauquelin GP. Differential regulation of alpha-adrenergic receptor subclasses by gonadal steroids in human myometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(5):937-41.
38. Lamb CA, Fabris VT, Lanari C. Progesterone and breast. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;69:85-94.
39. Damewood MD, Rock JA. In memoriam: Georgeanna Seegar Jones, M.D.: her legacy lives on. *Fertil Steril.* 2005;84(2):541-2.
40. Commissaire M, Epelboin S, Vigan M, Tubiana S, Llabador MA, Gauché-Cazalis C, et al. Serum progesterone level and ongoing pregnancy rate following frozen-thawed embryo transfer after artificial endometrial preparation: a monocentric retrospective study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;101828.
41. González-Foruria I, Gaggiotti-Marre S, Álvarez M, Martínez F, García S, Rodríguez I, et al. Factors associated with serum progesterone concentrations the day before cryopreserved embryo transfer in artificial cycles. *Reprod Biomed Online.* 2020;40(6):797-804.
42. Brady PC, Kaser DJ, Ginsburg ES, Ashby RK, Missmer SA, Correia KF, et al. Serum progesterone concentration on day of embryo transfer in donor oocyte cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(5):569-75.
43. Cédric-Durnerin I, Isnard T, Mahdjoub S, Sonigo C, Seroka A, Comtet M, et al. Serum progesterone concentration and live birth rate in frozen-thawed embryo transfers with hormonally prepared endometrium. *Reprod Biomed Online.* 2019;38(3):472-80.

44. Kawachiya S, Bodri D, Hirosawa 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(1):91-6.
45. Kakkad VP, Reddy NS, Pandurangi M, Nagireddy S, Soni A kumar, Nakum RN. Serum progesterone level: a predictor of pregnancy in vitrified-warmed blastocyst transfer. *Fertil Steril.* 2019;112(3):e200-1.
46. Ramos NN, Pirtea P, Benammar A, Ziegler D de, Jolly E, Frydman R, et al. Is there a link between plasma progesterone 1-2 days before frozen embryo transfers (FET) and ART outcomes in frozen blastocyst transfers? *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2021;37(7):614-7.
47. 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(5):533-8.
48. Boynukalin FK, Gultomruk M, Turgut E, Demir B, Findikli N, Serdarogullari M, et al. Measuring the serum progesterone level on the day of transfer can be an additional tool to maximize ongoing pregnancies in single euploid frozen blastocyst transfers. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 2019;17(1):102.
49. 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(2):180-91.
50. Alsbjerg B, Thomsen L, Elbaek HO, Laursen R, Povlsen BB, Haahr T, et al. Progesterone levels on pregnancy test day after hormone replacement therapy-cryopreserved embryo transfer cycles and related reproductive outcomes. *Reprod Biomed Online.* 2018;37(5):641-7.
51. Gaggiotti-Marre S, Martinez F, Coll L, Garcia S, Álvarez M, Parriego M, et al. Low serum progesterone the day prior to frozen embryo transfer of euploid embryos is associated with significant reduction in live birth rates. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2019;35(5):439-42.
52. Gaggiotti-Marre S, Álvarez M, González-Foruria I, Parriego M, Garcia S, Martínez F, et al. Low progesterone levels on the day before natural cycle frozen embryo transfer are negatively associated with live birth rates. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2020;35(7):1623-9.
53. Melo P, Chung Y, Pickering O, Price MJ, Fishel S, Khairy M, et al. Serum luteal phase progesterone in women undergoing frozen embryo transfer in assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2021;116(6):1534-56.
54. 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(9):1395-9.
55. Archer DF, Fahy GE, Viniestra-Sibal A, Anderson FD, Snipes W, Foldes RG. Initial and steady-state pharmacokinetics of a vaginally administered formulation of progesterone. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(2):471-8.

