



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-theses-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>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine spécialisée

Par

Mathilde TESSON-WERNER

Le 28 octobre 2009

**TRANSFERTS EMBRYONNAIRES EN FIV ET ICSI :
FACTEURS PRONOSTIQUES**

Examineurs de la thèse

M. B. FOLIGUET	Professeur		Président
M. M. SCHWEITZER	Professeur	}	
M. P. JUDLIN	Professeur	}	Juges
Mme A. ZACCABRI	Docteur en médecine	}	

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine spécialisée

Par

Mathilde TESSON-WERNER

Le 28 octobre 2009

**TRANSFERTS EMBRYONNAIRES EN FIV ET ICSI :
FACTEURS PRONOSTIQUES**

Examineurs de la thèse

M. B. FOLIGUET	Professeur		Président
M. M. SCHWEITZER	Professeur	}	
M. P. JUDLIN	Professeur	}	Juges
Mme A. ZACCABRI	Docteur en médecine	}	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Recherche : Professeur Jean-Louis GUEANT
Vice Doyen Pédagogie : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen Campus : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseurs :
du 1er Cycle : **M. Christophe NEMOS**
du 2ème Cycle : **M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
du 3ème Cycle : **M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
Filières professionnalisées : **M. le Professeur Christophe CHOSEROT**
Prospective : **M. le Professeur Laurent BRESLER**
FMC/EPP : **M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE - Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY
- Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE
- Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX -
Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER -
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI
Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT
Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN -
Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU -
Jacques POUREL - Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND
René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT
Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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 médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

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 CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

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

Professeur Ali DALLLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

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

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

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

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

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

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

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*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

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

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

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – 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 Marie-Christine BENE

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 et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale ; 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

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

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD
**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – 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)

Professeur 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 – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE 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

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

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

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 Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-
BIROULET

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

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – 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 Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

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

Professeur Patrick BOISSEL – 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 Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

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

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

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 Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

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

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

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

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

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

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Béatrice MARIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

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

Docteur Damien MANDRY

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

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

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

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

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

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

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4ème sous-section : (Nutrition)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3ème sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4ère sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

2ème sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteur Lina BOLOTINE

3ème sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4ème sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

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

3ème sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

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

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50ème Section : RHUMATOLOGIE

1ère sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

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

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

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

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

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS

Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE - Docteur Francis RAPHAËL - Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM - Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE - Professeur Jean-Pierre

CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ

Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET -

Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL

Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT

Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto

(JAPON)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des

Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Harry J. BUNCKE (1989)

Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Bernard FOLIGUET
Professeur d'Histologie, Embryologie et Cytogénétique
Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail et d'accepter la présidence de ce jury.
Nous vous sommes profondément reconnaissants de l'accueil chaleureux que vous nous
avez toujours réservé et de la confiance que vous nous témoignez.
Veuillez trouver, ici, le témoignage de notre considération.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Michel Schweitzer
Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.
Nous vous sommes reconnaissants de la bienveillance et de la disponibilité dont vous avez
toujours fait preuve à notre égard.
Recevez ici le témoignage de notre profond respect.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Philippe JUDLIN
Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.
Nous vous sommes reconnaissants de nous avoir toujours transmis vos connaissances et
votre expérience avec sollicitude au cours de notre internat.
Recevez ici le témoignage de notre profonde estime.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur Annie ZACCABRI
Praticien Hospitalier en Gynécologie-Obstétrique,

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail.

Nous vous remercions vivement pour votre disponibilité et votre lecture attentive.

Nous vous remercions également de nous avoir fait découvrir le domaine de la médecine
de la reproduction et de nous avoir guidés avec sollicitude dans nos premiers pas.

Nous essaierons, dans la pratique quotidienne d'être à la hauteur de la confiance que vous
nous avez accordée.

Veillez trouver, ici, le témoignage de notre gratitude et de notre profonde estime.

A mon mari et à ma fille,

A ma famille,

A mes amis,

Une page, c'est trop court pour vous témoigner mon amour et mon amitié, alors je
n'écirai qu'un mot :

MERCI

SERMENT

"Au 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 MATIERES

TABLE DES ACRONYMES.....	p 19
INTRODUCTION.....	p 20
1. LA REVUE DE LA LITTERATURE	
1.1. LES CARACTERISTIQUES FEMININES.....	p 22
1.1.1. L'AGE.....	p 22
1.1.2. LA RESERVE OVARIENNE ESTIMEE D'APRES LA FSH DE BASE.....	p 25
1.1.3. L'INFERTILITE PRIMAIRE OU SECONDAIRE.....	p 28
1.1.4. LA DUREE DE L'INFERTILITE.....	p 29
1.1.5. LA CAUSE DE L'INFERTILITE.....	p 30
1.1.6. L'INTOXICATION TABAGIQUE.....	p 30
1.1.7. L'INDEX DE MASSE CORPORELLE.....	p 31
1.1.8. L'UTERUS, ORGANE D'IMPLANTATION.....	p 35
1.1.8.1. L'épaisseur endométriale.....	p 35
1.1.8.2. La vascularisation utérine.....	p 37
1.1.8.3. Les pathologies cervico-utérines.....	p 38
1.1.9. L'ENDOMETRIOSE.....	p 40
1.2. LES CARACTERISTIQUES MASCULINES.....	p 43
1.2.1. L'AGE.....	p 43
1.2.2. LA TERATOSPERMIE.....	p 44
1.3. LES CARACTERISTIQUES EMBRYONNAIRES.....	p 44
1.3.1. LA QUALITE EMBRYONNAIRE.....	p 44
1.3.2. LE NOMBRE D'EMBRYONS TRANSFERES.....	p 47
1.4. LES CARACTERISTIQUES DU TRANSFERT EMBRYONNAIRE.....	p 53
1.4.1. LE TYPE DE CATHETER UTILISE.....	p 53
1.4.2. L'ECHO-GUIDAGE DU TRANSFERT.....	p 55
1.4.3. LE RESPONSABLE DU TRANSFERT.....	p 56
1.4.4. LE DEROULEMENT DU TRANSFERT.....	p 56
1.4.5. LES AUTRES ASPECTS TECHNIQUES DU TRANSFERT EMBRYONNAIRE...	p 58
1.4.6. LES TRAITEMENTS ADMINISTRES PENDANT LA PHASE LUTEALE.....	p 60
1.4.6.1. Le soutien de la phase lutéale.....	p 60

1.4.6.2. <i>L'aspirine</i>	p 61
1.4.6.3. <i>Les corticoïdes</i>	p 63

2. ETUDE OBSERVATIONNELLE

2.1. L'OBJECTIF DE L'ETUDE.....	p 66
2.2. MATERIEL ET METHODE.....	p 66
2.2.1. LES CRITERES D'INCLUSION.....	p 66
2.2.2. LES CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION.....	p 67
2.2.3. LE DEROULEMENT DE LA FIV DANS NOTRE CENTRE.....	p 69
2.2.3.1. <i>L'étape pré-thérapeutique</i>	p 69
2.2.3.2. <i>La stimulation ovarienne avec induction de l'ovulation</i>	p 70
2.2.3.3. <i>La ponction folliculaire</i>	p 71
2.2.3.4. <i>La FIV</i>	p 71
2.2.3.5. <i>Le transfert embryonnaire</i>	p 71
2.2.3.6. <i>Le(s) traitement(s) de la phase lutéale</i>	p 73
2.2.3.7. <i>Le suivi des résultats</i>	p 74
2.2.4. L'ANALYSE STATISTIQUE.....	p 74
2.3. LES RESULTATS.....	p 74
2.3.1. LES CARACTERISTIQUES FEMININES.....	p 75
2.3.1.1. <i>L'âge</i>	p 75
2.3.1.2. <i>La réserve ovarienne estimée d'après le taux de FSH</i>	p 75
2.3.1.3. <i>L'infertilité primaire ou secondaire</i>	p 76
2.3.1.4. <i>La durée de l'infertilité</i>	p 76
2.3.1.5. <i>La cause de l'infertilité</i>	p 77
2.3.1.6. <i>L'intoxication tabagique</i>	p 77
2.3.1.7. <i>L'index de masse corporelle</i>	p 78
2.3.1.8. <i>L'utérus</i>	p 78
2.3.1.9. <i>L'endométriose</i>	p 80
2.3.2. LES CARACTERISTIQUES MASCULINES.....	p 81
2.3.2.1. <i>L'âge</i>	p 81
2.3.2.2. <i>La tératospermie</i>	p 81
2.3.2.3. <i>La provenance des spermatozoïdes</i>	p 82
2.3.3. FIV « CLASSIQUE » OU ICSI.....	p 83
2.3.4. LES CARACTERISTIQUES EMBRYONNAIRES.....	p 83
2.3.4.1. <i>Le nombre d'embryons à J2</i>	p 83

2.3.4.2. <i>Le nombre de beaux embryons obtenus</i>	p 84
2.3.4.3. <i>Le nombre de beaux embryons transférés</i>	p 84
2.3.4.4. <i>Le nombre d'embryons transférés</i>	p 84
2.3.5. LES CARACTERISTIQUES DU TRANSFERT EMBRYONNAIRE.....	p 85
2.3.5.1. <i>Le responsable du transfert</i>	p 85
2.3.5.2. <i>Le type de cathéter utilisé</i>	p 86
2.3.5.3. <i>L'utilisation d'une pince de pozzi</i>	p 86
2.3.5.4. <i>La caractérisation du transfert</i>	p 86
2.3.5.5. <i>Les traitements administrés pendant la phase lutéale</i>	p 87

3. DISCUSSION

3.1. LES GENERALITES.....	p 88
3.2. LES CARACTERISTIQUES FEMININES.....	p 88
3.2.1. L'AGE.....	p 88
3.2.2. LA RESERVE OVARIENNE ESTIMEE D'APRES LE TAUX DE FSH DE BASE.....	p 88
3.2.3. L'INFERTILITE PRIMAIRE OU SECONDAIRE.....	p 89
3.2.4. LA DUREE DE L'INFERTILITE.....	p 89
3.2.5. LA CAUSE DE L'INFERTILITE.....	p 90
3.2.6. L'INTOXICATION TABAGIQUE.....	p 90
3.2.7. L'INDEX DE MASSE CORPORELLE.....	p 91
3.2.8. L'UTERUS.....	p 91
3.2.8.1. <i>La vascularisation</i>	p 91
3.2.8.2. <i>Les pathologies utérines</i>	p 92
3.2.8.3. <i>L'épaisseur endométriale</i>	p 93
3.2.9. L'ENDOMETRIOSE.....	p 93
3.3. LES CARACTERISTIQUES MASCULINES.....	p 93
3.3.1. L'AGE.....	p 93
3.3.2. LA TERATOSPERMIE.....	p 94
3.3.3. L'ORIGINE DES SPERMATOZOÏDES.....	p 94
3.4. LES CARACTERISTIQUES EMBRYONNAIRES.....	p 94
3.4.1. LA QUALITE EMBRYONNAIRE.....	p 94
3.4.2. LE NOMBRE D'EMBRYONS TRANSFERES.....	p 95
3.5. LES CARACTERISTIQUES DU TRANSFERT EMBRYONNAIRE.....	p 96
3.5.1. LE RESPONSABLE DU TRANSFERT.....	p 96
3.5.2. LE TYPE DE CATHETER UTILISE.....	p 96

3.5.3. L'UTILISATION D'UNE PINCE DE POZZI.....	p 96
3.5.4. LA CARACTERISATION DU TRANSFERT.....	p 97
3.5.5. LES TRAITEMENTS ADMINISTRES PENDANT LA PHASE LUTEALE.....	p 97
3.5.6. LES AUTRES ASPECTS TECHNIQUES DU TRANSFERT EMBRYONNAIRE...	p 98
3.6. LES PERSPECTIVES CLINIQUES.....	p 99
 CONCLUSION.....	 p 103
 BIBLIOGRAPHIE.....	 p 104
 ANNEXES.....	 p 116

TABLE DES ACRONYMES

- PMA : Procréation Médicalement Assistée
- FIV : Fécondation In Vitro
- IIU : Insémination Intra-Utérine
- SA : Semaine d'Aménorrhée
- BMI : Body Mass Index ou index de masse corporelle
- IMC : Index de Masse Corporelle
- IC : Intervalle de Confiance
- OR : Odds Ratio
- HR : Hazard Ratio
- IP : Index de Pulsatilité
- FSH : Follicle Stimulating Hormon
- hCG : human Chorionic Gonadotrophin
- AMH : Hormone Anti-Mullerienne
- SOPK : Syndrome des Ovaires PolyKystiques
- DES : DiEthylStilbestrol
- ICSI : Injection Intra-Cytoplasmique du Spematozoïde
- SET : Single Embryo-Transfer
- eSET : elective SET
- DET : Double Embryo-Transfer
- TEC : Transfert d'Embryon Congelé
- HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

INTRODUCTION

La prise en charge des couples infertiles par l'Aide Médicale à la Procréation (AMP) est un domaine en pleine expansion.

Les besoins de la population sont croissants, du fait peut-être de l'amélioration de l'accès aux soins et / ou d'une altération de la fertilité des couples (désir d'enfant plus tardif, altération des paramètres spermiologiques,...). Ainsi, en 2007, en France, 51 846 tentatives (ponction folliculaires) de Fécondation In Vitro ont été réalisées, d'après les données exhaustives collectées par l'Agence de Biomédecine. Dans notre centre, la même année, 276 ponctions folliculaires et 254 transferts embryonnaires ont été effectués.

D'autre part, l'évolution des connaissances et des techniques est très rapide. En 30 ans, cette spécialité est parvenue à affiner la prise en charge des couples afin de leur proposer des techniques adaptées à un grand nombre de situations : adaptation des protocoles de stimulation, FIV « classique » ou ICSI (injection intra-cytoplasmique du spermatozoïde), éclosion assistée,...

Cependant, un certain nombre de problèmes persistent.

Il semble que les taux de réussite en FIV tendent à stagner sous la barre des 30 % de grossesse par tentative. En 2007, en France, le taux de grossesse échographique par ponction folliculaire était de 25 % en FIV intra-conjugale et de 27 % en cas d'utilisation de sperme de donneur. A la Maternité Régionale de Nancy, 27.5 % des tentatives et 29.9 % des transferts embryonnaires ont donné lieu à une grossesse clinique.

Par ailleurs, le problème des grossesses multiples induites par l'AMP, génératrices de complications obstétricales et néonatales, reste central.

Lors de la FIV, le transfert embryonnaire est probablement l'étape clé des actes d'AMP, aboutissement d'un long processus diagnostique et thérapeutique mené par l'équipe clinico-biologique en accord avec le couple. La réalisation de ce geste ultime doit ainsi intégrer la parfaite connaissance des données disponibles à ce sujet, afin d'optimiser les résultats de la tentative.

Nous avons d'abord réalisé une revue de la littérature sur un certain nombre de facteurs pronostiques connus du transfert embryonnaire, comprenant des caractéristiques féminines,

masculines, embryonnaires et du transfert lui-même. Ensuite, nous vous présenterons les résultats d'une étude observationnelle réalisée dans notre centre. Enfin, nous mettrons celle-ci en perspective avec les études précédemment analysées.

Il nous a semblé intéressant de nous pencher sur ces paramètres modifiant le pronostic des transferts embryonnaires afin de rechercher ceux sur lesquels il est encore possible d'influer pour améliorer le taux de naissance vivante. De plus, l'identification de ces critères nous permettrait de donner une information adaptée à chaque couple envisageant une prise en charge en AMP, afin qu'il ait une idée précise du rapport bénéfice / risque de ces techniques qui restent malheureusement encore lourdes pour les femmes engagées. Enfin, ces facteurs pronostiques ont pour but d'identifier les couples candidats au transfert d'embryon unique, diminuant ainsi la proportion de grossesses multiples induites par les techniques d'AMP.

1. LA REVUE DE LA LITTÉRATURE

Nous avons recherché dans la littérature récente (depuis 2007), les articles concernant les facteurs pronostiques des transferts embryonnaires exploités ensuite dans notre étude. Le choix de cette sélection repose sur le fait que les progrès constants de la Procréation Médicalement Assistée, en modifiant techniques et résultats, ne permettent pas de comparer correctement des études réalisées à des époques différentes.

La base donnée utilisée est Pubmed, en usant des mots clés suivants : ivf outcome/prognosis, age, FSH, smoking, obesity, uterus, embryo, transfer, catheter, luteal support,...

L'analyse s'articule en plusieurs catégories : les caractéristiques de la patiente, la qualité et le nombre d'embryons transférés, les caractéristiques du transfert.

1.1. LES CARACTERISTIQUES FEMININES

1.1.1. L'AGE

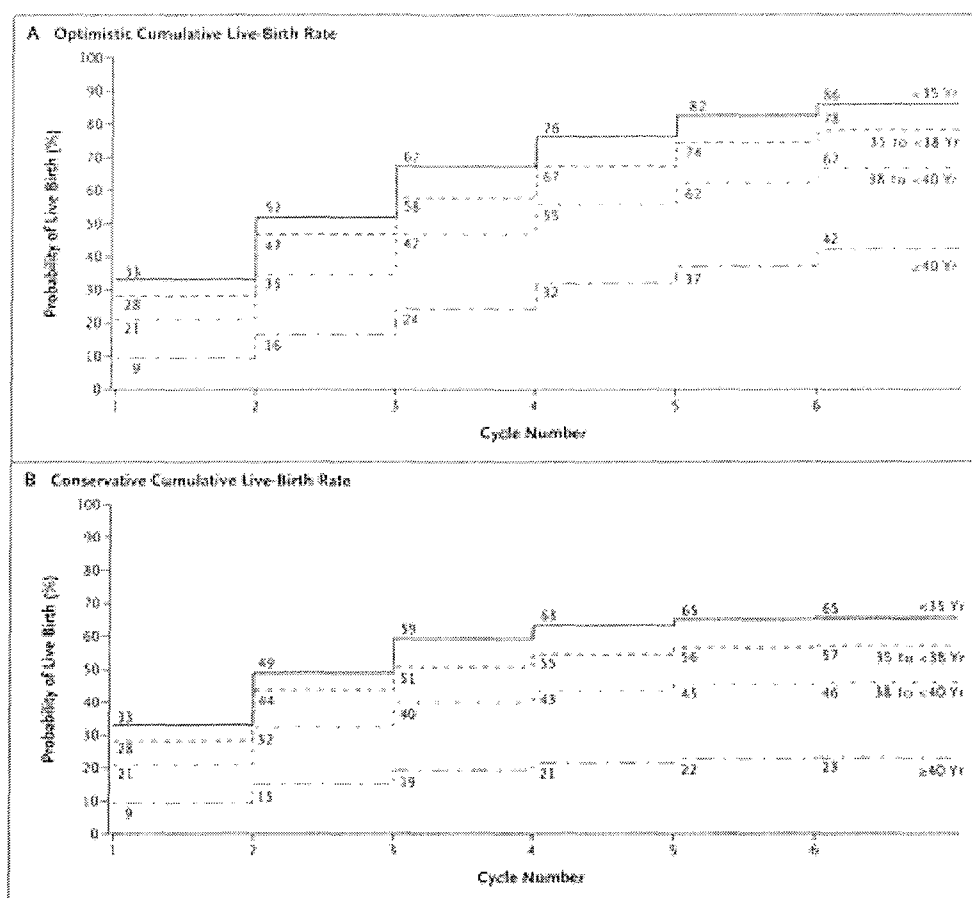
Le mode de vie des populations occidentales est responsable d'une élévation de l'âge maternel au premier enfant (il était de 28.7 ans en France en 2001) et, par voie de conséquence, d'une élévation de l'âge des patientes ayant recours à la procréation médicalement assistée (en 2006, 27.7 % des patientes ayant recours à la FIV « classique » avaient plus de 38 ans et 21.2 % pour les ICSI) [1]. Or, l'âge de la patiente est probablement le facteur pronostique essentiel de toute prise en charge en PMA [2, 3]. Ainsi, le taux de réussite en fécondation in vitro semble suivre une courbe superposable à celle de la fécondité des femmes, avec une accélération de la chute vers 37-38 ans [4]. En fonction des études, l'âge est donc différemment exploité : soit comme variable d'intérêt principal, soit comme facteur confondant, obligeant les auteurs à apparier leurs populations en fonction de celui-ci ou à établir des sous-populations basées sur ce critère.

D'après Timeva et al., il intervient à plusieurs niveaux : le taux de fertilisation semble surtout altéré à partir de 40 ans, alors que le taux d'implantation (nombre de sacs gestationnels visualisés à la première échographie / nombre d'embryons transférés) et de

grossesse clinique décroît dès 35 ans ; quant au nombre d'ovocytes recueillis, il diminue au-delà de 30 ans [5].

Pour Gomes et al., ayant réalisé une étude divisant 302 patientes en trois sous-groupes en fonction de leur âge (moins de 35 ans, plus de 35 ans, plus de 40 ans), ce dernier paramètre n'est altéré qu'à partir de 40 ans. Le taux de fertilisation et le nombre d'embryons de bonne qualité semble, en revanche, identique quelque soit l'âge ($p = 0.23$). Quant au taux de grossesse, il ne diminue de façon significative qu'à partir de 40 ans (9.6% versus 26 et 27%, $p = 0.03$) [6].

