



# TherameXcellence

3<sup>ème</sup> édition

Samedi 13 mai 2023

Co-présidence :

Florence Lesourd-Pontonnier (Toulouse) & Muriel Soulé-Tholy (Toulouse)

## COMPTE RENDU SCIENTIFIQUE

RÉALISÉ PAR LE DR. ALEXANDRA IZQUIERDO





# SOMMAIRE

1. Le style de vie et la fertilité.....p.4
2. Fausses couches à répétition.....p.6
3. L'isthmocèle.....p.8
4. La progesterone et le méningiome .....p.10
5. Bibliographie.....p.12

1.

# Le style de vie et la fertilité



**CYNTHIA SIMON**

MODÉRATRICE

---

Toulouse



**FRÉDÉRIC LAMAZOU**

INTERVENANT

---

Paris



**CHARLOTTE METHORST**

INTERVENANTE

---

Saint-Cloud

L'espèce humaine n'est pas une espèce ayant une bonne fertilité et de nombreux facteurs peuvent avoir un impact négatif sur les chances de concevoir d'un couple.

De nos jours, l'infertilité est de plus en plus présente dans notre société et représente un réel problème de santé publique. En France, elle concerne 1 couple sur 6 avec, dans la moitié des cas, une cause masculine. La qualité du sperme est en effet en chute libre ces dernières décennies avec notamment une concentration et une numération spermatozoïdes qui ont diminué de plus de 50% de 1973 à 2011. Par ailleurs, le nombre de spermatozoïdes morphologiquement normaux diminue également.

Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update*. 1 nov 2017;23(6):646-59.

Les causes de cette baisse de qualité sont généralement considérées comme inconnues mais ces dégradations évoluent tout de même parallèlement à l'augmentation des toxiques environnementaux et à des modes de vie non-optimaux qui peuvent entraîner une augmentation du stress oxydant.

Santi D, Spaggiari G, Simoni M. Sperm DNA fragmentation index as a promising predictive tool for male infertility diagnosis and treatment management - meta-analyses. *Reprod Biomed Online*. sept 2018;37(3):315-26.

Muratori M, Marchiani S, Tamburrino L, Baldi E. Sperm DNA Fragmentation: Mechanisms of Origin. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1166:75-85.

Les processus liés à l'ovogenèse et la spermatogenèse sont de plus extrêmement sensibles au stress oxydant. Les radicaux d'oxygène (ROS) ont des fonctions essentielles pour notre organisme, en régulant la différenciation et la prolifération cellulaire ainsi que la capacitation spermatique, la fécondation et l'activation de certains gènes pour le métabolisme énergétique, la vasodilatation capillaire... Les ROS sont dérivés d'actifs de l'oxygène, produits physiologiques du métabolisme cellulaire, qui peuvent devenir délétères pour de nombreuses cellules, dont les spermatozoïdes et les ovocytes, s'ils augmentent dans l'environnement de la cellule.

Takeshima T, Usui K, Mori K, Asai T, Yasuda K, Kuroda S, et al. Oxidative stress and male infertility. *Reprod Med Biol*. janv 2021;20(1):41-52.

Lorsque l'on s'intéresse à la question du poids, on remarque qu'en Europe, 53% de la population est en surpoids ce qui correspond à un IMC de plus de 25 kg/m<sup>2</sup>.

Wang JS, Xia PF, Ma MN, Li Y, Geng TT, Zhang YB, et al. Trends in the Prevalence of Metabolically Healthy Obesity Among US Adults, 1999-2018. *JAMA Netw Open*. 9 mars 2023;6(3):e232145.

Pour la fertilité de la femme, le surpoids a un effet inflammatoire négatif sur la régulation hormonale avec une dis-ovulation et une altération de la production d'ovocytes<sup>(1)</sup>. De plus, pour ces femmes en surpoids, la diffusion des hormones lors des traitements de PMA est plus lente et moins efficace, ce qui entraîne des difficultés lors de la récupération des ovocytes et donc une baisse des chances de réussite<sup>(2)</sup>.

Chez l'homme, le surpoids et l'obésité vont provoquer une modification de la sécrétion de la GnRH suite à l'augmentation de la leptine ainsi qu'une augmentation des œstrogènes circulants par conversion périphérique, ce qui peut amener à une dysfonction reproductive<sup>(3)</sup>.

D'autre part, l'impact psychologique du surpoids est tout aussi important chez l'homme que chez la femme. On constate que cela entraîne une diminution de l'estime de soi et du désir sexuel ce qui peut compliquer la grossesse spontanée mais aussi les traitements de PMA. Malgré cela, seule 1 femme sur 5 pense que son IMC peut avoir un effet négatif sur sa fertilité.

En consultation, la question du surpoids est toujours difficile à aborder. Il n'est pas rare de se retrouver face à des patientes qui n'ont pas réussi leur perte de poids même après avoir essayé pendant longtemps, ou bien qui ne disposent pas du temps suffisant pour le faire avant leur traitement en raison de leur âge, ou encore qui ne souhaitent simplement pas le faire. La conduite à tenir en tant que soignant dans ces cas est toujours complexe.

Il est en effet recommandé de perdre du poids de façon plus ou moins physiologique à un rythme de 2-3 kg par mois, en évitant les régimes hyperprotéiques, car ils sont plus inflammatoires<sup>(4)</sup>, et en préconisant un régime méditerranéen à base de fruits et légumes rouges/oranges, qui contiennent des carotènes avec un effet antioxydant<sup>(5)</sup>. D'autre part, les compléments antioxydants qui sont souvent prescrits sont chers et leur efficacité reste encore controversée<sup>(6)</sup>.

En revanche, la maigreur excessive est aussi négative pour la fertilité car elle peut être liée à une anovulation centrale même avec des AMH (hormones anti-müllérienne) élevées. Ces patientes restent très difficiles à traiter car elles ont des réponses explosives avec de très mauvaises qualités embryonnaires. Pour ce type de patientes, la régulation avec des pompes de LH peut rétablir l'activité de l'axe hypophyse-ovarienne afin de restaurer la fertilité naturelle<sup>(7)</sup>.

Dans nos styles de vie actuels, le sport a également une place importante. Or, nous savons que le sport augmente le stress oxydatif, l'activité sportive intensive ne favorise donc pas la fertilité<sup>(8)</sup>. De la même façon, la graisse abdominale de la femme est nécessaire pour maintenir le rythme de l'ovulation et sa disparition peut entraîner des cycles anovulatoires.

