



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Aude TALLANDIER

le 10 juillet 2015

**REUSSITE ET FACTEURS PREDICTIFS
D'UNE FECONDATION IN VITRO
APRES ECHECS D'INSEMINATIONS
INTRA-UTERINES EN FONCTION
DE LA TECHNIQUE DE FECONDATION**

Examineurs de la thèse :

M. Professeur Georges WERYHA

Président et Juge

M. Professeur Marc KLEIN

Juge

M. Professeur Olivier MOREL

Juge

Mme Docteure en Médecine Frédérique GUILLET-MAY

Juge

M. Docteur en Médecine Mikaël AGOPIANTZ

Directeur de thèse et Juge



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseeurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER

Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET

Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES

Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS

Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis

PENIN - Gilbert PERCEBOIS
 Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU
 – Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel
 RENARD - Jacques ROLAND
 René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-
 BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert
 THIBAUT - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET
 – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur
 Jean-Pierre CRANCE Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeure Michèle KESSLER -
 Professeur Jacques LECLERE
 Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur
 François PLENAT Professeur Jacques POUREL - Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel
 SIBERTIN-BLANC
 Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur
 Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur
 René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUUEL – Professeur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

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

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD – Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY –

Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (pharmacien)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN – Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)*)

Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire*)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)
Docteure Laure JOLY

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS **Médecine Générale**

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2009)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre Président du Jury,

**Monsieur le Professeur Georges Weryha,
Professeur en Endocrinologie et Gynécologie Médicale,**

Vous nous faites l'honneur de présider le jury de notre thèse et de juger notre travail. Merci pour votre riche enseignement dont vous nous avez fait bénéficier pendant ces années d'internat. Nous vous remercions pour la bienveillance dont vous avez fait preuve à notre égard.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Marc Klein,

Professeur d'Endocrinologie,

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger notre travail. Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos précieux enseignements durant notre internat. Nous vous remercions pour votre soutien et votre bienveillance à notre égard.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre vive gratitude.

A notre Maître et Juge,

**Monsieur le Professeur Olivier Morel,
Professeur en Gynécologie Obstétrique,**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail. Vos enseignements durant notre internat ont été précieux. Merci pour votre soutien et vos conseils.

Que notre thèse soit le reflet de notre profond respect et de notre gratitude.

A notre Juge,

Madame le Docteur Frédérique Guillet – May

Docteur en Gynécologie Obstétrique,

Vous avez accepté avec enthousiasme de participer et de juger cette thèse. Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos précieux enseignements et de votre expérience. Nous vous remercions de votre soutien et de vos conseils. Merci d'accepter le témoignage de notre profond respect et de notre gratitude.

A notre Juge,

Monsieur le Docteur Mikaël Agopiantz,

Docteur en Gynécologie Médicale,

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail, de le diriger et de le juger. Nous vous sommes reconnaissant de nous avoir permis de travailler avec vous sur ce sujet passionnant. Merci pour vos conseils et votre disponibilité qui ont permis l'aboutissement de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre plus grand respect.

A l'équipe d'AMP du CHU de Nancy:

Clinique: aux Dr Frédérique GUILLET-MAY, Dr Annie ZACCABRI, Dr Nadia DANDACHI, Dr Charlotte MASIAS, Dr Delphine MORETTINI, Dr Catherine LAMY, Dr Mikaël AGOPIANTZ. Merci pour vos enseignements, votre bienveillance à mon égard, votre confiance et votre soutien. Apprendre à vos côtés fut un véritable plaisir.

A Marie-line MERCY pour ses précieux conseils, à Laura GIES, Isabelle BEAUQUEL et Aurélie DELOT pour votre bonne humeur et votre gentillesse.

Biologique: au Dr Catherine DILIGENT. A l'équipe de technicien(ne)s: Brigitte BOULET, Christelle MARTIN, Sabrina EHRENBÖGEN, Martine THIBAUT, Songul YILMAZ et Jean Paul ANTOINE. Merci pour vos conseils et votre patience à mon arrivée, je sais ce que je vous dois. Sans oublier Christelle BOURQUIN et Stéphanie GUILLAUME.

A tous les médecins qui m'ont enseigné ma spécialité au cours de l'internat:

Aux Pr FOLIGUET Bernard et JUDLIN Philippe.

Dr ABEL Fabienne, Dr CHATELIN Jérôme, Dr COLLIN Philippe, Dr DAHLHOFF Sandra, Dr DELAPORTE Marie-Odile, Dr ESZTO Marie-Laure, Dr FERDILUS Nélío, Dr Emilie GAUCHOTTE, Dr GUNTHER Michel, Dr HAYEK Georges, Dr MARGINEANU Bogdan, Dr MEZAN DE MALARTIC Cécile, Dr MOZA Anca, Dr NAKHLE Elias, Dr OLIERIC Marie-France, Dr PERDRIOLLE-GALET Estelle, Dr PERRIN Danièle, Dr ROUTIOT Thierry, Dr VILLEROY DE GALHAU Stanislas, Dr WELTER Eric.

A tous mes chefs de clinique et assistants :

Dr ABID Nizar, Dr EL BAHJA Dalila, Dr FEIGERLOVA Eva, Dr GROZA Lélia, Dr KLINGLER Sophie, Dr LARDIN Elise, Dr MAATOUK Alexis, Dr MONCOLLIN Marie, Dr PATTE Charlotte, Dr PRALET Mélanie, Dr SECONDE Aude.

A tous mes co-internes :

L'équipe parfaite de Metz : Jellila, Laurianne, Mathilde, Matthieu C., Marion P., Kim, Mélanie et Sandrine.

De Gynécologie Médicale : Sara, Nelly, Morgane, Jessica, Chloé, Olivia, Tania et Juliette.

A Léa, on a passé 6 mois intenses mais que de bons souvenirs et de fous rires.

Et tous ceux avec qui j'ai eu plaisir à travailler au cours de mon internat : Laurène Matuszewski, Julie Buhler, Manuela de La Torre, Ludivine Gues, Ariane Thouveny, Pauline Baermann, Ronan Callec, Anaïs de Souza, Magda Matura, Sophie Gisbert, Sophie Harter, Arthur Lerebours, Judicaël Hotton, Hélène Minebois, Matthieu Dap, Lorraine Hejl, Ludivine Grondin, Axelle Braconnier, Hélène Romary, Anne-Claire Chabot Lecoanet, Laetitia Honoré, Lucile André, Delphine Cordary, Manuel Gomes, Bérénice Fanjeaux et Laure Tomczyk.

Aux équipes d'infirmières et d'aides soignantes du service d'Endocrinologie du CHU de Brabois.

Aux équipes des maternités de Bel Air, Mercy, Briey et Nancy.

A ma famille ,

A mes parents , merci de m'avoir soutenue depuis le début dans cette aventure parfois difficile, sans jamais faillir. Maman, merci de croire en moi et de me donner la force d'avancer quoi qu'il arrive. Papa, merci pour ta sagesse et tes conseils avisés. Je vous dois beaucoup. Je vous aime.

A mon frère , merci d'avoir supporté ta « grande » sœur pas toujours rigolote pendant toutes ces années d'études. Je t'aime frerot.

A Mamie , Alain , Florence , Françoise , Mathieu , Lucille , Adrien et Tiphaine G.

A Tiphaine , ma sœur de cœur et son mari **Cédric**. Présente depuis le début, tu sais l'aboutissement que représente ce jour. Merci de m'avoir toujours épaulée et soutenue malgré l'éloignement et les absences répétées dues à ces études. **Cédric** , merci pour tes jeux de mots toujours pertinents. Vous êtes formidables, je suis fière d'avoir été votre témoin.

A mes amis ,

A la dream team : Emilie & Marco , Eloïse , Marc , Séb , Stéphane , leur moitié : **Mikaël , Véronique , Caroline** et rejetons : **Raphaël et Charlie**. Sans vous, ça n'aurait pas été pareil. La nostalgie des souvenirs de fac refait surface. Après tant d'années, nos retrouvailles sont toujours aussi magiques, puissent elles être plus fréquentes à l'avenir.

A LA coloc , nos petites habitudes de presque 3 ans de colocation me manquent déjà. **Guillaume** , simplement merci d'avoir été là pendant ces années d'internat, ton amitié m'est tellement précieuse. **Antonin** , merci d'avoir veillé sur nos plantes. **Eve** , merci de nous avoir initié à l'art du Bilic. **Caroline** , merci pour ta bienveillance et ton sens de l'amitié.

... et à ses satellites : Jellila , je suis très touchée d'avoir été ta témoin. Merci pour ta bonne humeur et ton optimisme. **Cédric** , merci d'être aussi maladroit que moi, je me sens moins seule. Finalement, vous faisiez presque partie de la coloc'... Merci aussi à **Marie & Mehdi** dit M&M's , **Catoch** , **Lyse & Albert** , **Clémence & Ben** , **Baptiste** , **Florent**. Que de belles rencontres durant cet internat.

Lucile, merci pour ta bonne humeur et ta motivation légendaire. Ta force de caractère m'impressionne.

A la nouvelle coloc : merci à Maxence pour sa patience pendant la dernière ligne droite pour cette thèse.

A Marine et Judith , la distance et le temps nous éloignent, mais je n'oublie pas l'amitié qui nous unie, en espérant qu'à l'avenir nos chemins se croisent plus souvent.

A Laurianne , Julie , Ludivine et Manuela : plus que co-internes, nous sommes amies maintenant. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble en stage et en dehors.