Quant à eux, Malizia et al. ont effectué une étude rétrospective sur le taux de naissances vivantes cumulé par patiente, en fonction de l'âge, dans leurs deux centres de Boston [7]. Ils ont regroupé 6154 patientes ayant bénéficié de 14 248 cycles de FIV. En menant une analyse conservatrice, le taux de naissances vivantes cumulé à 4 cycles (correspondant au nombre de cycles remboursés par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie en France) est de 63% pour les moins de 35 ans et 21% pour les plus de 40 ans. L'analyse optimiste, considérant que les patientes interrompant leur prise en charge dans ces centres ont les mêmes chances que si elles avaient continué, montre un taux de naissances vivantes cumulé à 4 cycles de 76 versus 32 %. Ils ont considéré que la réalité se trouvait probablement entre ces deux modes d'analyse statistique [Figure 1].



Panel A shows the optimistic cumulative live-birth rates stratified according to age. These rates are based on the assumption that patients who did not return for treatment had the same chance of a pregnancy resulting in a live birth as those who remained in treatment. Panel B shows the conservative cumulative live-birth rates stratified according to age. These rates are based on the assumption that patients who did not return for subsequent IVF cycles had no chance of a pregnancy resulting in a live birth. In both panels, the age-stratified curves are significantly different from one another ($P < 0.001$). These optimistic and conservative rates reflect the best-case and worst-case estimates, respectively, of the cumulative live-birth rate for each age group in the population.

Figure 1 : Taux de grossesse cumulé, stratifié en fonction de l'âge, au début du premier cycle (Malizia et al.)

Enfin, Vernaëve et al. ont effectué une revue de la littérature sur le rôle de l'âge chez les receveuses dans les protocoles de dons d'ovocytes, ce qui exclue le facteur ovocytaire de l'analyse. Les conclusions des auteurs sont variables : diminution des taux d'implantation et de grossesse chez les receveuses âgées (souvent plus de 40 ans) ou absence d'effet. Cependant, ils notent que les séries considérées sont de petite taille, à la différence de l'évaluation réalisée aux Etats-Unis, en 2002, portant sur plus de 17 000 cas et retrouvant une

diminution de ces deux taux à partir de la quarantaine (diminution encore accentuée à partir de 50 ans). Ils ont aussi rappelé les résultats de leur centre confirmant que les taux de grossesse (44.4 versus 49.8 %) et d'implantation (16.8 versus 20.7 %) ne sont significativement diminués et le taux de fausse-couche (23.3 versus 16.8 %) significativement augmenté qu'à partir de 45 ans [8].

1.1.2. LA RESERVE OVARIENNE ESTIMEE D'APRES LA FSH DE BASE

La réserve ovarienne correspond au capital ovocytaire de la patiente ; il est directement corrélé à sa capacité à procréer. Si l'âge en est le facteur prédictif essentiel, un certain nombre de patientes jeunes peuvent présenter une Insuffisance Ovarienne Prématuration. Son évaluation fait donc partie du bilan initial du couple infertile. Plusieurs tests permettent d'évaluer celle-ci : les dosages hormonaux (Follicle stimulating hormone ou FSH, hormone anti-mullerienne ou AMH, inhibine B), le Compte des Follicules Antraux (CFA) en échographie. Cependant, le dosage de la FSH au deuxième-troisième jour du cycle reste celui le plus couramment utilisé.

Certains auteurs insistent sur le fait que ce dosage prédit le nombre d'ovocytes recueillis, c'est-à-dire la réponse ovarienne en FIV, mais pas le taux de naissance vivante. En effet, il ne renseigne pas le praticien sur la qualité ovocytaire [9].

El-Shawarby et al. confirment le lien entre les deux paramètres. Pour 1373 patientes de 25 à 39 ans entreprenant leur première tentative de FIV, avec une FSH de base inférieure à 9.5 mUI/ml, plus le taux de FSH augmente, plus les nombres d'ovocytes recueillis et de zygotes à 2 PN sont bas. En revanche, il n'y a pas différence significative en termes d'implantation, de grossesse clinique [10].

Barad et al. constatent également que, pour des taux de FSH inférieurs à 12, un dosage supérieur au 95^{ème} percentile de la valeur attendue pour l'âge prédit un nombre d'ovocytes recueillis inférieur à 4, avec une valeur prédictive positive de 19.5 % et une valeur prédictive négative de 88 % [11].

Existe-t-il malgré tout une valeur seuil au-dessus de laquelle il n'est pas utile de proposer une FIV ? Joiner et al., pour une population de 413 femmes âgées de 23 à 40 ans, retiennent une valeur de 14.1 mUI/ml au-delà de laquelle, le taux de taux d'implantation est inférieur à

5 % et le taux de naissance vivante de 0 %. Ils considèrent que chaque centre doit ainsi fixer sa propre valeur seuil afin de déterminer les limites raisonnables de prise en charge des couples [12].

Les résultats obtenus par Chekh et al. sont plus optimistes. Ils ont déterminé que, chez des femmes de plus de 38 ans, ayant une infertilité de plus de 1 an et un taux de FSH supérieur à 15 mUI/ml, le taux cumulé de grossesse clinique sur trois cycles de FIV est de 27.2 versus 11.7 % pour celles n'ayant pas bénéficié d'une FIV. Les taux d'accouchement sont respectivement de 15.1 versus 2.9 % [13].

Enfin, Check et al. ont étudié les femmes de plus de 36 ans ayant une FSH de base supérieure à 15 mUI/ml. Ils n'ont observé des naissances vivantes que pour les femmes de moins de 39 ans. Pour les patientes de plus de 43 ans, il n'est constaté d'accouchements que pour des taux de FSH inférieurs à 14 [14].

Surtout, de nombreuses études font dépendre la valeur pronostique de la FSH de l'âge.

Luna et al. ont comparé des patientes, à l'intérieur de sous-groupes déterminés par l'âge, en fonction de leur dosage de FSH de base (supérieur à 13.03 mUI/ml ou non). Ils notent que le taux d'annulation de cycle est augmenté, le nombre d'ovocytes recueillis est diminué pour les femmes ayant une FSH élevée, par rapport aux autres femmes du même sous-groupe. De plus, après 38 ans, le nombre d'embryons disponibles pour le transfert est diminué, de même que, après 40 ans, les taux d'implantation et de grossesse clinique pour les femmes ayant une FSH élevée [15].

Sabatini et al. ont constaté qu'une augmentation de la FSH de 5 mUI/ml réduit la probabilité de naissance vivante après FIV d'un OR de 0.75 (IC 0.61-0.92). Les femmes de plus de 39 ans ont une réduction supplémentaire de cette probabilité de 0.58 (IC 0.61-0.91). En revanche, il semble que le taux de grossesse ne change pas avec l'augmentation de la FSH chez les femmes de moins de 35 ans, ainsi qu'avec l'âge quand la FSH est inférieure à 5 mUI/ml. Enfin, les taux de grossesse et de naissance vivante sont respectivement de 23.6 et 16.9 % quand la FSH est supérieure à 10. Ils concluent en disant que le taux de naissance vivante reste acceptable chez des femmes jeunes avec un taux élevé de FSH et chez des femmes âgées avec un taux bas de FSH [16].

De même, Aubriot a mené une étude sur 3592 tentatives de FIV. Ils observent également que, pour une FSH supérieure à 12, le taux de grossesse reste acceptable uniquement chez les femmes de moins de 38 ans. D'autre part, le taux de FCS n'augmente pas avec la FSH. Leur interprétation des résultats est que la FSH est le reflet de la réserve ovarienne, tandis que l'âge

est prédictif de la qualité ovocytaire. Une FSH élevée n'est donc pas une contre-indication de la FIV chez des femmes jeunes (moins de 38 ans) [17].

Nombre/âge	> 35	35-36	37-38	39-40	41	42	43	> 43	Total
Ponctions	50	20	48	34	10	16	6	3	187
Transferts	36	14	36	25	6	13	4	1	135
Grossesse	11	5	12	3	0	2	0	0	33
Grossesse/ponction (%)	22,00	25,00	25,00	8,82		12,50			17,65
Gross/transferts (%)	30,56	35,71	33,33	12,00		15,38			24,44
FCS	0	0	3	1	0	1	0	0	5
FCS/grossesse (%)			25,00	33,33		50,00			15
FSH moyenne	17,1	15,2	14,9	15,1	16,1	14,4	12,8	12,9	

Tableau 1 : Résultats en FIV des patientes présentant une FSH supérieure à 12 mUI/ml (Aubriot et al.)

Enfin, Thum et al. ont montré que, chez les femmes de moins de 38 ans présentant une FSH élevée (supérieure à 10 mUI/ml), quand un nombre suffisant d'embryons de bonne qualité est obtenu, le taux de naissance vivante est identique à celui des femmes de la même classe d'âge ayant une FSH basse. En pratique, un nombre suffisant d'embryons de bonne qualité correspond à plus de six embryons avec au moins trois embryons à huit cellules et de top-qualité, critères retenus à J3 pour accéder au transfert de blastocyste. Malgré tout, ils constatent également, de façon générale, un nombre d'ovocytes recueillis et des taux de grossesse et de naissance vivante diminués chez les femmes ayant une FSH élevée (respectivement, 43.3 versus 27.9 %, $p = 0.021$ et 30.8 versus 17.6 %, $p = 0.028$). Ils évoquent le fait que l'élévation de la FSH n'est pas forcément liée à une diminution de la réserve ovarienne, mais peut également être liée à une dysimmunité ou à un polymorphisme des récepteurs de la FSH [18].

	Age < 38			Age ≥ 38		
	Low FSH	High FSH	P	Low FSH	High FSH	P
Number of patients	240	18	NA	126	14	NA
Mean age ± SD	33.1 ± 3.3	34.8 ± 4.2	NA	39.9 ± 4.1	39.5 ± 4.4	NA
Basal FSH levels IU/L ± SD	6.8 ± 2.3	12.4 ± 2.6	NA	7.7 ± 2.8	14.3 ± 2.6	NA
No. of oocytes collected ± SD	12.7 ± 6.6	10.5 ± 2.6	NS	12.6 ± 5.1	9.1 ± 3.4	NS
No. of embryos transferred ± SD	1.52 ± 0.2	1.72 ± 0.33	NS	1.81 ± 0.6	1.57 ± 0.69	NS
Implantation rate (%)	210/365 (57.5%)	14/31 (45.2)	0.126	94/228 (41.2%)	5/22 (22.7%)	0.065
Pregnancy rate (%)	70.8% (170/240)	72.2% (13/18)	0.57	60.3% (76/126)	57.1% (8/14)	0.516
Live birth rate (%)	57.1% (137/240)	61.1% (11/18)	0.47	42.1% (53/126)	21.4% (3/14)	0.101

NS: difference not statistically significant ($P > 0.05$); NA: not applicable

Tableau 2 : Résultats en FIV des patientes ayant bénéficié d'un transfert de blastocyste (Thum et al.)

Check et al. ont étudié plus spécifiquement le rôle de la qualité embryonnaire à J3 chez les patientes présentant une réserve ovarienne diminuée ($\text{FSH} > 12 \text{ mUI/ml}$ et $\text{CFA} \leq 3$). Les embryons présentant 6-8 cellules ont six fois plus de chances de s'implanter que les embryons à 4-5 cellules (taux de grossesse clinique de 40.4 versus 6.6 %). En revanche, le taux de fragmentation ne semble pas altérer les résultats en FIV [19].

1.1.3. L'INFERTILITE PRIMAIRE OU SECONDAIRE

Lintsen et al. ont effectué une étude nationale aux Pays-Bas sur les caractéristiques de 8457 femmes effectuant leur première FIV. Il ne semble pas que la notion d'infertilité primaire ou secondaire modifie les résultats de cette FIV [20].

	Number of women	Number of cycles within 1 year (mean)	P-value	Cumulative ongoing PR. (%)	P-value	Ongoing twin PR. (%)	P-value
Age			<0.001		<0.0001		0.003
20-24	106	1.7		39		27	
25-29	838	1.7		52		29	
30-34	2134	1.7		50		22	
35-39	1539	1.9		38		15	
40-44	276	1.9		24		11	
Duration of subfertility			0.15		0.09		0.9
<2 years	954	1.8		46		22	
2-3 years	1086	1.8		48		21	
3-4 years	1070	1.8		45		21	
4-6 years	1006	1.7		42		23	
≥6 years	496	1.8		41		20	
Pregnancy history			0.007		0.6		0.9
Primary	2898	1.8		44		22	
Secondary	1716	1.7		45		22	
Diagnostic category			0.07		0.001		0.9
Tubal	837	1.8		41		22	
Unexplained	891	1.8		43		20	
Male mild	709	1.8		45		26	
Male severe (ICSI)	1265	1.8		51		20	
Endometriosis	410	1.8		46		21	
Hormonal	353	1.8		46		22	
Immunological	124	1.9		36		17	
Total		1.8		45		22	

Tableau 3 : Taux cumulés de grossesse évolutive la première année, étude univariée (Lintsen et al.)

En revanche, cet auteur a mené une autre étude nationale deux ans plus tard sur les chances de grossesse dans la première année de leur traitement FIV, en considérant que le nombre moyen de FIV réalisé est de 1.8. Il constate que l'infertilité primaire diminue les chances de grossesse évolutive par rapport à une infertilité secondaire (HR 0.9, IC 0.83-0.99) [21].

	Per cycle	Per oocyte retrieval	Per embryo transfer
Intercept	-1.4426	-1.2229	-0.9500
Pregnancy rate (%) ^a	19.1	22.7	27.9
Smoking			
No	1	1	1
Yes	0.72 (0.61-0.84)	0.74 (0.63-0.87)	0.73 (0.62-0.86)
Age (years)			
< 35	1	1	1
≥ 35	0.80 (0.67-0.96)	0.83 (0.69-1.00)	0.83 (0.69-1.00)
Body mass index (kg/m ²)			
20-27	1	1	1
< 20	0.99 (0.82-1.19)	0.97 (0.80-1.17)	0.97 (0.80-1.18)
≥ 27	0.67 (0.48-0.94)	0.72 (0.51-1.02)	0.73 (0.52-1.03)
Unexplained subfertility	1	1	1
Tubal pathology	0.86 (0.70-1.01)	0.86 (0.71-1.05)	0.81 (0.66-0.99)
Male subfertility	0.70 (0.57-0.86)	0.69 (0.56-0.85)	0.93 (0.75-1.16)
Other known factor	0.92 (0.68-1.23)	0.94 (0.70-1.27)	0.92 (0.68-1.25)
Secondary subfertility	1	1	1
Primary subfertility	0.96 (0.81-1.15)	0.96 (0.81-1.15)	0.99 (0.83-1.16)
Period of IVF			
< 1990	1	1	1
≥ 1990	1.54 (1.18-2.02)	1.36 (1.03-1.79)	1.24 (0.94-1.65)
Duration of subfertility (years)			
< 8	1	1	1
≥ 8	0.79 (0.62-1.00)	0.84 (0.66-1.08)	0.90 (0.70-1.16)

Values are odds ratios (95% confidence intervals) unless otherwise indicated.

^aCalculated pregnancy rate.

The final model to calculate the pregnancy rate (PR) is shown below. All variables are indicators: $\ln(\text{PR}/(1 - \text{PR})) = -1.4426 - 0.3285 \text{ smoking} - 0.2231 \text{ age} \geq 35 - 0.010 \text{ BMI} < 20 - 0.4005 \text{ BMI} \geq 27 - 0.1508 \text{ tubal pathology} - 0.3567 \text{ male subfactor} - 0.0834 \text{ other factor} - 0.041 \text{ primary subfactor} + 0.0432 \text{ treatment} \geq 1990 - 0.236 \text{ duration subfactor} \geq 8 \text{ years}$.

Tableau 4 : Modèle de régression logique multivariée sur la probabilité de naissance vivante après le premier cycle de FIV (Lintsen et al.)

Enfin, Shiahara et al. observent que la notion de grossesse ou, mieux, d'accouchement antérieurs augmente les chances de grossesse lors d'un cycle de FIV [22].

1.1.4. LA DUREE DE L'INFERTILITE

Lintsen et al., dans leur première étude nationale, n'ont pas retrouvé d'influence de la durée d'infertilité sur les résultats de FIV [20]. Par contre, dans la deuxième, ils constatent que chaque année supplémentaire d'infertilité diminue les chances de grossesse évolutive d'un Hazard Ratio de 0.97 (IC 0.95-0.99) [21].

D'autre part, Matalliotakis et al. ont examiné les données épidémiologiques de 297 femmes entreprenant un traitement par FIV. Ils observent que les patientes enceintes ont une durée d'infertilité plus courte que celles n'obtenant pas de grossesse (35.9 versus 42.3 mois) [23].

1.1.5. LA CAUSE DE L'INFERTILITE

Dans leur première étude, Lintsen et al. ont défini quatre grandes causes d'infertilité : tubaire, masculine, inexpliquée, autre. Le taux de naissance vivante est supérieur pour les infertilités inexpliquées par rapport aux deux autres grandes causes (17.8 versus 14.6 et 13.6 %). En revanche, en ce qui concerne le taux de naissance vivante par transfert embryonnaire, les infertilités inexpliquées et masculines sont comparables et supérieures aux infertilités tubaires (21.3 et 22.7 versus 18.4 %). Pour les auteurs, la pathologie tubaire serait un frein à l'implantation embryonnaire, comme par exemple les hydrosalpinx déversant un liquide embryo-toxique dans l'utérus. D'autre part, ils constatent que le taux de FCS est inférieur quand la cause est masculine, ce qui, d'après eux, est lié à une meilleure réceptivité utérine des conjointes normalement fertiles [20].

Dans leur deuxième étude, les auteurs observent un taux maximal de grossesse pour les oligospermies sévères traitées par ICSI, minimal pour les causes tubaires et immunologiques, par rapport aux autres causes examinées (infertilité inexpliquée ou masculine modérée, endométriose, dysovulation) [21].

Par ailleurs, Farhi et al. ont constaté que les infertilités d'origine masculines s'accompagnaient plus souvent d'échecs d'implantation en FIV que les autres causes d'infertilité, dans une population d'hommes de moins de 35 ans (OR 3.2, IC 1.5-6.8) [24].

1.1.6. L'INTOXICATION TABAGIQUE

La proportion de femmes fumeuses en âge de procréer reste importante. Ainsi, d'après les données de l'INPES, en 2005, entre 35 et 38 % des femmes de 16-45 ans fument. La littérature récente est le reflet de l'amélioration des connaissances sur les effets toxiques des substances contenues dans la fumée de cigarette : par exemple, l'effet de la nicotine sur l'arrêt de la maturité ovocytaire, la diminution du taux de fécondation et l'augmentation de la diploïdie.

Lintsen, dans une étude déjà citée, confirme que le taux de grossesse et d'accouchement est diminué chez les fumeuses : le taux de naissance vivante baisse de 28 % par rapport aux non-fumeuses, une fois les facteurs de confusion tels que l'âge, le BMI, l'indication de FIV,

les antécédents de grossesse, la durée d'infertilité éliminés. Par contre, le nombre d'ovocytes recueillis par ponction, reflet de la réponse ovarienne, n'est pas diminué par cette addiction. Enfin, elle augmente significativement le taux de FCS (21.4 versus 16.4 %) [20].

En revanche, Freour et al. ont montré, sur une population de 111 femmes bénéficiant d'une FIV, que la réponse ovarienne des fumeuses est moindre (nombre inférieur d'ovocytes recueillis), ainsi que leur taux de grossesse clinique (29,6 versus 10%). En aval, leur taux d'AMH, reflet de la réserve ovarienne, est moins élevé (3.86 versus 3.06 mg/l), ce qui pourrait expliquer ces résultats [25].

Pour Gruber et al., le taux de fertilisation est inférieur chez les fumeuses (79.1 versus 89.2%) ; en revanche, ils ne retrouvent pas de différence en ce qui concerne le taux de grossesse clinique (40.8 versus 39.2%) chez les 130 patientes étudiées [26].

Soares et al. ont étudié 785 transferts embryonnaires chez des fumeuses dans le cadre d'un programme de don d'ovocytes, afin de supprimer les facteurs liés aux effets négatifs du tabac sur la qualité ovocytaire. Ils n'ont pas mis en évidence de différence pronostique entre les receveuses non-fumeuses et celles peu fumeuses (1-10 cigarettes/jour). En revanche, chez les grosses fumeuses, le taux de grossesse est inférieur au groupe réunissant non et petites fumeuses (34.1 versus 52.2%, $p = 0.02$). Ces résultats peuvent probablement être mis en relation avec une altération de l'environnement utérin par le tabac (mécanisme encore inconnu).

Dans cette même étude les auteurs constatent que les taux de fausse couche spontanée ne sont pas significativement différents entre receveuses fumeuses ou non (résultat probablement liés à la puissance de l'étude). Par ailleurs, il faut noter, malgré un nombre d'embryons transférés identique, une augmentation de la proportion de grossesses multiples dans le premier groupe (60 versus 31%, $p = 0.02$) [27].

Hassa et al. ont examiné des souris fumeuses et non-fumeuses. Les femelles fumeuses ont un taux de fertilisation et de clivage embryonnaire inférieur aux femelles non-fumeuses, effet non corrigé par la prise de vitamine E [28].

1.1.7. L'INDEX DE MASSE CORPORELLE

L'obésité touche environ un tiers de la population française.

L'altération de la qualité ovocytaire semble être l'une des hypothèse évoquée pour expliquer l'influence de l'obésité sur la fertilité. A ce sujet, Robker a effectué une revue de la littérature en 2008. Trois études constatent que le nombre d'ovocytes en métaphase II recueillis est moins important chez les obèses, de même que la qualité moyenne des embryons obtenus. Les autres tendances retrouvées sont une moindre réponse ovarienne avec une FSH administrée à des doses supérieures ou de façon plus prolongée et un nombre inférieur d'ovocytes recueillis. Les obèses ont donc, de façon logique, un risque augmenté d'arrêt de stimulation. Il insiste également sur le fait que la répartition androïde des graisses favorise la diminution du taux de grossesse, par exemple chez les patientes présentant un SOPK [29].

