



**HAL**  
open science

## La réceptivité endométriale en aide médicale à la procréation : Une piste à ne pas oublier devant un échec d'implantation

C. Baron, D. Haouzi, A. Gala, A. Ferrieres-Hoa, E. Vintejou, S. Brouillet, S. Hamamah

### ► To cite this version:

C. Baron, D. Haouzi, A. Gala, A. Ferrieres-Hoa, E. Vintejou, et al.. La réceptivité endométriale en aide médicale à la procréation : Une piste à ne pas oublier devant un échec d'implantation. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2021, 49 (2), pp.128-136. 10.1016/j.gofs.2020.07.003 . hal-03651283

**HAL Id: hal-03651283**

**<https://hal.science/hal-03651283>**

Submitted on 13 Feb 2023

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## **La réceptivité endométriale en Aide Médicale à la Procréation : une piste à ne pas oublier devant un échec d'implantation**

Titre court (60 caractères espaces compris) : L'évaluation de la réceptivité endométriale en AMP

**Titre Anglais : Endometrial receptivity in Assisted Reproductive Techniques: an aspect to investigate in embryo implantation failure.**

**Baron Chloé<sup>1</sup>, Haouzi Delphine<sup>1</sup>, Gala Anna<sup>2</sup>, Ferrieres Alice<sup>2</sup>, Vintejou Emmanuelle<sup>3</sup>, Brouillet Sophie<sup>1, 2, 4, 5, \*, §</sup>, Hamamah Samir<sup>1, 2, \*, §</sup>**

<sup>1</sup> Univ Montpellier, Développement Embryonnaire Précoce Humain et Pluripotence, INSERM U1203, Montpellier, France. <sup>2</sup> Univ Montpellier, CHU Montpellier, Département de Biologie de la Reproduction, Biologie de la Reproduction et Diagnostic Pre-Implantatoire, Montpellier, France. <sup>3</sup> Département de médecine de la reproduction, CHU de Montpellier, 34000 Montpellier France. <sup>4</sup> Université Grenoble-Alpes, Inserm 1036, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA), Institut de Biosciences et Biotechnologies de Grenoble (BIG), Laboratoire Biologie du Cancer et de l'Infection (BCI), 38000, Grenoble, France. <sup>5</sup> Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Hôpital Couple-Enfant, Centre Clinique et Biologique d'Assistance Médicale à la Procréation- Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains (CECOS), La Tronche, France.

\* Brouillet Sophie et Hamamah Samir ont contribué de façon équivalente à cet article.

§ Auteurs correspondants : Brouillet Sophie et Hamamah Samir

Service de Biologie de la Reproduction/DPI, Hôpital Arnaud de Villeneuve, 34295 Montpellier, Cedex 5.

s-brouillet@chu-montpellier.fr

s-hamamah@chu-montpellier.fr

## A. INTRODUCTION

L'infertilité touche entre 8 et 12% des couples en âge de procréer à travers le monde [1]. Une des solutions pour les couples infertiles pour tenter de surmonter l'infertilité est le recours à l'Aide Médicale à la Procréation (AMP). L'AMP comprend les techniques d'insémination intra-utérine (IIU) et de fécondation in Vitro (FIV) conventionnelle (FIVc) ou avec micro-injection d'un spermatozoïde (ICSI). Malgré l'amélioration des techniques d'AMP ces dernières décennies, les résultats restent limités, avec environ une tentative d'IIU sur neuf et moins d'une tentative de FIV sur six<sup>1</sup> aboutissant à une naissance vivante [2]. Une des causes majeures de ces résultats limités reste l'échec d'implantation, qui correspond cliniquement à l'absence d'implantation embryonnaire<sup>2</sup> ou à la grossesse biochimique<sup>3</sup> [3]. Les échecs d'implantation peuvent avoir de multiples causes : une cause embryonnaire, une cause endométriale, ou simplement résulter d'un défaut de synchronisation entre le blastocyste en développement et l'endomètre réceptif (Figure 1) [4–6].

En effet, l'implantation embryonnaire nécessite une communication bidirectionnelle coordonnée entre l'embryon et l'endomètre. L'endomètre est réceptif pendant une courte période du cycle menstruel : la « fenêtre implantatoire » qui s'étend théoriquement entre les jours 20 (J20) et 24 (J24) d'un cycle menstruel de 28 jours, soit entre 7 et 11 jours après le pic de l'hormone lutéinisante (LH) (LH+7 et LH+11, respectivement) [7–9]. Les cellules endométriales stromales, qui présentaient initialement un phénotype de cellules épithéliales allongées au début de la phase lutéale, se transforment alors en cellules déciduales sécrétrices de morphologie arrondie sous l'action de la progestérone [10]. En parallèle, la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales endométriales aboutissent au développement de glandes sécrétrices dans l'endomètre [10]. L'implantation se déroule selon trois phases successives : l'apposition, l'adhésion, et l'invasion [11]. Pendant l'étape d'apposition, le pôle embryonnaire du blastocyste éclos s'oriente face à l'endomètre maternel et commence à exprimer des molécules d'adhésion à sa surface (dont les *L-selectins* et certaines intégrines) (Figure 1) [11]. En parallèle, des pinopodes (micro-protrusions membranaires transitoires) se développent au pôle apical des cellules épithéliales endométriales sous l'action de la progestérone [12,13]. Ces pinopodes pourraient faciliter l'attraction du blastocyste vers l'endomètre ainsi que promouvoir sa survie *via* la libération de vésicules sécrétoires contenant des nutriments [12]. Les pinopodes expriment également des *L-selectin ligands*, qui interagissent avec les *L-selectins* exprimés par le blastocyste pendant les étapes d'apposition et d'adhésion, favorisant ainsi l'établissement d'un contact étroit entre le blastocyste et l'endomètre. Pendant l'étape d'adhésion, le blastocyste se fixe plus stablement à l'épithélium utérin grâce au clivage de la mucine-1 (MUC-1, une molécule anti-adhésion) et grâce à certaines intégrines (par exemple,  $\alpha V\beta 3$ ) exprimées à la surface des cellules épithéliales endométriales (Figure 1) [11]. Pendant l'étape d'invasion, le trophoblaste exprime des protrusions (appelées *invadopodia*) qui s'immiscent au travers des cellules épithéliales et participent à la dégradation de la matrice extracellulaire. Les macrophages, lymphocytes et leucocytes (en particulier les *uterine natural killers* (uNK) activés) participent au contrôle de l'invasion trophoblastique, à la tolérance immunologique, au remodelage vasculaire, ainsi qu'au maintien de la décidualisation pendant l'étape d'invasion. Le trophoblaste se

---

<sup>1</sup> Résultats pour l'ensemble des transferts frais et transferts d'embryons congelés/décongelés (TEC).

<sup>2</sup> Définie par une sécrétion d'hCG urinaire ou sanguine indétectable.

<sup>3</sup> Définie par la détection positive d'hCG urinaire/sanguine mais une absence de sac gestationnel ou de battements cardiaques à l'échographie.

différencie alors en cytotrophoblaste et syncytiotrophoblaste, aboutissant ainsi à l'enfouissement complet du blastocyste dans l'endomètre autour de LH+9 [11]. A ce jour, la compréhension des mécanismes physiologiques et pathologiques impliqués dans l'implantation embryonnaire humaine est encore loin d'être complète.