A Laurène M., merci pour ta présence à l'internat de Thionville à notre premier semestre. A nos soirées « dégustation » de vin.

SERMENT

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

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

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Table des matières

LISTE DES PROFESSEURS	3
REMERCIEMENTS	10
SERMENT	19
ABREVIATIONS	23
I Introduction.....	25
II Matériels et Méthodes	28
<i>II. 1 - Caractéristiques de la population</i>	<i>28</i>
<i>II. 2 - Données</i>	<i>29</i>
<i>II. 3 - Protocoles de stimulation</i>	<i>29</i>
<i>II. 4 - Préparation du sperme</i>	<i>31</i>
<i>II. 5 - Préparation des ovocytes et techniques de fécondation in vitro</i>	<i>31</i>
<i>II. 6 - Culture embryonnaire - transfert - congélation</i>	<i>31</i>
<i>II. 7 - Transfert d'embryon(s) congelé(s)</i>	<i>32</i>
<i>II. 8 - Paramètres étudiés</i>	<i>32</i>
<i>II. 9 - Analyse statistique</i>	<i>33</i>
III Résultats.....	34
<i>III. 1 - Caractéristiques de la population</i>	<i>34</i>
<i>III. 2 - FIV au rang 1</i>	<i>39</i>
<i>III. 3 - Comparaison FIV de rang 1 et FIV de rang 2</i>	<i>42</i>
IV Discussion.....	43
<i>IV. 1 - Choix à priori de la technique de fécondation</i>	<i>43</i>
<i>IV. 2 - Efficacité de la technique de fécondation</i>	<i>44</i>
<i>III. 3 - Facteurs prédictifs du choix de la technique</i>	<i>46</i>
V Conclusion	48
BIBLIOGRAPHIE	50
ANNEXES	54
PERMIS D'IMPRIMER	56
RESUME DE THESE	57

Abréviations

ABM Agence de Biomédecine

AMH hormone anti - Mullerienne

AMP assistance médicale à la procréation

BLEFCO consensus des biologistes des laboratoires d'étude de la fécondation et de la conservation de l'œuf

CCO complexe cumulo ovocytaire

CFA compte des follicules antraux

CNIL Commission Nationale Informatique et Libertés

E2 17-beta-oestradiol

FIV fécondation in vitro

FSH follicule stimulating hormon

IAM index d'anomalie multiple

ICSI intra - cytoplasmic sperm injection

IIU insémination intra – utérine

IMC index de masse corporelle

LH luteinising hormon

NS non significatif

OMS Organisation Mondiale de la Santé

SA semaines d'aménorrhées

SOPK syndrome des ovaires micropolykystiques

TMS test de migration survie

I. Introduction

L'assistance médicale à la procréation (AMP) a pour but de permettre à un couple en âge de procréer et infertile d'avoir un enfant. Les techniques utilisées sont dépendantes de caractéristiques spécifiques à l'homme et à la femme. Pour un couple fertile âgé de 25 ans, la probabilité par cycle d'obtenir une grossesse naturellement est de 25%. Cette probabilité diminue avec l'âge. Un couple est considéré comme infertile s'il n'a pu concevoir d'enfant après 12 à 24 mois de rapports sexuels non protégés. Après un an, 18 à 24% des couples restent sans enfant (1). Après deux ans, les couples toujours sans enfants sont de 8 à 11%.

En France, on estime qu'un couple sur 7 consulte pour des difficultés à concevoir un enfant. Schématiquement, l'étiologie est d'origine féminine dans 30% des cas, masculine dans 20% des cas et mixte dans 40% des cas. L'infertilité reste inexplicquée dans environ 10% des cas (2). Un couple sur 10 a recours aux techniques d'AMP pour remédier à son infertilité. Ainsi en France en 2012, 58478 inséminations intra-utérines et 84230 cycles de fécondations in vitro (FIV) (21481 FIV classique, 40610 FIV avec injection de spermatozoïde intra-cytoplasmique, 22139 transferts d'embryons congelés) ont été réalisées et 23887 enfants sont nés grâce à une assistance médicale à la procréation (3).

L'insémination intra-utérine (IIU) consiste à recueillir et préparer le sperme (du conjoint ou d'un donneur) pour l'injecter directement dans la cavité utérine de la femme de façon synchronisée avec l'ovulation. C'est la technique de première intention en intraconjugal en cas d'infertilité inexplicquée (4), de dysovulation après échec de stimulation simple de l'ovulation, d'infertilité d'origine cervicale et en cas de don de sperme dans un contexte d'azoospermie, en raison de sa simplicité et de son faible coût. Cette technique nécessite chez la femme une intégrité tubaire au moins unilatérale et, chez l'homme, des paramètres spermatiques compatibles avec la technique (5-7).

Cependant, les seuils de ces paramètres spermatiques ne sont pas définis clairement dans la littérature (8). Selon Morshedi et al (9), le taux cumulé de grossesses cliniques (sac gestationnel intra-utérin et présence d'un embryon avec activité

cardiaque) est de 13% par cycle et de 28,3% par couple en cumulatif ; avec un taux de fausse couche de 34%. 95,5% de ces grossesses se produisent au cours des 4 premiers cycles.

En 2012 en France, le taux de grossesses cliniques par cycle d'insémination intra-utérine était en intraconjugal de 12,4% et de 20,8% en don de sperme. Ces chiffres expliquent que l'échec d'insémination intra-utérine soit une porte d'entrée vers la fécondation In vitro.

Lorsque les conditions nécessaires à la réalisation des IIU sont présentes (perméabilité tubaire au moins unilatérale confirmée, taux d'œstradiol et taille des follicules à l'échographie satisfaisants au déclenchement de l'ovulation, paramètres spermatiques compatibles) plusieurs causes peuvent expliquer des échecs non prévisibles :

- une absence de rencontre entre l'ovocyte et le spermatozoïde dû à un défaut de synchronisation entre l'ovulation et le geste ou des anomalies tubaires occultes,
- une absence de fécondation due à des anomalies de l'interaction des gamètes (traversée du cumulus, fixation à la zone pellucide, fusion des gamètes).
- une anomalie du développement embryonnaire précoce en rapport avec la qualité des gamètes
- une absence d'implantation.

La réalisation d'une Fécondation In Vitro permet de contrôler plusieurs de ces aléas: contrôle de l'ovulation et de sa qualité, rencontre des gamètes certaine, analyse de l'interaction des gamètes et du développement embryonnaire précoce. Lors d'une FIV classique, les ovocytes sont mis au contact des spermatozoïdes, la fécondation, si elle a lieu, est donc « dite » spontanée. Lors d'une FIV avec micro - injection intra - cytoplasmique de spermatozoïdes (FIV avec ICSI ou ICSI), un spermatozoïde est sélectionné et injecté directement dans le cytoplasme de l'ovocyte après décoronisation.

Les échecs d'IIU pouvant être liés à un défaut de fécondation de l'ovocyte par le spermatozoïde, la question se pose pour ces couples d'identifier la technique de FIV, classique ou avec micro-injection cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI), la plus adaptée (10).

Selon *Bungum et al* (11), dans un contexte d'infertilité inexplicée après échec d'IIU, le taux de fécondation est de 44,4 % en FIV classique pour 66,7 % en FIV ICSI. Une autre étude montre qu'après échecs répétés d'IIU, les échecs de fécondations sont plus fréquents en FIV classique qu'en FIV ICSI mais sans différence significative (10).

Dans cette étude, un couple bénéficiait lors d'une même tentative de chacune des 2 techniques sur la cohorte ovocytaire recueillie. De plus, peu d'études ont comparé ces deux techniques en terme d'obtention de grossesse clinique et d'accouchement avec naissance vivante qui est l'objectif de toute démarche en AMP.

La stratégie à adopter n'est donc pas clairement établie dans la littérature.

L'objectif de notre étude était de comparer rétrospectivement les résultats entre FIV classique ou ICSI après échec d'au moins 4 inséminations intra-utérines et d'identifier des facteurs prédictifs de réussite. Le critère de jugement principal a été le taux de naissance vivante sur les FIV de rang 1 quelle que soit la technique utilisée. Les objectifs secondaires ont été de comparer le taux de fécondation, de développement embryonnaire au 2^e ou 3^e jour et de grossesse biochimique et clinique, entre les FIV de rang 1 en fonction de la technique. Nous avons également comparé pour un même couple les FIV de rang 1 et 2. Pour cela nous avons mené une étude observationnelle rétrospective, unicentrique.

II. Matériels et Méthodes

II. 1 – Caractéristiques de la population

L'ensemble des couples ayant bénéficié d'au moins une FIV au service d'assistance médicale à la procréation du CHU de Nancy entre le 01/07/2009 et le 31/12/2014, après échec d'au moins 4 inséminations intra-utérines intraconjugales a été inclus. L'échec d'IIU se définissait par une absence de naissance vivante à l'issue d'une insémination intra-utérine associée à une stimulation de l'ovulation. La sélection des couples a été rendue possible par l'analyse des données du logiciel *MediFirst-AMP* (version 1.3, Société MEDIFIRST France). Pour chaque couple, chaque IIU et cycle de FIV ont été analysés successivement. L'accès aux données de ce logiciel fait l'objet d'une autorisation délivrée par la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) dans le cadre de la protection des données personnelles informatisées.