Study (reference)	Patients (obese)	Obese BMI	Gonadotropin dose	Cancellation rate	Peak E ₂ levels	Oocyte #	Oocyte maturity	Fertilization rate	Embryo #	Embryo quality	Implantation rate	Pregnancy rate
Lewis 1990 [40]	368 (36)	>27.6	↔		↔	↓		↔				
Crosignani 1994 [18]	111 (44)	>22 ^a		↑		↓						
Lashen 1999 [41]	333 (76)	>27.9	↔		↓	↔		↔			↔	↔
Wittmer 2000 [24]	398 (48)	≥28	↑		↔	↓ ^b	↓					↔
Wang 2000 [14]	3586 (421)	≥30										↓
Fedoresak 2000 [10]	383 (79)	≥25	↔			↓		↔				↓
Carrell 2001 [25]	247 (34)	>30			↔	↔	↓ ^c			↓		↓
Loveland 2001 [42]	139 (69)	>25	↑ ^c	↔	↔	↔					↓	↓
Salha 2001 [27]	100 (50)	≥26	↑		↓	↓		↓				↓
Nichols 2003 [43]	372	≥28	↔		↓	↔					↓	↓
Fedoresak 2004 [9]	2660 (241)	≥30	↑	↑	↔	↓		↔			↔	↓
Spandorfer 2004 [44]	920 (148)	>27	↔	↑	↓	↓						↔
Van Swieten 2005 [26]	162 (29)	>30	↔	↑ ^c		↔		↓				↔
Dechaud 2006 [45]	573 (36)	≥30	↑	↔	↔	↔		↔			↔	↔
Ku 2006 [46]	164	≥24 ^d	↑		↔	↔					↓ ^c	↓
Dokras 2006 [19]	1293 (315)	≥30	↑	↑	↓	↔	↓	↔	↓ ^c			↔
Metwally 2007 [28]	426 (72)	≥30	↑ ^c	↑ ^f	↔	↔		↔	↓ ^e	↓ ^e		↔

(↑) increased; (↓) decreased; (↔) no different, in obese compared to moderate weight women.
^a Highest BMI tertile of patient population.
^b Long-stimulation protocol only.
^c Trend, not statistically significant.
^d Asian population.
^e Patients <35 years old only.
^f Patients ≥35 years old only.

Tableau 5 : Comparaison des résultats en FIV entre les patientes obèses et les patientes de BMI normal (Robker)

Maheshwari, qui reprend certaines des études utilisées par cet auteur, note cependant la difficulté d'analyse des résultats liée aux différences de seuil de BMI utilisé pour définir l'obésité. D'ailleurs, il rappelle que, d'après la définition WHO, le BMI d'un poids normal se situe entre 18.5 et 24.9, d'une surcharge pondérale entre 25 et 29.9, de l'obésité à partir de 30. Malgré tout, il constate également une diminution du taux de grossesse (OR 0.71, IC 0.62-0.81), une augmentation des doses de gonadotrophines utilisées et du taux de fausse-couche (OR 1.33, IC 1.06-1.68) chez les femmes ayant un BMI supérieur à 25. En revanche, il ne

retrouve pas de différence significative en terme de naissance vivante, d'arrêt de stimulation, de nombre d'ovocytes recueillis, d'hyperstimulation [30].

Dans une étude rétrospective sur 846 patientes, Lenoble et al. ont constaté une diminution des naissances vivantes chez les patientes obèses ou en surpoids (10.6 versus 16.5 %), ainsi que du taux de fécondation, avec une augmentation des annulations de cycle (30.8 versus 19.6 %). Ils interprètent ces résultats en regard de l'association connue de l'obésité avec des perturbations du métabolisme stéroïdien et des sécrétions de leptine et d'insuline, qui ont un rôle important dans le processus de conception. L'implantation et la maturité ovocytaire, les taux de grossesse clinique et de FCS n'étaient pas significativement modifiés [31].

Afin d'examiner le rôle de l'obésité sur l'environnement utérin, Bellver a étudié 2656 dons d'ovocytes à des femmes divisées en groupe de poids. Celles présentant une surcharge pondérale (BMI compris entre 25 et 30) et les patientes obèses ont un taux de grossesse évolutive diminué. Par ailleurs, les taux d'implantation, de grossesse, de fausse-couche ne présentaient pas de différence significative entre les groupes. Le même auteur, en 2009, a étudié 6500 femmes bénéficiant d'une FIV-ICSI, en les divisant en 4 sous-groupes de poids. Il ne note pas de différence en termes de taux de fertilisation, de qualité embryonnaire. En revanche, les taux d'implantation, de grossesse, de naissance vivante sont inférieurs chez les obèses. Ces constatations renforcent l'hypothèse de l'influence des BMI élevés sur l'endomètre [32]. Vernaev et al. ont confirmé la diminution du taux de grossesse évolutive chez les patientes obèses bénéficiant d'un don d'ovocytes, sans pour autant retrouver une différence significative en terme d'implantation et de fausse-couche [8].

En ce qui concerne le risque de fausse-couche, Veleva a examiné 2198 transferts d'embryons frais. Il semble que ce risque augmente avec le BMI à partir du seuil de 27 retenu par l'étude [33]. Metwally, d'après une revue de la littérature, a constaté que l'obésité s'accompagne d'un risque augmenté de fausse-couche (OR 1.67, IC 1.25-2.25), abstraction faite du moyen de conception. Malgré le fait que le nombre d'études concernant les patientes ayant bénéficié d'une technique de PMA soit assez faible, il a retrouvé également une différence significative pour celles ayant reçu un don d'ovocyte ou une stimulation simple de l'ovulation. En revanche, ce n'est pas le cas pour les patientes ayant eu une FIV-ICSI [34]. Les constatations de Hugues sont identiques en terme de fausse-couche [35].

Deux études stratifient les effets du BMI en fonction de l'âge. Sneed, en examinant 2167 premiers transferts d'embryons frais, a constaté que l'influence négative de l'obésité sur la fertilité diminue avec l'âge (à partir de 36 ans, elle deviendrait minime) [36]. Metwally précise les choses en notant que l'obésité diminue la qualité embryonnaire et le ratio des embryons utilisés en deçà de 35 ans uniquement [37].

Chez les patientes présentant un SOPK, Jungheim retrouve une diminution du taux de grossesse chez celles ayant un BMI supérieur à 40 par rapport à celles ayant un BMI compris entre 25 et 40 (RR 0.44, IC 0.22-0.87). Quant au taux de naissance vivante, il n'objective pas de différence significative entre ces deux populations [38].

A contrario, chez les patientes obèses, celles présentant un SOPK ont une moins bonne qualité embryonnaire et un moindre nombre d'embryons transférés que les femmes n'ayant pas ce syndrome [39].

Enfin, pour faire la part des choses entre ces deux entités fréquemment associées, le SOPK paraît responsable d'une modification du nombre d'ovocytes recueillis, quand l'augmentation du BMI diminue le nombre d'ovocytes matures, sans que les deux soient liés. L'étude menée, de faible puissance, ne retrouve en revanche pas de différence en terme de grossesse, de fausse-couche ou de naissance vivante [40].

Deux auteurs ont étudié spécifiquement les conséquences de l'obésité morbide. Thum a étudié 8145 FIV-ICSI en divisant les patientes en sous-groupes de poids. Il ne retrouve pas de différence en termes de dose de gonadotrophine employée, de nombre d'ovocytes recueillis, de taux de fertilisation, de grossesse, de fausse-couche, de naissance vivante. Cependant, chez les patientes ayant un BMI supérieur à 35, les taux de fausse-couche et donc de naissance vivante sont significativement différents par rapport à celles ayant un BMI normal [41]. Awartani, quant à lui, compare les femmes ayant une obésité morbide par rapport à celles ayant un BMI compris entre 25 et 35. Les premières ont un nombre d'ovocytes recueillis inférieur, un taux d'arrêt de stimulation supérieur et un taux de grossesse clinique inférieur (19.9% versus 28,6%, $p=0.042$) [42].

1.1.8. L'UTERUS, ORGANE D'IMPLANTATION

1.1.8.1. *L'épaisseur endométriale*

L'endomètre est le tissu d'implantation embryonnaire. On sait que les traitements administrés au cours d'une FIV peuvent être responsables d'un assynchronisme de maturation péjoratif pour l'implantation de l'embryon. Son analyse permettrait donc d'optimiser les chances de grossesse. Dans ce domaine, l'un des paramètres les plus étudié reste son épaisseur, mesurée échographiquement au cours des monitorages de la réponse ovarienne en FIV et notamment le jour du déclenchement [43].

Ainsi, Al-Ghamdi et al. ont étudié 2464 cycles de FIV et ont constaté que le taux de grossesse augmente avec l'épaisseur de l'endomètre mesurée le jour du déclenchement, de 29.4% pour une mesure inférieure à 6 mm, à 44.4% si elle est supérieure à 17 mm. On note qu'ils n'objectivent pas de diminution du taux de grossesse pour des mesures élevées et qu'ils ont des grossesses pour des endomètres inférieurs à 6 mm. Enfin, ils fixent un seuil à 11 mm au-dessus duquel ils considèrent que les chances de grossesse sont augmentées (RR 1.25, IC 1.12-1.41) [44].

Richter et al. ont confirmé que le taux de grossesse par transfert de blastocyste augmente graduellement avec l'épaisseur endométriale entre 9 et 16 mm, de même que le taux de naissance vivante [45]. Quant à Traub et al., ils utilisent un seuil à 9.4 mm pour prédire les chances de grossesse clinique, avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 47% [46].

Bromer et al. ont constaté que l'épaisseur endométriale dépend de l'âge et du taux du pic d'œstradiol [47]. Amir et al. confirment cette donnée ; pour eux, il n'existe même une corrélation entre endomètre épais et augmentation du taux de grossesse qu'après 35 ans [48]. Kumbak et al. recommandent donc qu'en cas d'endomètre mesuré à moins de 7 mm chez ces femmes, les embryons soient congelés [49].

En ce qui concerne les endomètres fins (moins de 7 mm), Shufaro et al. ont observé que sur treize patientes ayant présenté cette caractéristique à plusieurs reprises, dix avaient bénéficié d'un curetage endo-utérin antérieur, suggérant un effet délétère sur l'endomètre. Malgré les traitements correctifs entrepris, le pronostic de ces femmes reste très réservé avec une seule naissance vivante [50].

Pour leur part, Detti et al. ne constatent pas de corrélation entre les taux d'œstradiol et l'épaisseur endométriale. En revanche, ils ont noté une relation inverse entre le taux de

fausse-couche (30%) et celle-ci, si elle est inférieure à 9.8 mm (sensibilité de 71%, spécificité de 76%) [51].

Enfin, Dechaud et al. suggèrent que l'évaluation de la réceptivité endométriale serait améliorée par la prise en compte de la combinaison épaisseur et aspect endométriaux – persistance d'un flux télé-diastolique le jour du déclenchement. Celle-ci aurait une sensibilité de 81.1% et une spécificité de 81.3% pour prédire la survenue d'une grossesse [52].

A contrario, Puerto et al. ne confirment pas la valeur pronostique à l'épaisseur endométriale mesurée le jour du transfert, dans une étude comparant des populations appariées pour la qualité et le nombre d'embryons transférés [53]. Vernaëve et al. ne constatent pas non plus de différence en terme de taux de grossesse, d'implantation, de fausse-couche chez des receveuses de dons d'ovocytes pour ce paramètre. Ils notent cependant que la population des endomètres atrophiques (inférieurs à 5 mm) est d'effectif insuffisant pour conclure [8].

Au total, il semble que l'épaisseur endométriale considérée isolément ne suffise pas à prédire les chances de grossesse. En effet, il s'agit d'une donnée échographique et non histologique, imparfaitement corrélée à l'état de réceptivité du tissu. Cependant, on peut dégager une tendance : la détermination d'une mesure basse (inférieure à 6-7 mm), en-deçà de laquelle les chances de grossesse sont faibles, de même qu'au-dessus d'une valeur de 14 mm environ. Se pose alors la question de reporter le transfert embryonnaire ; si la réponse est aisée pour les transferts d'embryons congelés, elle se discute pour les transferts d'embryons frais en fonction des résultats locaux de transferts d'embryons congelés [54].

D'autre part, certains auteurs ont proposé d'administrer un traitement combiné par pentoxifylline et tocophérol aux patientes présentant un endomètre atrophique afin d'augmenter le taux de grossesse ; des études complémentaires sont nécessaires pour conclure [8].

1.1.8.2. La vascularisation utérine

- L'index de pulsatilité

A ce sujet, Huang et al. ont rapporté 143 cycles entrepris chez des receveuses dans le cadre du don d'ovocyte. Il apparaît que les patientes ayant un Index de Pulsatilité des artères utérines supérieur ou égal à 3 lors du doppler réalisé le jour du transfert embryonnaire ont des taux d'implantation et de grossesse diminués [55].

En revanche, Hoozemans et al. ont effectué une étude prospective sur la diminution observée de l'IP des artères utérines au cours des stimulations de FIV. Ils ne retrouvent pas de différence significative entre les patientes présentant une grossesse évolutive, une fausse-couche ou pas de grossesse. Ils concluent donc que ce paramètre est un mauvais facteur prédictif de grossesse (évolutive) dans une population non-spécifique, à la différence de la qualité embryonnaire [56].

- Le notch protodiastolique

Puerto et al. ont effectué une étude comparant deux populations dont le nombre et la qualité des embryons transférés est identique. Ils ont constaté que les seuls paramètres pronostiques d'une échographie effectuée le jour du transfert embryonnaire sont l'aspect de l'endomètre et la présence ou non d'un notch proto-diastolique au doppler des artères utérines. L'aspect homogène et hyperéchogène de l'endomètre et l'absence de notch sont des facteurs prédictifs positifs de grossesse [53].

Au total, l'aspect du spectre doppler des artères utérines semble être un reflet de la qualité de l'imprégnation oestrogénique, du remodelage des artères spiralées et des chances de grossesse. Mais il s'agit d'un critère difficilement interprétable pour des femmes infertiles chez lesquelles il est plus souvent perturbé que dans la population générale [54].

1.1.8.3. Les pathologies cervico-utérines

- Les synéchies utérines

Cette pathologie, encore appelée syndrome d'Asherman, dont l'incidence est inconnue, est responsable d'infertilité. Elle correspond aux séquelles de traumatismes intra-utérins tels que les curetages, les résections de myomes,... Son traitement est hystéroscopique et il semble que, sous réserve de la disparition de toute synéchie, il permette d'augmenter les chances de grossesse intra-utérine et de naissance vivante [57]. En effet, en cas de récurrence objectivée par une hystéroscopie de contrôle, les chances de conception spontanée sont moindres que dans la population générale (11,8% versus 59,1%) [58].

- Les polypes endométriaux

Lass et al. ont effectué une étude en 1998 comparant, chez 83 patientes ayant une suspicion échographique de polype inférieur à 2 cm, deux options : FIV d'emblée (groupe 1) ou hystéroscopie avec résection d'un éventuel polype (groupe 2). Si le taux de grossesse de ces deux groupes est identique à celui observé dans ce service, en revanche, le taux de fausse-couche semble supérieur dans le groupe 1 (27.3 % versus 10.8%, $p=0.08$) [59]. Taylor et al., en 2008, ont effectué une revue de la littérature qui conclue notamment que l'effet des polypes sur la fertilité est incertain, mais, qu'en l'état actuel des connaissances, leur excérèse paraît licite [60].

- Les myomes

Somigliana et al. ont effectué une revue de la littérature illustrant leur rôle en terme de fertilité. Premièrement, le taux de naissance vivante est diminué chez les patientes présentant un fibrome. Deuxièmement, les fibromes sous-muqueux sont plus délétères que les intra-muraux sur le taux de grossesse, avec des OR de 0.3 (IC 0.1-0.7) et 0.8 (IC 0.6-0.9) respectivement. Troisièmement, leur résection paraît augmenter le taux de grossesse et diminuer celui de FCS. Cependant, du fait de l'absence d'études randomisées réalisées, il n'est

pas encore possible de trancher pour déterminer les patientes candidates à une résection [61, 62].

Plus spécifiquement, en 2007, Klatsky et al. ont examiné 369 patientes bénéficiant d'un don d'ovocyte. Ils n'ont pas constaté de différence significative en termes de taux d'implantation et de grossesse chez les 94 patientes présentant des fibromes sans retentissement intra-cavitaire ; il semble également que leur localisation intra-murale ou sous-séreuse, leur nombre et leur taille n'influe pas sur le succès des FIV [63]. En 2009, Bozdogan et al., d'après une étude similaire sur les myomes intra-muraux, ont obtenu les mêmes résultats, même si le taux de fausse-couche tendait à augmenter [64].

- Le traitement d'une néoplasie intra-épithéliale cervicale

Jakobsson et al. ont présenté les données d'un registre comportant 882 patientes ayant bénéficié d'un traitement pour une néoplasie intra-épithéliale cervicale. Dans cette population, le risque de recours à une FIV par rapport à la population générale est augmenté (RR 1.21, IC 1.04-1.42). En revanche, cela ne concerne pas les patientes ayant bénéficié d'une conisation par laser ou anse diathermique [65].

- Les malformations utérines

Peu d'auteurs se sont intéressés à cette population spécifique.

C. Rongières a effectué une revue de la littérature sur l'influence de celles-ci sur la fertilité et les résultats en PMA. Premièrement, on constate que ces anomalies sont plus fréquentes dans la population infertile que dans celle fertile (6.3 versus 3.8%). Les cloisons utérines sont les plus courantes (33.6%), avec un taux de naissance vivante de 62%, comparable à celui des utérus bicornes, mais supérieur aux utérus didelphes ou unicorne (37-40%). Toutes les malformations ont un taux de FCS de 25-38% et d'accouchement prématuré de 25-47%, qu'il s'agisse d'une grossesse spontanée ou induite. En ce qui concerne les cloisons utérines, la cure chirurgicale est indiquée en cas d'infertilité, ce qui ne semble pas être le cas des autres pathologies. Deuxièmement, la physiopathologie de ces malformations s'oriente vers une altération endométriale au niveau des cornes rudimentaires ou des cloisons et vers une

altération de la perfusion utérine. Enfin, les études sont contradictoires sur le sujet du taux d'implantation en FIV [66].

Rackow et al. ont mené une méta-analyse qui confirment l'augmentation du risque de FCS et d'accouchement prématuré, mais pas d'infertilité. De plus, chaque malformation a ses conséquences propres et il est donc difficile de les étudier groupées. Ils concluent que la chirurgie réparatrice ne doit être entreprise qu'en cas d'algies pelviennes, d'endométriose, d'anomalies obstructives, de FCS à répétition ou d'accouchement prématuré ; elle est plus controversée chez les femmes infertiles ou asymptomatiques [67].

En 2001, Attia et al. ont effectué une étude cas-témoin sur des patientes présentant une anomalie mullérienne et bénéficiant d'une FIV. Sur les 37 femmes, 22 avaient été exposées au DES, 12 possédaient une cloison utérine (réséquée avant la FIV), 2 avaient un utérus bicorne et une avait un utérus didelphe. Le taux de grossesse évolutive est significativement diminué chez les patientes atteintes (8.3% versus 24.8%, $p=0.017$). Or ce même taux est comparable entre les femmes présentant une anomalie utérine non liée au DES (20%) et les cas témoins. En revanche, aucune des patientes exposées au DES n'a été enceinte. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été retrouvée en termes de nombre d'ovocytes recueillis, de taux de fertilisation. Ces résultats suggèrent une altération importante de l'environnement utérin chez les femmes exposées au DES [68]. Ceci correspond aux conclusions de l'étude réalisée en 1997 par Pal et al., retrouvant un taux de grossesse évolutive de 8.5% par transfert chez les femmes exposées au DES contre 44% pour le groupe contrôle, sans que la réponse ovarienne et le taux de fertilisation paraissent affectés [69]. Kerjean a constaté également l'absence de différence en termes de qualité ovocytaire ou embryonnaire, de taux de fertilisation chez les patientes exposées au DES [70].

1.1.9. L'ENDOMETRIOSE

En 2009, Dechaud et al., après réalisation d'une revue de la littérature, concluent que la FIV est une option thérapeutique pour l'infertilité des endométrioses sévères, en complément de la chirurgie. Ses résultats ne semblent pas altérés par rapport aux couples présentant une autre cause d'infertilité. En revanche, du fait des risques d'insuffisance ovarienne liés à cette maladie, ils recommandent d'y recourir rapidement [71].

Dans une autre revue de la littérature, Pouly et al. concluent également que les résultats de la FIV en terme de grossesse ne sont pas altérés, malgré un nombre d'ovocytes et un taux de fertilisation diminués [72].

A contrario, Vernaëve et al. constatent des résultats en FIV moins bons pour ces patientes, liés à une altération de la réserve ovarienne et à une moindre qualité des ovocytes recueillis. Par contre, en étudiant les dons d'ovocytes réalisés chez des patientes atteintes par cette pathologie, les taux de grossesse, d'implantation, de FCS ne sont pas modifiés par rapport aux autres receveuses, suggérant un moindre effet sur l'environnement utérin que sur les ovaires [8].