Les échecs d'implantation sont fréquents en fertilité spontanée comme en AMP. En effet, moins d'un tiers des conceptions semble aboutir à une naissance en fertilité spontanée, avec 30% des ovocytes fécondés ne parvenant pas à s'implanter et 30% des embryons implantés stoppant leur développement avant la quatrième semaine d'aménorrhée [5]. Ces résultats semblent comparables à ceux obtenus actuellement en AMP. A ce jour, la compréhension des causes impliquées dans ces échecs d'implantation progresse, notamment grâce aux études réalisées chez les patientes sujettes aux échecs d'implantation à répétition. L'aneuploïdie et le mosaïcisme embryonnaires sont retrouvés dans une part importante de ces échecs [14,15]. Néanmoins, d'autres facteurs embryonnaires ou endométriaux sont également impliqués, en particulier dans les 30 à 50% des tentatives associées au transfert de blastocyste(s) euploïde(s) évolutif(s) qui se soldent pourtant par une absence de grossesse clinique [16–18]. Les échecs causés par l'absence ou le décalage dans le temps de la fenêtre implantatoire pourraient bénéficier du développement actuel des approches innovantes de l'évaluation de la réceptivité endométriale, optimisant ainsi les conditions de réalisation du transfert embryonnaire et favorisant l'augmentation des taux de succès en AMP. L'objectif de cette revue est de synthétiser les résultats des différentes approches disponibles en pratique clinique et en recherche pour évaluer la réceptivité endométriale chez les patientes prises en charge en AMP. Les perspectives d'utilisation de ces techniques seront également discutées.

## **B. LES APPROCHES MORPHOLOGIQUES CONVENTIONNELLES**

### **1. Par imagerie**

L'évaluation de la réceptivité endométriale par imagerie est une approche non-invasive qui repose sur la réalisation d'une échographie endovaginale permettant d'apprécier certaines caractéristiques morphologiques ou fonctionnelles de l'endomètre. Elle comprend l'échographie à ultrasons et l'échographie Doppler.

En pratique clinique, l'évaluation de l'épaisseur de l'endomètre par échographie à ultrasons reste l'approche la plus répandue pour apprécier la réceptivité endométriale [19,20]. A ce jour, l'ensemble des études suggère que l'épaisseur de l'endomètre serait positivement associée à l'implantation embryonnaire. En effet, Craciunas et al. ont rapporté dans une méta-analyse récente l'association significative entre une épaisseur > 6 mm le jour de l'induction de l'ovulation et l'obtention d'une grossesse clinique suite à une IUI ( $p = 0,0009$ ) ou à un transfert embryonnaire frais en FIV ( $p < 0,0001$ , respectivement) [19]. De même, Liu et al. ont démontré dans une étude multicentrique l'association entre l'augmentation de l'épaisseur de l'endomètre mesuré le jour de l'induction de l'ovulation et les taux de naissances vivantes après transfert embryonnaire frais en FIV (avec 18,1% pour 5-5,9 mm ; 24,6% pour 6-6,9 mm ; 25,5% pour 7-7,9 mm ; et 33,7% pour  $\geq 8$  mm, respectivement) [21]. Pour autant, l'implantation embryonnaire reste possible dans les endomètres fins [21,22], démontrant les limites de cette approche et la nécessité de valider d'autres critères prédictifs du succès de la tentative d'AMP.

D'autres critères d'imagerie sont en cours d'évaluation, comme l'impact positif de l'augmentation de la vascularisation endométriale évaluée par échographie Doppler [19,23] ou de la faible contractilité utérine évaluée par échographie endovaginale [24,25] sur le succès des tentatives d'AMP. En revanche, l'impact de la morphologie de l'endomètre en triple feuillet sur les taux de succès en AMP semble plus discutable [19].

Des études supplémentaires restent nécessaires pour déterminer l'intérêt clinique de ces critères dans la prise en charge en AMP des couples infertiles.

## 2. Par microscopie

L'évaluation de la réceptivité endométriale par microscopie est une approche invasive qui nécessite la réalisation d'une biopsie endométriale. L'utilisation de cette approche n'est pas systématique en pratique clinique.

La datation de l'endomètre selon ses caractéristiques histologiques évaluées par les critères de Noyes est peu utilisée à cause de la faible efficacité diagnostique de ces critères, ainsi que de leurs fortes variabilités intra/inter-individuelles et intra/inter-observateurs [26]. En revanche, la présence et la quantification du nombre de pinopodes par microscopie électronique semble être une piste intéressante [27]. En effet, la présence de plus de 85 pinopodes sur 150 cellules épithéliales comptées pendant la fenêtre implantatoire semble significativement associée à des chances de grossesses cliniques augmentées lors du cycle de FIV suivant (77,57% *versus* 33,47% ;  $p < 0,001$ ) [27]. De plus, un transfert embryonnaire personnalisé le jour présentant le nombre maximal de pinopodes permettait d'augmenter les taux de grossesses cliniques par quatre (8,11% *versus* 33,82% ;  $p = 0,004$ ) chez des patientes sujettes aux échecs d'implantation à répétition<sup>4</sup> [27]. La morphologie des pinopodes semble également importante, avec des taux significativement augmentés d'implantation embryonnaire (63,0% *versus* 46,7%,  $p = 0,046$ ) et de grossesses cliniques (82,3% *versus* 53,3%,  $p = 0,001$ ) pour les patientes présentant un score élevé de pinopodes en développement complet [13]. Malgré ces résultats prometteurs, l'apport de la quantification et de l'évaluation morphologique des pinopodes est à ce jour limité en pratique clinique à cause de la fastidiosité et de la subjectivité de cette approche [13].

## C. LES APPROCHES INNOVANTES

### 1. Analyse immunologique

L'endomètre doit devenir immunotolérant pour accueillir un blastocyste semi-allogénique. Dans l'endomètre, 65 à 70% des cellules immunitaires présentes pendant la fenêtre d'implantation sont des cellules uNK qui participent à la sécrétion de cytokines impliquées dans la régulation de la réponse immunitaire et de l'angiogenèse [28–30]. L'équipe du Dr. Nathalie Lédée a développé un test d'évaluation du profil immunitaire (MatriceLab®) à partir de biopsies endométriales prélevées au moment de la fenêtre implantatoire théorique chez des patientes prises en charge pour infertilité masculine (Tableau 1). L'équipe a rapporté que la majorité (81,7% (322/394)) des patientes infertiles sujettes aux échecs d'implantation à répétition<sup>5</sup> présentaient un système immunitaire endométrial anormal pendant la fenêtre d'implantation théorique en comparaison aux patientes prises en charge pour infertilité masculine, avec 56,6% des patientes présentant une sur-activation et 25% une sous-activation du système immunitaire [28]. En cas de sur-activation immunitaire, des traitements immunoregulateurs par injection d'Intralipid® ou administration de glucocorticoïdes *per os* ont été proposés pour leurs propriétés immunosuppressives [31]. A ce jour, l'efficacité de ces traitements reste controversée [32,33], ce qui implique que l'évaluation de leur utilité doit se poursuivre dans le cadre de protocoles de recherche et qu'ils ne peuvent pas être proposés en pratique clinique pour l'instant [32]. En cas de sous-activation immunitaire, le «scratching» de l'endomètre a

---

<sup>4</sup> Définis par un antécédent d'au moins deux échecs d'implantation.

<sup>5</sup> Définis par l'absence de grossesse suite au transfert cumulé d'au moins 6 embryons à 3 ou 5 jours de développement sans grossesse évolutive (évaluée 10 semaines après le transfert embryonnaire) dans le cadre d'une prise en charge intraconjugale en FIV ou ICSI.