Les critères de non-inclusion étaient un âge inférieur à 18 ans pour l'un des deux membres du couple, un âge de plus de 35 ans pour la femme et/ou de 45 ans pour l'homme. Les dossiers devaient comporter une hystérosalpingographie montrant un passage tubaire avec brassage péritonéal au moins unilatéral, des paramètres spermatiques compatibles avec la réalisation d'IIU selon les normes de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2010 (12) dans l'année précédant la FIV et être en accord avec les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation du 03/08/2010 de l'Agence de Biomédecine (ABM) (13). Ces paramètres spermatiques ont été évalués par un test de migration survie (TMS), processus de préparation du sperme permettant d'optimiser les paramètres spermatiques. Pour être éligible à une IIU, le nombre de spermatozoïdes mobiles progressifs obtenus devait être supérieur à 1 million et au moins 15% des spermatozoïdes devaient avoir une morphologie normale après sélection (13). Cependant, un seuil de morphologie normale à 10% pouvait être toléré.

Nous n'avons pas inclus les couples dont l'homme avait au test de migration survie une numération inférieure à 1 million de spermatozoïdes mobiles et une tératozoospermie supérieure à 90%.

Les couples ayant eu à la fois une FIV classique et ICSI sur la même tentative ont été exclus.

II. 2 - Données

Les données ont été relevées à partir de dossiers médicaux informatisés ou archivés. Les informations recueillies pour chaque couple comprenaient les caractéristiques du couple : durée d'infertilité, infertilité primaire ou secondaire du couple. Les caractéristiques de la femme : âge, index de masse corporel (IMC), antécédents pouvant interférer avec la fertilité, données de la fertilité antérieure, fonction ovarienne (FSH et 17-beta-œstradiol (E2) en début de cycle, hormone anti mullerienne (AMH), compte des follicules antraux (CFA)). Les caractéristiques de l'homme : âge, IMC, antécédents influençant la fertilité, fertilité antérieure, les résultats du spermogramme-spermocytogramme (numération, mobilité progressive, vitalité, pourcentage de forme typique, index d'anomalie multiple (IAM)) et du test de migration survie (nombre de spermatozoïdes mobiles obtenus, pourcentage de mobilité progressive dans la préparation et pourcentage de survie à 24h, pourcentage de formes typiques après migration et type d'anomalie prédominant, IAM) réalisé dans l'année précédant la FIV. Le type de protocole de stimulation utilisé pour les FIV et la dose moyenne de FSH ont également été recueillis.

II. 3 – Protocoles de stimulation

Les stimulations ovariennes ont été réalisées par injection quotidienne de FSH exogène d'origine recombinante ou urinaire. La fréquence et les doses d'administration étaient déterminées par les caractéristiques de la patiente (âge, réserve ovarienne, index de masse corporelle, réponses aux précédentes stimulations), la réponse à la stimulation en cours (dosage du taux d'œstradiol plasmatique, comptage et mesure des follicules ovariens par l'échographie endovaginale) et en fonction du nombre souhaité de follicules matures. Dans le cadre des IIU, le citrate de clomiphène a été utilisé chez les patientes ayant une anovulation secondaire à un syndrome des ovaires micro-

polykystiques (SOPK). Il s'agit d'un anti œstrogène qui en augmentant le taux de FSH endogène par le biais de la levée du feed-back négatif hypothalamo – hypophysaire, permet la sélection d'un follicule dominant. La dose initiale était de 1 comprimé de 50 mg par jour du deuxième au sixième jour du cycle. En cas de non réponse, on augmentait progressivement les doses par palier de 1 comprimé, jusqu'à la dose maximale de 3 comprimés par jour.

En stimulation en vue d'une FIV, le blocage de l'ovulation se faisait par agonistes de la GnRH en injection quotidienne précédant la mise sous FSH selon un protocole long agoniste phase lutéale quotidien ou bien par antagoniste de la GnRH mis en place entre le 5^e et le 8^e jour après le début de la stimulation par FSH selon un protocole antagoniste.

Le monitoring consistait en un dosage plasmatique des taux d'E2, LH, progestérone et en un comptage échographique du nombre et de la taille des follicules ovariens. Le déclenchement avait lieu dès l'apparition d'un ou plusieurs follicules de 18 mm, corrélée à un taux d'E2 entre 100 et 140 pg/ml par follicule mature.

En IIU et en FIV, le déclenchement était réalisé par l'injection d'HCG (5000UI d'hCG ou 1 ampoule de choriogonadotrophine alpha de 250 mg). Au delà de deux follicules matures (sauf exceptions), l'IIU n'était pas réalisée afin de limiter le risque de grossesse multiple.

L'IIU avait lieu entre 12 et 36 h après le déclenchement en fonction de la taille des follicules, du taux de LH.

En FIV, la ponction ovocytaire était réalisée 36h après le déclenchement, sous anesthésie locale ou générale, au bloc opératoire et par voie endovaginale échoguidée.

Le soutien de la phase lutéale en FIV était réalisé par de la progestérone par voie vaginale le plus souvent, ou orale à la dose de 600 mg/j.

II. 4 - Préparation du sperme

Les spermatozoïdes ont été préparés par une technique de sélection par gradient de densité (mono ou bi couche(s)) ou par centrifugation simple en fonction de la qualité du sperme. Lors de la préparation du sperme étaient réalisées une numération, une mobilité du sperme préparé, un étalement pour étude cytologique avec analyse de la morphologie selon la classification de DAVID modifié.

II. 5 - Préparation des ovocytes et technique de fécondation in vitro

Les complexes cumulo - ovocytaires (CCO) recueillis à la ponction étaient déposés dans des gouttes de 30 μ L d'un milieu de culture. Une dilution du sperme avec pour objectif un volume de 4 μ l de préparation spermatique contenant environ 10000 spermatozoïdes mobiles à inséminer par ovocyte. Cette préparation était déposée sur les gouttes contenant les CCO.

En ICSI, le spermatozoïde choisi pour la micro-injection devait être mobile et avoir la morphologie la plus proche de la normale selon la classification OMS (12).

II. 6 - Culture embryonnaire – transfert - congélation

Au 1^{er} jour après la ponction : en FIV standard, une décoronisation mécanique des ovocytes était réalisée 17 à 20 h après la mise en fécondation. On appréciait alors la mobilité des spermatozoïdes, leur fixation à la zone pellucide, la qualité des ovocytes (maturité, granulosité), la morphologie des pronuclei selon la classification de Gianaroli (14). Ces deux derniers paramètres étaient également étudiés en ICSI. Entre la 25^e et 27^e heure après la mise en fécondation, était étudié le clivage précoce.

Aux 2^e et 3^e jours, on appréciait le nombre et la qualité des embryons par une classification basée sur la qualité et le nombre de blastomères ainsi que la fragmentation (15) (Annexe 2). Une éclosion assistée (3 incisions longitudinales de la zone pellucide par un faisceau laser) était réalisée en cas de zone pellucide épaisse.

Les embryons étaient généralement transférés à ce stade, congelés s'ils étaient surnuméraires, ou détruits si leur qualité ne permettait pas une congélation. Le nombre d'embryons à transférer était déterminé par avance au cours de la consultation médicale pré - FIV avec le couple, et/ou le jour du transfert avec le clinicien ou le biologiste; en fonction du rang de la tentative de FIV, de l'âge de la patiente, des antécédents du couple, de la taille de l'utérus, de la qualité des embryons, etc. Seuls les embryons de type I, II ou III avec au maximum 10% de fragmentation étaient congelés. S'il existait un doute sur la qualité embryonnaire, une culture prolongée au stade blastocyste pouvait être proposée.

Au 5^e et 6^e, si une culture prolongée avait été réalisée, une observation des embryons selon la classification de Gardner était faite. (16) (Annexe 3) Ils pouvaient alors être transférés, congelés ou détruits.

II. 7 – Transfert d'embryon(s) congelé(s)

La préparation de l'endomètre se faisait par une substitution des patientes en oestradiol (par voie percutanée préférentiellement ou orale) puis en progestérone (par voie vaginale) afin de créer un cycle artificiel. Le remplacement embryonnaire était décidé lorsque l'échographie mettait en évidence une muqueuse à 3 couches dite en « grain de café» d'au moins 8 mm d'épaisseur.

II. 8 - Paramètres étudiés

Les paramètres analysés étaient pour les inséminations intra-utérines : le nombre de follicules >19 mm et le taux d'œstradiol lors du déclenchement, l'origine du sperme, le nombre de spermatozoïdes inséminés et leur morphologie.

Les paramètres étudiés pour les FIV étaient : le type de FIV, le rang de la tentative, la nature du sperme utilisé (frais – congelé), sa numération et sa morphologie, le nombre d'ovocytes recueillis, la morphologie ovocytaire dont l'épaisseur de la zone pellucide, le nombre d'ovocytes inséminés, le nombre d'ovocyte fécondés et le taux de fécondation

(pourcentage d'ovocytes fécondés), le taux d'échec de fécondation (pourcentage de couple pour lesquels aucun ovocyte n'a été fécondé), le nombre d'embryons obtenus (aux 2^e et 3^e jours : J2/3, au 5^e jour : J5), le nombre d'embryons transférés, le taux d'embryons transféré par ovocyte mis en fécondation, le taux d'embryons transférables (nb d'embryons transférés et congelés / nombre d'ovocytes mis en fécondation), l'absence de grossesse, la présence d'une grossesse biochimique, d'une grossesse clinique, d'une fausse couche, d'un accouchement d'un enfant vivant avant ou après 37 semaines d'aménorrhées (SA).