56. Álvarez M, Gaggiotti-Marre S, Martínez F, Coll L, García S, González-Foruria I, et al. Individualised luteal phase support in artificially prepared frozen embryo transfer cycles based on serum progesterone levels: a prospective cohort study. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2021;36(6):1552-60.
57. Labarta E, Mariani G, Rodríguez-Varela C, Bosch E. Individualized luteal phase support normalizes live birth rate in women with low progesterone levels on the day of embryo transfer in artificial endometrial preparation cycles. *Fertil Steril.* 2022;117(1):96-103.
58. Vuong LN, Pham TD, Le KTQ, Ly TT, Le HL, Nguyen DTN, et al. Micronized progesterone plus dydrogesterone versus micronized progesterone alone for luteal phase support in frozen-thawed cycles (MIDRONE): a prospective cohort study. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2021;36(7):1821-31.
59. Haiyan L, Gang Y, Yu L, Lin L, Xiaoli C, Qingxue Z. Does serum progesterone level impact the ongoing pregnancy rate in frozen embryo transfer under artificial preparation with vaginal progesterone? Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2022;23(1):3.
60. Yarali H, Polat M, Mumusoglu S, Ozbek IY, Erden M, Bozdog G, et al. Subcutaneous luteal phase progesterone rescue rectifies ongoing pregnancy rates in hormone replacement therapy vitrified-warmed blastocyst transfer cycles. *Reprod Biomed Online.* 2021;43(1):45-51.
61. Ozcan P, Cetin C, Okten B, Tanoglu FB, Taha HS, Pasin O, et al. The importance of serum progesterone concentration at embryo transfer day and effect of rescue additional progesterone during programmed artificial frozen embryo transfer cycles. *Reprod Biomed Online.* 2022;45(4):785-92.
62. 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(6):1464-9.
63. 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 Oxf Engl.* 2014;29(8):1706-11.
64. Wang Y, He Y, Zhao X, Ji X, Hong Y, Wang Y, et al. Crinone Gel for Luteal Phase Support in Frozen-Thawed Embryo Transfer Cycles: A Prospective Randomized Clinical Trial in the Chinese Population. *PloS One.* 2015;10(7):e0133027.
65. Abdelhakim AM, Abd-ElGawad M, Hussein RS, Abbas AM. Vaginal versus intramuscular progesterone for luteal phase support in assisted reproductive techniques: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2020;36(5):389-97.
66. Polat M, Mumusoglu S, Bozdog G, Ozbek IY, Humaidan P, Yarali H. Addition of intramuscular progesterone to vaginal progesterone in hormone replacement therapy in vitrified-warmed blastocyst transfer cycles. *Reprod Biomed Online.* 2020;40(6):812-8.

67. Almohammadi A, Raveendran A, Black M, Maheshwari A. The optimal route of progesterone administration for luteal phase support in a frozen embryo transfer: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;
68. Prapas Y, Prapas N, Jones EE, Duleba AJ, Olive DL, Chatziparasidou A, et al. The window for embryo transfer in oocyte donation cycles depends on the duration of progesterone therapy. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1998;13(3):720-3.
69. 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.
70. Poletto KQ, Lobo M de P, Giovanucci M, Approbato MS, Castro EC de. Pregnancy rates from natural and artificial cycles of women submitted to frozen embryo transfers: a metanalysis. *JBRA Assist Reprod*. 2019;23(3):268-72.
71. Madani T, Ramezanali F, Yahyaei A, Hasani F, Bagheri Lankarani N, Mohammadi Yeganeh L. Live birth rates after different endometrial preparation methods in frozen cleavage-stage embryo transfer cycles: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(4):1185-91.
72. Ranisavljevic N, Huberlant S, Montagut M, Alonzo PM, Darné B, Languille S, et al. Low Luteal Serum Progesterone Levels Are Associated With Lower Ongoing Pregnancy and Live Birth Rates in ART: Systematic Review and Meta-Analyses. *Front Endocrinol*. 2022;13:892753.
73. Bilgory A, Kalma Y, Kopel R, Azem F. Transfer of Day 6 Frozen-Thawed Blastocysts on Day 5 Compared with Day 6: Catching Up with the Window of Implantation-a Retrospective Study. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. 2021;28(8):2208-15.
74. Eftekhar M, Mohammadi B, Tabibnejad N, Mortazavi Lahijani M. Frozen-thawed cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in high responder patients. *Zygote Camb Engl*. 2020;28(6):511-5.
75. Zhang X, Gao Y, Liu W, Liu J, Wu L, Xiong S, et al. Frozen blastocyst embryo transfer vs. frozen cleavage-stage embryo transfer in couples with recurrent implantation failure: a cohort study. *Hum Fertil Camb Engl*. 2021;24(4):284-9.
76. Jing S, Li XF, Zhang S, Gong F, Lu G, Lin G. Increased pregnancy complications following frozen-thawed embryo transfer during an artificial cycle. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(5):925-33.
77. Lee JC, Badell ML, Kawwass JF. The impact of endometrial preparation for frozen embryo transfer on maternal and neonatal outcomes: a review. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2022;20(1):40.
78. Singh B, Reschke L, Segars J, Baker VL. Frozen-thawed embryo transfer: the potential importance of the corpus luteum in preventing obstetrical complications. *Fertil Steril*. févr 2020;113(2):252-7.