Al-Fadhli et al. ont comparé les FIV réalisées chez des patientes présentant une endométriose à celles réalisées aux autres femmes. Ils ont constaté que cette pathologie s'accompagne de l'utilisation de doses supérieures de gonadotrophines, d'un taux de fertilisation inférieur, sans différence significative en terme de qualité embryonnaire et de nombre d'embryons transférés, de taux d'implantation et de grossesse clinique [73].

Plus spécifiquement, certains auteurs se sont intéressés à l'influence des endométriomes dans les FIV.

En cas de découverte d'un endométriome de 10 à 50 mm chez une normo-répondeuse, les doses de gonadotrophines utilisées augmentent, le nombre d'ovocytes recueillis (16.4 versus 13.9, $p = 0.03$) et le taux de transferts d'embryons de grade 1 diminuent, de même que le taux d'implantation (19 versus 28 %, $p = 0.02$), par rapport à une patiente présentant un kyste ovarien séreux de 10 à 35 mm. En revanche, les taux de maturation ovocytaire, de grossesse (évolutive) restent stables. Kumbak et al. concluent que ces petits endométriomes ne doivent pas être opérés, car n'influant pas sur les résultats en FIV [74].

Gupta et al. ont réalisé une méta-analyse sur ce sujet. Ils confirment que la présence d'un endométriome n'influe pas sur les taux de grossesse (clinique). Ils notent aussi une diminution de la réponse ovarienne à la stimulation [75].

Kahyaoglu et al. se sont intéressés aux effets du traitement chirurgical des endométriomes de plus de 3 cm en comparant 22 patientes ayant bénéficié de cette intervention à 22 femmes présentant une infertilité tubaire. Bien que le nombre de follicules obtenus de plus de 14 cm soit diminué, la durée de la stimulation, les doses de gonadotrophines utilisées, le nombre d'embryons de bonne qualité ou transférés, les taux de fertilisation des deux groupes sont

comparables. Cependant, il existe une tendance à la diminution du taux de grossesse (36 versus 45 %) [76].

En revanche, Somigliana et al., examinant les résultats en FIV des femmes ayant bénéficié d'une kystectomie bilatérale à ceux des femmes indemnes de cette pathologie, observent une diminution de la réponse ovarienne. Ainsi, malgré l'utilisation de doses de gonadotrophines plus élevées, le nombre de follicules, d'ovocytes recueillis, d'embryons obtenus sont plus faibles. Les taux de grossesse clinique et d'accouchement par cycle sont diminués (7 versus 19 %, $p = 0.037$ et 4 versus 17 %, $p = 0.013$). Ses hypothèses physiopathologiques expliquant l'atteinte de la réponse ovarienne sont : l'altération de la vascularisation ovarienne et les lésions du stroma ovarien péri et post-opératoires (phénomène inflammatoire de cicatrisation) [77].

Cependant, ces deux premières études ne sont pas en mesure de différencier le rôle de la chirurgie de celui de la pathologie elle-même. Par contre, Tsoumpou et al. ont effectué une méta-analyse sur ce sujet. Ils constatent qu'il n'existe pas de différence significative en terme de grossesse clinique et de réponse ovarienne à la stimulation entre les patientes opérées de leur endométriose avant la FIV et les femmes pour lesquelles l'expectative a été choisie [78].

En ce qui concerne les effets de la prise en charge chirurgicale de l'endométriose sur le pronostic des FIV, les études sont contradictoires.

Matalliotakis et al. ont comparé 68 femmes ayant bénéficié d'une chirurgie laparoscopique à 106 patientes présentant une infertilité tubaire. Les FIV du groupe étudié sont marquées par des doses plus importantes de gonadotrophines utilisées, un taux d'arrêt de stimulation plus élevé, un nombre diminué d'ovocytes recueillis. En revanche, aucune différence n'a été démontrée pour les taux de fertilisation, de clivage embryonnaire, d'implantation, de grossesse, de FCS, d'accouchement [79].

Bianchi et al. ont proposé à 179 patientes présentant une suspicion d'endométriose sévère (cf annexe 1 : classification AFSR des endométrioses) deux options : FIV d'emblée ou chirurgie d'exérèse large des lésions, suivie d'une FIV. Ils constatent également, après chirurgie, des besoins en gonadotrophines augmentés, mais une augmentation du nombre d'ovocytes recueillis et du taux de grossesse (24 versus 41 %), sans augmentation du nombre d'embryons transférés [80].

Quant à la qualité embryonnaire, elle ne semble pas affectée par la chirurgie [81].

Enfin, Bedaiwy et al. n'ont pas retrouvé de lien entre le délai chirurgie – FIV et les résultats de celle-ci [82].

1.2. LES CARACTERISTIQUES MASCULINES

1.2.1. L'AGE

Bellevet et al. ont examiné tous les traitements de PMA entrepris dans leur centre de 2000 à 2006 (2204 Inséminations Intra-Utérines, 1286 FIV, 1412 cycles de dons d'ovocytes). L'âge moyen des hommes était de, respectivement, 34.3, 34.8 et 41.1 ans. Ils ne retrouvent pas de différence en termes de taux de grossesse et de FCS en fonction de l'âge du patient. Pour les FIV, la qualité embryonnaire et le taux d'implantation ne sont également pas affectés [83].

Aboulghar et al. ont comparé deux groupes d'hommes bénéficiant d'une ICSI : les plus de 50 ans et les plus jeunes. Ils ne retrouvent pas de différence significative en terme de taux de grossesse (OR 1.06, IC 0.72-1.55). En revanche, il existe un taux de fertilisation plus élevé chez les patients jeunes (OR 1.36, IC 1.19-1.55) et la mobilité spermatique est meilleure [84].

Deux auteurs se sont intéressés plus spécifiquement aux patients bénéficiant d'un don d'ovocytes.

Frattarelli et al. ont noté, quand les hommes ont plus de 50 ans, une augmentation du taux de FCS, une diminution du taux de naissance vivante et de formation des blastocystes. En revanche, il n'existe pas de différence significative dans cette étude pour les taux d'implantation, de grossesse et les paramètres du développement embryonnaire précoce (taux de fertilisation, de clivage). Par ailleurs, comme pour Bellevet et al., la mobilité spermatique et le volume de l'éjaculat sont diminués par rapport aux patients plus jeunes [85].

Girsh a également mené une étude sur cette question. Il constate que, dans le groupe où les femmes ne sont pas enceintes, les hommes sont plus jeunes (43.2 versus 46.8 %, $p = 0.003$) et présentent moins souvent une tératospermie (11 versus 29 %). D'autre part, les paramètres spermiologiques ne semblent pas altérés avant 40 ans ; ensuite, la morphologie spermatique s'altère progressivement. Or, les tératospermies sont associées, d'après des études plus anciennes, à une moindre qualité embryonnaire [86].

1.2.2. LA TERATOSPERMIE

En 2009, Shi et al. ont examiné 552 couples bénéficiant d'une FIV classique. Le taux d'échec de fertilisation était supérieur en cas d'infertilité et/ou de tératospermie. Par contre, ce taux n'était pas modifié par le nombre d'ovocytes recueillis, la dose de gonadotrophines utilisée, la durée de la stimulation, l'âge des couples et le taux d'oligo-asthénospermie [87].

McKenzie et al. ont étudié les résultats en ICSI de 45 hommes présentant un spermocytogramme avec 0 % de formes typiques. Il s'avère que le taux de grossesse n'est pas significativement modifié par rapport aux ICSI avec des spermocytogrammes moins altérés (46 versus 38.9 %, $p = 0.06$) [88].

Enfin, de façon plus générale, Chen et al. ont étudié l'influence des paramètres spermologiques sur les résultats en FIV. La concentration, la mobilité et la morphologie spermatique ne semblent pas avoir de conséquence sur le taux de grossesse. Ils concluent donc que ce sont de mauvais facteurs prédictifs de réussite en FIV [89].

En revanche, Lee et al. ont constaté que la qualité du sperme influe sur l'implantation embryonnaire et les taux de grossesse qui en découlent, sans retentir sur la qualité embryonnaire [90].

1.3. LES CARACTERISTIQUES EMBRYONNAIRES

1.3.1. LA QUALITE EMBRYONNAIRE

D'une façon générale, Farhi et al. ont constaté que les échecs d'implantation sont plus fréquents quand le nombre d'embryons de bonne qualité disponibles est bas [24]. Verberg et al. confirment que la disponibilité d'embryons de top-qualité est corrélée au taux de grossesse évolutive [91].

Plusieurs modes d'évaluation de la qualité embryonnaire existent.

Weitzman et al. ont comparé l'influence de deux d'entre eux sur le taux d'implantation dans 426 FIV (transferts embryonnaires frais) : le Z-score, évaluant l'embryon précocement, et des paramètres plus tardifs (le nombre de blastomère et la morphologie

embryonnaire). Si l'une et l'autre des méthodes sont utiles pour la prédiction du taux d'implantation, il semble que les critères tardifs soient plus fortement associés aux chances d'implantation. Ces données ont pour but d'aider le praticien dans le choix du ou des embryons à transférer [92].

De même, Brezinova et al. ont examiné deux scores embryonnaires : la morphologie des zygotes (distribution des pro-nucléi), obtenus 16 à 20 heures après la mise en fécondation, et la notion de clivage précoce (obtention de deux cellules 23-27 heures après la mise en fécondation). Le premier paramètre ne semble pas influencer sur le pronostic de la FIV. En revanche, quand des embryons à clivage précoce sont transférés, les taux d'implantation (38 versus 27 %, $p = 0.006$) et de grossesse clinique (56 versus 38 %, $p = 0.003$) sont améliorés. Quand les deux critères positifs (zygotes Pattern 0 et embryons à clivage précoce) sont associés, les taux d'implantation et de grossesse sont optimaux dans la série étudiée [93].

Enfin, Fauque et al. ont étudié 1812 transferts d'embryons homogènes. Les embryons sont examinés au deuxième jour du point de vue du clivage et de la fragmentation blastomérique (A = pas de fragmentation, B < 20 % fragmentation, C < 50 %, D > 50 %). On constate que le taux de FCS précoce est supérieur quand l'embryon présente 2-3 ou 5-6 cellules par rapport à ceux présentant 4 cellules (29.3-31.2 versus 22.7 %) ; pour les embryons à quatre cellules, ce taux est augmenté à 75 % quand la fragmentation est supérieure à 20 %. D'autre part, le taux de naissance vivante est augmenté pour des embryons à 4 cellules de type A par rapport à des embryons à 4 cellules de type B (16.6 versus 13.1 %) ; il semble que la différence soit liée à un taux d'implantation amélioré (20.4 versus 17.3 %) et à une baisse du taux de FCS précoce (18.9 versus 24.2 %). La valeur pronostique de la cinétique de clivage est donc supérieure à celle du taux de fragmentation pour le développement ultérieur embryonnaire. L'hypothèse physiopathologique évoquée est la plus grande fréquence d'aneuploïdie pour les embryons fragmentés ou présentant un cinétique de clivage anormale. Ils notent enfin que d'autres marqueurs de qualité embryonnaire paraissant avoir une valeur pronostique n'ont pas pu être étudiés dans cette série : la morphologie des pronucléi, le halo cytoplasmique de l'ovocyte, la morphologie des blastomères, la présence de blastomères multi-nucléés, le moment du premier clivage [94].

	Fragmentation			
	A	B	C + D	Total
Cleavage				
2-3 cells	3/8 (37.5)	8/30 (26.7)	1/3 (33.3)	12/41 (29.3)
4 cells	31/164 (18.9) ^{a,c}	68/281 (24.2) ^b	3/4 (75) ^{b,c}	102/449 (22.7)
5-6 cells	4/5 (80) ^a	1/10 (10)	0/1	5/16 (31.2)
Total	38/177 (21.5) ^d	77/321 (24)	4/8 (50) ^d	119/506 (23.5)

LGSR: Number of lost gestational sacs/Total number of gestational sacs.

Corrected χ^2 test: ^a $p < 0.05$; ^{b,c} $p < 0.01$.

Tableau 6 : Taux de FCS précoce en fonction du nombre de cellule et du taux de fragmentation des embryons à J2 (Fauque et al.)

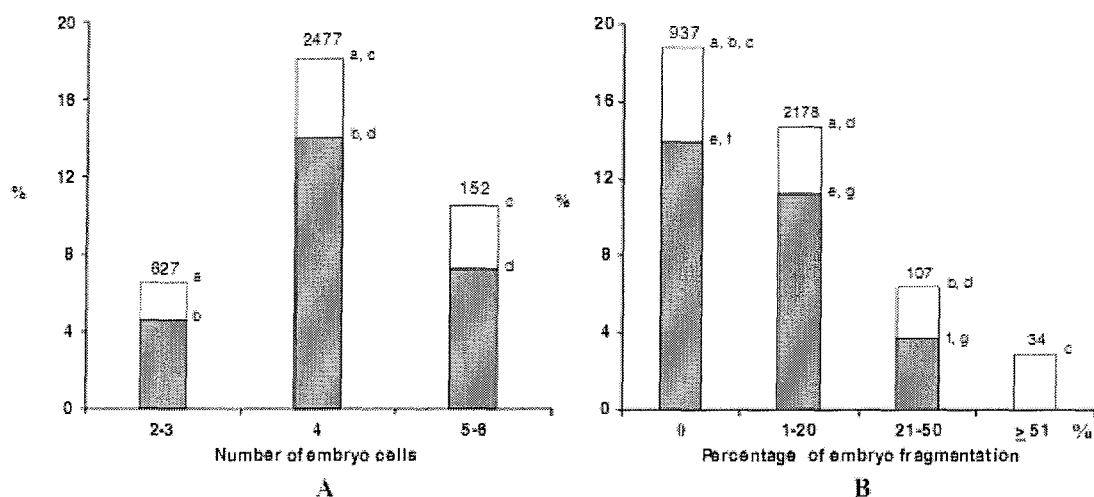


Fig. 1 Implantation (white) and births (grey) rates according to the number of cells (picture A) and the rate of fragmentation (picture B) observed in the embryos, 2 days after IVF or ICSI when they were

transferred. Number represents the number of transferred embryos (^{a, b, c, d, e, f, g}; $p < 0.05$; χ^2 test)

Figure 2 : Taux d'implantation et de grossesse en fonction du nombre de cellule et du taux de fragmentation des embryons à J2 (Fauque et al.)

D'autre part, Hourvitz et al. ont étudié la relation entre la qualité embryonnaire et les FCS précoces. Ils ont constaté que le transfert d'embryons possédant moins de cinq blastomères au troisième jour est un facteur de risque de FCS précoce (OR 1.82, IC 1.16-2.85) [95].

Plus spécifiquement, Kdous et al. ont mis en relation la qualité ovocytaire et embryonnaire et le taux de réussite en ICSI chez les patientes présentant un SOPK. Ils

observent que, chez ces femmes, le nombre moyen d'ovocytes recueillis (18.1 versus 9.4, $p < 0.001$), les taux d'ovocytes matures (67 versus 52 %, $p < 0.001$), de fécondation (75 versus 63.7 %, $p < 0.001$), d'embryons de grade I (69 versus 53 %, $p < 0.001$) sont plus élevés. En revanche, le nombre moyen d'embryons transférés étant similaires avec les normo-répondeuses, les taux d'implantation, de grossesse par transfert, de grossesse multiple, de FCS, de naissance vivante sont comparables [96].

Quant à eux, Check et al. ont examiné les effets de la qualité embryonnaire sur les résultats en FIV chez les patientes ayant une réserve ovarienne limitée. Il apparaît que les embryons possédant six à huit blastomères au troisième jour ont un taux d'implantation (40.4 versus 6.6 %), de grossesse clinique (27.8 versus 24.1 %) et de naissance vivante (14.8 versus 12.8 %) par transfert augmenté par rapport aux embryons à 4-5 cellules. En revanche, le degré de fragmentation ne semble pas influencer sur les chances de succès en FIV chez ces patientes [19].

Parallèlement, deux études ont étudié la valeur pronostique du taux de fertilisation. Rosen et al. ont déterminé, sur 3603 FIV, qu'un taux de fertilisation supérieur à 50 % en ICSI s'accompagne d'une amélioration du taux d'implantation (25.2 versus 17.8 %). De même, en FIV classique, la valeur seuil est fixée à 75 % (32.1 versus 25.7 %). Les facteurs de confusion tels que l'âge, le taux d'œstradiol, le CFA, le nombre d'ovocytes recueillis et de cycles effectués, d'embryons transférés, la qualité embryonnaire, ont été éliminés [97]. Fahri et al. constatent également que le taux de fertilisation en FIV est négativement corrélé avec les chances d'implantation [24].

1.3.2. LE NOMBRE D'EMBRYONS TRANSFERES

La littérature récente est très abondante sur sujet.

Ainsi, la Cochrane Database a effectué une méta-analyse sur les résultats en FIV en fonction du nombre d'embryons transférés. Les auteurs n'observent pas de différence significative en termes de taux cumulatif de naissance vivante qu'il s'agisse d'un transfert de deux embryons (DET) ou d'un transfert d'embryon unique suivi du transfert d'un embryon unique congelé (TEC) (OR 0.81, IC 0.59-1.11). Bien entendu, le taux de naissance vivante est supérieur pour un DET que pour un SET (OR 2.1, IC 1.65-2.66), de même pour le taux de

grossesse (OR 2.21, IC 1.75-2.79). En revanche, le taux de grossesse multiple est inférieur dans les SET (OR 0.04, IC 0.01-0.11). Il faut noter que quatre des études considérées n'ont inclus que des patientes de moins de 36 ans, ce qui ne permet pas de conclure chez des femmes de moins bon pronostic. Ils insistent également sur le fait que, s'il n'existe pas de différence significative en termes de taux de naissance vivante, le risque de grossesse triple avec un transfert triple d'embryon par rapport à un DET est augmenté, avec des risques obstétricaux et néonataux majeurs [98].

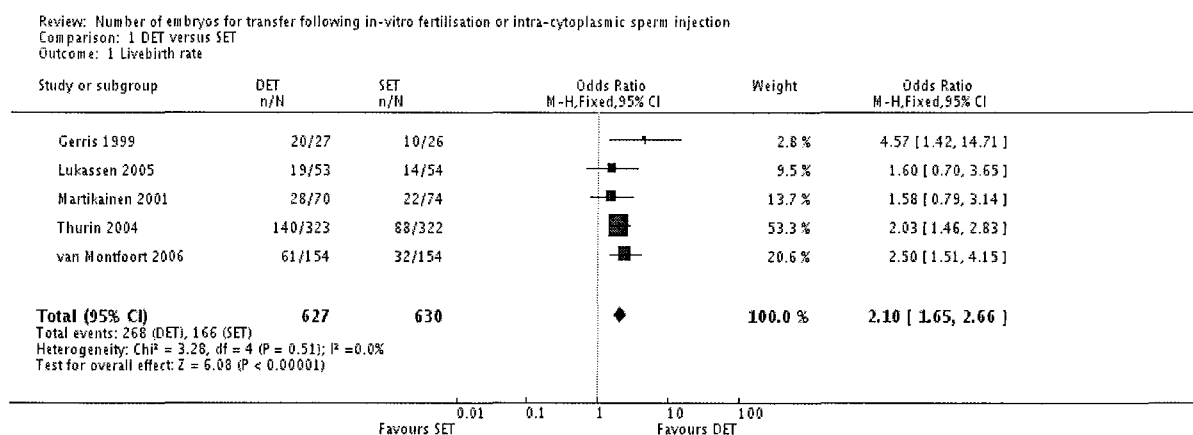


Figure 3 : Comparaison DET versus SET pour le taux de naissance vivante (Cochrane Collaboration)

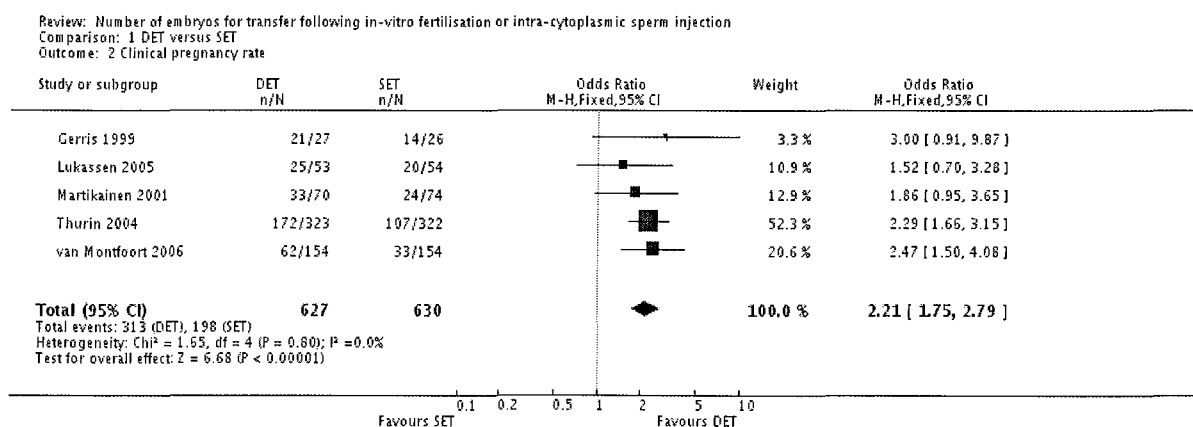


Figure 4 : Comparaison DET versus SET pour le taux de grossesse clinique (Cochrane Collaboration)

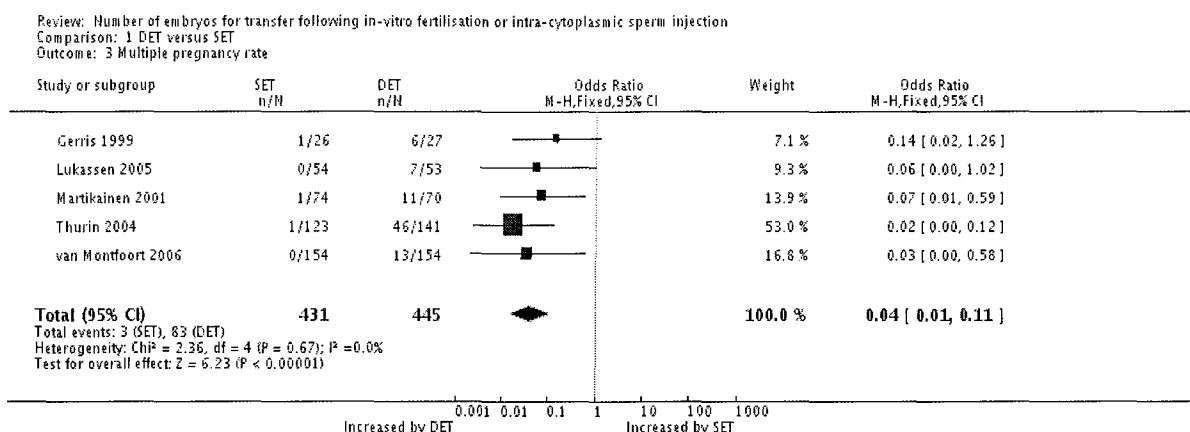


Figure 5 : Comparaison DET versus SET pour le taux de grossesse multiple (Cochrane Collaboration)

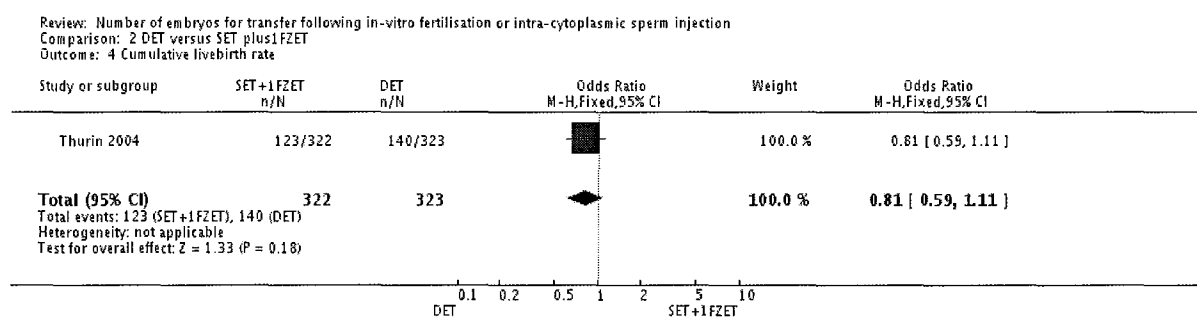


Figure 6 : Comparaison DET versus SET pour le taux de naissance vivante (Cochrane Collaboration)

Lundin et al. confirment le fait que les taux cumulés de naissance vivante entre les SET, associés aux transferts d'embryons congelés issus d'une même tentative, et les DET sont comparables, au moins pour les deux premières tentatives [99].

Enfin, Zhang et al. ont effectué une étude rétrospective sur 4395 patients. Chez les femmes de moins de 35 ans, le taux de grossesse multiple est de 21.08 % si un embryon de bonne qualité a été transféré, 31.41 % pour deux et 42.37 % pour trois (différences significatives). Le taux de grossesse de ces patientes était respectivement de 29.64, 51.63 et 52.84 % (deux dernières valeurs comparables). Chez les femmes plus âgées, les taux de grossesse multiple étaient respectivement de 19.51, 20.65 et 40.66 % (deux premières valeurs comparables). Quant au taux de grossesse de celles-ci, ils étaient respectivement de 19.07, 33.70 et 39.14 % (deux dernières valeurs comparables). Ils confirment donc que, sans altérer le taux de grossesse, le transfert de deux embryons de bonne qualité permet de diminuer le risque de grossesse multiple par rapport au transfert de trois embryons [3].

De façon générale, certaines équipes ont une politique de promotion du SET très agressive sans avoir noté de diminution notable de leurs résultats. Ainsi, Sunde note que dans son équipe, la réalisation de plus de 90 % de SET (imposé s'il y a au moins deux embryons de bonne qualité) n'a pas diminué le taux cumulé de grossesse tout en permettant de réduire la proportion des grossesses multiples sous le seuil des 10 % (grossesses gémellaires uniquement) [100].

Au niveau national, en Suède, l'augmentation progressive des SET pour atteindre 67.4 % des transferts en 2004 s'est accompagnée d'un maintien du taux d'accouchement et d'une diminution du taux de grossesse multiple sous le seuil des 5 %. Il faut noter que les recommandations suédoises orientent vers le eSET les patientes de moins de 36 ans, possédant deux embryons de bonne qualité, lors de leurs deux premières tentatives de FIV, depuis 2003. Plus tard, les indications de eSET ont été élargies aux patientes de moins de 38 ans possédant un embryon de bonne qualité. Ils s'interrogent actuellement pour repousser la limite à 40 ans, d'après une étude obtenant des résultats similaires en DET et en SET pour ces femmes de 38-39 ans [101].

L'équipe de Montfoort s'est même posé la question d'omettre la prise en compte de la qualité embryonnaire pour sélectionner les candidates au eSET lors de leur premier transfert embryonnaire quand elles ont moins de 35 ans. Il semble que les taux cumulés de naissance vivante et de grossesse multiple soient comparables entre les patientes bénéficiant de cette politique et celles pour lesquelles les critères habituels de sélection sont respectés (avec un maximum de trois transferts d'embryons frais suivis ou non des TEC issus de la même tentative, les critères de sélection habituels ayant été respectés pour tous les autres transferts de façon systématique. Cette politique est donc sans intérêt particulier [102].

Au sein des SET, certains auteurs ont déterminé des facteurs pronostiques de réussite.

Verberg et al. ont établi que, chez des femmes de moins de 38 ans ayant bénéficié d'un protocole de stimulation court-antagoniste, l'IMC, la dose totale de gonadotrophines utilisée sont négativement corrélés aux chances de grossesse évolutive. En revanche, la présence d'un embryon de top-qualité est positivement corrélée à ce paramètre. Ainsi, ils ont créé un modèle intégrant ces données avec la détermination d'une valeur seuil possédant une sensibilité de 37 % et une spécificité de 90 % pour la prédiction d'une grossesse évolutive [91].

Ottosen et al. ont également tenté de mettre au point un modèle pour identifier les patientes de bon pronostic, candidates au eSET. Celui-ci intégrait la qualité embryonnaire, l'âge et la FSH de base de la patiente. Cependant, ils ont constaté que ce modèle n'est pas

plus performant que la simple utilisation des critères âge et qualité embryonnaire associés [103].

Sundström et al. ont étudié 453 SET successifs, en excluant les tentatives de rang supérieur à quatre. Ils constatent également que l'âge est un facteur pronostic important avec un taux d'accouchement cumulé de 71 % pour les femmes de moins de 36 ans et de 47 % pour les plus âgées. Le taux d'accouchement diminue aussi avec le rang de la tentative : 35 et 34 % pour les deux premières, versus 21 % pour la troisième [104].

Plus marginalement, Olivius a examiné les facteurs pronostiques de grossesse pour les transferts d'embryons congelés faisant suite au SET frais. Le taux de survie embryonnaire après décongélation, le nombre de transferts frais précédemment réalisés, la FIV classique sont positivement corrélés au taux de naissance vivante. A l'inverse, le nombre d'embryons décongelés pour en transférer un est négativement corrélé au taux de grossesse uniquement. Le ou les antécédents d'échecs de transfert d'embryon congelé de la même tentative n'influent pas sur le taux de naissance vivante. Le but de cette étude est d'aider pour la décision du nombre d'embryons congelés à transférer [105].

Ainsi, plusieurs auteurs ont cherché à valider certains critères de sélection des patientes candidates au eSET : celles pour lesquelles le taux de naissance cumulé serait maintenu, tout en diminuant le taux de grossesse multiple.

En France, Fauque et al. ont proposé un SET électif à 151 femmes de moins de 36 ans, dans leurs deux premières tentatives, possédant au moins deux embryons top-qualité. 53 femmes ont accepté le SET. Ils ne retrouvent pas de différence significative en termes de taux d'accouchement cumulé. En revanche, les patientes ayant bénéficié d'un DET ont 37.5 % de risque d'avoir une grossesse gémellaire avec des risques néonataux paraissant majorés (âge gestationnel et poids à la naissance, mode d'accouchement, prise en charge en soins intensifs néonataux) [106].

Leniaud et al. ont proposé un SET électif à des femmes de moins de 37 ans, possédant au moins deux embryons de bonne qualité et effectuant la première ou la deuxième tentative de FIV. 59.4 % des patientes ont accepté le eSET, 40.6 % ont eu un DET ; les deux groupes étaient comparables par ailleurs. Le taux de grossesse était diminué en cas de eSET par rapport au DET (43.9 versus 47.5 %, $p = 0.07$). Par contre, ce même taux cumulé (TEC inclus) est comparable dans les deux groupes (63.6 versus 61.6 %). Le taux de grossesse gémellaire cumulé est ramené de 15.6 à 2.9 % dans le groupe eSET ($p = 0.02$), sachant que certains TEC du groupe eSET ont comporté deux embryons. A propos de ces TEC, ils notent

que le choix d'un transfert mono-embryonnaire a été fait si la survie blastomérique était de 100 % ou qu'il ne restait pas d'embryon à décongeler ; dans le premier cas, le taux de grossesse était excellent par rapport à celui des embryons partiellement lysés (37.5 versus 7.1 %) [107].

Le transfert d'embryon unique (SET), sous réserve de critères rigoureux de sélection et d'une bonne qualité embryonnaire, ne diminuerait pas les chances de grossesse du couple [108].

En ce qui concerne les complications obstétricales et néonatales des grossesses issues d'un SET, Poikkeus a mené deux publications successives. La première, consistant en une étude portant de 1997 à 2003, constate que ces complications sont équivalentes entre les grossesses uniques issues des DET et des SET. D'autre part, pour les SET, le risque d'hypertension gravidique, de placenta praevia, de menace d'accouchement prématuré et d'hospitalisation maternelle est augmenté par rapport aux grossesses de singleton de la population générale. De même, après ajustement pour l'âge, la parité et le statut socio-économique, les SET conservent un taux augmenté de césarienne (OR 1.54, IC 1.18-2), d'accouchement prématuré (OR 2.85, IC 1.96-4.16) et de petit poids de naissance (OR 2.01, IC 1.19-3.99). Il suggère que le mécanisme de l'infertilité serait à l'origine de ces constatations [109]. La deuxième, revue de la littérature, confirme que le risque d'accouchement prématuré et de petit poids de naissance est équivalent entre les SET et les DET, mais supérieur aux taux observés quand la conception est spontanée [110].

Plusieurs auteurs ont donc publié des recommandations sur le nombre d'embryons à transférer afin de réduire le nombre de grossesses multiples et les complications obstétricales et néonatales qui en découlent.

Les Canadiens conseillent de ne pas transférer plus de deux embryons chez les femmes de moins de 35 ans ; le SET est recommandé pour le première FIV, s'il y a au moins deux embryons de bonne qualité. Chez les femmes de 35 à 39, trois embryons maximum peuvent être transférés ; le SET et le DET sont recommandés chez les femmes de bon pronostic avec plusieurs embryons de bonne qualité, lors des deux premières FIV. Chez les femmes de plus de 40 ans, quatre embryons maximum peuvent être transférés ; s'il y a des embryons de bonne qualité à congeler, il est recommandé d'en transférer moins. Enfin, ils insistent sur la prise en compte des contre-indications médicales et obstétricales à une grossesse multiple en favorisant le SET [111].

En 2008, dans le Lancet, la British Fertility Society précise que le SET électif est aussi efficace que le DET dans une population de bon pronostic (femmes de moins de 37 ans avec plusieurs embryons de bonne qualité) [112].

De même, dans les pays nordiques (Finlande, Norvège, Suède, Danemark), l'attitude des médecins effectuant des FIV est comparable : ils recommandent un SET chez les femmes de moins de 36 ans, avec au moins deux embryons de bonne qualité, lors de la première FIV [113].

Quant aux couples, il semble que la proposition de SET soit acceptable s'il s'agit de la première FIV, que la femme est jeune et que le clinicien défend cette décision. En revanche, le risque de grossesse multiple ne paraît pas intervenir dans ce choix. A contrario, les traitements répétés, l'âge avancé et le sentiment d'urgence à obtenir une grossesse sont autant de facteurs qui diminuent l'acceptabilité de cette option. On note cependant que ces critères recoupent en grande partie ceux des cliniciens pour le choix du SET [114].

1.4. LES CARACTERISTIQUES DU TRANSFERT EMBRYONNAIRE

Le transfert embryonnaire est un moment crucial de la réalisation de la FIV, l'étape ultime sur laquelle le clinicien peut avoir une influence. De nombreux auteurs insistent sur la nécessité d'en optimiser les différentes étapes [115].

1.4.1. LE TYPE DE CATHETER UTILISE

Il existe deux grandes sortes de cathéters : rigides et souples. A l'intérieur de ces deux grandes catégories, plusieurs marques proposent leurs modèles sans que l'un ou l'autre n'ait pour l'instant montré sa supériorité.

Abou-Setta et al. ont effectué une méta-analyse sur l'utilisation des cathéters souples ou rigides pour le transfert embryonnaire. Ils constatent une amélioration du taux de grossesse clinique avec la première sorte (OR 1.49, IC 1.26-1.77), de même que pour le taux de naissance vivante (OR 1.25, IC 1.02-1.53). En revanche, ils notent une utilisation plus fréquente d'une pince de pozzi, d'un hystéromètre, d'une dilatation cervicale avec le cathéter

souple. Ils observent également avec ce matériel la présence plus fréquente de mucus cervical au retrait du cathéter, sans augmentation significative de la présence de sang ou de rétention embryonnaire dans le cathéter. Cependant, ces indicateurs de transfert difficile plus fréquemment retrouvés avec les cathéters souples ne suffisent pas à inverser le rapport entre les deux types de cathéters quant au taux de grossesse. Ils interprètent ces résultats comme la conséquence d'une moindre survenue de traumatismes endométriaux et de contractions utérines avec les cathéters souples [116].

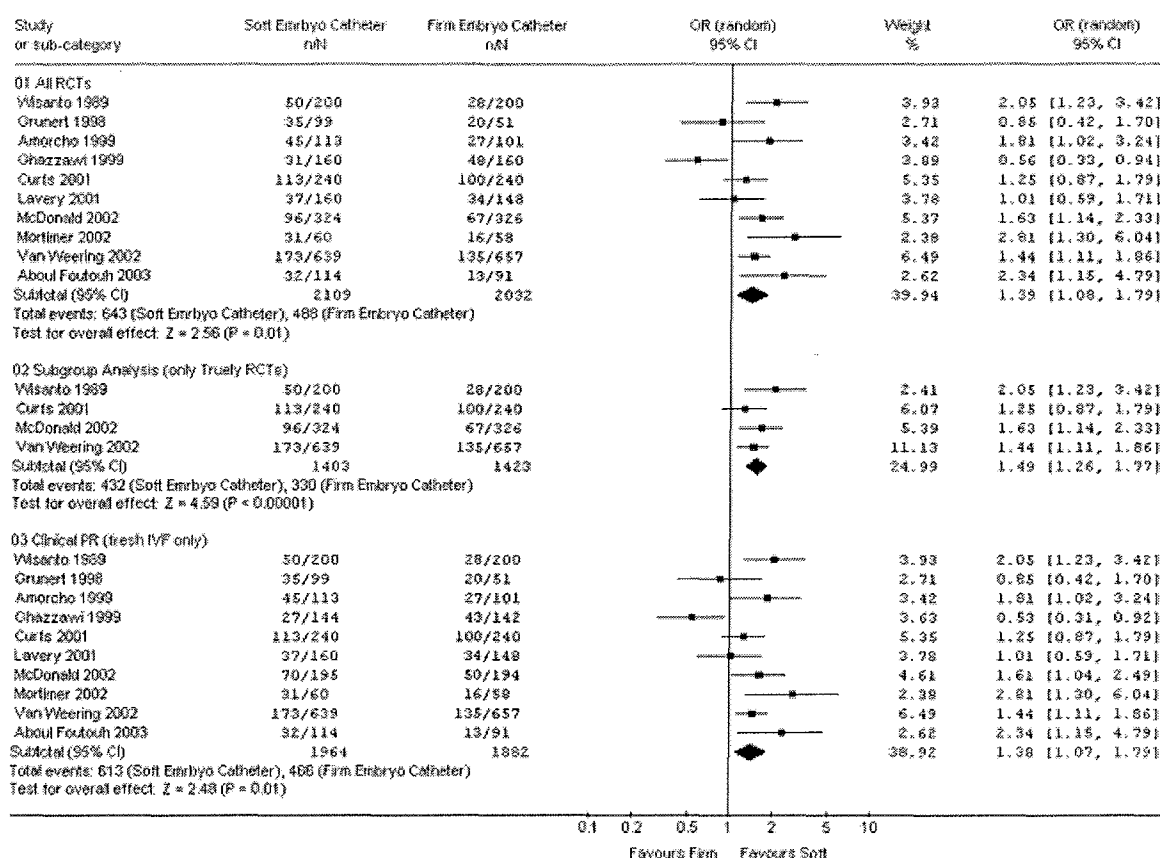


Figure 7 : Méta-analyse sur le taux de grossesse clinique (Abou-Setta et al.)

Ces résultats sont confirmés par une autre méta-analyse réalisée par Buckett en 2006 [117].

1.4.2. L'ECHO-GUIDAGE DU TRANSFERT

Abou-Setta et al. ont effectué une méta-analyse regroupant 20 études et 5968 transferts embryonnaires. Ils observent que la réalisation de ceux-ci assistés par un échoguidage améliore les taux de naissance vivante (OR 1.78, IC 1.19-2.67), de grossesse évolutive (OR 1.51, IC 1.31-1.74), d'implantation embryonnaire (OR 1.35, IC 1.22-1.50) et diminue le taux de transfert jugé difficile (OR 0.68, IC 0.58-0.81). Ils ne notent pas de différence en terme de grossesse extra-utérine, de grossesse multiple ou ectopique [118].

Parallèlement, Flisser a dirigé une revue de la littérature sur l'intérêt de l'échoguidage. Les études examinées sont contradictoires mais les différentes méta-analyses s'orientent en effet vers une amélioration des taux de grossesse. Il semble que cette pratique soit utile dans un nombre de cas limités ; comme il n'a pas été démontré d'effet délétère et que ces situations particulières ne sont pas toujours prévisibles, il suggère l'utilisation systématique de cet échoguidage [119].

En revanche, Kosmas et al. ont mené une étude randomisée sur 300 transferts réalisés par un même opérateur expérimenté. Ils ne constatent pas de différence significative en terme de grossesse clinique et d'implantation si le transfert est écho-guidé, les deux groupes étant comparables. Ils concluent donc que cette pratique n'est pas nécessaire quand l'opérateur est expérimenté. Par contre, ils pensent qu'elle pourrait être bénéfique pour des opérateurs en cours d'apprentissage [120].

L'un des intérêts de l'échoguidage, en dehors d'aider l'opérateur pour le cathétérisme des cols difficiles, est de préciser le lieu de dépôt des embryons. Les études sont, encore une fois dans ce domaine, contradictoires.

Ainsi, Abou-Setta a effectué une méta-analyse, qui n'a pu prendre en compte que trois études, pour préciser ce point. Il note que les taux de grossesse évolutive et de naissance vivante ont tendance à s'améliorer si le dépôt se fait dans la moitié proximale de la cavité utérine. De même, ces deux taux, ainsi que le taux de grossesse clinique, sont significativement augmentés si le dépôt est réalisé à 20 mm du fond utérin [121]. Parallèlement, Pacchiarotti et al. confirment que le taux de grossesse clinique est amélioré si le dépôt est réalisé à une distance comprise entre 10 et 15 mm du fond utérin, par rapport à une distance inférieure à 10 mm (27.7 versus 14 %) [122].

Par contre, Abdelmassih et al., avec une étude rétrospective, ont conclu que les taux d'implantation et de grossesse sont améliorés si le dépôt est réalisé juste avant l'orifice interne

du col, dans le canal cervical, par rapport à un dépôt au-delà de cet orifice (14.8 versus 11.8 %, 57.3 versus 43.1 %) [123]. A contrario, Lambers et al. objectivent un taux de grossesse plus important si les bulles d'air, reflet de la localisation des embryons, se trouvent dans la moitié distale de l'utérus, par rapport à une localisation dans la moitié proximale (43 versus 24.4 %) [124].

Enfin, Harris et al. se sont intéressés au rôle de la personne réalisant l'écho-guidage : les résultats en terme de grossesse clinique et de naissance vivante sont équivalents que celle-ci soit expérimentée ou non.

1.4.3. LE RESPONSABLE DU TRANSFERT

Papageorgiou et al. ont examiné l'expérience de l'opérateur en tant que facteur prédictif de la réussite du transfert. Ils observent que les taux de grossesse sont comparables chez des personnes débutantes ou expérimentées. Cependant, même si cela n'apparaît pas significatif dans cette étude, il semble que, individuellement, un nombre de 25 à 30 transferts embryonnaires soit parfois nécessaire pour obtenir un taux de grossesse satisfaisant. Il faut noter que les étudiants formés effectuaient, avant de réaliser les transferts eux-mêmes, des inséminations intra-utérines et des « cathéters d'essais » pour se familiariser avec la technique [125].

De même, Sifer et al. confirment qu'il n'existe pas de courbe d'apprentissage pour l'obtention d'un taux optimisé de grossesse clinique [126].

Récemment, Yao et al. ont comparé les résultats de trois opérateurs expérimentés utilisant deux types de cathéter souple. Ils constatent que, si le taux de grossesse ne varie pas en fonction du type de cathéter, la différence de résultats obtenue entre les deux cathéters varie d'un opérateur à l'autre. Ils concluent qu'il existe un intérêt à l'uniformisation des techniques de transfert [127].

1.4.4. LE DEROULEMENT DU TRANSFERT

Plusieurs données du transfert embryonnaire sont examinées dans la littérature : la présence de sang ou de mucus cervical à l'intérieur ou à l'extérieur du cathéter après le

transfert, l'éventuelle contamination bactérienne de celui-ci, la difficulté de réalisation du transfert.

Ainsi, Moragianni et al. n'ont pas constaté de différence significative en terme de taux d'implantation ou de grossesse clinique en fonction de la présence ou non de sang ou de mucus, sur un total de 470 transferts [128]. Spandorfer, en examinant 2263 transferts embryonnaires, a obtenu le même résultat. Il observe également qu'un transfert jugé difficile par le biologiste (nécessitant des manipulations utérines, plusieurs tentatives ou avec des signes de traumatisme) conduit à un taux diminué de grossesse évolutive par rapport à un transfert facile (31.1 versus 42.3 %) [129].

En revanche, Sallam et al. retrouvent une diminution significative des chances de grossesse clinique quand on observe du sang sur le bout du cathéter lors de son retrait (OR 0.66, IC 0.44-0.98) [130].

D'autre part, Fanchin a démontré que l'augmentation de la fréquence des contractions utérines au moment du transfert, inversement proportionnelle au taux de progestérone, diminue le taux de grossesse clinique et évolutive. L'hypothèse physiopathologique retenue est que ces contractions utérines pourraient expulser les embryons [131].

En ce qui concerne les transferts difficiles, Aubriot insiste sur l'intérêt d'un « cathéter d'essai » réalisé dans les mois précédents et de l'échoguidage. D'autre part, il propose plusieurs solutions : le transfert vessie pleine, la dilatation préalable du col en cas de véritable sténose cervicale, l'utilisation de cathéters coudés. En effet, sa revue de littérature objective une diminution du taux de grossesse en cas de contractions utérines, de douleur, notamment si une pince de pozzi est utilisée ou que le fond utérin est touché [132].

Cependant, il est intéressant de noter qu'en 2003, Murray et al. ont constaté l'absence de corrélation entre la perception clinique de la difficulté du transfert et les dommages macroscopiques sur l'endomètre. En effet, si le passage d'un cathéter (réalisé en dehors de tout transfert embryonnaire bien sûr) a été jugé facile, 54 % des hystérosopies diagnostiques entreprises immédiatement après objectivent des lésions endométriales. Quant aux « transferts » jugés modérément difficiles, il n'existe pas de relation proportionnelle entre le degré de difficulté du transfert et l'importance des lésions endométriales [133].

1.4.5. LES AUTRES ASPECTS TECHNIQUES DU TRANSFERT EMBRYONNAIRE

- L'âge des embryons

Récemment, la Cochrane Database a effectué une revue de la littérature sur les résultats des transferts embryonnaires réalisés au troisième ou au deuxième jour après la ponction ovocytaire. Ils n'ont finalement retenu que dix études et ont constaté une amélioration significative du taux de grossesse clinique si le transfert est effectué le troisième jour, mais pas de modification du taux de naissance vivante [134].

- Le nettoyage du col avant le transfert

Vischers et al., compte tenu du fait que certains considèrent que la présence de mucus au bout du cathéter peut altérer les résultats du transfert, ont étudié l'intérêt d'un nettoyage du col avant le transfert. Ils n'ont pas observé de différence significative sur le taux de naissance vivante par rapport aux transferts ne bénéficiant pas de cette étape [135].

- La présence d'air dans le cathéter

En 2004, Moreno et al. ont comparé deux groupes de 50 transferts : le premier utilisait des cathéters remplis uniquement avec le médium et les embryons, le deuxième avec 100 µl d'air puis 25 µl de médium contenant les embryons puis 10 µl d'air au bout du cathéter. Ils n'ont pas constaté de différence significative en termes d'implantation et de grossesse entre les deux groupes, comparables par ailleurs [136].

- Le rôle de l'horizontalisation passive de l'utérus

Abou-Setta a mené une méta-analyse sur l'intérêt du transfert réalisé vessie pleine. Il constate que le respect de cette consigne améliore les chances de grossesse clinique (OR 1.51, IC 1.16-2.08) et évolutive (OR 1.44, IC 1.04-2.04) et diminue le risque de transfert difficile et de recours à une assistance instrumentale [137].

- L'utilisation d'une pince de pozzi

Afin d'horizontaliser l'utérus, il est parfois nécessaire d'utiliser cet instrument. Sallam et al. ont montré qu'il n'était pas responsable d'une baisse significative du taux de grossesse clinique [130].

- Le délai de retrait du cathéter après le dépôt des embryons

En 2001, Martinez et al. n'ont pas observé de différence significative entre un retrait lent et immédiat du cathéter et le maintien de la position de dépôt pendant 30 secondes en ce qui concerne le taux de grossesse [138].

- Le port de gants poudrés

En 2009, Hannoun et al. se sont intéressés à la question de l'innocuité de la poudre des gants portés lors des transferts embryonnaires. En effet, les études précédentes semblaient indiquer une toxicité de la poudre sur d'autres types cellulaires, mais aussi que les gants eux-mêmes pouvaient être embryo-toxiques. Elles insistaient sur la nécessité de tester les gants utilisés dans chaque unité de FIV. Dans cette étude, les auteurs n'ont pas démontré de différence significative sur le taux de grossesse clinique que les gants, de la même marque, soient poudrés ou non [139].

- Le repos immédiat après le transfert

Le repos au lit semble avoir été promu afin de diminuer les contraintes mécaniques immédiatement après le transfert, sans que de véritable étude randomisée n'ait été menée.

Sharif et al. ont comparé leurs 1019 transferts embryonnaires au décours desquelles les patientes ne restaient pas allongées à la base nationale de donnée des transferts embryonnaires au Royaume-Uni à la même période. Ils observent un taux de grossesse clinique supérieur chez leurs patientes. Cependant, il paraît difficile de conclure du fait de la différence des

pratiques d'un centre à l'autre dont un autre aspect pourrait être responsable de ce résultat [140].

- L'usage d'un cathéter d'essai

Dés 1990, Mansour et al. recommandent l'utilisation d'un cathéter d'essai avant le début de la FIV. En effet, cela diminue le risque de transfert difficile, augmente les taux d'implantation et de grossesse en permettant d'adapter le choix du cathéter lors du transfert embryonnaire [141]. De même, dans la revue de la littérature effectuée par Sifer et al. en 2009, insiste sur l'intérêt de cette pratique en rajoutant qu'elle permet de mesurer l'hystérométrie et de repérer le trajet cervical [126].

1.4.6. LES TRAITEMENTS ADMINISTRES PENDANT LA PHASE LUTEALE

1.4.6.1. Le soutien de la phase lutéale

Le soutien de la phase lutéale est un élément essentiel de la réussite des FIV. En effet, le climat hormonal des patientes altère les fonctions réceptives de l'utérus.

Hubayter et al. ont effectué une revue de la littérature en 2008 sur l'ensemble des traitements envisagés. Les études ont montré que l'administration de progestérone seule, de progestérone et d'œstradiol, de progestérone et d'HCG, d'HCG seul n'avaient pas montré de taux de réussite différents. De même, il n'existe pas dans la littérature d'étude bien menée sur le moment d'initiation et la durée de ce traitement. D'autre part, la voie d'administration de la progestérone, qu'elle soit intramusculaire ou vaginale, semble indifférente (la voie vaginale paraît mieux acceptée par les patientes). Enfin, la dose de progestérone optimale n'a pas encore été déterminée scientifiquement [142].

En ce qui concerne la durée du traitement par progestérone, l'étude menée par Proctor et al. montrent qu'elle n'influe pas sur le taux de naissance vivante. En revanche, sa prolongation pourrait retarder une éventuelle fausse-couche [143].

De même, l'étude randomisée menée par Aboulghar et al. illustre le fait que la poursuite de la progestérone au-delà de l'échographie objectivant des battements cardiaques embryonnaires ne semble modifier ni le taux de fausse-couche, ni celui de métrorragies du premier trimestre (différences non-significatives) [144].

Enfin, Goudge et al. n'ont pas montré de différence significative selon que la progestérone soit administrée 11 jours ou 6 semaines sur le taux de grossesse clinique et évolutive [145].

Mui Lam et al. ont étudié 197 femmes bénéficiant d'un soutien de la phase lutéale par HCG, plus ou moins associé à de la progestérone micronisée (200 mg intravaginal, trois fois par jour). Il semble que cette association, si elle n'a pas montré d'intérêt dans la population générale, pourrait améliorer le taux d'implantation chez les patientes présentant un utérus fibromateux ou ponctionné lors du recueil des ovocytes [146].

1.4.6.2. L'aspirine

Dans les trois dernières années, on retrouve plusieurs revues de la littérature et méta-analyses sur l'efficacité de doses faibles d'aspirine administrées aux patientes bénéficiant d'une FIV. Elle se baserait sur le fait qu'une moindre vascularisation utérine chez les femmes infertiles, responsable d'une faible réceptivité endométriale, pourrait être corrigée par l'administration de cet anti-aggrégant plaquettaire/vasodilatateur/anti-inflammatoire.

En 2007, Gelbaya et al. ont compilé les résultats de six études randomisées comparant l'aspirine à un placebo ou à l'absence de traitement. Les taux de grossesse clinique, de fausse-couche spontanée, de naissance vivante ne semblent pas modifiés par ce traitement [Figures 2,3,4] . Leur conclusion est donc que son administration ne doit pas être systématisée chez les femmes bénéficiant d'une FIV [147].

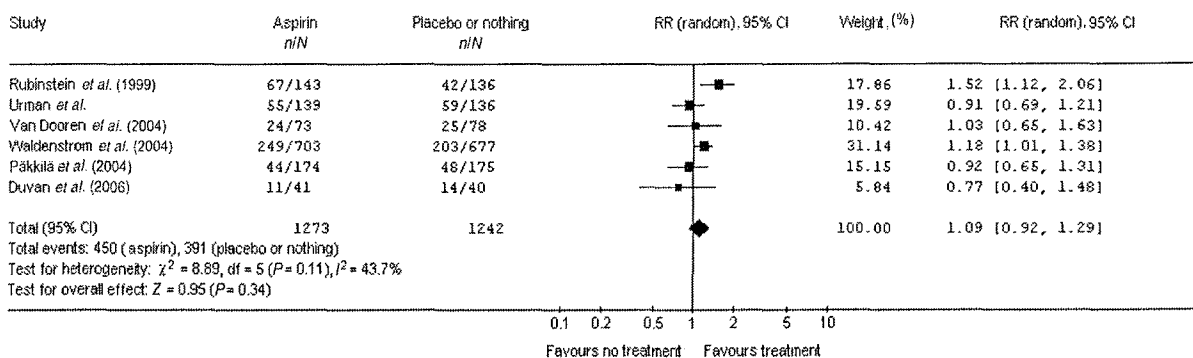


Figure 8 : Comparaison des effets de l'aspirine versus absence de traitement ou placebo sur le taux de grossesse clinique par transfert (Gelbaya et al.).

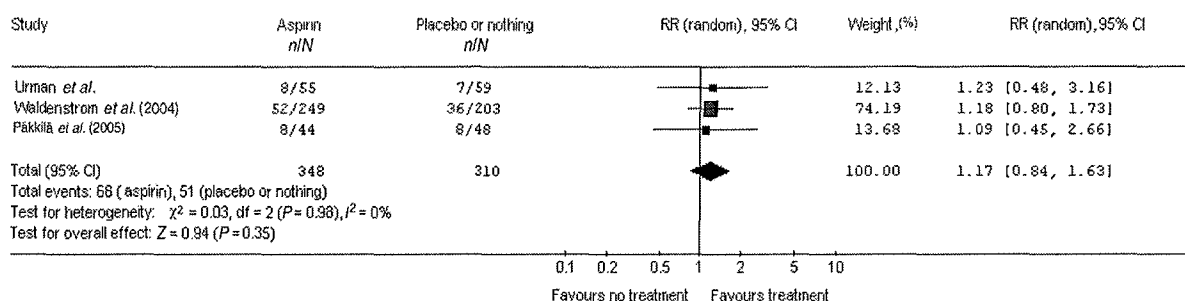


Figure 9 : Comparaison des effets de l'aspirine versus absence de traitement ou placebo sur le taux de fausse-couche par grossesse clinique (Gelbaya et al.).

En 2008, Ruopp et al. ont effectué une nouvelle analyse des résultats de Gelbaya et al., incluant 4 études exclues par ces derniers auteurs (une étude regroupait uniquement des mauvaises répondeuses, l'autre uniquement des receveuses de dons d'ovocytes, deux autres avaient été présentées dans des conférences sans qu'aucune précision n'ait pu être obtenue) et modifiant les modèles statistiques utilisés. Ils ont observé une amélioration du taux de grossesse clinique par transfert embryonnaire chez les patientes ayant bénéficié d'aspirine (RR 1.15, Intervalle de Confiance 1.03-1.27). Les différences en termes d'implantation et de fausse-couche n'étaient pas significatives [148].

Parallèlement, Khairy et al. ont mené une méta-analyse n'objectivant pas de différence significative en terme de grossesse clinique, d'implantation, de fausse-couche. En revanche, ils ont observé une amélioration de la perfusion utérine, avec une diminution moyenne de l'Index de Pulsatilité de 0.78 (IC 0.69-0.87) [149].

Ces résultats discordants sont en rapport avec des populations hétérogènes et de petite taille incitant à la réalisation d'études de plus grande ampleur [150].

Enfin, en 2009, Dirckx et al. ont effectué une nouvelle étude randomisée sur 201 couples, sans retrouver de différence significative en terme de taux de grossesse clinique [151].

Concernant le mode de fonctionnement de l'aspirine, Haapsamo et al. ont examiné l'IP des artères utérines et ombilicale à 6, 10, 13, 18 semaines d'aménorrhée. A 18 SA, l'IP des artères utérines est inférieure dans le groupe sous aspirine, associé à la présence moins fréquente de notch (résultat à la limite de la significativité). La vascularisation ombilicale n'est pas significativement modifiée [152]. Ce résultat n'est pas corroboré dans l'étude réalisée par Lambers et al. [153]. Haapsamo et al. ont également mesuré la vascularisation des artères utérines le jour du transfert embryonnaire dans une autre étude. L'IP moyenne n'est pas influencée par l'aspirine. En revanche, l'incidence des IP > 3 est diminuée par celle-ci [154].

Il semble également que l'amélioration de la vascularisation ovarienne puisse optimiser les stimulations en FIV. Ainsi, Moini et al. ont objectivé une augmentation du nombre de follicules de plus de 15 mm et d'hyperstimulation chez les femmes sous aspirine, sans augmentation du nombre d'ovocytes recueillis, ni du taux de grossesse [155]. Dans une étude réalisée chez 1250 mauvaises répondeuses, l'aspirine augmente également le nombre de follicules de plus de 14 mm, mais diminue le taux de fertilisation. Cependant, les taux d'implantation, de grossesse, de fausse-couche, de naissance vivante ne sont pas modifiés [156].

Enfin, Revelli et al. ont mené une étude prospective randomisée sur l'association prednisolone-aspirine versus pas de traitement. Chez les patientes traitées, le nombre d'ovocytes recueillis est supérieur, mais l'incidence des hyperstimulation est diminuée ; en revanche, les taux d'implantation et de grossesse, les mesures de la vascularisation utérine sont comparables dans les deux groupes [157].

1.4.6.3. Les corticoïdes

En 2007, The Cochrane Collaboration a publié une revue de la littérature sur l'efficacité des glucocorticoïdes administrés en péri-implantatoire en FIV. Le présupposé de leur utilisation est qu'ils agissent comme des immunomodulateurs, réduisant le nombre de cellules

NK utérines, normalisant le profil des cytokines exprimées au niveau endométrial et réduisant l'inflammation à ce même niveau. Les auteurs ont compilé les résultats de treize études randomisées, soit 1759 couples, comparant glucocorticoïde versus placebo ou absence de traitement. Ils n'ont pas pu conclure à une différence significative ni en terme de naissance vivante (OR 1.21, IC 0.67-2.19), ni de grossesse évolutive (OR 1.15, IC 0.76-1.76), ni de grossesse (1.16, IC 0.94-1.44). En revanche, pour les couples bénéficiant uniquement d'une FIV « classique », ils ont retrouvé une amélioration du taux de grossesse pour les patientes traitées (OR 1.5, IC 1.05-2.13). L'analyse des résultats en fonction de la dose administrée (plus ou moins 10 mg de prednisolone) ne modifie pas ces constatations. Aucune différence n'a également été mise en évidence en ce qui concerne les taux d'implantation et de fausse-couche. Cependant, les auteurs notent que les populations présentant des fausses-couches à répétition, des auto-anticorps, une infertilité inexplicquée, n'ont pas pu être ciblées [158].

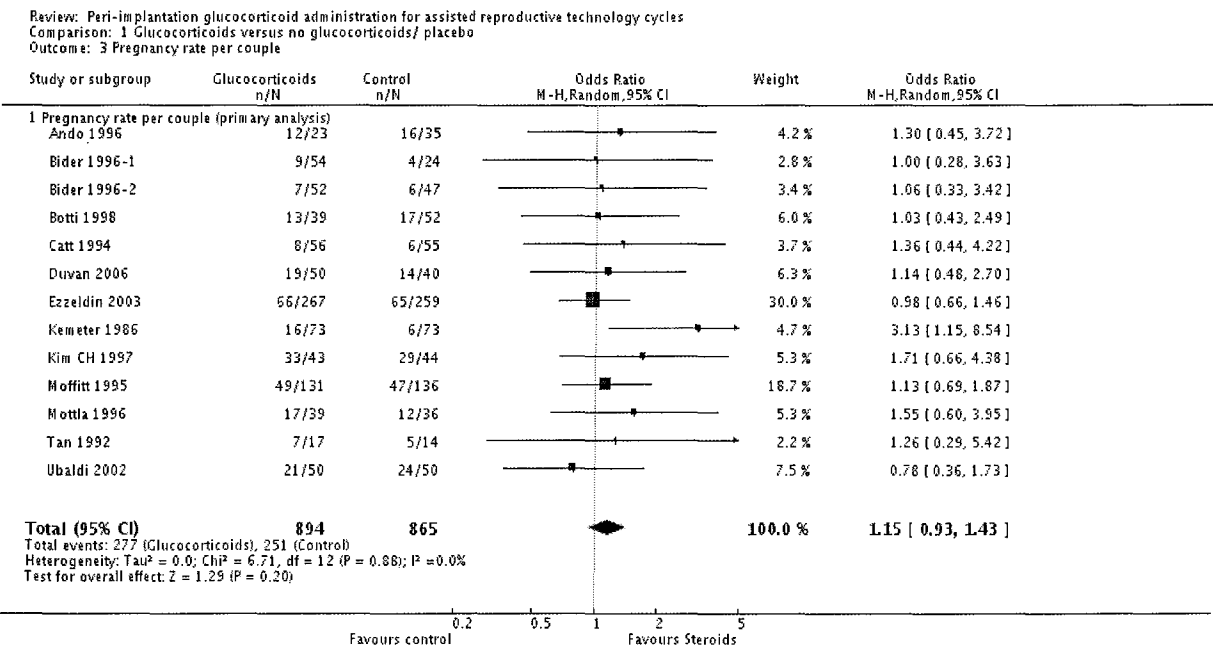


Figure 10 : Taux de grossesse observé par couple selon l’administration d’un glucocorticoïde ou non (Boomsma et al.)

Review: Peri-implantation glucocorticoid administration for assisted reproductive technology cycles
 Comparison: 1 Glucocorticoids versus no glucocorticoids/ placebo
 Outcome: 4 Pregnancy rate per couple: type of ART

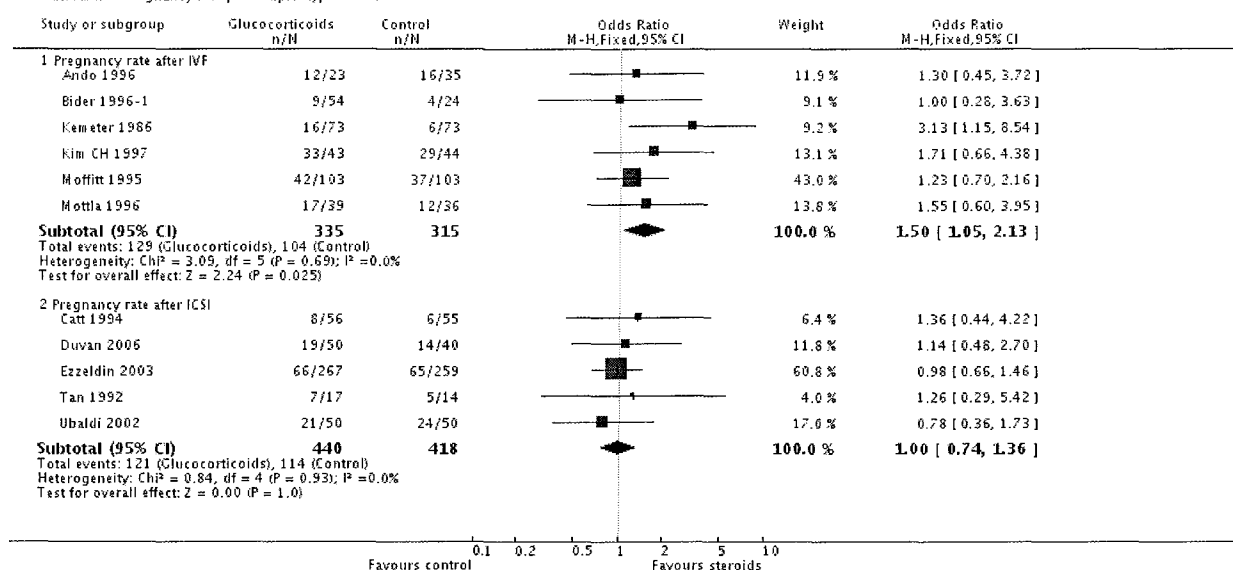


Figure 11 : Taux de grossesse observé par couple selon l'administration d'un glucocorticoïde ou non selon le type de FIV réalisé (« classique » ou ICSI) (Boomsma et al.)