II. 9 - Analyse statistique

L'analyse descriptive a été réalisée par l'estimation des moyennes et écarts-types pour les variables quantitatives et en pourcentage pour les variables qualitatives. La comparaison des variables qualitatives a été réalisée par le test du χ^2 ou le test exact de Fisher lorsque les effectifs étaient inférieurs à 5. Les différences étaient considérées comme significatives si $p < 0,05$. On parle de tendance lorsque le p est légèrement au-dessus du seuil de 5%). Les analyses statistiques ont été faites avec le logiciel SAS version 9.4. (Carry, NC, USA).

III. Résultats

III. 1 - Caractéristiques de la population

Nous avons revu 64 dossiers de couples ayant bénéficié d'au moins 4 inséminations intra-utérines suivies d'au moins une fécondation in vitro dans le centre d'AMP du CHU de Nancy entre le 01/09/2009 et le 31/12/2014. Pour 10 d'entre eux, l'âge de la femme était supérieur à 35 ans lors de la FIV de rang 1 et les couples n'ont pas été inclus. 3 couples avaient bénéficié d'AMP avec sperme de donneur et ne pouvaient être inclus. Pour 8 couples, les paramètres spermatiques de l'homme n'étaient pas compatibles initialement avec des inséminations intra utérines selon les recommandations de bonnes pratiques (13). Un couple n'a pu être inclus suite à la mise en évidence chez la femme d'une obstruction tubaire bilatérale préexistante à la réalisation des IIU. 2 couples n'ont pu être analysés en raison de ponctions blanches aux tentatives de FIV, 2 en raison de technique mixte (FIV classique + ICSI) sur la FIV de rang 1. Enfin 4 couples n'ont pu être étudiés en raison de données manquantes. Au total, 35 couples ont été étudiés. Le diagramme de flux est inscrit en figure 1. Parmi eux, sur la FIV de rang 1, 9 ont bénéficié d'une FIV classique (26 %) et 25 d'une FIV ICSI (74%).

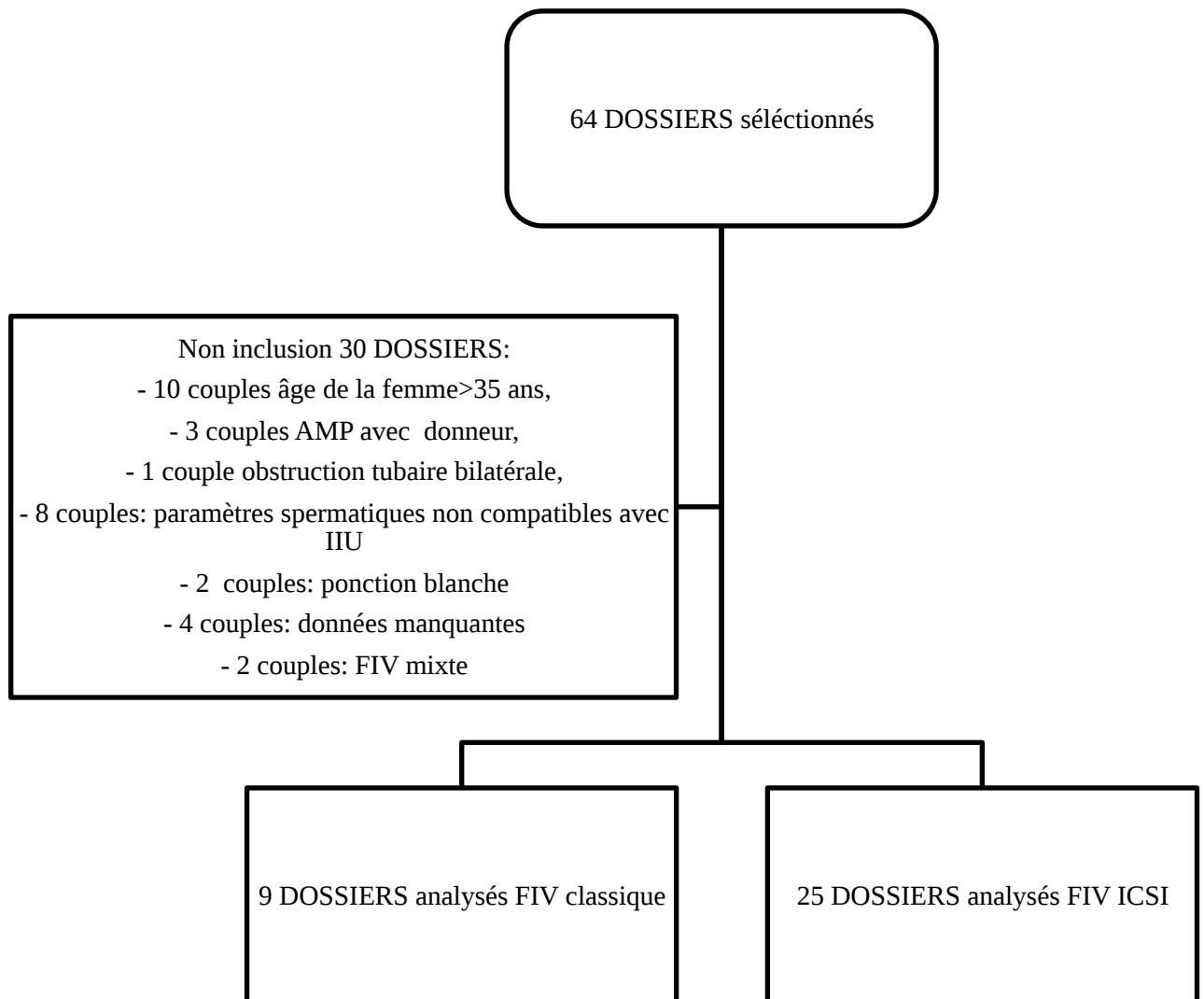


Figure 1 : Diagramme de flux de la cohorte de couples analysés

La durée moyenne d'infertilité avant la FIV de rang 1 était de 3,7 ans (+/- 1,6) dans le groupe classique, et de 4,6 ans (+/- 1,4) dans le groupe ICSI, sans différence significative entre les deux groupes ($p=0,125$). La fertilité antérieure du couple était sans différence significative entre les deux groupes. L'âge des femmes à la FIV de rang 1 était comparable de même que les dosages hormonaux à J3, l'IMC, le statut tabagique et les antécédents liés à la fertilité. L'âge des hommes entre les groupes classiques et

ICSI (respectivement 35,7 ans +/- 4,4 et 33,7 ans +/- 3 ; $p=0,224$) ne différait pas significativement, de même que le statut tabagique. Les antécédents retrouvés influençant la fertilité étaient à type de cryptorchidies opérées, cure de hernie inguinale et varicocèle et ne différaient pas entre les deux groupes. L'IMC de l'homme était en moyenne plus élevé dans le groupe FIV ICSI (26.6 vs 24.0 ; $p = 0.089$). La fertilité antérieure de l'homme à la FIV de rang 1 était plus faible pour les FIV ICSI (36% vs 77,8% $p = 0.052$) (tableau 1).

	FIV classique n = 9	FIV ICSI n = 25	p
Durée d'infertilité (ans)	3.7 (1.6)	4.6 (1.4)	NS
Infertilité primaire du couple	3 (33,3%)	16 (64%)	NS
Age de la femme (ans)	31.0 (3.7)	31.4 (2.4)	NS
FSH à J3 (mUI /ml)	6.6 (1.7)	6.4 (1.6)	NS
E2 à J3 (ng/ml)	32.6 (24.0)	34.3 (14.8)	NS
IMC de la femme (kg/m ²)	25.1 (5.9)	23.6 (4.7)	NS
Tabagisme actif de la femme (pourcentage de fumeuse)	2 (22,2%)	10 (40%)	NS
Age de l'homme (ans)	35.7 (4.4)	33.7 (3.9)	NS
Infertilité primaire de l'homme	2 (22,2%)	16 (64%)	0,031
IMC de l'homme (kg/m ²)	24.0 (2.6)	26.6 (3.7)	0,089
Tabagisme actif de l'homme (pourcentage de fumeur)	4 (44,4%)	8 (32%)	NS
Numération spermatique (millions)	72.5 (55.6)	45.4 (43.1)	NS
Mobilité progressive (%)	51.4 (18.1)	50.6 (13.8)	NS
Numération après migration (million)	5.4 (2.9)	3.8 (2.2)	NS
Mobilité progressive après migration (%)	37.0 (17.1)	25.6 (10.8)	NS
Formes typiques après migration (%)	37.0 (17.1)	25.6 (10.8)	0,069
Survie à 24h (%)	62.0 (6.7)	63.1 (11.5)	NS

Tableau 1 : Caractéristiques de la population
NS= non significatif

Concernant les paramètres spermatiques, la numération du test de migration survie était en moyenne plus élevée dans le groupe FIV classique (37.0 vs 25.6 ; $p = 0.069$), mais sans différence significative. De même, la numération du TMS réalisé le jour des IIU et le pourcentage de formes typiques étaient en moyenne plus faibles dans le groupe ICSI. (Figures 2 et 3).