Chez l'homme, le sport pratiqué trop longtemps et trop intensivement peut avoir un effet négatif, c'est pour cela qu'il faut préconiser la pratique douce du sport afin de combattre le sédentarisme (9).

De plus, les compléments alimentaires liés au sport qui sont de plus en plus répandus peuvent agir sur le profil hormonal en testostérisant les femmes et en œstrogénisant les hommes avec des effets qui peuvent perdurer pendant longtemps après leur arrêt (10).

D'autre part, les habitudes toxiques de notre société sont un frein à de bons niveaux de fertilité. En effet, le tabac chez les femmes impacte la production hormonale et la qualité ovocytaire, augmente le risque de GEU par altération de la mobilité tubaire, augmente les douleurs pendant les règles... (11,12). Chez l'homme, la cigarette est une catastrophe pour la production spermatique avec une altération de la mobilité, de la fragmentation, des altérations chromosomiques et la diminution de la taille testiculaire.

Il faut savoir qu'une seule cigarette par jour représente 40% de bébés en moins quelle que soit la technique utilisée (naturelle ou artificielle), pas seulement en raison des effets de la nicotine mais aussi pour tous les autres toxiques liés au tabac.

Le cannabis est une substance lipophile qui restera dans le corps plus longtemps et il a la capacité d'agir sur les récepteurs THC avec un impact sur la fertilité masculine. Pour la cigarette électronique qui apporte des perturbateurs endocriniens, il n'y a pas encore de grandes études<sup>(12)</sup>.

L'alcool, notamment le vin, est plein de pesticides et fait augmenter les œstrogènes mais les études sont controversées notamment sur la question du nombre de verres par jour « autorisés »<sup>(13)</sup>.

Le sommeil est aussi un facteur déterminant de la fertilité. L'espèce humaine est faite pour dormir 8 heures par jour alors qu'aujourd'hui la moyenne est 6,5h, ce qui a un énorme impact physiologique et sur la qualité de vie (14). Le manque de sommeil peut entraîner une baisse de la libido, ce qui affecte directement les chances de grossesse spontanée mais aussi des altérations dans la production de FSH et de testostérone chez l'homme<sup>(15)</sup>.

Enfin, les ondes électromagnétiques sur l'homme ont un effet négatif sur la vitalité et la mobilité spermatozoïdes et les téléphones dans la poche du pantalon augmentent la température de 0,4 degrés ce qui provoque une chute de la spermatogenèse.

Les facteurs psychologiques, la qualité et l'hygiène de vie ainsi que notre propre perception sur notre qualité de vie peuvent avoir un effet de rétroaction négative pour la fertilité. Il s'agit d'un cercle vicieux : moins de fertilité, moins de virilité, moins de sexualité, moins de fertilité.

2.

# Fausses couches à répétition



**ANNA TOURNIER**

MODÉRATRICE

---

Toulouse



**IÑAKI GONZÁLEZ-FORURIA**

INTERVENANT

---

Barcelone

Il existe différentes définitions des fausses couches à répétition (FCR) ce qui complique la prise en charge de ces cas et pose des difficultés pour évaluer les stratégies à mettre en place pour les patientes<sup>(16)</sup>.

Selon le Royal College d'Obstétriciens et Gynécologues du Royaume-Uni, on parle de FCR lorsqu'il y a 3 pertes de grossesses consécutives avant la semaine 24 d'aménorrhée. Pour l'ASRM, il s'agit de 2 pertes consécutives et pour l'ESHRE, cela serait à partir de 2 pertes consécutives ou non.

La prévalence des FCR est de 1-3% des couples mais cela dépend énormément de l'âge car, alors qu'à 25 ans on peut constater un risque de 12%, celui d'une femme de 40 ans est de plus de 50%<sup>(17)</sup>. D'autres facteurs classiquement associés aux FCR, comme le stress<sup>(18)</sup>, le tabac, et la caféine ou l'exercice<sup>(19)</sup>, n'ont pas montré un tel lien selon les dernières études<sup>(20)</sup>. Néanmoins, l'obésité et un très faible poids sont des facteurs de risque.

Dans 25% des cas de FCR, la cause est inconnue. Pour le reste, les anomalies génétiques chez les parents, le syndrome anti-phospholipidique, les anomalies anatomiques, entre autres<sup>(16)</sup>, sont souvent évoqués comme étant la cause.

La prévalence des caryotypes embryonnaires anormaux serait autour de 41%, ce qui expliquerait la grande majorité des FC à répétition<sup>(21)</sup>. Cette prévalence reste la même chez les couples ayant subi une seule FC et les couples qui ont des FC à répétition, ce qui montre l'importance de la génétique embryonnaire<sup>(22)</sup>.

Le Syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une cause bien définie de FCR. La prévalence de ce syndrome pour les patientes avec des FCR atteint 17% alors qu'il n'est présent que dans 4% de la population générale<sup>(23)</sup>.

Les anomalies utérines sont présentes chez 13% des patientes avec des FCR alors que pour la population générale cela reste à 5%<sup>(24)</sup> et l'hypothyroïdisme sous-clinique est aussi présent chez 19% des patientes avec des FCR alors que pour la population générale, il est de 3%<sup>(25)</sup>. Cependant, il n'y a pas vraiment des consensus par rapport aux valeurs souhaitables de la TSH et les implications des anticorps antithyroïdiens. Mais, quel est le pronostic de ces couples ?

Si la femme a entre 20 et 30 ans, 80% des couples auront un enfant au bout de 5 ans, mais cela diminue de moitié si la femme a 40 ans<sup>(26)</sup>.

Le taux de fausses couches de la population générale a été estimé par des études entre 12 et 25%, ce qui correspond aussi au taux

de FC des patientes qui ont eu un diagnostic de FCR<sup>(27)</sup>. C'est pour cette raison qu'il est dit que les couples avec un diagnostic de FCR n'ont pas plus de risque d'avoir une fausse couche à nouveau. La probabilité de naissances vivantes chez les patientes qui ont eu des anomalies chromosomiques chez leurs embryons reste autour de 70%<sup>(21)</sup>. Enfin, pour les couples ayant des anomalies chromosomiques, le taux cumulatif de grossesses peut arriver à 60% sans traitements de PMA.