VU

NANCY, le **02 mai 2023**

Le Président de Thèse

Professeur Georges WERYHA

NANCY, le **04 mai 2023**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **12959C**

NANCY, le **12 mai 2023**

La Présidente de l'Université de Lorraine

Madame Hélène BOULANGER

RÉSUMÉ

Objectif. Le but de cette étude était de rapporter l'expérience d'un centre pratiquant plusieurs protocoles de préparation endométriale afin de définir une stratégie adéquate pour obtenir des taux de grossesses optimaux en transfert d'embryon congelé.

Matériels et Méthodes. Cette cohorte rétrospective a inclus toutes les patientes ayant bénéficié d'un transfert d'embryon congelé. Au total, 424 TEC ont été réalisés au centre de fertilité de la maternité régionale de Nancy entre février 2021 et février 2022. Les cycles avec don d'ovocytes ont été exclus. Trois protocoles ont été utilisés dans le centre en fonction du profil des patientes: cycle spontané, stimulé ou substitué. Un dosage de la progestérone a été effectué le jour du TEC. 10 mg de dydrogestérone trois fois par jour étaient introduits en cas de progestéronémie inférieure à 10 ng/mL. Le critère d'évaluation principal était le taux de naissances vivantes. Le critère secondaire comprenait le taux de grossesses cliniques, le taux de fausses couches et le taux de progestérone selon le protocole.

Résultats. Le protocole substitué était plus prescrit chez les femmes dysovulantes. Le taux de naissances vivantes n'était pas différent entre les protocoles (18.6% pour mNC vs 15.8% pour FSH, $p = 0,5$; 18.6% pour mNC vs 19.5% pour AC1, $p = 0.67$; 15.8% pour FSH vs 19.5% pour AC1, $p = 0.43$). Les taux de grossesses cliniques ($p = 0,67$) et de fausses couches ($p = 0,27$) n'étaient pas différent entre les groupes. Le taux de progestérone était plus faible dans le groupe substitué ($p < 0,005$). Le taux de naissances vivantes ne présentait pas de différence significative entre une progestéronémie < 10 ng/mL avec rattrapage et une progestéronémie > 10 ng/mL sans rattrapage (20,8 % contre 18,3 %, respectivement, $p = 0,67$).

Conclusion. Notre étude ne montre pas de différence en termes de naissances vivantes sur l'utilisation d'un protocole plutôt qu'un autre. La stratégie est adaptée en fonction du profil des patientes. Concernant la progestérone, elle est essentielle dans les protocoles substitués principalement pour suppléer à l'absence de corps jaune. D'autres études randomisées de plus grande ampleur sont nécessaires.

TITRE EN ANGLAIS: Frozen embryo transfer protocols: analysis of practices for a personalized strategy

THESE: MÉDECINE SPÉCIALISÉE – GYNÉCOLOGIE MÉDICALE – ANNÉE 2023

MOTS CLEFS : Transfert d'embryons congelés, taux de naissances vivantes, progestéronémie

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9 avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY