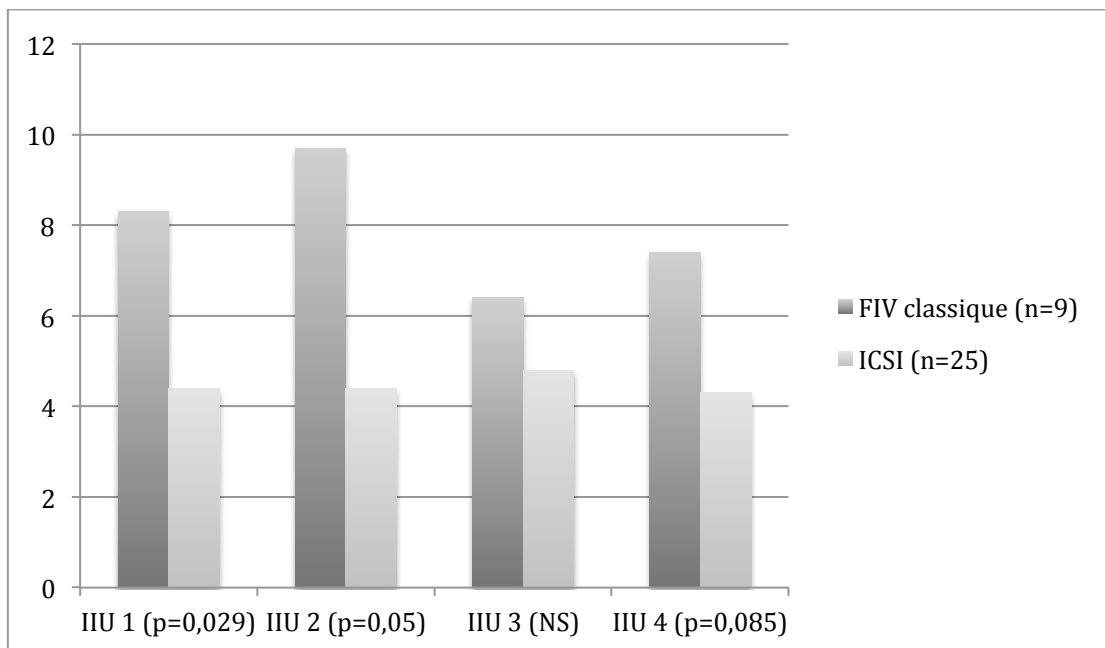


Figure 2 : TMS le jour de l'IIU

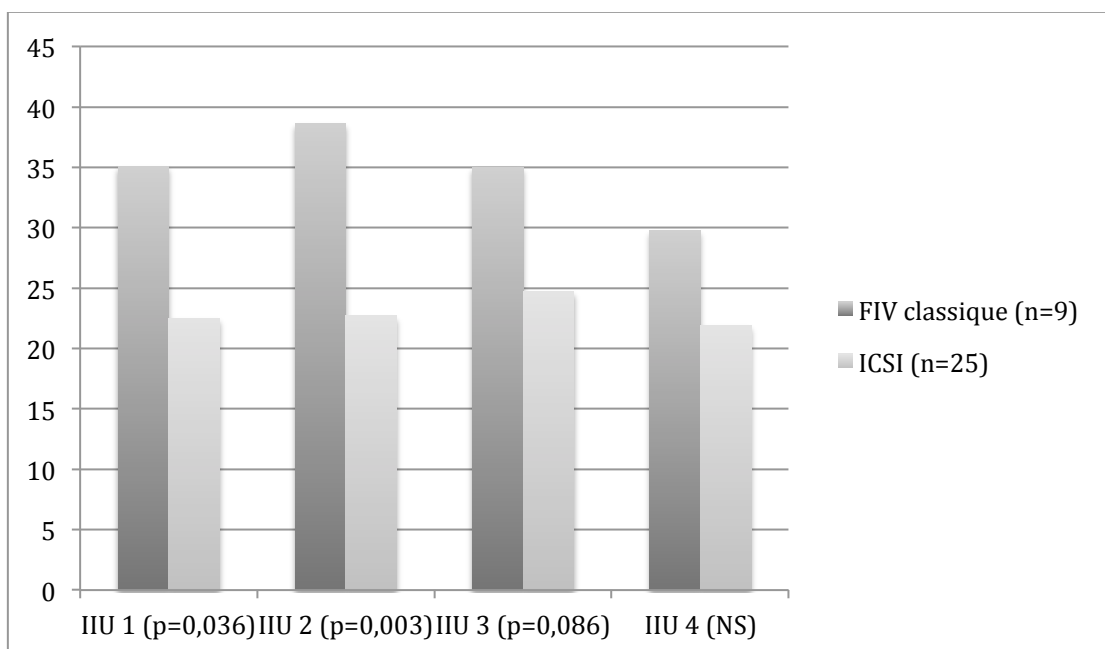


Figure 3 : Pourcentage de formes typiques le jour de l'IIU

III. 2 - FIV de rang 1 :

Stimulation :

Les 9 femmes des couples ayant bénéficié d'une FIV classique avaient été stimulées selon un protocole antagoniste. Parmi les 25 femmes des couples ayant bénéficié d'une FIV ICSI, 20 avaient été stimulées selon un protocole antagoniste et 5 selon un protocole long agoniste phase lutéale quotidien. Le taux d'œstradiol le jour du déclenchement était supérieur dans le groupe FIV ICSI mais sans différence significative (1488,9 +/- 745,8 v/s 1090,3 +/- 612,2 ; p=0,181).

Au total, 75 ovocytes avait été recueillis à la ponction dans le groupe FIV classique parmi lesquels 68 avaient pu être mis en fécondation (96%) . 237 ovocytes avaient été recueillis dans le groupe FIV ICSI parmi lesquels 151 avaient pu être micro-injectés (64%). En moyenne, cela représentait 7,6 (+/- 5,1) ovocytes retenus par couple dans le groupe FIV classique et 6 (+/- 3,1) dans le groupe FIV ICSI sans différence significative (p=0,299).

Paramètres spermatiques :

Le jour de la fécondation, le nombre de spermatozoïdes mobiles dans la préparation était de 9 millions (+/- 5,9) dans le groupe FIV classique ; le pourcentage de spermatozoïdes mobiles dans le groupe FIV ICSI était de 73,7 % (+/- 14,5). Le pourcentage de formes typiques ne différait pas significativement entre le groupe FIV classique et FIV ICSI (respectivement 32% +/-13,7 v/s 26% +/-15,1 ; p=0,325).

Fécondation et développement embryonnaire :

A J1, le nombre moyen d'ovocytes fécondés par couple avait tendance à être plus élevé en FIV ICSI 4,7 (+/- 2,2) qu'en FIV classique 3,1 (+/-2,7) (p=0 ,099), soit un taux de fécondation en FIV ICSI à 77,5% et en classique à 41% (p=0,007). La proportion de couples en échec total de fécondation en FIV classique était de 22,2% et de 0% en FIV ICSI. Le nombre d'embryon obtenus par couple aux deuxième ou troisième jours après la mise en fécondation était en moyenne significativement plus élevé pour les FIV ICSI (2.6 vs 4.4 ; p = 0.030). La qualité embryonnaire selon notre classification adaptée du BLEFCO (17) ne différait pas entre les deux groupes. Le taux d'embryons transférés par ovocyte mis en fécondation différait significativement (11,7 % en FIV classique vs

39% en FIV ICSI, $p=0,001$) de même que le taux d'embryons transférables (17,6 % en FIV classique vs 43,7% en FIV ICSI, $p=0,007$). Le nombre total d'embryons transférés lors de la FIV de rang 1 était significativement plus élevé pour les FIV ICSI (0.9 vs 2.4 ; $p = 0.006$).

Naissance vivante :

Le taux de naissances vivantes ne différait pas entre les 2 groupes : 33,3% en FIV classique versus 28% en FIV ICSI ($p=1$). 2 naissances vivantes après 37 SA et 1 naissance vivante avant 37 SA ont été observée dans le groupe FIV classique, 7 naissances vivantes après 37 SA ont été observées dans le groupe FIV ICSI (tableau 2).

	FIV classique N=9	FIV ICSI N=25	p
Nombre moyen d'ovocytes mis en fécondation / micro - injectés	7.6 (+/- 5,1)	6 (+/- 3,1)	NS
Nombre moyen d'ovocytes fécondés	3.1 (+/- 2,7)	4.7 (+/- 2,2)	0,09
Taux de fécondation (%)	41 %	77,5 %	0,007
Taux d'échec total de fécondation (%)	22,2 %	0 %	NS
Nombre moyen d'embryons à J2/3	2.6	4.4	0,03
- type 1	0,1	0,2	NS
- type 2	0,3	1,1	NS
- type 3	1,9	2,9	NS
- type 4	0,2	0,2	NS
Taux d'embryons transférés (%)	11,7 %	39 %	0 ,001
Taux d'embryons transférables (%)	17,6 %	43,7 %	0,007
Nombre moyen d'embryons transférés	0.9	2.4	0,006
Issue			
- absence de grossesse	6	17	NS
- grossesse biochimique	0	1	NS
- fausse couche spontanée	1	0	NS
- GEU			
- Naissance vivante < 37 SA	0	0	NS
	1	0	NS
- Naissance vivante > 37 SA	2	7	NS
Nombre d'embryons congelés restant	0.8	0.4	NS

Tableau 2 : Fécondation – développement et transfert embryonnaires à la FIV de rang 1 selon la technique de fécondation.

Caractéristiques de l'échantillon et facteurs associés à une naissance vivante sur la FIV de rang 1

Parmi les paramètres précédemment étudiés, les couples ayant eu un enfant vivant suite à la FIV de rang 1 se différenciaient des couples sans enfant vivant par une durée d'infertilité ayant tendance à être plus faible (4.7 vs 3.7 ; p = 0.087) ; par un taux de

FSH ayant tendance à être plus faible (6.8 vs 5.6 ; $p = 0.066$), par un pourcentage de formes typiques ayant tendance à être plus élevé (19.9 vs 28.3 ; $p = 0.073$) lors du TMS réalisé avant la FIV de rang 1 ainsi que lors des IIU de rang 2 (23.7% vs 33.2% ; $p = 0.064$) et 5 (29.4% vs 46.0% ; $p = 0.088$) et par une numération au TMS le jour de l'IIU de rang 1 significativement plus élevée pour les issues positives (4.1 vs 8.6 $p = 0.008$). Le nombre total d'embryons congelés restant était significativement plus élevé chez les couples ayant eu une naissance vivante (0 vs 1.8 ; $p < 0.001$).