également été proposé afin de promouvoir l'inflammation locale [28]. Néanmoins, l'efficacité de cette pratique est toujours débattue [10], nécessitant également la poursuite des recherches.

## 2. Analyse transcriptomique

### a. Approche invasive

Des études ont analysé le profil transcriptomique de biopsies endométriales prélevées pendant la fenêtre implantatoire théorique et ont comparé les résultats avec ceux de biopsies endométriales prélevées pendant la phase proliférative [34–36] ou la phase sécrétoire précoce du cycle menstruel [37–43] (Tableau 2). Le nombre d'ARNm différentiellement exprimés dans l'endomètre est très variable au sein des études (Tableau 2). Les études comparant les résultats obtenus entre la phase proliférative et la fenêtre implantatoire théorique rapportent une expression majoritairement diminuée des ARNm pendant la période de réceptivité endométriale (Tableau 2A) [34,36]. Les résultats obtenus entre la phase sécrétoire précoce et la fenêtre implantatoire théorique sont hétérogènes, avec trois études rapportant une augmentation majoritaire de l'expression de certains ARNm pendant la fenêtre implantatoire [38,41,42] alors que quatre autres études ont plutôt observé une sous-expression des ARNm pendant la fenêtre d'implantatoire [37,39,40,43] (Tableau 2B). Cette disparité entre les études peut être expliquée par le fait que (i) un faible nombre de patientes ait été explorées dans certaines études, (ii) que différents types de puces à ADN aient été utilisés, (iii) que la validation par *quantitative Polymerase Chain Reaction* (qPCR) soit absente dans certaines études et (iv) que la majeure partie des études ait utilisé des patientes différentes dans les deux groupes étudiés. Deux méta-analyses ont tenté de synthétiser l'ensemble des résultats disponibles [44,45]. Les deux méta-signatures rapportaient une surexpression de la majorité des transcrits différentiellement exprimés pendant la fenêtre implantatoire théorique (65,6% (40/61) et 91,2% (52/57), respectivement [44,45]).

A ce jour, plusieurs tests basés sur une approche transcriptomique ont été décrits. Parmi ceux-ci, le Win-test® a été le premier à être publié [41]. Ce test a été développé par l'équipe du Pr Hamamah suite à l'analyse transcriptomique de biopsies endométriales réalisées chez des patientes pendant un cycle naturel au moment de la phase sécrétoire précoce (LH+2) et de la fenêtre implantatoire théorique (LH+7) [41]. Les patientes étaient prises en charge en ICSI pour une infertilité masculine [41]. Une signature transcriptomique de la fenêtre implantatoire a été établie et 11 ARNm ont été spécifiquement sélectionnés pour le Win-test® [41,46]. Le principe du test repose sur la quantification de ces 11 ARNm par qPCR au sein de deux biopsies endométriales prélevées à LH+6 et à LH+8 en cycle naturel ou à PG+5 et à PG+7 en cycle artificiel, permettant ainsi de diagnostiquer le statut de la fenêtre implantatoire théorique (réceptif/partiellement réceptif/non réceptif) et de choisir en conséquence le moment optimal pour la réalisation du transfert embryonnaire [4,41,46]. L'apport de ce test dans la pratique du transfert embryonnaire personnalisé pour les patientes infertiles en échec d'implantation à répétition est en cours d'évaluation.

Le test *Endometrial Receptivity Array* (ERA®) a été publié par l'équipe du Pr Carlos Simon [42]. Il est également proposé sous le nom d'ERPeak<sup>SM</sup>. Ce test a été établi après analyse des profils transcriptomiques de patientes candidates au don d'ovocytes [42]. Le test ERA® permet d'identifier le statut de réceptivité en cycle naturel (LH+7) ou en cycle stimulé (Pg+5) grâce à l'évaluation de l'expression de 238 ARNm [42,47]. Parmi ces ARNm, on retrouve laminin β3 (LAMB3, Fold Change (FC) = 11.32), Microfibril Associated Protein 5 (MFAP5, FC=3.42), osteopontin (SPP1, FC=4.15) et interleukine 15 (IL15, FC=3.03), 4 ARNm communs au Win-Test®. Le résultat du test ERA® s'est avéré reproductible chez sept patientes pour lesquelles deux biopsies avaient été réalisées à 29-40 mois d'intervalle au même jour du cycle menstruel, ce qui suggère une certaine stabilité intra-individuelle de la fenêtre implantatoire [48]. En revanche, un décalage dans le temps de la fenêtre implantatoire a été détecté chez certaines patientes par le test ERA®, suggérant une possible variabilité inter-individuelle de la période de réceptivité endométriale [49]. Dans l'étude de Ruiz et al. (2013),

25,9% (22/85) des patientes en échec d'implantation à répétition<sup>6</sup> et 12% (3/25) des patientes ayant connu au maximum un seul échec de tentative présentaient un statut « non réceptif » selon le test ERA<sup>®</sup> au moment de la fenêtre implantatoire théorique en cycle naturel ou stimulé (différence non significative entre ces deux populations) [49]. Ce statut était alors majoritairement « pré-réceptif » (84%, 21/25), suggérant un retard dans l'apparition de la fenêtre implantatoire chez ces patientes [49]. D'autres études utilisant le test ERA<sup>®</sup> ont retrouvé ce décalage dans le temps de la fenêtre implantatoire chez 18% à 28% des patientes souffrant d'échecs d'implantation à répétition<sup>7</sup> [50–53], suggérant la participation d'une composante endométriale dans ces échecs. La réalisation d'un transfert embryonnaire personnalisé selon les résultats du test ERA<sup>®</sup> a été proposé pour augmenter les chances de succès des tentatives de FIV (en particulier pour les patientes confrontées aux échecs d'implantation à répétition), mais l'apport de ces tests reste toujours controversés à ce jour [50,51].

Un troisième test intitulé *Endometrial Receptivity (ER) map<sup>®</sup>/ER grade<sup>®</sup>* a été développé suite à la sélection de 40 transcrits présentant des différentiels d'expression majeurs entre LH+2 et LH+7 au sein de biopsies de patientes donneuses d'ovocytes en cycle naturel [54]. Ce test semble donner des résultats similaires à ceux du test ERA<sup>®</sup> avec une concordance de 100% pour les biopsies provenant de patientes fertiles en cycle naturel entre LH+2 et LH+7 ; ainsi qu'une concordance comprise entre 91,7% et 97,6% pour les biopsies prélevées à PG+5 chez des patientes infertiles en cycle stimulé [54]. La supériorité de ce test par rapport au test ERA<sup>®</sup>, ainsi que l'apport de son utilisation dans l'amélioration des taux de succès en AMP reste à évaluer.

### **b. Approche non-invasive**

Les profils transcriptomiques issus de sécrétions endométriales prélevées par lavage avec une solution saline chez des femmes fertiles au cours du cycle menstruel ont été publiés [55]. Au total, 245 ARNm se sont révélés différentiellement exprimés pendant la fenêtre théorique d'implantation, dont 126 transcrits en surexpression ( $FC \geq 4$ ,  $q < 0,05$ ) [55]. Des études supplémentaires sont encore nécessaires afin de déterminer l'intérêt clinique de cette approche dans la personnalisation de la prise en charge en AMP des couples infertiles.

## **3. Analyse protéomique**

### **a. Approche invasive**

La spectrométrie de masse a permis de mettre en évidence plusieurs profils protéomiques issus de biopsies endométriales prélevées en phase proliférative [56–59] ou sécrétoire précoce [46,60,61] en comparaison à la fenêtre implantatoire théorique. Plusieurs centaines de candidats différentiellement exprimés pendant la fenêtre implantatoire théorique ont été identifiés dans l'ensemble de ces études mais l'intérêt diagnostique de ces profils reste à évaluer en clinique.

### **b. Approche non-invasive**

---

<sup>6</sup> Défini par l'absence de grossesse suite au transfert cumulé d'au moins quatre embryons de haut grade au cours d'au moins trois tentatives chez des patientes prises en charge en FIV ( $\leq 40$  ans) ou en don d'ovocytes ( $\leq 51$  ans).

<sup>7</sup> Définis par l'absence de grossesse suite à  $\geq 2$  transferts d'embryons frais ou congelés [50] ; à  $\geq 3$  transferts d'embryons frais ou congelés de hauts scores morphocinétiques (intraconjugal ou don) dans un contexte d'infertilité inexplicquée [51] ; à  $\geq 2$  transferts cumulés d'au moins 4 embryons clivés ou d'au moins deux blastocystes de hauts scores morphocinétiques [52] ; à  $\geq 3$  transferts d'embryons de hauts scores morphocinétiques [53].

L'analyse des sécrétions utérines au début de la phase sécrétoire et pendant la fenêtre implantatoire théorique chez des femmes fertiles a permis de détecter la présence de 600 à 1500 protéines sécrétées dans le fluide utérin, dont 82 [62] à 367 protéines [63] différemment exprimées. Parmi ces protéines, un panel de 4 protéines (récepteur à la progestérone (PGR), Nicotinamide N-Methyltransferase (NNMT), transporteur de sulfate (SLC26A2) et de la lipocaline 2 (LCN2)) permettrait de diagnostiquer efficacement la fenêtre implantatoire théorique avec une sensibilité et une spécificité à 91,7% pour ces deux indicateurs [63]. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'apport de cette approche en AMP.

#### **4. Analyse du miRNome**

A ce jour, plus de 2500 miRNA ont été décrits dans l'espèce humaine [64]. Ces petits ARN non codants participent à la régulation de l'expression des gènes [64] et sont impliqués dans tous les processus cellulaires humains avec un large potentiel en tant que biomarqueurs diagnostiques [65].

##### **a. Approche invasive**

Concernant l'expression des miRNA dans des biopsies endométriales, cinq études ont évalué leurs variations entre la fenêtre implantatoire théorique et la phase proliférative [9,66] ou la phase sécrétoire précoce [64,67,68] (Tableau 3). La surexpression de deux miRNAs, le miR-30B et miR-30D, a été rapportée pendant la fenêtre d'implantatoire théorique dans ces cinq études. Le miR-30D serait un candidat particulièrement intéressant pour son expression privilégiée au sein des cellules épithéliales endométriales et son effet stimulant sur l'expression de certains gènes de prolifération cellulaire [69].

##### **b. Approche non-invasive**

Le miRNA-30D a également été décrit comme surexprimé dans les sécrétions endométriales pendant la fenêtre implantatoire théorique [70]. Au total, Grasso et al. ont rapporté l'expression différentielle de 21 miRNAs en cycle naturel entre LH+0 et LH+7, ainsi que de 97 miRNA en cycle stimulé entre P+0 et P+5 dans les sécrétions utérines de femmes fertiles [71], mais aucun de ces candidats n'a été pour l'instant évalué en pratique clinique [63].

## **D. DISCUSSION**

A ce jour, la littérature semble avoir mis en évidence l'existence d'une altération ou d'un décalage dans le temps de la fenêtre implantatoire chez certaines patientes [49–53]. Pour autant, l'apport de l'utilisation ciblée des tests de réceptivité endométriales reste toujours controversé [50,51]. Les résultats disponibles à ce jour dans la littérature doivent être interprétés avec prudence car les publications présentent plusieurs biais.

Premièrement, ces études présentent des biais de sélection. En effet, les autres causes embryonnaires ou endométriales associées aux échecs d'implantation sont rarement recherchées dans la population de référence et la population étudiée. En particulier, le statut génétique des embryons transférés est absent dans la majorité des études, alors que l'aneuploïdie embryonnaire représente une cause majeure des échecs d'implantation [14,15]. Ce biais peut s'expliquer en partie par l'interdiction en vigueur dans plusieurs pays de réaliser un diagnostic génétique des aneuploïdies sur les embryons pré-implantatoires destinés à être transférés en pratique clinique [72]. Le développement de modèles *in vitro* pertinents d'implantation embryonnaire humaine permettrait de contourner partiellement cette problématique. De plus, les autres facteurs maternels impliqués dans les échecs d'implantation (Figure 1) sont peu recherchés et/ou décrits dans les articles. Les données sont également rarement ajustées pour d'autres facteurs confondants majeurs de l'échec d'implantation, tels que le tabac ou l'indice de masse corporelle maternelle



[73,74]. Pour finir, les études publiées sont principalement observationnelles ou rétrospectives et présentent un faible nombre de patients inclus. Ainsi, l'ensemble de ces limites menace la fiabilité des données obtenues, aboutissant à des résultats de faible niveau de preuve.

Deuxièmement, les auteurs utilisent souvent la fenêtre implantatoire théorique (entre LH+7 et LH+11) et non l'obtention d'une grossesse ou d'une naissance comme critère de référence, ce qui fragilise la pertinence des résultats ainsi obtenus. En effet, la fenêtre implantatoire pourrait être altérée ou décalée chez au moins 10-30% des femmes, y compris chez celles considérées comme présentant une fonction utérine optimale [49–53]. Ainsi, seule la survenue d'une grossesse évolutive ou d'une naissance vivante permettrait d'attester incontestablement de la présence de la fenêtre implantatoire. De ce fait, les approches invasives ont un intérêt limité car la biopsie endométriale ne peut être réalisée sur le même cycle que celui du transfert embryonnaire à cause de son caractère délétère sur l'implantation [75]. En revanche, le développement des approches non-invasives est prometteur dans l'identification de nouveaux critères diagnostiques ou prédictifs robustes de la fenêtre implantatoire, car ils permettent d'être évalués sur le cycle du transfert embryonnaire et peuvent donc ainsi être directement analysés en fonction de l'issue clinique et de la santé materno-fœtale.

Troisièmement, la frontière entre une réceptivité endométriale « saine » et « altérée » reste encore floue. En effet, les échecs d'implantation sont fréquents, y compris chez les couples fertiles [5]. Certains auteurs rapportent l'existence d'échecs d'implantation « physiologiques » suite au rejet d'embryons aneuploïdes ou peu évolutifs par l'endomètre grâce à la diminution de la sécrétion de facteurs pro-implantatoires par les cellules stromales endométriales en réponse à leur contact [5,76]. Ainsi, la survenue d'un échec d'implantation ne devrait pas forcément être considéré comme pathologique, ce qui soulève la nécessité de définir un seuil clinique. Plusieurs définitions de l'échec d'implantation à répétition sont utilisées dans les publications [6], mais aucune ne fait aujourd'hui clairement consensus [77]. La prise en compte de plusieurs facteurs semble pertinente comme l'âge maternel (des ovocytes mais pas de l'utérus), le nombre de transferts, les scores morphocinétiques et la ploïdie des embryons transférés [77]. Pour autant, les échecs d'implantation sont difficiles à vivre pour tous les patients. Environ 50%–60% des couples se découragent et arrêtent définitivement leur parcours en FIV après l'échec de deux à trois cycles, y compris en cas de prise en charge financière par l'employeur ou le gouvernement [78]. Ainsi, l'utilisation de tests efficaces de la réceptivité endométriale dès les premiers cycles de FIV pourrait également présenter un intérêt. En effet, l'identification en amont des cycles peu favorables sur le plan implantatoire permettrait de congeler les embryons en vue d'un transfert différé et de diminuer ainsi le nombre de transferts, participant à la réduction du stress des patients, de la charge de travail pour l'équipe clinico-biologique et d'une partie des dépenses publiques pour la société [77].

## **E. CONCLUSION**

L'altération ou le décalage dans le temps de la fenêtre implantatoire pourraient être associés à certains échecs d'implantation en AMP. L'évaluation de la réceptivité endométriale par des méthodes conventionnelles comme l'échographie montre ses limites en pratique clinique. De nouvelles approches invasives et non-invasives sont actuellement évaluées en recherche, contribuant ainsi à l'amélioration des connaissances sur l'implantation embryonnaire humaine. A ce jour, la fiabilité des tests de réceptivité endométriale ne fait pas consensus dans la communauté scientifique et leur place dans la prise en charge en AMP reste controversée, c'est pourquoi leur utilisation en pratique clinique n'est soutenue à ce jour par aucune recommandation officielle. Seule la réalisation d'essais cliniques randomisés de large échelle permettra de définir leurs indications potentielles en AMP et d'élaborer une conduite à tenir clinique claire quant à leur utilisation dans le cadre des transferts embryonnaires personnalisés.

## LEGENDES

### Figure 1. Implantation embryonnaire physiologique et causes potentielles de l'échec d'implantation.

**Tableau 1. Analyse immunologique : critères d'interprétation du test Matricelab®.** IL-18 est une cytokine régulant l'immunité innée et responsable du remodelage vasculaire maternel pendant la fenêtre implantatoire. TWEAK est une cytokine de la famille des TNF qui participe au contrôle de la balance immunitaire dans l'endomètre humain grâce à son récepteur Fn-14. Les cellules CD-56 positives sont représentatives de la mobilisation des cellules uNK. L'IL15 est une cytokine qui favorise la prolifération et la différenciation des cellules uNK et d'autres composants du système immunitaire dans l'endomètre et le placenta. Le Fn-14 est le reflet de la maturation des uNK et de leur activation cytotoxique.

uNK : cellules *uterine Natural Killer* ; IL: interleukine ; TWEAK : TNF weak inducer of apoptosis ; Fn-14 : fibroblast growth-factor inducible molecule 14 ; CD-56 : Cluster de Différenciation 56.

**Tableau 2. Caractéristiques et principaux résultats des études analysant les profils transcriptomiques issus de biopsies endométriales.** A) Etudes comparant le profil transcriptomique de biopsies prélevées pendant la phase proliférative et la fenêtre théorique d'implantation (milieu de la phase sécrétoire). B) Etudes comparant le profil transcriptomique de biopsies prélevées au début de la phase sécrétoire et la fenêtre théorique d'implantation (milieu de la phase sécrétoire).

FC : Fold Change ; FDR : False Discovery Rate ; LH : Hormone Lutéinisante.

**Tableau 3. Caractéristiques et principaux résultats des études analysant les profils miRNA des biopsies endométriales.**

RT-qPCR : Reverse Transcriptase – quantitative Polymerase Chain Reaction ; LH : hormone lutéinisante.

## DECLARATION DE CONFLIT D'INTERET

L'ensemble des auteurs déclare travailler activement sur le développement de tests d'évaluation de la réceptivité endométriale chez l'humain, en particulier sur le Win Test®.

## FINANCEMENTS

Gédeon Richter, INSERM U1203, Université de Montpellier.

## F. BIBLIOGRAPHIE

1. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update*. août 2015;21[4]:411-26.
2. Rapport médical et scientifique 2017 - AMP [Internet]. 2020 [cité 31 janv 2020]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/assistance-medicale-la-procreation>
3. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demirel A, Gurgan T, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online*. janv 2014;28[1]:14-38.
4. Messaoudi S, El Kasmi I, Bourdieu A, Crespo K, Bissonnette L, Le Saint C, et al. 15 years of transcriptomic analysis on endometrial receptivity: what have we learnt? *Fertil Res Pract*. 2019;5:9.
5. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med*. 26 juin 2013;11:154.
6. Valdes CT, Schutt A, Simon C. Implantation failure of endometrial origin: it is not pathology, but our failure to synchronize the developing embryo with a receptive endometrium. *Fertil Steril*. 2017;108[1]:15-8.
7. Lessey BA. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. sept 2011;96[3]:522-9.
8. Paulson RJ. Hormonal induction of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. sept 2011;96[3]:530-5.
9. Kresowik JDK, Devor EJ, Van Voorhis BJ, Leslie KK. MicroRNA-31 is significantly elevated in both human endometrium and serum during the window of implantation: a potential biomarker for optimum receptivity. *Biol Reprod*. juill 2014;91[1]:17.
10. Sar-Shalom Nahshon C, Sagi-Dain L, Wiener-Megnazi Z, Dirnfeld M. The impact of intentional endometrial injury on reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 01 2019;25[1]:95-113.
11. Ochoa-Bernal MA, Fazleabas AT. Physiologic Events of Embryo Implantation and Decidualization in Human and Non-Human Primates. *Int J Mol Sci*. 13 mars 2020;21[6].
12. Rarani FZ, Borhani F, Rashidi B. Endometrial pinopode biomarkers: Molecules and microRNAs. *J Cell Physiol*. 2018;233[12]:9145-58.
13. Jin XY, Zhao LJ, Luo DH, Liu L, Dai YD, Hu XX, et al. Pinopode score around the time of implantation is predictive of successful implantation following frozen embryo transfer in hormone replacement cycles. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1 déc 2017;32[12]:2394-403.
14. Victor AR, Tyndall JC, Brake AJ, Lepkowsky LT, Murphy AE, Griffin DK, et al. One hundred mosaic embryos transferred prospectively in a single clinic: exploring when and why they result in healthy pregnancies. *Fertil Steril*. 2019;111[2]:280-93.
15. Munné S, Spinella F, Grifo J, Zhang J, Beltran MP, Fragouli E, et al. Clinical outcomes after the transfer of blastocysts characterized as mosaic by high resolution Next Generation Sequencing- further insights. *Eur J Med Genet*. févr 2020;63[2]:103741.
16. Munné S, Kaplan B, Frattarelli JL, Child T, Nakhuda G, Shamma FN, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: a multicenter randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 1 déc 2019;112[6]:1071-1079.e7.

17. Friedenthal J, Maxwell SM, Tiegs AW, Besser AG, McCaffrey C, Munné S, et al. Clinical error rates of next generation sequencing and array comparative genomic hybridization with single thawed euploid embryo transfer. *Eur J Med Genet*. 20 janv 2020;103852.
18. Wang A, Lathi R, Kort J, Westphal L. Anti-Müllerian hormone in association with euploid embryo transfer outcomes. *Reprod Biomed Online*. oct 2019;39[4]:609-16.
19. 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*. 1 mars 2019;25[2]:202-23.
20. Liu KE, Hartman M, Hartman A. Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online*. 1 juill 2019;39[1]:49-62.
21. Liu KE, Hartman M, Hartman A, Luo Z-C, Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Hum Reprod Oxf Engl*. 01 2018;33[10]:1883-8.
22. Mahajan N, Sharma S. The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin? *J Hum Reprod Sci*. mars 2016;9[1]:3-8.
23. Wang J, Xia F, Zhou Y, Wei X, Zhuang Y, Huang Y. Association Between Endometrial/Subendometrial Vasculature and Embryo Transfer Outcome: A Meta-analysis and Subgroup Analysis. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. janv 2018;37[1]:149-63.
24. Swierkowski-Blanchard N, Boitrelle F, Alter L, Selva J, Quibel T, Torre A. Uterine contractility and elastography as prognostic factors for pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil Steril*. avr 2017;107[4]:961-968.e3.
25. Chung CHS, Wong AWY, Chan CPS, Saravelos SH, Kong GWS, Cheung LP, et al. The changing pattern of uterine contractions before and after fresh embryo transfer and its relation to clinical outcome. *Reprod Biomed Online*. mars 2017;34[3]:240-7.
26. Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ, Lessey BA, Novotny DB, Ireland K, et al. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril*. mai 2004;81[5]:1333-43.
27. Qiong Z, Jie H, Yonggang W, Bin X, Jing Z, Yanping L. Clinical validation of pinopode as a marker of endometrial receptivity: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2017;108[3]:513-517.e2.
28. Lédée N, Petitbarat M, Chevrier L, Vitoux D, Vezmar K, Rahmati M, et al. The Uterine Immune Profile May Help Women With Repeated Unexplained Embryo Implantation Failure After In Vitro Fertilization. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. mars 2016;75[3]:388-401.
29. Jiang R, Yan G, Xing J, Wang Z, Liu Y, Wu H, et al. Abnormal ratio of CD57+ cells to CD56+ cells in women with recurrent implantation failure. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. nov 2017;78[5].
30. Lédée N, Munaut C, Sérazin V, Perrier d'Hauterive S, Lombardelli L, Logiodice F, et al. Performance evaluation of microbead and ELISA assays for follicular G-CSF: a non-invasive biomarker of oocyte developmental competence for embryo implantation. *J Reprod Immunol*. nov 2010;86[2]:126-32.

31. Lédée N, Vasseur C, Petitbarat M, Chevrier L, Vezmar K, Dray G, et al. Intralipid® may represent a new hope for patients with reproductive failures and simultaneously an over-immune endometrial activation. *J Reprod Immunol.* 2018;130:18-22.
32. Achilli C, Duran-Retamal M, Saab W, Serhal P, Seshadri S. The role of immunotherapy in in vitro fertilization and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018;110[6]:1089-100.
33. Singh N, Davis AA, Kumar S, Kriplani A. The effect of administration of intravenous intralipid on pregnancy outcomes in women with implantation failure after IVF/ICSI with non-donor oocytes: A randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* sept 2019;240:45-51.
34. Kao LC, Tulac S, Lobo S, Imani B, Yang JP, Germeyer A, et al. Global gene profiling in human endometrium during the window of implantation. *Endocrinology.* juin 2002;143[6]:2119-38.
35. Borthwick JM, Charnock-Jones DS, Tom BD, Hull ML, Teirney R, Phillips SC, et al. Determination of the transcript profile of human endometrium. *Mol Hum Reprod.* janv 2003;9[1]:19-33.
36. Altmäe S, Reimand J, Hovatta O, Zhang P, Kere J, Laisk T, et al. Research resource: interactome of human embryo implantation: identification of gene expression pathways, regulation, and integrated regulatory networks. *Mol Endocrinol Baltim Md.* janv 2012;26[1]:203-17.
37. Carson DD, Lagow E, Thathiah A, Al-Shami R, Farach-Carson MC, Vernon M, et al. Changes in gene expression during the early to mid-luteal (receptive phase) transition in human endometrium detected by high-density microarray screening. *Mol Hum Reprod.* sept 2002;8[9]:871-9.
38. Riesewijk A, Martín J, van Os R, Horcajadas JA, Polman J, Pellicer A, et al. Gene expression profiling of human endometrial receptivity on days LH+2 versus LH+7 by microarray technology. *Mol Hum Reprod.* mai 2003;9[5]:253-64.
39. Mirkin S, Arslan M, Churikov D, Corica A, Diaz JI, Williams S, et al. In search of candidate genes critically expressed in the human endometrium during the window of implantation. *Hum Reprod Oxf Engl.* août 2005;20[8]:2104-17.
40. Talbi S, Hamilton AE, Vo KC, Tulac S, Overgaard MT, Dosiou C, et al. Molecular phenotyping of human endometrium distinguishes menstrual cycle phases and underlying biological processes in normo-ovulatory women. *Endocrinology.* mars 2006;147[3]:1097-121.
41. Haouzi D, Mahmoud K, Fourar M, Bendhaou K, Dechaud H, De Vos J, et al. Identification of new biomarkers of human endometrial receptivity in the natural cycle. *Hum Reprod Oxf Engl.* janv 2009;24[1]:198-205.
42. Díaz-Gimeno P, Horcajadas JA, Martínez-Conejero JA, Esteban FJ, Alamá P, Pellicer A, et al. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertil Steril.* janv 2011;95[1]:50-60, 60.e1-15.
43. Hu S, Yao G, Wang Y, Xu H, Ji X, He Y, et al. Transcriptomic changes during the pre-receptive to receptive transition in human endometrium detected by RNA-Seq. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2014;99[12]:E2744-2753.
44. Tapia A, Vilos C, Marín JC, Croxatto HB, Devoto L. Bioinformatic detection of E47, E2F1 and SREBP1 transcription factors as potential regulators of genes associated to acquisition of endometrial receptivity. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 27 janv 2011;9:14.

45. Altmäe S, Koel M, Võsa U, Adler P, Suhorutšenko M, Laisk-Podar T, et al. Meta-signature of human endometrial receptivity: a meta-analysis and validation study of transcriptomic biomarkers. *Sci Rep.* 30 2017;7[1]:10077.
46. Bissonnette L, Drissenek L, Antoine Y, Tiers L, Hirtz C, Lehmann S, et al. Human S100A10 plays a crucial role in the acquisition of the endometrial receptivity phenotype. *Cell Adhes Migr.* 03 2016;10[3]:282-98.
47. Garrido-Gómez T, Ruiz-Alonso M, Blesa D, Diaz-Gimeno P, Vilella F, Simón C. Profiling the gene signature of endometrial receptivity: clinical results. *Fertil Steril.* 15 mars 2013;99[4]:1078-85.
48. Díaz-Gimeno P, Ruiz-Alonso M, Blesa D, Bosch N, Martínez-Conejero JA, Alamá P, et al. The accuracy and reproducibility of the endometrial receptivity array is superior to histology as a diagnostic method for endometrial receptivity. *Fertil Steril.* févr 2013;99[2]:508-17.
49. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Díaz-Gimeno P, Gómez E, Fernández-Sánchez M, Carranza F, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril.* sept 2013;100[3]:818-24.
50. Tan J, Kan A, Hitkari J, Taylor B, Tallon N, Warraich G, et al. The role of the endometrial receptivity array (ERA) in patients who have failed euploid embryo transfers. *J Assist Reprod Genet.* avr 2018;35[4]:683-92.
51. Patel JA, Patel AJ, Banker JM, Shah SI, Banker MR. Personalized Embryo Transfer Helps in Improving In vitro Fertilization/ICSI Outcomes in Patients with Recurrent Implantation Failure. *J Hum Reprod Sci.* mars 2019;12[1]:59-66.
52. Mahajan N. Endometrial receptivity array: Clinical application. *J Hum Reprod Sci.* sept 2015;8[3]:121-9.
53. Hashimoto T, Koizumi M, Doshida M, Toya M, Sagara E, Oka N, et al. Efficacy of the endometrial receptivity array for repeated implantation failure in Japan: A retrospective, two-centers study. *Reprod Med Biol.* 2017;16[3]:290-6.
54. Enciso M, Carrascosa JP, Sarasa J, Martínez-Ortiz PA, Munné S, Horcajadas JA, et al. Development of a new comprehensive and reliable endometrial receptivity map (ER Map/ER Grade) based on RT-qPCR gene expression analysis. *Hum Reprod Oxf Engl.* 01 2018;33[2]:220-8.
55. Chan C, Virtanen C, Winegarden NA, Colgan TJ, Brown TJ, Greenblatt EM. Discovery of biomarkers of endometrial receptivity through a minimally invasive approach: a validation study with implications for assisted reproduction. *Fertil Steril.* sept 2013;100[3]:810-7.
56. DeSouza L, Diehl G, Yang ECC, Guo J, Rodrigues MJ, Romaschin AD, et al. Proteomic analysis of the proliferative and secretory phases of the human endometrium: protein identification and differential protein expression. *Proteomics.* janv 2005;5[1]:270-81.
57. Chen JIC, Hannan NJ, Mak Y, Nicholls PK, Zhang J, Rainczuk A, et al. Proteomic characterization of midproliferative and midsecretory human endometrium. *J Proteome Res.* avr 2009;8[4]:2032-44.
58. Parmar T, Gadkar-Sable S, Savardekar L, Katkam R, Dharma S, Meherji P, et al. Protein profiling of human endometrial tissues in the midsecretory and proliferative phases of the menstrual cycle. *Fertil Steril.* sept 2009;92[3]:1091-103.