Pour les patientes atteintes de malformations utérines, le pronostic est moins bon car le taux de naissances cumulé atteint 45%, contre 85% dans la population générale<sup>(28)</sup>. Dans les cas de thyroïdite, certaines études n'ont pas mis en évidence de différences de résultats selon qu'on traite ou pas la patiente<sup>(25)</sup>. Selon ces résultats, quels seraient donc les bilans à faire, face à un couple avec un diagnostic de FCR ?

D'après les dernières recommandations de l'ESHRE<sup>(20)</sup>, l'analyse génétique des produits de la conception et le caryotype des patients ne sont pas recommandés de routine. Il existe une évidence limitée en faveur du PGT-A car les indications et techniques de PGT-A ont changé énormément ces dernières années, en voyant un effet positif chez les patientes plus âgées afin d'éviter les FCR<sup>(29)</sup>.

Le dépistage de thrombophilie en absence de signes cliniques n'est pas recommandé de routine sauf pour la recherche mais la détermination d'anticorps anti-phospholipidiques, anti-cardiolipine et beta-2-GP après 2 fausses couches reste toujours recommandée. Pour les femmes avec une thrombophilie héréditaire et un antécédent de FCR, il n'y a pas d'indication pour le traitement prophylactique. Néanmoins, en cas de SAF et 3 fausses couches, un traitement avec de l'aspirine (AAS) 75-100 mg dès le début de la recherche de la grossesse en ajoutant de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) au moment du test de grossesse positif, serait recommandé.

Selon la dernière révision Cochrane, lorsqu'on compare le taux de naissance et le taux de FC selon le traitement avec AAS ou avec AAS + HBPM, on voit un bénéfice pour le deuxième<sup>(30)</sup>. Mais chez les couples sans diagnostic de SAPL, l'utilisation d'AAS ou d'HBPM ou les deux n'a pas montré des différences en terme de grossesse et de naissance vivante<sup>(31)</sup>.

En ce qui concerne les tests immunologiques, l'ESHRE nous dit qu'il n'y a pas d'évidence pour la détermination des HLA, des anticorps HY, des cytokines, des polymorphismes des cytokines, des anti-

corps antinucléaires. Aucun test immunologique n'est recommandé en dehors des anticorps anti-phospholipidiques.

Pour les altérations anatomiques, l'ESHRE nous recommande l'échographie 3D ainsi que la résection du septum utérin dans les contextes d'études chirurgicales mais la métroplastie dans les cas d'utérus bicorne n'est pas recommandée et la chirurgie des fibromes sous-muqueux ou des polypes reste controversée.

A propos du facteur masculin, la détermination de la fragmentation d'ADN peut être indiquée à titre informatif pour ces couples mais les techniques de sélection spermatique ne sont pas recommandées.

Baldi E, Gallagher MT, Krasnyak S, Kirkman-Brown J, Editorial Board Members of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. Extended semen examinations in the sixth edition of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen: contributing to the understanding of the function of the male reproductive system. Fertil Steril. févr 2022;117(2):252-7.

Simon L, Zini A, Dyachenko A, Ciampi A, Carrell DT. A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome. Asian J Androl. févr 2017;19(1):80-90.

Concernant la thyroïdite, on recommande le screening sur la TSH et les anticorps anti-péroxydase et dans le cas où l'on détecte un hypothyroïdisme il doit être traité avec de la lévothyroxine. En revanche, pour les patientes euthyroïdiennes avec des anticorps anti-péroxydase positifs, le traitement avec la lévothyroxine reste controversé.

Il n'y a pas d'évidence pour tester la prolactine et l'homocystéine ni pour le glucose et l'insuline à jeun en cas de SOPK.

La réserve ovarienne et l'insuffisance lutéale ne doivent pas être explorées de routine et il n'y a pas d'évidence pour le traitement de l'insuffisance de la phase lutéale non plus.

D'autres techniques comme les intralipides, les immunoglobulines, les glucocorticoïdes, les facteurs de croissance de granulocytes ou le scratching endométrial ne sont pas recommandées non plus.

3.

# L'isthmocèle



**MURIEL SOULÉ-THOLY**

MODÉRATRICE

---

Toulouse



**SYLVIE KESSLER**

INTERVENANTE

---

Toulouse



**YANN TANGUY LE GAC**

INTERVENANT

---

Toulouse



**PAUL GUERBY**

INTERVENANT

---

Toulouse



L'isthmocèle est une déhiscence isthmique antérieure de l'utérus secondaire après un défaut de cicatrisation de l'hystérotomie. Il s'agit d'une vraie problématique car le taux de césariennes ne cesse d'augmenter dans le monde et en France (jusqu'à presque 20% des accouchements selon les derniers registres de l'OCDE).

La prévalence de l'isthmocèle est mal connue car l'échographie n'est pas toujours performante et on doit se baser sur la découverte fortuite à partir des signes cliniques d'appel comme les ménométrorragies post-menstruelles, les douleurs pelviennes chroniques, les grossesses extra-utérines au niveau de la cicatrice ou l'infertilité secondaire, qui sont présentes chez 30% des patientes.

L'origine de ces symptômes est en lien avec la rétention de flux menstruel et l'inflammation réactive avec une congestion autour des bords dû aux fils de suture qui peut provoquer le développement de polypes. Il y a une distorsion globale de l'anatomie utérine avec une modification de la contractilité de l'utérus ainsi qu'une altération des cytokines inflammatoires et une possible altération de la réceptivité endométriale et du microbiote<sup>(32)</sup>.

Les facteurs de risque incluent l'utérus cicatriciel (OR 3.14), le diabète gestationnel (OR 1.73), l'IMC maternel élevé (OR 1.06, chaque point d'IMC supplémentaire augmente le risque d'isthmocèle de 6%), la durée allongée de la phase active (OR 1.06) et la dilatation cervicale lors de la césarienne (OR 4.4, 26.5 and 32.4), la présentation engagée (OR 14.1), l'hystérotomie basse, la rétroversion utérine post-opératoire (OR 2.9) et la technique de suture (caractère extra-muqueux de la suture)<sup>(33-35)</sup>.

Le diagnostic de l'isthmocèle reste difficile car les critères cliniques sont hétérogènes et les techniques d'imagerie, tels que l'échographie endovaginale en 2 dimensions, l'IRM et l'hystérosonographie, sont des examens opérateur dépendants. On peut identifier un isthmocèle à partir de 3-6 mois après une césarienne comme un défaut de 2 mm minimum<sup>(32)</sup>, une indentation hypo-échogène triangulaire à base isthmique qui communique avec la cavité utérine et à pointe vers la séreuse. Idéalement, l'évaluation doit se faire durant ou juste après les règles<sup>(36)</sup> mais la différenciation entre un isthmocèle et une cicatrisation physiologique après une césarienne n'est pas toujours facile. La notion d'isthmocèle comme maladie est apparue en 2013<sup>(37)</sup> et aujourd'hui on peut constater une incidence rapportée des isthmocèles sur une population de patiente avec un utérus cicatriciel non sélectionnée de 45,6% à 49,6% par échographie et de 64,5% par hystérosonographie.

L'hystérosonographie peut apporter des informations dans les cas

de suspicion de pathologie cicatricielle chez une patiente symptomatique et augmenterait la performance diagnostique (sensibilité de 87% et spécificité de 100%) avec le risque d'un diagnostic plus sévère. Afin de maximiser sa capacité diagnostique, il faut la pratiquer avec un cathéter sans tulipe, pour imprimer une pression douce comparable aux flux menstruels, placé juste devant la niche.

Il y a quatre mesures principales à retenir pour un isthmocèle, trois sur le plan sagittal (longueur, profondeur, et épaisseur du myomètre résiduel) et une sur le plan transverse (largeur). Ces mesures doivent se faire en évitant l'endomètre non concerné, sur un plan qui passe par le canal cervical et avec une attention claire sur la pression de la sonde sur le col<sup>(36)</sup>. Selon la distribution de l'isthmocèle, on peut aussi identifier 3 types d'isthmocèle : l'isthmocèle simple, l'isthmocèle simple avec une ramification ou branche et l'isthmocèle complexe avec plus d'une ramification. La mesure de l'isthmocèle a un intérêt pour le clinicien afin d'évaluer le risque de complications chez les patientes avec un désir de grossesse (Ratio profondeur de la niche / RMT > 0,7 pour prédire le risque de rupture) et pour le choix de la technique de réparation (myomètre résiduel > ou < 2,5 mm)<sup>(32)</sup>.

Le traitement oestroprogestatif ou progestatif pour les patientes symptomatiques a montré, dans des petites séries publiées, une efficacité sur les saignements anormaux et les douleurs. Le dispositif intra-utérin à lévonorgestrel a aussi montré une diminution de plus de 50% du nombre de jours de saignements post menstruels<sup>(38)</sup>.

L'hystéroscopie est une possibilité de traitement lorsque l'épaisseur du myomètre résiduel est supérieur à 2-3 mm<sup>(39)</sup>. La technique se base sur une résection de l'anse diathermique de la berge inférieure ou de la berge supérieure en plus de la berge inférieure de l'isthmocèle ou bien une fulguration, une électrocoagulation au rollerball ou une résection hystéroscopique du fond de l'isthmocèle. Après l'hystéroscopie, il y a moins de jours de saignements menstruels (P < 0.001), moins de douleurs (P = 0.04) et un meilleur degré de satisfaction (P < 0.001) par rapport au traitement hormonal<sup>(40)</sup>. Néanmoins, l'épaisseur du muscle résiduel après opération varie de 4,2 mm à 5,7 mm, ce qui est plus faible que pour les autres techniques chirurgicales. En général, les complications de l'hystéroscopie sont rares avec très peu de perforations et de plaies vésicales et moins de 1% d'endométrites.

La coelioscopie est indiquée lorsqu'on trouve des isthmocèles avec un mur résiduel fin. Les complications de cette chirurgie sont rares

(plaie vésicale 2%) et la récurrence varie entre 1,6% et 33 % avec une amélioration des symptômes autour de 92 %. Les interventions par voie vaginale sont moins étudiées, avec les mêmes indications que la voie coelioscopique et avec 82% d'amélioration des symptômes.

Si on compare l'hystéroscopie avec la coelioscopie, on voit une amélioration des saignements anormaux avec traitement hystéroscopique dans 60% à 100% des cas versus 78% à 94% pour la réparation coelioscopique. L'infertilité secondaire peut être corrigée entre 46% et 100% après le traitement hystéroscopique et entre 37.5% à 90% après le traitement coelioscopique. Pour les douleurs pelviennes et de dysménorrhée entre 66% et 100% des femmes se plaignant de douleurs ou de dysménorrhée vont avoir une amélioration nette ou disparition complète<sup>(41)</sup>.

Pour les patientes en parcours FIV avec un isthmocèle, on trouve une diminution du taux de grossesse (OR 0.61), d'implantation (OR 0.53) et de naissance vivante (OR 0.51) car il y a un risque de 40% d'apparition d'épanchement liquidien intra cavitaires en cours de stimulation lié à la profondeur de l'isthmocèle (P = 0.038), à sa circonférence (P = 0.040), à la distance de la cicatrice de césarienne avec le col (P = 0.036), au nombre d'accouchements (P = 0.047) et au nombre de césariennes antérieures (P = 0.035), étant plus fréquent en stimulation FIV (37,3 %) qu'en cycle de TEC (9,3 %)<sup>(42)</sup>.

L'alternative aux traitements chirurgicaux reste les traitements médicaux avec la contraception et les dispositifs intra-utérins ainsi que la prévention avec la réduction du nombre de césariennes et la fermeture de l'incision utérine en 2 plans (39,40,43,44).

Pour conclure, le traitement de l'isthmocèle reste toujours controversé car on se trouve initialement avec un problème de définition de l'isthmocèle maladie et il y a peu de données sur les vrais risques obstétricaux<sup>(45)</sup>. Cela étant dit, il faut savoir être raisonnable et ne pas sur-intervenir.

4.

# La progestérone et le méningiome



**HALEH BAGHERI**

MODÉRATRICE

---

Toulouse



**EMILIE SCHMIT**

INTERVENANT

---

Toulouse



**ISABELLE CEDRIN DURNERIN**

INTERVENANTE

---

Paris

Le méningiome est la tumeur cérébrale la plus fréquente après 35 ans avec une incidence de 9 cas/100 000/an et avec un caractère bénin un fois sur trois. Il s'agit d'une tumeur développée aux dépens de l'arachnoïde, souvent hypervascularisée par une branche de la carotide externe (artère méningée moyenne) et parfois « en plaque » avec hyperostose.

Il y a un lien génétique pour l'apparition de cette tumeur avec une délétion chromosomique NF2 ++ sur le chromosome 22 (plus élevé en cas de méningiome atypique ou malin) et parfois on trouve des méningiomes dans des familles avec des mutations associées à des cancers BRCA, NF1, PTCH, CREBBP, VHL, PTEN, and CDKN2A.

On peut suspecter un méningiome lors de l'apparition des symptômes évoquant une hypertension intra crânienne (céphalées matinales, vomissements en jet, flou visuel, éclipse, diplopie, crise d'épilepsie partielle ou généralisée) et des signes focaux qui vont être déterminés selon la localisation.

Les facteurs de risque liés à l'apparition des méningiomes sont l'exposition aux rayons X (panoramiques dentaires (OR 2,6) ou scanner, la radiothérapie pour tumeurs intra crâniennes, le traitement de la teigne<sup>(46)</sup>, l'utilisation téléphones portables, l'association avec cancer du sein<sup>(47,48)</sup> et l'exposition aux hormones (augmentation du risque après la puberté, pour femmes en âge de procréer et augmentation de taille lors de la phase lutéale et pendant la grossesse alors qu'il y a une diminution de volume en post partum).

Des études publiées en 2008 et 2015 ont préconisé une augmentation du risque de méningiome lié aux traitements hormonaux substitutifs<sup>(49,50)</sup> par contre, ils n'ont pas trouvé un surrisque démontré lié à l'utilisation de contraceptifs oestro-progestatifs. Une étude de cohorte française de 2007 à 2015 sur des femmes ayant débuté l'acétate de cyprotérone en forte dose (>3g), a montré que l'âge au début du traitement était fortement associé au risque de développer un méningiome, notamment à partir de 45 ans<sup>(51)</sup>. Cependant, ces conclusions sont limitées par le fait que l'étude ne tenait pas en compte les médicaments non remboursés (pilules dernière génération).

La progestérone est utilisée dans de nombreuses formes de préparation, que ce soit par voie vaginale ou orale. Cependant, les modifications de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) varient en fonction de chaque préparation. À partir de 2011, il a été constaté un risque accru de méningiome lié à l'utilisation de certaines formes de progestérone et les rapports de pharmacovigilance ont souligné l'importance de fournir des informations aux patientes concernant les risques associés à la progestérone ainsi qu'une surveillance étroite, notamment à 1 an et à 5 ans après le début du traitement, ainsi qu'en cas de symptômes particuliers.

Depuis 2011, l'acétate de Cyprotérone est contre-indiqué en cas de méningiome ou d'antécédent de méningiome et depuis 2019, sa prescription reste limitée aux alopecies androgéniques, l'hirsutisme et l'acné et à l'hyperséborrhée après l'échec d'autres traitements ou de plus faibles doses. Les patientes doivent être informées que le risque de méningiome est multiplié par 7 si le traitement dépasse les 6 mois ou par 20 s'il dépasse les 5 ans à la dose de 50 mg par jour.

L'acétate de nomégestrol est contre-indiqué en cas de méningiome ou antécédent de méningiome depuis 2017. Le risque de méningiome avec la prise d'acétate de nomégestrol pendant 6 mois est multiplié par 3,3 et par 12,5 si la prise dépasse les 5 ans à la dose de 5 mg par jour.

L'acétate de chlormadinone est contre-indiqué en cas de méningiome ou antécédent de méningiome depuis 2018. Le risque de méningiome avec sa prise pendant 6 mois est multiplié par 3,4 et par 7 si la prise dépasse les 3,5 ans à la dose de 10 mg par jour.

Pour la médrogestone, sur laquelle il y a eu un développement des prescriptions à partir de 2018, il y a eu une récente modification de l'AMM et une contre-indication en cas de méningiome ou antécédent de méningiome depuis 2023, car il y a 7 cas de méningiome chez des patientes sous médrogestone seule.

Pour la progestérone, la dydrogestérone, et le dienogest, il faudrait limiter leur utilisation à la dose minimale et pendant le plus court temps possible et l'IRM avant le traitement n'est pas obligatoire. Dans le cadre des traitements de PMA, l'utilisation de la progestérone est limitée et répétée mais pas continue. Néanmoins, malgré le fait que ces arguments soient rassurants, on peut utiliser d'une forme plus rationnelle la progestérone dans le cadre de l'AMP.

Pour le blocage du pic LH, l'utilisation de la progestérone a récemment augmenté, avec l'utilisation de progestérone micronisée à 200 mg/j, dydrogestérone 20 mg/j, acétate de médroxyprogestérone 10 mg/j ou désogestrel 75 mcg/j. En raison de l'impact de la progestérone sur l'endomètre, on peut seulement l'utiliser dans le cadre des traitements de vitrification ovocytaire ou embryonnaire, sans transfert en frais, et les études disponibles n'ont pas montré des différences en termes de nombre d'ovocytes ou de quantité ou qualité des blastocystes obtenus versus les protocoles classiques. L'utilisation des protocoles de blocage avec progestérone ont été aussi utilisés chez les patientes atteintes d'une endométriose, avec les mêmes résultats que le protocole long (nombre d'ovocytes) mais avec une meilleure tolérance par les patientes<sup>(52)</sup>.

Néanmoins, l'utilisation de la progestérone reste toujours essentielle pour le soutien de la phase lutéale. On constate une augmentation des transferts d'embryons congelés (TEC) par rapport aux transferts d'embryons frais (TEF) et le cycle substitutif (CS) est une façon d'organiser l'activité des centres d'AMP.

Depuis 2015, des dosages sanguins de progestérone le jour du transfert ont montré leur importance pour les chances de réussite et on a observé qu'entre 35 et 50% des patientes avaient des taux faibles de progestérone. De la même façon, le taux de progestérone le jour du test de grossesse a montré une relation avec les chances de grossesse évolutive, selon différentes études. Il est important de noter que ce taux peut être lié à des facteurs individuels tels que l'obésité, la parité ou l'endométriose, qui peut entamer une résistance à la progestérone<sup>(53-62)</sup>.

Pour la progestérone vaginale, on utilise la dose de 600 à 800 mg par jour dans les traitements substitutifs afin d'obtenir des dosages périphériques de plus de 10 ng/ml. Toutefois, des études montrent

des effets délétères avec des doses très élevées de progestérone (à partir de 1200 mg par jour)<sup>(63)</sup>. Pour la progestérone injectable, il y a moins de publications. On trouve avec cette supplémentation le même pourcentage de patientes qui ont des taux faibles, mais par contre le seuil est autour de 20 ng/ml, ce qui s'explique par l'absence de premier passage utérin<sup>(64-70)</sup>. Pour la dydrogestérone, qui ne peut être dosée séparément, on utilise normalement la dose de 30 mg par jour<sup>(71,72)</sup> avec 4 fois moins de naissances si le taux dydrogestérone est inférieur au 25ème percentile.

Lorsque les taux de progestérone sont bas, il faut rattraper les niveaux, soit avec la progestérone injectable<sup>(54,73)</sup> ou intramusculaire ou bien par voie orale<sup>(74)</sup>. Avec la progestérone injectable, on constate des augmentations plus importantes des niveaux sanguins, mais la voie sous-cutanée a une demi-vie plus courte que l'intramusculaire. Avec l'ajout de la dydrogestérone orale et le décalage du transfert d'un jour, on a nivelé les chances de réussite<sup>(75)</sup> mais son implémentation systématique (utilisée en période de Covid), n'est pas justifiée<sup>(72)</sup>.

Si les taux de progestérone et la durée de cette imprégnation ne sont pas optimaux, on peut avoir une grossesse mais on aura moins de chances qu'elle soit bien évolutive. Ce qui nous amène à personnaliser la fenêtre d'implantation et la supplémentation de progestérone.

Après le déclenchement de l'ovulation, on trouve toujours des corps jaunes qui produisent de la progestérone mais qui peuvent devenir insuffisants au bout de quelques jours (LH+9), ce qui aurait un impact négatif sur les chances de réussite<sup>(62)</sup>. Entre le transfert et le résultat du test de grossesse, on voit que les taux de progestérone lutéaux sont plus élevés chez les patientes qui tombent enceintes, ce qui pourrait être expliqué par les taux montants de HCG en début de grossesse<sup>(76)</sup>. Le dosage de HCG utilisé pour le déclenchement<sup>(77)</sup>, les taux de progestérone lors du déclenchement et le nombre de corps jaunes, sont des facteurs déterminants pour la phase lutéale et la réussite du cycle<sup>(78,79)</sup>.

Le soutien par progestérone vaginale ou injectable dans les cycles naturels ainsi que les inséminations artificielles, augmente de façon significative les chances de grossesse cliniques, mais si les taux dépassent les 30 ng/ml, la supplémentation ne devient plus nécessaire car cela reflète un corps lutéal fonctionnel.

En conclusion, on peut aller vers une utilisation plus rationnelle et personnalisée de la progestérone, selon chaque type de cycle, selon les dosages sanguins et selon les caractéristiques de la patiente. Il faudrait prévoir des voies combinées selon le dosage, plutôt qu'une supplémentation systématique ainsi que limiter les TEC en cycle substitué aux indications nécessaires. En présence de corps jaune, il faut personnaliser l'arrêt du soutien lutéal au moment du test de grossesse en fonction de la vitalité du ou des corps jaunes.

La prescription de progestérone doit être personnalisée, en évitant de poursuivre le traitement si ce n'est pas strictement nécessaire.

## 5.

## Bibliographie

1. Ramlau-Hansen JH, Nohr EA, Thulstrup AM, Bonde JP, Storgaard L, Olsen J. Is maternal obesity related to semen quality in the male offspring? A pilot study. *Hum Reprod Oxf Engl.* octubre de 2007;22(10):2758-62.
2. Pinborg A, Gaarslev C, Hougaard CO, Nyboe Andersen A, Andersen PK, Boivin J, et al. Influence of female bodyweight on IVF outcome: a longitudinal multicentre cohort study of 487 infertile couples. *Reprod Biomed Online.* octubre de 2011;23(4):490-9.
3. Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, Meikle AW, Carrell DT. Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. *Fertil Steril.* octubre de 2008;90(4):897-904.
4. Kim SY, Park ES, Kim HW. Effectiveness of Non-Pharmacological Interventions for Overweight or Obese Infertile Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 13 de octubre de 2020;17(20):7438.
5. Braga DPAF, Halpern G, Setti AS, Figueira RCS, Iaconelli A, Borges E. The impact of food intake and social habits on embryo quality and the likelihood of blastocyst formation. *Reprod Biomed Online.* julio de 2015;31(1):30-8.
6. Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 14 de marzo de 2019;3(3):CD007411.
7. Chaer R, Nakouzi N, Itani L, Tannir H, Kreidieh D, El Masri D, et al. Fertility and Reproduction after Recovery from Anorexia Nervosa: A Systematic Review and Meta-Analysis of Long-Term Follow-Up Studies. *Dis Basel Switz.* 16 de diciembre de 2020;8(4):46.
8. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B, Chehrizi M. Effectiveness of Exercise Training on Male Factor Infertility: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Sports Health Multidiscip Approach.* julio de 2022;14(4):508-17.
9. Belladelli F, Basran S, Eisenberg ML. Male Fertility and Physical Exercise. *World J Mens Health.* julio de 2023;41(3):482-8.
10. Christou MA, Christou PA, Markozannes G, Tsatsoulis A, Mastorakos G, Tigas S. Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Reproductive System of Athletes and Recreational Users: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med Auckl NZ.* septiembre de 2017;47(9):1869-83.
11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: [asrm@asrm.org](mailto:asrm@asrm.org), Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* septiembre de 2018;110(4):611-8.
12. de Angelis C, Nardone A, Garifalos F, Pivonello C, Sansone A, Conforti A, et al. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 12 de marzo de 2020;18(1):21.
13. Van Heertum K, Rossi B. Alcohol and fertility: how much is too much? *Fertil Res Pract.* 2017;3:10.
14. Kloss JD, Perlis ML, Zamzow JA, Culnan EJ, Gracia CR. Sleep, sleep disturbance, and fertility in women. *Sleep Med Rev.* agosto de 2015;22:78-87.
15. Zhang W, Piotrowska K, Chavoshan B, Wallace J, Liu PY. Sleep Duration Is Associated With Testis Size in Healthy Young Men. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 de octubre de 2018;14(10):1757-64.
16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* enero de 2013;99(1):63.
17. Grande M, Borrell A, Garcia-Posada R, Borobio V, Muñoz M, Creus M, et al. The effect of maternal age on chromosomal anomaly rate and spectrum in recurrent miscarriage. *Hum Reprod Oxf Engl.* octubre de 2012;27(10):3109-17.
18. Nelson DB, Grisso JA, Joffe MM, Brensinger C, Shaw L, Datner E. Does stress influence early pregnancy loss? *Ann Epidemiol.* abril de 2003;13(4):223-9.
19. Stefanidou EM, Caramellino L, Patriarca A, Menato G. Maternal caffeine consumption and sine causa recurrent miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* octubre de 2011;158(2):220-4.
20. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open.* 2023;2023(1):hoad002.
21. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T, Mizutani E. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Hum Reprod Oxf Engl.* agosto de 2012;27(8):2297-303.
22. Smits MAJ, van Maarle M, Hamer G, Mastenbroek S, Goddijn M, van Wely M. Cytogenetic testing of pregnancy loss tissue: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* junio de 2020;40(6):867-79.
23. Yetman DL, Kutteh WH. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril.* octubre de 1996;66(4):540-6.
24. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011;17(6):761-71.
25. Bernardi LA, Cohen RN, Stephenson MD. Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril.* noviembre de 2013;100(5):1326-31.
26. Lund M, Kamper-Jørgensen M, Nielsen HS, Lidgaard Ø, Andersen AMN, Christiansen OB. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: what is the best measure of success? *Obstet Gynecol.* enero de 2012;119(1):37-43.
27. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod Oxf Engl.* febrero de 1997;12(2):387-9.
28. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update.* 2001;7(2):161-74.
29. Bhatt SJ, Marchetto NM, Roy J, Morelli SS, McGovern PG. Pregnancy outcomes following in vitro fertilization frozen embryo transfer (IVF-FET) with or without preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) in women with recurrent pregnancy loss (RPL): a SART-CORS study. *Hum Reprod Oxf Engl.* 19 de julio de 2021;36(8):2339-44.
30. Hamulyák EN, Scheres LJ, Marijnen MC, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane Database Syst Rev.* 2 de mayo de 2020;5(5):CD012852.
31. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JAM, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med.* 29 de abril de 2010;362(17):1586-96.
32. Torre A, Verspyck E, Hamamah S, Thomassin I, Thornton J, Fauconnier A, et al. [Caesarean scar niche: Definition, diagnosis, risk factors, prevention, symptoms, adverse effects, and treatments]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* noviembre de 2021;49(11):858-68.
33. Vikhareva Osser O, Valentin L. Risk factors for incomplete healing of the uterine incision after caesarean section. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* agosto de 2010;117(9):1119-26.
34. Osser OV, Jokubkiene L, Valentin L. High prevalence of defects in Cesarean section scars at transvaginal ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* julio de 2009;34(1):90-7.
35. Antila-Långsjö RM, Mäenpää JU, Huhtala HS, Tomás EI, Staff SM. Cesarean scar defect: a prospective study on risk factors. *Am J Obstet Gynecol.* noviembre de 2018;219(5):458.e1-458.e8.
36. Jordans IPM, de Leeuw RA, Stegwee SI, Amso NN, Barri-Soldevila PN, van den Bosch T, et al. Sonographic examination of uterine niche in non-pregnant women: a modified Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* enero de 2019;53(1):107-15.
37. Tower AM, Frishman GN. Cesarean scar defects: an underrecognized cause of abnormal uterine bleeding and other gynecologic complications. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20(5):562-72.
38. Zhang J, Zhu C, Yan L, Wang Y, Zhu Q, He C, et al. Comparing levonorgestrel intrauterine system with hysteroscopic niche resection in women with postmenstrual spotting related to a niche in the uterine cesarean scar: a randomized, open-label, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* junio de 2023;228(6):712.e1-712.e16.

39. Zhang J, Geerts C, Hukkelhoven C, Offerhaus P, Zwart J, de Jonge A. Caesarean section rates in subgroups of women and perinatal outcomes. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* abril de 2016;123(5):754-61.
40. Florio P, Gubbini G, Marra E, Dores D, Nascetti D, Bruni L, et al. A retrospective case-control study comparing hysteroscopic resection versus hormonal modulation in treating menstrual disorders due to isthmocele. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* junio de 2011;27(6):434-8.
41. Mashiach R, Burke YZ. Optimal Isthmocele Management: Hysteroscopic, Laparoscopic, or Combination. *J Minim Invasive Gynecol.* marzo de 2021;28(3):565-74.
42. Yao W, Chen Y, Yao H, Yao Q, Wang L, Wang M, et al. Uterine niche is associated with adverse in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective cohort study. *Fertil Steril.* marzo de 2023;119(3):433-41.
43. Tahara M, Shimizu T, Shimoura H. Preliminary report of treatment with oral contraceptive pills for intermenstrual vaginal bleeding secondary to a cesarean section scar. *Fertil Steril.* agosto de 2006;86(2):477-9.
44. Chen H, Wang Y, Zhang H, Wang X. Vaginal repair of cesarean section scar defects: Preoperative hysteroscopic evaluation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* noviembre de 2022;101(11):1308-14.
45. Bouet PE, Herondelle C. Uterine Rupture with Protruded Legs in a Large Amniocele. *N Engl J Med.* 22 de diciembre de 2016;375(25):e51.
46. Sadetzki S, Modan B, Chetrit A, Freedman L. An iatrogenic epidemic of benign meningioma. *Am J Epidemiol.* 1 de febrero de 2000;151(3):266-72.
47. Custer BS, Koepsell TD, Mueller BA. The association between breast carcinoma and meningioma in women. *Cancer.* 15 de marzo de 2002;94(6):1626-35.
48. Lopez-Rivera V, Zhu P, Dono A, Lee S, Chen PR, Ballester LY, et al. Increased Risk of Subsequent Meningioma Among Women with Malignant Breast Cancer. *World Neurosurg.* julio de 2020;139:e271-85.
49. Wigertz A, Lönn S, Hall P, Auvinen A, Christensen HC, Johansen C, et al. Reproductive factors and risk of meningioma and glioma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* octubre de 2008;17(10):2663-70.
50. Benson VS, Kirichek O, Beral V, Green J. Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: large UK prospective study and meta-analysis. *Int J Cancer.* 15 de mayo de 2015;136(10):2369-77.
51. Samoyeau T, Provost C, Roux A, Legrand L, Dezamis E, Plu-Bureau G, et al. Meningioma in patients exposed to progestin drugs: results from a real-life screening program. *J Neurooncol.* octubre de 2022;160(1):127-36.
52. La Marca A. Ovarian antimüllerian hormone system: more complex than was thought. *Fertil Steril.* julio de 2019;112(1):42-3.
53. 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.* agosto de 2015;31(2):180-91.
54. Labarta E, Mariani G, Paoletti S, Rodriguez-Varela C, Vidal C, Giles J, et al. Impact of low serum progesterone levels on the day of embryo transfer on pregnancy outcome: a prospective cohort study in artificial cycles with vaginal progesterone. *Hum Reprod Oxf Engl.* 18 de febrero de 2021;36(3):683-92.
55. Gaggiotti-Marre S, Álvarez M, González-Foruria I, Parriego M, García 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.* 1 de julio de 2020;35(7):1623-9.
56. Labarta E, Mariani G, Holtmann N, Celada P, Remohí J, Bosch E. Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: a prospective study. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1 de diciembre de 2017;32(12):2437-42.
57. Volovsky M, Pakes C, Rozen G, Polyakov A. Do serum progesterone levels on day of embryo transfer influence pregnancy outcomes in artificial frozen-thaw cycles? *J Assist Reprod Genet.* mayo de 2020;37(5):1129-35.
58. Maignien C, Bourdon M, Marcellin L, Laguillier-Morizot C, Borderie D, Chargui A, et al. Low serum progesterone affects live birth rate in cryopreserved blastocyst transfer cycles using hormone replacement therapy. *Reprod Biomed Online.* marzo de 2022;44(3):469-77.
59. Bellver J, Rodríguez-Varela C, Brandão P, Labarta E. Serum progesterone concentrations are reduced in obese women on the day of embryo transfer. *Reprod Biomed Online.* octubre de 2022;45(4):679-87.
60. 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.* octubre de 2018;58(5):533-8.
61. 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.* noviembre de 2018;37(5):641-7.
62. Beck-Fruchter R, Nothman S, Baram S, Geslevich Y, Weiss A. Progesterone and estrogen levels are associated with live birth rates following artificial cycle frozen embryo transfers. *J Assist Reprod Genet.* noviembre de 2021;38(11):2925-31.
63. Liang YX, Liu L, Jin ZY, Liang XH, Fu YS, Gu XW, et al. The high concentration of progesterone is harmful for endometrial receptivity and decidualization. *Sci Rep.* 15 de enero de 2018;8(1):712.
64. 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.* mayo de 2014;31(5):569-75.
65. 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.* septiembre de 2015;32(9):1395-9.
66. Boynukalin FK, Gultomruk M, Turgut E, Demir B, Findikli N, Serdarogullari M, et al. Measuring the serum progesterone level on the day of transfer can be an additional tool to maximize ongoing pregnancies in single euploid frozen blastocyst transfers. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 29 de noviembre de 2019;17(1):102.
67. Polat M, Mumusoglu S, Bozdogan 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.* junio de 2020;40(6):812-8.
68. 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.* julio de 2021;37(7):614-7.
69. Alyasin A, Agha-Hosseini M, Kabirinasab M, Saeidi H, Nashtaei MS. Serum progesterone levels greater than 32.5 ng/ml on the day of embryo transfer are associated with lower live birth rate after artificial endometrial preparation: a prospective study. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 18 de febrero de 2021;19(1):24.
70. Alsbjerg B, Kesmodel US, Humaidan P. Endometriosis patients benefit from high serum progesterone in hormone replacement therapy-frozen embryo transfer cycles: a cohort study. *Reprod Biomed Online.* enero de 2023;46(1):92-8.
71. Neumann K, Masuch A, Vonthein R, Depenbusch M, Schultze-Mosgau A, Eggersmann TK, et al. Dydrogesterone and 20 $\alpha$ -dihydrodydrogesterone plasma levels on day of embryo transfer and clinical outcome in an anovulatory programmed frozen-thawed embryo transfer cycle: a prospective cohort study. *Hum Reprod Oxf Engl.* 30 de mayo de 2022;37(6):1183-93.
72. 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.* 18 de junio de 2021;36(7):1821-31.
73. 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.* 17 de mayo de 2021;36(6):1552-60.
74. Metello J, Tomas C, Ferreira P, Santos-Ribeiro S. The Addition of Dydrogesterone after Frozen Embryo Transfer in Hormonal Substituted Cycles with Low Progesterone Levels. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet.* octubre de 2022;44(10):930-7.
75. Anne L, Julie L, Maeliss P, Claire V, Laetitia L, Christophe S, et al. Addition of dydrogesterone to vaginal progesterone and transfer postponement improve outcomes in patients with low progesterone levels in hormonally substituted cycles for frozen-thawed embryo transfer. *Clin J Obstet Gynecol.* 11 de marzo de 2022;5(1):027-35.
76. Kawachiya S, Bodri D, Hirose 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.* enero de 2019;18(1):91-6.
77. Svenstrup L, Möller S, Fedder J, Pedersen DE, Erb K, Andersen CY, et al. Does the HCG trigger dose used for IVF impact luteal progesterone concentrations? a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online.* octubre de 2022;45(4):793-804.
78. Beckers NGM, Macklon NS, Eijkemans MJ, Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K, et al. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab.* septiembre de 2003;88(9):4186-92.
79. Wang SF, Chen XH, He B, Yin DD, Gao HJ, Zhao HQ, et al. Acute restraint stress triggers progesterone withdrawal and endometrial breakdown and shedding through corticosterone stimulation in mouse menstrual-like model. *Reprod Camb Engl.* 1 de febrero de 2019;157(2):149-61.







>> [www.theramexcellence.com](http://www.theramexcellence.com)

Conformément à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée par la loi 2018-493 du 20 juin 2018, vous avez le droit de demander, accéder, modifier, effacer, restreindre ou vous opposer au traitement de vos données à caractère personnel. Vous pouvez exercer ces droits auprès de Theramex France par email à l'attention du Responsable de la Protection des Données Personnelles à l'adresse : [dataprivacy@theramex.com](mailto:dataprivacy@theramex.com)