Review: Peri-implantation glucocorticoid administration for assisted reproductive technology cycles
 Comparison: 1 Glucocorticoids versus no glucocorticoids/ placebo
 Outcome: 10 Miscarriage rate per pregnancy

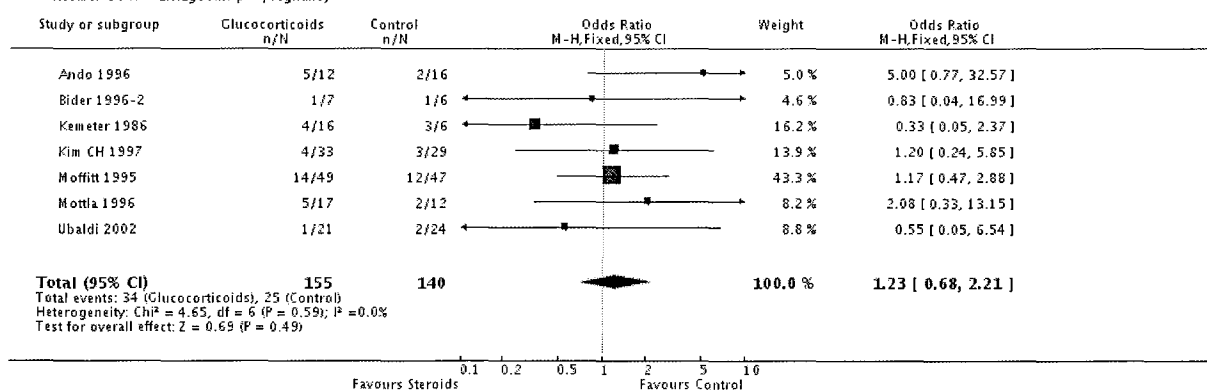


Figure 12 : Taux de fausse-couche observé par grossesse selon l'administration d'un corticoïde ou non (Boomsma et al.)

2. ETUDE OBSERVATIONNELLE

2.1. L’OBJECTIF DE L’ETUDE

L’objectif de cette étude est de déterminer les facteurs pronostiques de réussite des transferts embryonnaires en FIV. Nous avons choisi de définir la réussite comme la survenue d’une naissance vivante. Les facteurs étudiés sont de plusieurs sortes : cliniques (caractéristiques féminines ou masculines, déroulement du transfert) ou biologiques (caractéristiques embryonnaires).

2.2. MATERIEL ET METHODE

Nous avons donc mené une étude rétrospective de cohorte sur des couples suivis dans le service de Médecine de la Reproduction de la Maternité Adolphe Pinard et bénéficiant d’une première FIV en 2007.

Les données ont été recueillies grâce à l’examen des dossiers cliniques des patientes et à l’utilisation de la base donnée de FIVNAT.

2.2.1. LES CRITERES D’INCLUSION

Nous avons inclus dans notre étude tous les couples bénéficiant d’une première ponction FIV de janvier à décembre 2007 à la Maternité Régionale Adolphe Pinard. En effet, inclure les ponctions suivantes aurait introduit un biais lié à l’adaptation du protocole de stimulation à la réponse ovarienne au(x) protocole(s) précédent(s).

Nous n’avons considéré que le transfert d’embryons frais issus de cette ponction. De même, nous avons choisi d’exclure les transferts d’embryons congelés pour lesquels les éléments du pronostic sont différents.

2.2.2. LES CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

La population étudiée est donc constituée de 111 couples présentant les caractéristiques suivantes.

variables	données disponibles	moyenne	écart type	minimum	maximum
Caractéristiques maternelles					
âge (années)	111	32.2	4.6	20.3	43.2
BMI	107	23.4	4.9	16.5	45
FSH de base (mUI/ML)	105	6.9	2.1	1.8	15.9
durée infécondité (années)	111	4.6	2.3	1.5	12
Caractéristiques paternelles					
âge paternel (années)	111	35.6	6	23.4	54.7
spermocytogramme (% formes typiques)	86	21.1	15.1	1	80
Caractéristiques de la FIV					
épaisseur de l'endomètre (mm)	52	9.7	1.6	6	13
nombre d'embryons obtenus à J2	111	6	3.8	1	17
nombre d'embryons transférés	111	1.8	0.4	1	2
nombre de beaux embryons obtenus	111	2.4	2.2	0	9
nombre de beaux embryons transférés	111	1.2	0.8	0	2

Tableau 7 : Caractéristiques de la population, variables quantitatives

variables	données disponibles	oui	non
Caractéristiques maternelles			
intoxication tabagique	111	20 (18 %)	91 (82 %)
ATCD grossesse évolutive	111	27 (24.3 %)	84 (75.7 %)
ATCD FCS	111	14 (12.6 %)	97
ATCD GEU	111	3 (2.7 %)	108
endométriose	111	16 (14.4 %)	95 (85.6 %)
ICSI	111	34 (30.6 %)	77 (69.4 %)
Déroulement du transfert			
cathéter double	98	37 (37.8 %)	61 (62.2 %)
pince de pozzi	99	16 (16.2 %)	83 (83.8 %)
Complications			
Hyperstimulation ovarienne	111	6 (5.4 %)	105 (94.6 %)
Résultats			
grossesse	111	30 (27 %)	81 (73 %)
grossesse biochimique	111	2	
grossesse clinique	111	28 (25.2 %)	83 (74.8 %)
GEU	111	0	
FCS	111	8 (7.2 %)	
grossesse gémellaire	111	6 (5.4 %)	
Accouchement	111	20 (18 %)	91 (82 %)

Tableau 8 : Caractéristiques de la population, variables qualitatives

Par ailleurs, en ce qui concerne les causes d'infertilité, sur 111 couples, 66 présentent une cause masculine isolée (59.5 %), 18 une cause tubulaire isolée (16.2 %), 11 une cause mixte (10 %). Onze couples ont une infertilité idiopathique. Les autres causes sont liées à l'endométriose (3 couples), sont ovulatoires (1 couple) ou multiples (c'est à dire plusieurs causes associées, 1 couple).

D'autre part, une patiente présente une malformation utérine liée au DES. Trois ont un utérus cicatriciel (antécédent de césarienne), une a bénéficié d'une conisation. Une patiente présente un utérus fibromateux, une a été opérée d'un polype et une autre de synéchies.

L'origine du sperme est variable : il s'agit d'une FIV avec sperme de donneur dans 5 cas (4.5 %), contre 106 cas utilisant les spermatozoïdes du conjoint (95.5 %). Les spermatozoïdes, le plus souvent obtenus à partir de l'éjaculat, peuvent également provenir d'une biopsie testiculaire (11 cas sur 110, soit 10 %). Enfin, les spermatozoïdes sont congelés dans 19 cas (17.1 %), contre 92 cas où le sperme est frais (82.9 %)

Pour les caractéristiques du transfert, sur 110 transferts renseignés, 107 ont été parfaits (97.3 %), 2 moyens (1.8 %) et 1 jugé difficile (0.9 %) ; 59 ont été réalisés par un praticien senior (53.6 %) et 51 par un junior (46.4 %).

Sur 108 patientes pour lesquelles les données sont disponibles, 93 ont eu un traitement pendant la phase lutéale par progestatif seul (86.1 %) et 15 ont eu un traitement combinant progestérone et hCG (13.9 %).

Sur 111 patientes, 25 ont bénéficié d'un traitement par Aspirine (22.5 %), une par un anti-coagulant (Héparine de Bas Poids Moléculaire) (0.9 %), une par Cordipatch® (0.9 %) et deux par Dectancyl® (1.8 %).

Dans notre étude, il n'a pas été retrouvé d'autre complication de la FIV que l'hyperstimulation ovarienne.

Sur les six grossesses gémellaires, toutes ont donné lieu à la naissance de deux enfants vivants.

2.2.3. LE DEROULEMENT DE LA FIV DANS NOTRE CENTRE

2.2.3.1. L'étape pré-thérapeutique

Les patientes bénéficient d'un bilan pré-FIV comprenant les examens complémentaires rendus obligatoires par l'Agence de Biomédecine (sérologies, bilan infectieux, caryotype si une ICSI est envisagée) et ceux nécessaires au bilan étiologique et préthérapeutique :

- bilan hormonal au troisième jour du cycle
- échographie pelvienne avec doppler des artères utérines
- hystérosalpingographie
- spermogramme, test de migration-survie

- éventuellement une coelioscopie et/ou une hystéroscopie et les autres examens rendus nécessaires par le bilan précité

Le couple signe ensuite un document établissant son consentement à la technique de PMA envisagée, après information sur le déroulement, les risques, les chances de succès de la FIV.

Il rencontre également l'équipe de Biologie de la Reproduction afin d'envisager l'aspect biologique de la FIV (aspects techniques et cadre législatif).

Enfin, le clinicien valide l'indication de FIV, le protocole de stimulation ovarienne et la technique envisagés (FIV « classique » ou ICSI), le mode d'anesthésie choisi pour la ponction folliculaire (locale ou générale) et le nombre d'embryons à transférer (sous réserve des constatations biologiques le jour du transfert). En cas de doute, le dossier est discuté en staff décisionnel.

2.2.3.2. La stimulation ovarienne avec induction de l'ovulation

La stimulation ovarienne des patientes s'effectue selon trois types de protocole :

- Protocole long-agoniste (le plus courant) : il implique la freination initiale de l'axe hypothalamo-hypophysaire par l'utilisation isolée d'un agoniste de la GnRH pendant une dizaine de jours, puis l'introduction d'une gonadotrophine (FSH le plus souvent $\pm$ LH, ou hMG (Gonadotrophine humaine post-Ménopausique)) afin de débiter la stimulation ovarienne
- Protocole court-agoniste (surtout pour les mauvaise répondeuses) : début quasi-simultané de la freination par un agoniste de la GnRH et de la stimulation par la gonadotrophine afin de profiter de l'effet flare-up des agonistes.
- Protocole court-antagoniste (pour les normo à hyper-répondeuses, comme les patientes SOPK, présentant un risque d'hyperstimulation ovarienne) : début quasi-simultané de la freination par un antagoniste de la GnRH et de la stimulation par la gonadotrophine.

La réponse ovarienne (nombre de follicules en échographie, taux d'œstradiol), ainsi que l'épaisseur de l'endomètre sont ensuite évalués régulièrement afin de décider d'éventuelles modifications des doses de traitement et du déclenchement de l'ovulation.

Celui-ci est provoqué par l'injection de 5000 UI d'hCG.

2.2.3.3. La ponction folliculaire

Moins de trente-six heures après le déclenchement de l'ovulation, les patientes sont hospitalisées afin de bénéficier d'une ponction folliculaire au bloc opératoire. Les seringues contenant le liquide folliculaire sont ensuite remises au biologiste.

2.2.3.4. La fécondation in vitro

Après mise en fécondation avec une FIV « classique » ou réalisation de la micro-injection du spermatozoïde dans l'ovocyte, les embryons obtenus sont examinés sur plusieurs jours en fonction de leur morphologie (annexe 2) et de leur cinétique de clivage. En fonction des embryons obtenus, il est ensuite décidé de procéder au transfert embryonnaire.

2.2.3.5. Le transfert embryonnaire

Celui-ci se déroule le matin du troisième jour (J3), sauf quand celui-ci tombe un dimanche (le transfert est alors réalisé au deuxième jour, ce qui n'a pas d'impact sur le pronostic d'après la littérature). La patiente bénéficie d'une prémédication par 0.25 mg d'Alprazolam, trente minutes avant le geste. Il lui est également demandé de se présenter pour le transfert vessie pleine.

La patiente et son conjoint sont installés dans une salle équipée d'une table d'examen gynécologique, au calme, avec un environnement lumineux et sonore apaisant. Cette salle est directement reliée au laboratoire de Biologie de la Reproduction par une ouverture spécifique. Le déroulement du transfert est expliqué au couple.

Le transfert embryonnaire est réalisé systématiquement avec un écho-guidage. Cet écho-guidage est réalisé par la sage-femme du service de PMA ou un interne de gynécologie-obstétrique.

Le médecin responsable du service de PMA ce jour-là reprend avec le couple et les biologistes les caractéristiques des embryons obtenus afin de valider définitivement le nombre d'embryons à transférer. Classiquement, en 2007, un SET était recommandé pour les femmes de moins de 28 ans effectuant leur première tentative, sous réserve d'avoir obtenu au moins deux embryons de bonne qualité (c'est-à-dire permettant la congélation d'au moins un

embryon) et pour les femmes ayant une contre-indication aux grossesses multiples. Les autres patientes bénéficiaient d'un DET, sous réserve de la disponibilité d'au moins deux beaux embryons. Dans notre étude, aucune patiente n'a bénéficié du transfert de trois embryons.

Les embryons de bonne qualité sont des embryons à 8 blastomères, de classe II ou III avec moins de 10 % de fragmentation. Les embryons dits « top » sont des embryons à 8 blastomères de classe I.

La patiente étant installée en position gynécologique, après lavage des mains, le praticien met en place un champ stérile troué sur le périnée de la patiente. Il effectue un lavage soigneux de la vulve à l'aide de trois boules de gaze stériles imbibées d'eau stérile. Ensuite, après mise en place douce du speculum, il effectue également un nettoyage vaginal et du col avec deux autres tampons imbibés.

En fonction des données du cathétérisme d'essai réalisé le plus souvent lors de la dernière consultation pré-FIV et des constatations échographiques immédiates, le praticien choisit le cathéter qu'il souhaite utiliser : Cathéter Classique de Frydman® de 4.5 mm, souple ou le Cathéter Souple de Frydman avec guide® de 4.5 mm. Le deuxième offre l'avantage, en cas de cathétérisation cervicale difficile, d'être plus rigide et de pouvoir être préalablement courbé afin de suivre le trajet de l'endocol.

Pour charger le(s) embryons dans le cathéter, le biologiste commence par remplir une seringue de 1 ml avec le milieu de culture embryonnaire (Global®), en retirant les bulles. Puis il adapte le cathéter choisi et refoule le milieu jusqu'à avoir le piston ajusté au niveau des 0.3 ml sur la seringue. Ensuite, il fait une bulle d'air de 1 cm dans le cathéter, puis il aspire 25 µl de milieu de culture contenant le(s) embryon(s). Enfin, il fait une nouvelle bulle d'air de 1 cm. La seringue et le cathéter ainsi préparés sont ensuite passés au clinicien.

Si la patiente ne présente pas de douleur, le praticien introduit le cathéter de transfert délicatement et lentement dans le canal cervical. L'écho-guidage lui permet d'orienter le geste en s'aidant notamment de la mobilisation utérine par le spéculum. Il détermine également le lieu de dépôt des embryons, à deux centimètres environ du fond utérin dans la cavité utérine. Lorsque ce point est atteint, le praticien attend quelques secondes et s'assure que la patiente ne présente pas de douleur. Si c'est le cas, il pousse lentement (en dix secondes environ) le piston de la seringue pour injecter l'équivalent d'une quantité de 0.1 ml. Puis il attend trente secondes avant de retirer délicatement le cathéter qui est ensuite passé au biologiste. Celui-ci vérifie que les embryons ne sont pas restés dans le cathéter.

Ensuite, la patiente reste allongée vingt minutes.

Le schéma suivant illustre le déroulement du transfert embryonnaire.

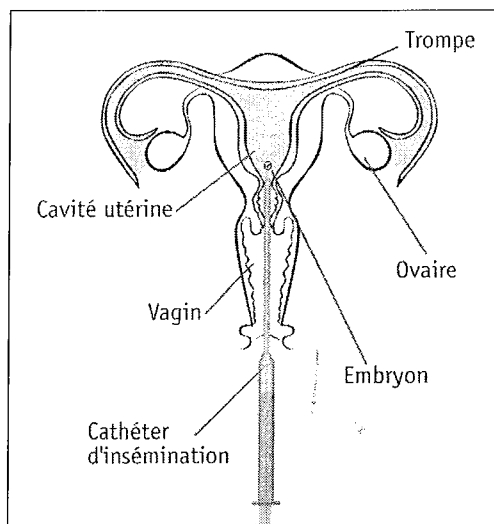


Figure 13 : Déroulement du transfert embryonnaire

Le transfert est caractérisé par le clinicien grâce à cinq items : facile, moyen, difficile, impossible, annulé.

2.2.3.6. Les traitements administrés pendant la phase lutéale

Dans notre centre, l'ensemble des patientes bénéficient d'un traitement par progestérone 200 mg, 1 ovule vaginal le matin et 2 le soir, à débiter le soir du déclenchement et jusqu'à l'échographie du premier trimestre (ou arrêt le jour du dosage négatif des BhCG en cas d'échec).

L'hCG était prescrit comme suit : injection de 1500 UI le jour du transfert et deux jours plus tard, pour les patientes mauvaises répondeuses et/ou âgées.

L'Aspirine est prescrite aux patientes ayant un doppler des artères utérines pathologique ou des antécédents thromboemboliques, les anticoagulants aux patientes ayant des antécédents thromboemboliques. Les Cordipatch® aux patientes sont prescrits aux patientes

ayant un doppler pathologique. Enfin, le Dectancyl® est prescrit aux patientes ayant une hyper-androgénie dans le cadre du SOPK.

2.2.3.7. Le suivi des résultats

Les patientes contactent l'équipe pour le résultat du premier dosage des BhCG, onze jours après le transfert embryonnaire. Puis elles ont cinq dosages à une semaine d'intervalle afin de s'assurer de la bonne cinétique de cette hormone. Enfin, elles ont une échographie vers 7 SA pour localiser la grossesse et s'assurer de son évolutivité.

Par la suite, le suivi de la grossesse est assuré par l'équipe obstétricale de leur choix. Elles sont recontactées afin de connaître l'issue de la grossesse.

2.2.4. L'ANALYSE STATISTIQUE

Les données ont été analysées par le logiciel SAS version 9.1.

Les variables quantitatives ont d'abord été décrites en fonction de leur moyenne et de leur distribution (écart-type) dans la population d'intérêt. Les variables qualitatives ont été décrites en fonction de leur pourcentage de représentation dans la population.

Ensuite, l'influence des variables quantitatives a été étudiée grâce au test de Student. Pour les variables qualitatives, ce sont le Khi-2 ou le test exact de Fisher qui ont été utilisés. Le seuil de significativité retenu est $p < 0.05$ pour l'ensemble de l'étude.

2.3. LES RESULTATS

Chaque variable a été étudiée en fonction de leur capacité ou non à prédire une naissance vivante (accouchement ou non, c'est-à-dire échec). Dans notre étude, étant donné qu'il n'y pas de mort né, le taux de naissance vivante est identique au taux d'accouchement.

2.3.1. LES CARACTERISTIQUES FEMININES

2.3.1.1. L'âge

Dans notre population, la différence entre l'âge des patientes ayant accouché et les autres est non significative.

Age (années)	moyenne	écart-type	minimum	maximum
accouchement	32.6	4.8	25.3	42.7
échec	31.18	4.6	20.3	43.2
total	32.2	4.6	20.3	43.2

Tableau 9 : Répartition de l'âge des patientes en fonction de la réussite ou non de la tentative (p = 0.71)

2.3.1.2. La réserve ovarienne estimée d'après le taux de FSH de base

De même, la répartition de la FSH de base, mesurée lors du bilan hormonal à J2-3, ne présente pas de différence significative entre les deux populations.