Comparaison au sein du groupe FIV classique de rang 1 avec et sans naissance vivante

Les couples ayant eu une naissance vivante suite à une FIV classique de rang 1 avaient des durées d'infertilité inférieures aux couples sans naissance vivante (2.3 ans vs 4.2 ans ; $p = 0.079$) ainsi que des taux de FSH en moyenne plus faibles pour les issues positives (5.0 vs 7.4 ; $p = 0.034$). Il n'existait pas de différence significative pour les autres paramètres caractérisant les couples.

III. 3 - Comparaison FIV de rang 1 et FIV de rang 2

Parmi les 9 couples qui avaient eu une FIV classique sur la FIV de rang 1, 5 avaient bénéficié par la suite d'une FIV de rang 2 (2 en classique et 3 en ICSI). Parmi les 25 couples qui avaient eu une FIV ICSI à la tentative de rang 1, 11 avaient eu une tentative de rang 2, toutes de type FIV ICSI. Il n'existait pas de différence significative entre les FIV de rang 1 et 2 concernant la réponse à stimulation, les paramètres spermatiques, les taux de fécondation et le développement embryonnaire. Les couples ayant eu une FIV de rang 2 n'avaient pas eu de naissance vivante à la tentative de rang 1. Dans le groupe ayant une FIV classique au rang 1, sur la FIV de rang 2, une naissance vivante a été observée suite à une FIV ICSI. Dans le groupe FIV ICSI au rang 1, sur la FIV de rang 2, 6 naissances vivantes ont été observées au sein de 4 couples différents.

IV. Discussion

IV. 1 - Choix a priori de la technique

L'étude étant rétrospective, l'analyse des différences de caractéristiques de la population en FIV classique ou ICSI permet de comprendre les pratiques médicales du Centre. Il existe ainsi une corrélation entre les différences observées et l'orientation a priori de la technique.

Ainsi est retrouvé plus d'infertilité primaire masculine parmi les hommes du bras FIV ICSI. Cela peut s'expliquer par le fait que dans le centre, dans un contexte d'infertilité secondaire chez un homme, la FIV classique est privilégiée. La durée d'infertilité dans le groupe FIV classique était également plus faible que dans le groupe FIV ICSI. L'absence de différence significative pour ce paramètre est probablement due au faible effectif de notre échantillon. Or, la durée d'infertilité et l'infertilité primaire sont des facteurs de mauvais pronostics en FIV reconnus dans la littérature (18) quel que soit le type de fécondation. En effet, selon Lintsen et al, l'infertilité primaire avec un hazard ratio à 0,9 et une durée d'infertilité avec un hazard ratio à 0,97 par an, affectent significativement les chances de grossesse.

De même, devant des paramètres spermatiques fluctuant au cours des cycles d'IIU, une FIV ICSI était réalisée. Ceci explique qu'on retrouve dans le groupe FIV classique une numération plus élevée au TMS avant la FIV ou lors des IIU, ainsi qu'un pourcentage plus élevé de formes typiques aux IIU.

L'IMC des hommes des couples du groupe FIV ICSI était en moyenne plus élevé que celui du groupe FIV classique (26.6 vs 24.0 ; $p = 0.089$) mais sans différence significative. Plusieurs études ont montré une diminution de la qualité embryonnaire et du taux de naissances vivantes chez les couples dont les hommes avaient un IMC $>25 \text{ kg/m}^2$ (19-20).

La normalité des paramètres spermatiques, l'existence d'une paternité préalable ont en conclusion orienté vers la réalisation d'une FIV classique alors qu'une durée d'infertilité élevée a orienté vers une ICSI.

IV. 2 –Efficacité de la technique de fécondation

Notre étude rétrospective n'a pas mis en évidence de différence significative sur les taux de naissances vivantes en fonction de la technique de fécondation (classique ou ICSI) lors de la FIV de rang 1. En revanche, le taux de fécondation avait tendance à être plus faible dans le groupe FIV classique (41%) par rapport au groupe FIV ICSI (77,5%). De même le nombre moyen d'ovocytes fécondés (zygote) par couple avait tendance à être plus faible en FIV classique (3,1 vs 4,7). Une différence significative apparaissait au niveau du développement embryonnaire à J2/J3 avec un nombre d'embryons moyen par couple de 2,6 en classique vs 4,4 en ICSI, ainsi qu'au niveau du taux d'embryons transférés (11,7 vs 39% $p=0,001$), au niveau du taux d'embryons transférables ($p=0,07$) et au niveau du nombre moyen d'embryons transférés par couple (respectivement 0,9 vs 2,4). Cependant, le nombre d'embryons transférés dépendait aussi du choix du praticien et de la qualité embryonnaire. Après échec d'un premier transfert embryonnaire et/ou devant des embryons de qualité médiocre et en l'absence de contre – indication à une grossesse multiple, un transfert de deux voir exceptionnellement trois embryons pouvait être décidé.

De plus, le taux d'échec de fécondation dans la population FIV classique de 22,2 % concorde avec les résultats de l'étude FIVNAT, selon laquelle les couples ayant bénéficié d'IIU avant FIV ont un taux d'échec de fécondation en FIV classique supérieur à ceux ayant eu une FIV classique ou ICSI d'emblée (22,3 vs 18%) (21), avec par conséquent un taux de fécondation et un nombre moyen d'embryons obtenus plus faible. Cependant, dans cette étude, la fréquence accrue en FIV des échecs de fécondation après réalisation préalable d'IIU ne s'accompagne d'aucune différence du pourcentage de grossesse par cycle pour les tentatives de rang 1. Une autre étude comparant les échecs de fécondation sur la FIV de rang 1 réalisée d'emblée ou après échec de 6 IIU ne retrouvent pas de différence significative entre ces 2 groupes (22) (Tableau 4).

% échec de fécondation	FIV après échec d'IIU	FIV d'emblée	ICSI d'emblée	ICSI après échec d'IIU
Royère et al. (15)	22,3%	18%	6,3%	6,8%
Tanahatoe et al. (16)	13%	5%		
Notre étude	22,2%		0%	

Tableau 4 : taux d'échec de fécondation dans la littérature

En ce qui concerne les couples avec une infertilité inexplicée, une méta-analyse retrouve un taux de fécondation supérieure en FIV ICSI (RR 1.49, intervalle de confiance 95% [CI] 1.35-1.65.) et un taux d'échec de fécondation supérieur en FIV classique (RR 8.22, 95% IC 4.44-15.23) (23). Le nombre de couple devant bénéficier d'une FIV ICSI pour éviter un échec de fécondation sur la FIV de rang 1 de type classique, était de 5. Cependant, cette étude n'évaluait pas l'impact de ces résultats sur le taux de grossesse clinique ou sur le taux de naissances vivantes. Ces résultats sont concordants avec l'étude de Bungum et al. (11) : taux de fécondation en ICSI de 68% vs 46% en classique, taux d'échecs de fécondation de 4,4% en ICSI vs 25% en classique.

Plusieurs études ont rapporté l'intérêt d'une FIV mixte à la première tentative de FIV après échec répétés d'IIU pour réduire les échecs de fécondations en FIV classique dont les taux varient de 22,4 % à 11,4% dans la littérature (11, 24-26). Ainsi, selon Grzegorzczuk et al, la FIV mixte permettrait d'éviter des cycles de stimulations non suivis de transfert embryonnaire en réduisant les échecs de fécondations (10). De plus, la FIV mixte permet d'obtenir des informations majeures concernant la technique de fécondation à utiliser sur un cycle de FIV ultérieur en cas d'échec du premier cycle.

Dans la littérature, il n'existe pas de seuil consensuel de tératozoospermie en dessous duquel une grossesse ne peut être obtenue (27–28). Une méta analyse retient le seuil de 4% selon la classification de KRUGER (29). Dans l'étude de Fan et al. (30), il n'y a pas de différence significative du taux de fécondation, de qualité embryonnaire, de grossesse clinique et de fausse couche entre FIV classique et FIV ICSI lorsqu'il existe une tératozoospermie définie par un seuil de formes typiques inférieur à 4% toujours selon KRUGER. Dans notre étude on retrouve une tendance à un seuil de formes typiques inférieur

en cas d'échec de fécondation mais sans différence significative. Cependant, il est à noter que l'évaluation de la tératozoospermie dans notre laboratoire était réalisée par la classification de DAVID modifiée, moins sévère et retenant un seuil de formes typiques inférieur à 15% pour parler de tératozoospermie.

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence de différence concernant l'issue de la FIV de rang 1 selon la morphologie ovocytaire ou l'épaisseur de la zone pellucide. Or, une étude rétrospective a étudié le taux de grossesses cliniques pour des ovocytes avec une zone pellucide hétérogène et un espace péri-vitellin étroit selon la technique de fécondation en FIV et a comparant ces résultats à un groupe témoin (31). Il semblerait que la FIV ICSI permette de diminuer le taux d'échec de fécondation et d'augmenter le taux de grossesse clinique dans cette situation. En effet, dans en cas d'ovocytes avec zone pellucide hétérogène et espace péri-vitellin étroit, le taux de grossesses cliniques en FIV classique était nul. En revanche, le taux de grossesse clinique dans le groupe ICSI même s'il était inférieur dans le groupe ovocytes anormaux, ne différait pas significativement du groupe avec ovocytes normaux. Cependant le faible effectif de cette étude ainsi que le peu de données disponibles dans la littérature ne permettent pas de recommander une FIV ICSI dans cette situation.

IV. 3 Facteurs prédictifs du choix de la technique

Aucun facteur prédictif d'échec n'a été mis en évidence de façon significative dans notre étude. Cependant il s'agissait d'une étude rétrospective, concernant un faible effectif de couples. Il existait des biais important liés à l'absence de randomisation. L'IMC plus élevé, la durée d'infertilité et le taux d'infertilité primaire supérieure dans le bras FIV ICSI ont pu influencer négativement les résultats.

Notre étude a clairement mis en évidence un taux de fécondation, de développement embryonnaire et de transfert d'embryons supérieur en FIV ICSI. Il est probable qu'un échantillon plus important aurait permis de mettre en évidence une différence significative en terme de naissances vivantes en faveur de la FIV ICSI. De même, un antécédent de tératozoospermie modérée avec <10% de formes typiques tend à proposer une FIV ICSI au couple.

Cependant, le taux d'échec de fécondation en FIV ICSI de 0% dans notre étude est probablement à mettre en relation avec le faible effectif de notre cohorte ne permettant pas de mettre en évidence des échecs de fécondation.

Concernant les paramètres spermatiques, l'étude de Bungum et al. (11) retrouve dans le groupe avec échec de fécondation, une concentration spermatique ainsi qu'une mobilité plus faibles que dans le reste de la cohorte tout en restant dans la norme pour ces paramètres. Ces résultats concordent avec ceux de notre étude. Pour les couples ayant une oligospermie modérée (Numération $5-20 \times 10^6$ spz/ml) ou une oligo-asthénospermie modérée (Numération $5-20 \times 10^6$ spermatozoïdes/ml et mobilité progressive $>10 - 32\%$), des études ne retrouvent pas de différence significative sur le taux de fécondation, d'implantation et de grossesse clinique en fonction de la technique de fécondation (32-33). Dans cette population avec paramètres spermatiques subnormaux, sur la FIV de rang 1, la technique de fécondation par ICSI n'est pas supérieure à la FIV classique.

La FIV ICSI est une technique dont les conséquences quant au développement embryonnaire et de malformations sont toujours en évaluation. 5 à 10 % des ovocytes pourraient être endommagés suite à la micro – injection (31). En effet, il existerait des risques de lésion du fuseau mitotique lors de l'introduction de la pipette (34), un taux de malformation plus élevé en ICSI (principalement un hypospadias) (35) et un risque de transmission d'anomalies génétiques (36-37). Cependant, concernant les malformations urinaires, une méta analyse récente ne retrouve pas parmi les études de bonne qualité d'augmentation significative du taux d'hypospadias et de cryptorchidies en FIV ICSI (38).

De plus son coût est supérieur à celui d'une FIV classique.

V. Conclusion

Après échecs répétés d'inséminations intra-utérines, notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative du taux de naissance vivante entre FIV ICSI et classique dans une population de couple avec une infertilité idiopathique ou une fertilité subnormale d'origine masculine. Cependant, l'étude montre des différences significatives sur le développement embryonnaire à J2/J3 et de nombre d'embryons transférés, montrant une nette supériorité de la FIV ICSI. Le taux d'embryon transférés très supérieurs en FIV ICSI encourage à réaliser une FIV ICSI dans cette situation afin d'augmenter les chances de grossesse par cycle de FIV.

Malgré le faible échantillon, cette étude souligne le bénéfice de la réalisation d'une ICSI en cas d'échecs répétés d'IIU. Une étude prospective randomisée sur une population plus importante pourrait confirmer ces résultats et identifier les facteurs prédictifs permettant de déterminer une sous-population dans laquelle l'ICSI serait plus profitable.

Bibliographie

1. La fertilité des couples en France / Version française / BEH n°7-8-9/2012 / 2012 / Archives / BEH - Bulletin épidémiologique hebdomadaire / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 3 mars 2015]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-7-8-9-2012/Version-francaise/La-fertilite-des-couples-en-France>
2. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod Oxf Engl*. juill 1991;6(6):811-6.
3. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2013 [Internet]. [cité 3 mars 2015]. Disponible sur: <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/ldtf-proc.htm>
4. Veltman-Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD001838.
5. Badawy A, Elnashar A, Eltotongy M. Effect of sperm morphology and number on success of intrauterine insemination. *Fertil Steril*. mars 2009;91(3):777-81.
6. Ombelet W, Deblaere K, Bosmans E, Cox A, Jacobs P, Janssen M, et al. Semen quality and intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online*. nov 2003;7(4):485-92.
7. Tournaye H. Male factor infertility and ART. *Asian J Androl*. janv 2012;14(1):103-8.
8. Ombelet W, Dhont N, Thijssen A, Bosmans E, Kruger T. Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. mars 2014;28(3):300-9.
9. Morshedi M, Duran HE, Taylor S, Oehninger S. Efficacy and pregnancy outcome of two methods of semen preparation for intrauterine insemination: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. juin 2003;79 Suppl 3:1625-32.
10. Grzegorzcyk V, Perdrix A, Clavier B, Mousset-Siméon N, Rives N, Marpeau L. [Conventional in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in sibling oocytes following intrauterine inseminations failure]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. avr 2011;39(4):211-5.
11. Bungum L, Bungum M, Humaidan P, Andersen CY. A strategy for treatment of couples with unexplained infertility who failed to conceive after intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online*. mai 2004;8(5):584-9.

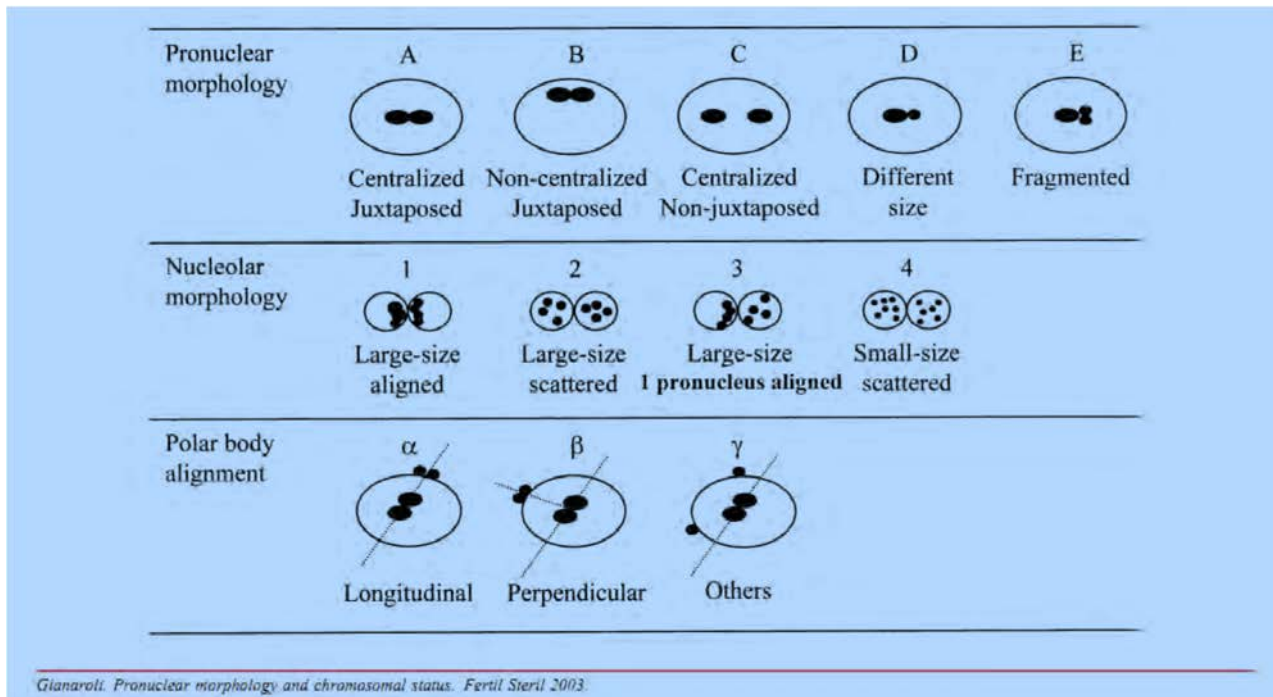
12. WHO | WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen [Internet]. WHO. [cité 3 mars 2015]. Disponible sur: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241547789/en/>
13. Toutes nos recommandations - Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 22 juin 2015]. Disponible sur: <http://www.agence-biomedecine.fr/toutes-nos-recommandations>
14. Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, Fortini D, Grieco N. Pronuclear morphology and chromosomal abnormalities as scoring criteria for embryo selection. *Fertil Steril*. août 2003;80(2):341-9.
15. Boyer P, Boyer M. [Non invasive evaluation of the embryo: morphology of preimplantation embryos]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. déc 2009;37(11-12):908-16.
16. Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schlenker T, Schoolcraft WB. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertil Steril*. juin 2000;73(6):1155-8.
17. Lucas H, Lammers J, Pfeffer J, Aknin I, Carré-Pigeon F, Jafou N, et al. [Conventional IVF versus ICSI in sibling oocytes: a French experience analysis for BLEFCO]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. sept 2010;38(9):515-20.
18. Lintsen AME, Eijkemans MJC, Hunault CC, Bouwmans C a. M, Hakkaart L, Habbema JDF, et al. Predicting ongoing pregnancy chances after IVF and ICSI: a national prospective study. *Hum Reprod Oxf Engl*. sept 2007;22(9):2455-62.
19. Anifandis G, Dafopoulos K, Messini CI, Polyzos N, Messinis IE. The BMI of men and not sperm parameters impact on embryo quality and the IVF outcome. *Andrology*. janv 2013;1(1):85-9.
20. Colaci DS, Afeiche M, Gaskins AJ, Wright DL, Toth TL, Tanrikut C, et al. Men's body mass index in relation to embryo quality and clinical outcomes in couples undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. nov 2012;98(5):1193-9.e1.
21. Royère D. [Intrauterine insemination: state-of-the-art in humans]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. oct 2004;32(10):873-9.
22. Tanahatog SJ, McDonnell J, Goverde AJ, Hompes PGA, Lambalk CB. Total fertilization failure and idiopathic subfertility. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2009;7:3.
23. Johnson LNC, Sasson IE, Sammel MD, Dokras A. Does intracytoplasmic sperm injection improve the fertilization rate and decrease the total fertilization failure rate in couples with well-defined unexplained infertility? A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. sept 2013;100(3):704-11.
24. Ruiz A, Remohí J, Minguez Y, Guanes PP, Simón C, Pellicer A. The role of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in couples with

- unexplained infertility after failed intrauterine insemination. *Fertil Steril*. juill 1997;68(1):171-3.
25. Van der Westerlaken L, Naaktgeboren N, Verburg H, Dieben S, Helmerhorst FM. Conventional in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in patients with borderline semen: a randomized study using sibling oocytes. *Fertil Steril*. févr 2006;85(2):395-400.
 26. Van der Westerlaken L, Helmerhorst F, Dieben S, Naaktgeboren N. Intracytoplasmic sperm injection as a treatment for unexplained total fertilization failure or low fertilization after conventional in vitro fertilization. *Fertil Steril*. mars 2005;83(3):612-7.
 27. Pisarska MD, Casson PR, Cisneros PL, Lamb DJ, Lipshultz LI, Buster JE, et al. Fertilization after standard in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in subfertile males using sibling oocytes. *Fertil Steril*. avr 1999;71(4):627-32.
 28. Gómez E, Pérez-Cano I, Amorocho B, Landeras J, Ballesteros A, Pellicer A. Effect of injected spermatozoa morphology on the outcome of intracytoplasmic sperm injection in humans. *Fertil Steril*. oct 2000;74(4):842-3.
 29. Van Waart J, Kruger TF, Lombard CJ, Ombelet W. Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination (IUI): a structured literature review. *Hum Reprod Update*. oct 2001;7(5):495-500.
 30. Fan W, wei Li S, Li L, Huang Z, Ma Q, Wang Y, et al. Outcome of conventional IVF and ICSI on sibling oocytes in the case of isolated teratozoospermia. *J Assist Reprod Genet*. sept 2012;29(9):905-10.
 31. Li M, Ma S-Y, Yang H-J, Wu K-L, Zhong W-X, Yu G-L, et al. Pregnancy with oocytes characterized by narrow perivitelline space and heterogeneous zona pellucida: is intracytoplasmic sperm injection necessary? *J Assist Reprod Genet*. mars 2014;31(3):285-94.
 32. Xie B-G, Huang Y-H, Zhu W-J, Jin S. Comparison of the Outcome of Conventional in vitro Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection in Moderate Male Infertility from Ejaculate. *Urol Int*. 2015;94(1):111-6.
 33. Shuai H-L, Ye Q, Huang Y-H, Xie B-G. Comparison of conventional in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection outcomes in patients with moderate oligoasthenozoospermia. *Andrologia*. 1 juin 2015;47(5):499-504.
 34. Dumoulin JM, Coonen E, Bras M, Bergers-Janssen JM, Ignoul-Vanvuchelen RC, van Wissen LC, et al. Embryo development and chromosomal anomalies after ICSI: effect of the injection procedure. *Hum Reprod Oxf Engl*. févr 2001;16(2):306-12.

35. Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Lundin K, Nilsson L, Wikland M, et al. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum Reprod Oxf Engl.* avr 2000;15(4):944-8.
36. Chang PL, Sauer MV, Brown S. Y chromosome microdeletion in a father and his four infertile sons. *Hum Reprod Oxf Engl.* nov 1999;14(11):2689-94.
37. Alukal JP, Lamb DJ. Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) – What are the risks? *Urol Clin North Am.* mai 2008;35(2):277-88.
38. Massaro PA, MacLellan DL, Anderson PA, Romao RLP. Does intracytoplasmic sperm injection pose an increased risk of genitourinary congenital malformations in offspring compared to in vitro fertilization? A systematic review and meta-analysis. *J Urol.* mai 2015;193(5 Suppl):1837-42.

Annexes

Annexe 1 : Classification de Gianaroli



Annexe 2 : classification de la qualité des embryons à J2:

Basée sur :

- Nombre de blastomères par embryon.
- Qualité des blastomères et pourcentage de fragmentation de chaque embryon.

Embryon de type I : Blastomères réguliers pas de fragmentation.

Embryon de type II : Blastomères irréguliers et pas de fragmentation.

Embryon de type III : Blastomères irréguliers et moins de 50% de fragmentation.

Embryon de type IV : Blastomères irréguliers et plus de 50% de fragmentation.

Annexe 3 : classification de Gardner d'évaluation des blastocystes

L'espace occupé par le blastocèle est côté : 1, 2, 3 ou expansion 4

La qualité de la masse cellulaire interne est cotée :

- A : nombreuses cellules bien regroupées
- B : cellules peu nombreuses et dispersées
- C : cellules encore moins nombreuses

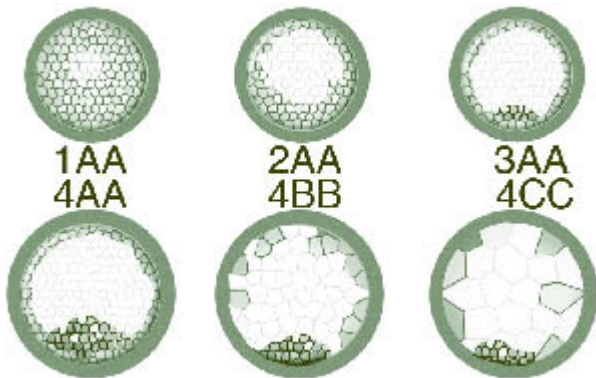


Tableau selon Gardner DK, Lane M, Stevens WB, 2000 : Blastocyst score affect implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer . Fertility and Sterility 73, 1155-1158

VU

NANCY, le 12 juin 2015
Le Président de Thèse
Médecine

NANCY, le 12 juin 2015
Le Doyen de la Faculté de
Par délégation, Vice Doyen

Professeur G. WERYHA

Professeure K. ANGIOI

AUTORISE A SOUTENIR ET A IMPRIMER LA THÈSE/7002

NANCY, le 25 juin 2015

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THÈSE

Introduction et Objectifs : Les échecs répétés d'Inséminations Intra-Utérines (IIU) sont une porte d'entrée vers la Fécondation In Vitro (FIV) dans la prise en charge en Assistance Médicale à la Procréation (AMP). Il est essentiel de connaître la technique de fécondation en FIV la plus adaptée dans ce type de situation. L'objectif principal était de comparer après échec d'au moins 4 IIU intraconjugales, les résultats en terme de naissances vivantes entre Fécondation In Vitro de type classique ou par micro-injection intra-cytoplasmique d'un spermatozoïde (ICSI). L'objectif secondaire était d'identifier les facteurs prédictifs de ces résultats.

Patients et Méthodes : Une étude rétrospective a été menée entre 2009 et 2014 chez 34 couples ayant bénéficié d'une FIV après échec d'au moins 4 IIU au sein du centre d'AMP du CHU de Nancy. Parmi les 34 couples, 9 ont bénéficié d'une FIV classique et 25 d'une FIV ICSI.

Résultats : Les taux de fécondation, de développement embryonnaire et d'embryons transférés étaient supérieurs en FIV ICSI. En revanche, il n'existait aucune différence entre les deux groupes en terme de naissances vivantes. Les couples ayant eu une naissance vivante avaient des durées d'infertilité inférieures et des paramètres spermatiques meilleurs lors des IIU.

Discussion : La technique de FIV classique après échec répétés d'IIU permet d'obtenir des taux de naissances vivantes comparable à la FIV ICSI sur une tentative de rang 1. Cependant, dans cette étude il existe des différences significatives au niveau du développement embryonnaire à J2/J3 et du nombre d'embryons transférés, montrant une nette supériorité de la FIV ICSI. Le taux d'embryons transférés très supérieurs en FIV ICSI encourage à réaliser une FIV ICSI dans cette situation afin d'augmenter les chances de grossesse par cycle de FIV. Ces résultats sont à interpréter prudemment en raison de la taille restreinte de l'échantillon et mériteraient une étude prospective randomisée sur une population plus importante pour les confirmer et identifier les facteurs prédictifs permettant de déterminer une sous-population dans laquelle l'ICSI serait plus profitable.

Success and predictive factors of in vitro fertilization following intrauterine inseminations failure regarding the fertilization technic.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE GYNÉCOLOGIE MÉDICALE – ANNÉE 2015

MOTS CLEFS : échecs inséminations intra - utérines, fécondation in vitro, ICSI, échec de fécondation, naissances vivantes

INTITULÉ ET ADRESSE :
UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