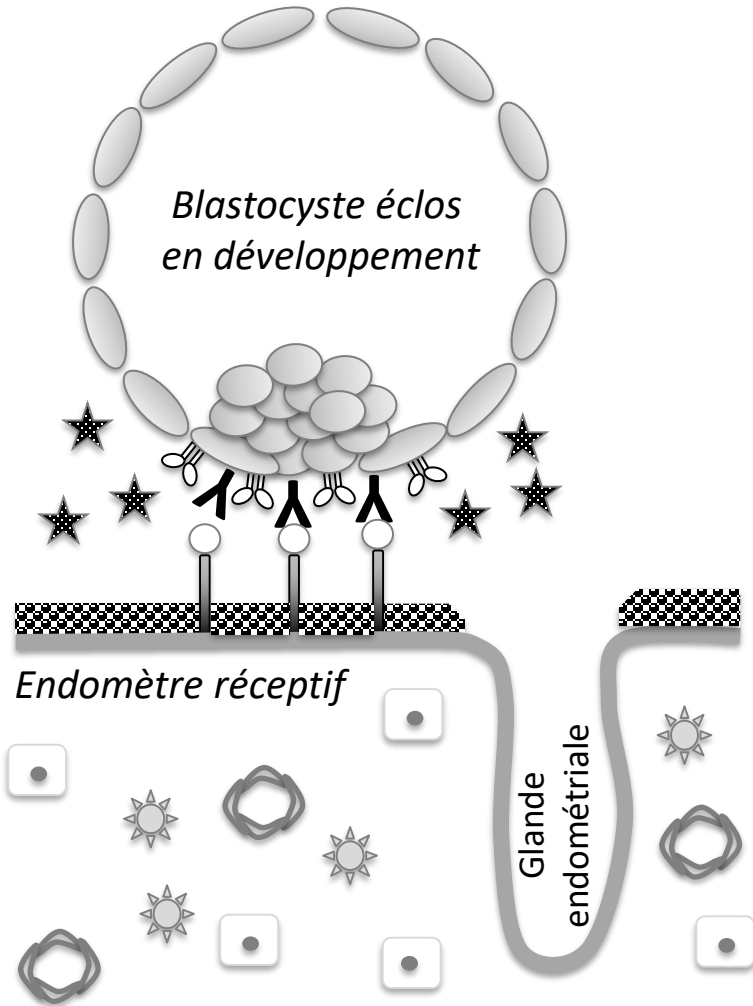
59. Rai P, Kota V, Sundaram CS, Deendayal M, Shivaji S. Proteome of human endometrium: Identification of differentially expressed proteins in proliferative and secretory phase endometrium. *Proteomics Clin Appl.* janv 2010;4[1]:48-59.
60. Li J, Tan Z, Li M, Xia T, Liu P, Yu W. Proteomic analysis of endometrium in fertile women during the prereceptive and receptive phases after luteinizing hormone surge. *Fertil Steril.* 1 mars 2011;95[3]:1161-3.
61. Domínguez F, Garrido-Gómez T, López JA, Camafeita E, Quiñonero A, Pellicer A, et al. Proteomic analysis of the human receptive versus non-receptive endometrium using differential in-gel electrophoresis and MALDI-MS unveils stathmin 1 and annexin A2 as differentially regulated. *Hum Reprod Oxf Engl.* oct 2009;24[10]:2607-17.
62. Scotchie JG, Fritz MA, Mocanu M, Lessey BA, Young SL. Proteomic Analysis of the Luteal Endometrial Secretome. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif.* sept 2009;16[9]:883-93.
63. Kasvandik S, Saarma M, Kaart T, Rooda I, Velthut-Meikas A, Ehrenberg A, et al. Uterine Fluid Proteins for Minimally Invasive Assessment of Endometrial Receptivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 janv 2020;105[1].
64. Rekker K, Altmäe S, Suhorutshenko M, Peters M, Martinez-Blanch JF, Codoñer FM, et al. A Two-Cohort RNA-seq Study Reveals Changes in Endometrial and Blood miRNome in Fertile and Infertile Women. *Genes.* 23 nov 2018;9[12].
65. Paul ABM, Sadek ST, Mahesan AM. The role of microRNAs in human embryo implantation: a review. *J Assist Reprod Genet.* 1 févr 2019;36[2]:179-87.
66. Kuokkanen S, Chen B, Ojalvo L, Benard L, Santoro N, Pollard JW. Genomic profiling of microRNAs and messenger RNAs reveals hormonal regulation in microRNA expression in human endometrium. *Biol Reprod.* avr 2010;82[4]:791-801.
67. Sha A-G, Liu J-L, Jiang X-M, Ren J-Z, Ma C-H, Lei W, et al. Genome-wide identification of micro-ribonucleic acids associated with human endometrial receptivity in natural and stimulated cycles by deep sequencing. *Fertil Steril.* juill 2011;96[1]:150-155.e5.
68. Altmäe S, Martinez-Conejero JA, Esteban FJ, Ruiz-Alonso M, Stavreus-Evers A, Horcajadas JA, et al. MicroRNAs miR-30b, miR-30d, and miR-494 regulate human endometrial receptivity. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif.* mars 2013;20[3]:308-17.
69. Moreno-Moya JM, Vilella F, Martínez S, Pellicer A, Simón C. The transcriptomic and proteomic effects of ectopic overexpression of miR-30d in human endometrial epithelial cells. *Mol Hum Reprod.* juin 2014;20[6]:550-66.
70. Vilella F, Moreno-Moya JM, Balaguer N, Grasso A, Herrero M, Martínez S, et al. Hsa-miR-30d, secreted by the human endometrium, is taken up by the pre-implantation embryo and might modify its transcriptome. *Dev Camb Engl.* 15 sept 2015;142[18]:3210-21.
71. Grasso A, Navarro R, Balaguer N, Moreno I, Alama P, Jimenez J, et al. Endometrial liquid biopsy provides a miRNA roadmap of the secretory phase of the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 29 oct 2019;
72. Frydman N. [Increase the chances of IVF success with preimplantation genetic diagnosis of aneuploidies (PGD-A): myth or reality?]. *Med Sci MS.* févr 2016;32[2]:139-40.

73. Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, Arbo E, Gallot V, Colombani M, et al. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 01 2019;25[4]:439-51.
74. Mínguez-Alarcón L, Chavarro JE, Gaskins AJ. Caffeine, alcohol, smoking, and reproductive outcomes among couples undergoing assisted reproductive technology treatments. *Fertil Steril*. 2018;110[4]:587-92.
75. van Hoogenhuijze NE, Kasius JC, Broekmans FJM, Bosteels J, Torrance HL. Endometrial scratching prior to IVF; does it help and for whom? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open*. 2019;2019[1]:hoy025.
76. Teklenburg G, Salker M, Molokhia M, Lavery S, Trew G, Aojanepong T, et al. Natural selection of human embryos: decidualizing endometrial stromal cells serve as sensors of embryo quality upon implantation. *PloS One*. 21 avr 2010;5[4]:e10258.
77. Moustafa S, Young SL. Diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure. *F1000Research*. 2020;9.
78. Boivin J, Griffiths E, Venetis CA. Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies. *BMJ*. 23 févr 2011;342:d223.



## IMPLANTATION EMBRYONNAIRE PHYSIOLOGIQUE

## CAUSES POTENTIELLES DE L'ECHEC D'IMPLANTATION



### Facteurs embryonnaires

Défaut d'éclosion hors de la zone pellucide  
Aneuploïdie et anomalies génétiques  
Défaut d'expression des molécules d'adhésion  
Altération de la différenciation trophoblastique

### Défaut de synchronisation

*Rupture de la communication bidirectionnelle*  
Décalage dans le temps (avance ou retard)  
entre l'éclosion du blastocyste et/ou l'apparition  
de la fenêtre implantatoire

### Facteurs endométriaux

Anomalie morphologique  
Infection/Inflammation  
Pathologies endocrines ou immunologiques  
Altération de la décidualisation

### LEGENDE

- |             |                        |           |                       |                       |
|-------------|------------------------|-----------|-----------------------|-----------------------|
| L-selectine | L-selectine ligands    | Pinopodes | Cellules épithéliales | Cellules déciduales   |
| Intégrine   | Facteurs de croissance | Mucine    | Vaisseau sanguin      | Cellules immunitaires |

	Interprétation	
	Sous-activation	Sur-activation
Expression relative en ARNm IL18/TWEAK	ratio <0,03	ratio >0,12
Nombre de cellules CD56 positives	<10	>100
Expression relative en ARNm IL15/Fn-14	ratio <0,3	ratio >3

Article	Patientes	Echantillons	Approche	Phase du cycle menstruel	Date de prélèvement (nombre de patientes)	FC (valeur seuil)	Nombre de transcrits			
							sur exprimés	sous exprimés		
Kao et al, 2002 [34]	Cycles normaux	Biopsies endométriales	Puces Affymetrix	Phase proliférative	Jours 8-10 (n=4)	Milieu phase sécrétoire	LH+8/10 (n=7)	≥2	156	377
Borthwick et al, 2003 [35]	Cycles normaux	Biopsies endométriales	Puces Affymetrix	Phase proliférative	Jours 9-11 (pool de 5)	Milieu phase sécrétoire	LH+6/8 (pool de 5)	≥2	90	46
Altmae et al, 2012 [36]	Fertiles	Biopsies endométriales	Puces Affymetrix	Phase proliférative	Jour 7 (n=4)	Milieu phase sécrétoire	LH+7 (n=4)	FDR et p<0,05	920	1257

Article	Patientes	Echantillons	Approche	Phase du cycle menstruel	Date de prélèvement (nombre de patientes)	FC (valeur seuil)	Nombre de transcrits			
							sur exprimés	sous exprimés		
Carson et al, 2002 [37]	Fertiles	Cellules épithéliales isolées de biopsies endométriales	Puces Affymetrix	Phase sécrétoire précoce	LH+2/4 (n=3)	Milieu phase sécrétoire	LH+7/9 (n=3)	≥2	323	370
Riesewijk et al, 2003 [38]	Cycles normaux	Biopsies endométriales	Puces Affymetrix	Phase sécrétoire précoce	LH+2 (n=5)	Milieu phase sécrétoire	LH+7 (n=5)	≥3	153	58
Mirkin et al, 2005 [39]	Fertiles	Biopsies endométriales	Puces Affymetrix	Phase sécrétoire précoce	LH+3 (n=3)	Milieu phase sécrétoire	LH+8 (n=5)	≥2	49	58
Talbi et al, 2006 [40]	Cycles normaux	Biopsies endométriales	Puces Affymetrix	Phase sécrétoire précoce	(n=3)	Milieu phase sécrétoire	(n=8)	≥1,5	1415	1463
Haouzi et al, 2009 [41]	Infertilité masculine	Biopsies endométriales	Puces Affymetrix	Phase sécrétoire précoce	LH+2 (n=31)	Milieu phase sécrétoire	LH+7 (n=31)	≥2	945	67
Diaz-Gimeno et al, 2011 [42]	Fertiles	Biopsies endométriales	Puces Agilent	Phase sécrétoire précoce	LH+1/3/5 (n=5/5/5)	Milieu phase sécrétoire	LH+7 (n=5)	≥3	143	95
Hu et al, 2014 [43]	Cycles normaux	Biopsies endométriales	Séquençage Illumina	Phase sécrétoire précoce	LH+2 (n=3)	Milieu phase sécrétoire	LH+7 (n=3)	>2 (p<0,001)	1099	1273

Article	Patientes	Nombre d'échantillons	Echantillons	Approche	Phase du cycle menstruel (nombre de patientes)	Date de prélèvement		Nombre de miRNA	
								sur exprimés	sous exprimés
Kuokkanen <i>et al.</i> , 2010 [66]	Fertiles	8	Cellules épithéliales isolées de biopsies endométriales	Puces miRNA	Phase proliférative tardive Jour 12 ±1 (n=4)	Milieu phase sécrétoire ±2 (n=4)	Jour 21	12	12
Sha <i>et al.</i> , 2011 [67]	Infertiles	5	Biopsies endométriales	Séquencage haut débit	Début phase sécrétoire LH+2 (1 pool de 5)	Milieu phase sécrétoire pool de 5)	LH+7 (1	8	12
Altmäe <i>et al.</i> , 2013 [68]	Fertiles	7	Biopsies endométriales	Puces miRNA	Début phase sécrétoire LH+2 (n=4)	Milieu phase sécrétoire (n=3)	LH+7	2	2
Kresowik <i>et al.</i> , 2014 [9]	Fertiles	12	Biopsies endométriales	RT-qPCR de 8 miRNA sélectionnés	Phase proliférative Jour 7-10 (n=12)	Milieu phase sécrétoire 24 (n=12)	Jour 20-	4	2
Rekker <i>et al.</i> , 2018 [64]	Fertiles	37	Biopsies endométriales	Séquencage haut débit	Début phase sécrétoire LH+2 ±1 (n=37)	Milieu phase sécrétoire ±1 (n=37)	LH+8	42	49