FSH (mUI/ml)	moyenne	écart-type	minimum	maximum
accouchement	7	2.8	3	15.9
échec	6.9	2	1.8	12.3
total	6.9	2.1	1.8	15.9

Tableau 10 : Répartition du taux de FSH de base des patientes en fonction de l'issue de la tentative (p = 0.87)

Nous avons également classé les patientes en deux catégories en fonction de ce dosage de base : celles présentant une FSH supérieure à 10 et celles présentant une FSH inférieure à 10., ce qui n'a pas permis d'être plus discriminant. Cependant, l'effectif des femmes ayant une FSH > 10 est faible.

nombre de patients	FSH > 10	FSH < 10
accouchement	2 (25 %)	18 (17.5 %)
échec	6 (75 %)	85 (82.5 %)
total	8	103

Tableau 11 : Répartition des patientes en fonction de leur taux de FSH de base et de l'issue de la tentative (p = 0.63)

2.3.1.3. L'infertilité primaire ou secondaire

En ce qui concerne l'influence du type d'infertilité (primaire ou secondaire), on ne retrouve pas de différence significative.

nombre de patients	Infertilité I	Infertilité II
accouchement	14 (18.7 %)	6 (16.7 %)
échec	61 (81.3 %)	30 (83.3 %)
total	75	36

Tableau 12 : Répartition des patientes en fonction du type d'infertilité et de l'issue de la tentative (p = 0.8)

2.3.1.4. La durée de l'infertilité

Dans notre étude, il n'est pas retrouvé de différence significative en terme d'issue de la tentative en fonction de la durée de l'infertilité. Une tendance à une durée d'infertilité plus longue est simplement constatée dans le groupe n'ayant pas obtenu de grossesse.

durée (années)	moyenne	écart-type	minimum	maximum
accouchement	4	1.7	1.8	7
échec	4.7	2.4	1.5	12
total	4.6	2.3	1.5	12

Tableau 13 : Répartition de la durée d'infertilité des patientes en fonction de l'issue de la tentative (p = 0.13)

2.3.1.5. La cause de l'infertilité

En ce qui concerne la cause de l'infertilité, les populations considérées pour chaque cause sont trop faibles pour tirer des conclusions. On peut simplement constater que, par exemple, les causes tubaires semblent de meilleur pronostic que les causes masculines exclusives (27.8 versus 14.3 % de grossesse).

	cause de l'infertilité								
	tubulaire	masculine FIV-C	masculine FIV-D	tubulaire + masculine FIV-C	tubulaire + masculine FIV-D	ovulatoire	Endo- métriose	causes multiples	Idio- pathique
Acc	5 (27.8 %)	9 (14.3 %)	0	2 (20 %)	1	0	1 (33.3 %)	0	2 (18.2 %)
Echec	13 (72.2 %)	54 (85.7 %)	3	8 (80 %)	0	1	2 (66.7 %)	1	9 (81.8 %)
total	18	63	3	10	1	1	3	1	11

Tableau 14 : Répartition des couples en fonction de la cause de l'infertilité et de l'issue de la tentative

2.3.1.6. L'intoxication tabagique

Il n'y a pas non plus de différence significative entre les patientes fumeuses et les autres ; il existe simplement une tendance à un meilleur pronostic pour les non-fumeuses.

nombre de patients	absence	intoxication tabagique
accouchement	17 (18.7 %)	3 (15 %)
échec	74 (81.3 %)	17 (85 %)
total	91	20

Tableau 15 : Répartition des patientes en fonction de leur intoxication tabagique et de l'issue de la tentative (p = 1)

2.3.1.7. L'index de masse corporelle

La différence entre les femmes ayant accouché et les autres n'est pas significative en ce qui concerne l'index de masse corporelle.

IMC (kg/m ²)	moyenne	écart-type	minimum	maximum
accouchement	24.9	5.9	18	37
échec	23.1	4.7	16.5	45
total	23.4	4.9	16.5	45

Tableau 16 : Répartition de l'IMC des patientes en fonction de l'issue de la tentative (p = 0.23)

2.3.1.8. L'utérus

- La vascularisation utérine

Deux paramètres sont étudiés dans notre centre lors du doppler des artères utérines : la présence d'un notch ou le calcul d'un index de pulsatilité supérieur à 3 sont pathologiques. Nous avons choisi de les étudier séparément puis en les combinant.

Il faut noter qu'il y a un grand nombre de valeurs manquantes correspondant à des patientes ayant fait une échographie pelvienne pré-FIV, sans réalisation d'un doppler pendant la fenêtre d'implantation.

La découverte d'un IP > 3 ne semble pas modifier le pronostic de la FIV.

nombre de patients	IP < 3	IP > 3
accouchement	7 (13.5 %)	3 (18.8 %)
échec	45 (86.5 %)	13 (81.3 %)
total	52	16

Tableau 17 : Répartition des patientes en fonction de l'IP de leurs artères utérines et de l'issue de la tentative (p = 0.69)

De même, la présence ou non d'un notch ne semble pas être un facteur prédictif intéressant.

nombre de patients	Absence de notch	notch
accouchement	7 (14.3 %)	4 (19.1 %)
échec	42 (85.7 %)	17 (80.9 %)
total	49	21

Tableau 18 : Répartition des patientes en fonction de la présence ou non d'un notch au doppler des artères utérines et de l'issue de la tentative (p = 0.72)

Lorsqu'on combine les anomalies selon le mode et / ou, on ne distingue pas non plus de différence significative.

nombre de patients	Doppler pathologique	Doppler normal
accouchement	5 (18.5 %)	6 (13.9 %)
échec	22 (81.5 %)	37 (86.1 %)
total	27	43

Tableau 19 : Répartition des patientes en fonction de leur doppler des artères utérines et de l'issue de la tentative (p = 0.74)

- Les pathologies utérines

En ce qui concerne les malformations utérines, seule une femme présente une anomalie utérine liée au DES et n'a pas été enceinte. Le faible effectif ne permet pas de conclure.

Le même constat est fait pour les autres pathologies utérines : trois patientes ont un utérus cicatriciel, dont une seule a accouché. Une, ayant bénéficié d'une cure de synéchies utérine, n'a pas été enceinte. Deux autres patientes ayant eu une conisation ou présentant un utérus fibromateux n'ont pas accouché. Enfin, une patiente ayant bénéficié d'une résection de polype endométtrial a accouché.

Les populations considérées sont trop petites pour conclure.

- L'épaisseur endométriale

En revanche, on retrouve une différence significative pour ce paramètre. La constatation d'un endomètre plus épais est un facteur pronostic positif d'accouchement. On note seulement que cette valeur est manquante chez 59 patientes (mesure non-effectuée le jour du déclenchement, mais un ou plusieurs jours avant).

Epaisseur (mm)	moyenne	écart-type	minimum	maximum
accouchement	10.6	1.7	8	13
échec	9.4	1.5	6	12
total	9.7	1.6	6	13

Tableau 20 : Répartition de l'épaisseur endométriale mesurée le jour du déclenchement en fonction de l'issue de la tentative (p = 0.03)

2.3.1.9. L'endométriose

L'endométriose ne peut pas être retenue comme facteur pronostic de la réussite de la FIV.

nombre de patients	absence	endométriose
accouchement	16 (16.8 %)	4 (25 %)
échec	79 (83.2 %)	12 (75 %)
total	95	16

Tableau 21 : Répartition des patientes en fonction de la présence ou non d'endométriose et de l'issue de la tentative (p = 0.48)

2.3.2. LES CARACTERISTIQUES MASCULINES

2.3.2.1. L'âge

L'âge du conjoint est réparti de façon quasi-identique entre les couples ayant eu un enfant après cette tentative et les autres.

âge (années)	moyenne	écart-type	minimum	maximum
accouchement	35.8	5.8	28.8	52.9
échec	35.5	6.1	23.4	54.7
total	35.6	6	23.4	54.7

Tableau 22 : Répartition de l'âge des patients en fonction de l'issue de la tentative ($p = 0.86$)

2.3.2.2. La tératospermie

De façon paradoxale, dans notre étude, l'importance de la tératospermie est quasi-corrélée au taux de naissance vivante. Cependant, il faut noter que plus de 22 % des données sont manquantes.

% formes typiques	moyenne	écart-type	minimum	maximum
accouchement	27.4	14.4	10	58
échec	19.6	14.9	1	80
total	21.1	15.1	1	80

Tableau 23 : Répartition du spermocytogramme des patients en fonction de l'issue de la tentative ($p = 0.06$)

2.3.2.3. La provenance des spermatozoïdes

- L'origine du sperme

L'origine du sperme ne semble pas modifier le pronostic de façon significative. On constate simplement un léger avantage pour les FIV avec sperme de donneur, mais avec des effectifs très faibles.

nombre de patients	conjoint	donneur
accouchement	19 (17.9 %)	1 (20 %)
échec	87 (82.1 %)	4 (80 %)
total	106	5

Tableau 24 : Répartition des couples en fonction de l'origine du sperme et de l'issue de la tentative (p = 1)

- L'état du sperme

L'état des spermatozoïdes, frais ou congelé, n'est pas non plus corrélé significativement au taux d'accouchement. On observe une tendance à un meilleur pronostic pour les couples dans lesquels les spermatozoïdes sont utilisés à l'état frais.

nombre de patients	frais	congelé
accouchement	17 (18.5 %)	3 (15.8 %)
échec	75 (81.5 %)	16 (84.2 %)
total	92	19

Tableau 25 : Répartition des couples en fonction de l'état frais ou congelé des spermatozoïdes et de l'issue de la tentative (p = 1)

- Le mode de recueil

On peut simplement constater qu'il n'y a pas de grossesse dans le groupe ayant eu recours à la Biopsie Testiculaire.

2.3.3. FIV « CLASSIQUE » OU ICSI

Le type de technique utilisé pour la FIV n'influence pas significativement, dans notre étude, le taux de réussite. Cependant, il y a une nette tendance à l'amélioration du pronostic en cas de réalisation d'une ICSI (26.5 versus 14.3 % d'accouchement).

nombre de patients	ICSI	FIV « classique
accouchement	9 (26.5 %)	11 (14.3 %)
échec	25 (73.5 %)	66 85.7 %)
total	34	77

Tableau 26 : Répartition des couples en fonction de la technique de FIV et de l'issue de la tentative (p = 0.12)

2.3.4. LES CARACTERISTIQUES EMBRYONNAIRES

2.3.4.1. Le nombre d'embryons à J2

On observe que, malgré l'absence de différence significative, les patientes ayant accouché ont tendance à avoir une cohorte embryonnaire plus nombreuse que les autres.

nombre d'embryons	moyenne	écart-type	minimum	maximum
accouchement	7.2	4.1	1	15
échec	5.7	3.7	1	17
total	6	3.8	1	17

Tableau 27 : Répartition du nombre d'embryons obtenus à J2 en fonction de l'issue de la tentative (p = 0.16)

2.3.4.2. Le nombre de beaux embryons obtenus

On rappelle que les beaux embryons regroupent les embryons à 8 blastomères à J3, avec moins de 10 % de fragmentation. La différence n'est pas significative, en terme de nombre de beaux embryons obtenus, entre les deux groupes.

nombre d'embryons	moyenne	écart-type	minimum	maximum
accouchement	2.7	3	0	9
échec	2.3	2	0	8
total	2.4	2.2	0	9

Tableau 28 : Répartition du nombre de beaux embryons obtenus en fonction de l'issue de la tentative (p = 0.71)

2.3.4.3. Le nombre de beaux embryons transférés

De même, la répartition du nombre de beaux embryons transférés est quasi-identique entre les patientes ayant accouché et les autres.

nombre d'embryons	moyenne	écart-type	minimum	maximum
accouchement	1.2	0.8	0	2
échec	1.3	0.8	0	2
total	1.2	0.8	0	2

Tableau 29 : Répartition du nombre de beaux embryons transférés en fonction de l'issue de la tentative (p = 0.61)

2.3.4.4. Le nombre d'embryons transférés

Enfin, le constat est le même pour le nombre d'embryons transférés, quelle que soit leur qualité.

nombre d'embryons	moyenne	écart-type	minimum	maximum
accouchement	1.8	2	1	2
échec	1.8	1.9	1	2
total	1.8	0.4	1	2

Tableau 30 : Répartition du nombre d'embryons transférés en fonction de l'issue de la tentative ($p = 0.51$)

Nous avons, en plus, réalisé l'étude de ce paramètre de façon qualitative. On n'observe pas de différence significative, en terme de taux d'accouchement, en fonction du nombre d'embryons transférés.

nombre de patients	SET	DET
accouchement	5 (22.7 %)	15 (16.9 %)
échec	17 (77.3 %)	74 (83.2 %)
total	22	89

Tableau 31 : Répartition des couples en fonction du nombre d'embryons transférés et de l'issue de la tentative ($p = 0.54$)

2.3.5. LES CARACTERISTIQUES DU TRANSFERT EMBRYONNAIRE

2.3.5.1. Le responsable du transfert

En ce qui concerne le responsable du transfert, on ne trouve pas de différence significative en terme de pronostic de la tentative.

nombre de patients	senior	junior
accouchement	7 (11.9 %)	13 (25.5 %)
échec	52 (88.1 %)	38 (74.5 %)
total	59	51

Tableau 31 : Répartition des couples en fonction du responsable du transfert et de l'issue de la tentative ($p = 0.06$)

2.3.5.2. Le type de cathéter utilisé

La majorité des transferts embryonnaires ont donc été réalisés avec un cathéter souple. Malgré l'absence de différence significative, on remarque que les transferts réalisés avec un cathéter souple semblent plus souvent suivis d'une naissance vivante.

nombre de patients	KT simple	KT double
accouchement	14 (22.9 %)	4 (10.8 %)
échec	47 (77.1 %)	33 (89.2 %)
total	61	37

Tableau 32 : Répartition des couples en fonction du type de cathéter utilisé et de l'issue de la tentative ($p = 0.13$)

2.3.5.3. L'utilisation d'une pince de pozzi

On ne constate pas de différence significative en fonction de l'utilisation ou non d'une pince de pozzi.

nombre de patients	absence	pozzi
accouchement	14 (16.9 %)	4 (25 %)
échec	69 (83.1 %)	12 (75 %)
total	83	16

Tableau 33 : Répartition des couples en fonction de l'utilisation ou non d'une pince de pozzi et de l'issue de la tentative ($p = 0.48$)

2.3.5.4. La caractérisation du transfert

En ce qui concerne la caractérisation du transfert, seuls deux transferts embryonnaires ont été jugés moyen et un difficile. Aucun des trois n'a mené à un accouchement, sans que l'on puisse en conclure quoi que ce soit, du fait du faible effectif.

2.3.5.5. Les traitements administrés pendant la phase lutéale

L'administration de progestatif ou de progestatif + hCG ne modifie pas le pronostic de la FIV dans notre étude.

nombre de patients	progestatif	Progestatif + hCG
accouchement	17 (18.3 %)	3 (20 %)
échec	76 (81.7 %)	12 (80 %)
total	93	15

Tableau 34 : Répartition des femmes en fonction du traitement reçu pendant la phase lutéale et de l'issue de la tentative (p = 1)

Par ailleurs, parmi les 25 patientes sous aspirine, quatre ont accouché, soit 16 %.

Sur les 27 patientes ayant un doppler pathologique, cinq ont accouché (18.5 %), dont trois étaient sous aspirine. Malgré tout, la population est trop faible pour conclure.

Enfin, les patientes sous Cordipatch®, Dectancyl® ou HBPM n'ont pas accouché.

3. DISCUSSION

3.1. LES GÉNÉRALITÉS

Regroupant 111 couples effectuant leur première FIV en 2007, le principal défaut de notre étude est sa faible puissance, insuffisante pour identifier la majorité des facteurs pronostiques cités dans la littérature. Cependant, il était difficile d'élargir suffisamment le recrutement du fait des modifications constantes en termes de technique et de thérapeutique.

3.2. LES CARACTÉRISTIQUES FÉMININES

3.2.1. L'ÂGE

On constate que, dans notre étude, l'âge moyen des patientes est de 32.2 ans, ce qui semble correspondre à celui des femmes effectuant leur première tentative en France.

Dans les nombreuses publications retrouvées à ce sujet, la valeur pronostique essentielle de l'âge en FIV est reconnue. Cependant, son effet négatif sur les taux d'implantation et de grossesse est surtout mis en évidence à partir de 40 ans. Or, dans notre étude, il y a seulement 5 femmes dans ce cas, ce qui explique probablement le fait que ce paramètre n'ait pas pu être identifié comme facteur pronostique.

3.2.2. LA RESERVE OVARIENNE D'APRES LE TAUX DE FSH DE BASE

Dans la littérature, les auteurs s'accordent pour dire que le dosage de la FSH au troisième jour du cycle, réalisé lors du bilan d'infertilité, renseigne le praticien sur la réserve ovarienne et donc prédit le nombre d'ovocytes recueillis lors de la ponction folliculaire. En revanche, il ne donne pas d'information sur la qualité ovocytaire.

En ce qui concerne les taux de grossesse et de naissance vivante, il apparaît qu'une valeur seuil de cette FSH de base, au-dessus de laquelle il ne serait pas raisonnable de prendre en charge les patientes en FIV, ne peut être déterminée. En effet, un grand nombre d'étude insiste sur le fait que le taux de naissance vivante reste acceptable chez les patientes ayant une

FSH élevée, si elles sont jeunes (moins de 35-38 ans). Par contre, la valeur pronostique négative d'un dosage élevée est démontrée pour les femmes plus âgées.

Dans notre étude, il n'a pas été possible de mettre en évidence une différence de résultats entre les patientes ayant une FSH élevée et les autres, que ce paramètre soit traité comme une variable quantitative ou que l'on compare les patientes ayant une FSH inférieure ou supérieure à 10 mUI/ml. Cependant, la population des femmes ayant une FSH élevée est probablement trop faible pour conclure.

Ces résultats incitent à la plus grande prudence dans l'interprétation des résultats du dosage de la FSH de base, surtout chez les femmes jeunes. Un complément de bilan par le CFA, le dosage de l'AMH peut être réalisé afin d'affiner le diagnostic d'insuffisance ovarienne et d'adapter au mieux le protocole de stimulation.

3.2.3. L'INFERTILITE PRIMAIRE OU SECONDAIRE

On ne retrouve que trois études récentes sur ce sujet. Les résultats des deux premières, nationales, d'un même auteur hollandais, se contredisent. L'une ne retrouve pas de différence en terme de réussite en FIV entre les patientes ayant une infertilité primaire et celles ayant une infertilité secondaire. L'autre, en revanche, objective un meilleur pronostic en FIV pour les femmes ayant une infertilité secondaire. Enfin, Shiahara et al. constatent que les antécédents féminins de grossesse et surtout d'accouchement augmentent les chances de grossesse en FIV.

Notre étude n'ayant pas permis de mettre en évidence une différence significative en terme de taux de naissance vivante entre les patientes présentant une infertilité primaire et secondaire, il est donc difficile de conclure.

3.2.4. LA DUREE DE L'INFERTILITE

De même, seules trois études évaluent ce paramètre. Les deux études nationales dirigées par Lintsen retrouvent des résultats discordants avec un avantage, dans la deuxième, pour les couples ayant une infertilité plus courte. Cette constatation est confirmée par l'étude de Matalliotakis sur près de 300 femmes.

Dans notre étude, seule une tendance en faveur d'une augmentation du taux de naissance vivante pour les couples ayant une infertilité plus récente a pu être dégagée. Elle est en accord avec les deux dernières études, sans qu'il soit possible de déterminer si ce critère est véritablement un facteur pronostique intéressant.

3.2.5. LA CAUSE DE L'INFERTILITE

Les deux études nationales de Lintsen retrouvent une altération du taux d'implantation pour les causes tubaires. Les taux de grossesse sont meilleurs pour les infertilités inexpliquées ou masculines. A contrario, Fahri et al. constatent des échecs d'implantation plus fréquents en cas d'infertilité masculine.

Du fait des faibles effectifs représentant chaque cause d'infertilité dans notre population, nous ne pouvons confirmer aucun des deux résultats.

3.2.6. L'INTOXICATION TABAGIQUE

Cette addiction est reconnue comme étant un facteur pronostic péjoratif des FIV. L'étude nationale menée par Lintsen confirme la diminution du taux de grossesse et de naissance vivante chez les fumeuses. Deux autres auteurs, sur de plus petites séries, ont constaté une diminution de la réponse ovarienne à la stimulation (associée à une baisse de la réserve ovarienne), ainsi qu'une altération du taux de fertilisation en cas d'intoxication tabagique chronique. Enfin, sur un important effectif de receveuses dans un programme de don d'ovocyte, seules les grosses fumeuses ont un taux de grossesse inférieur, reflet de l'influence néfaste du tabac sur l'environnement utérin.

Notre étude, retrouvant une tendance à un meilleur pronostic pour les non-fumeuses, va dans le sens de ces résultats.

Ceci nous encourage à inciter les patientes à arrêter toute consommation tabagique avant de réaliser une FIV. Certains centres imposent d'ailleurs un sevrage avant toute prise en charge, y compris pour le conjoint.

D'autre part, il faut noter que la notion d'intoxication au cannabis est maintenant recherchée. Ses conséquences sur la FIV sont en cours d'exploration, mais il paraît utile d'encourager les couples consommateurs à se sevrer avant la réalisation de la tentative.

3.2.7. L'INDEX DE MASSE CORPORELLE

Les problèmes des études analysant ce facteur sont l'absence d'études randomisées et la non-prise en compte de facteurs confondants tels que le Syndrome des Ovaires PolyKystiques [159]. Cependant, il semble que l'obésité soit associée à une moindre réponse ovarienne à la stimulation, à une diminution du taux de grossesse et à une augmentation du taux de fausse-couche, surtout chez les femmes jeunes (moins de 35 ans) et en cas d'obésité morbide.

Même si ces résultats ne sont pas confirmés dans notre étude, ils sont en accord avec l'utilisation d'un seuil du BMI à 35 au-delà duquel la prise en charge en PMA se discute du fait des risques d'échec, sans parler des complications obstétricales (fausse-couche, malformation, prééclampsie, diabète gestationnel, césarienne).

D'autre part, d'autres auteurs suggèrent de remplacer le BMI par d'autres paramètres comme la circonférence brachiale par exemple (ou de les associer). En effet, il semble que la répartition androïde des graisses soit un facteur pronostic intéressant.

3.2.8. L'UTERUS

3.2.8.1. La vascularisation

Deux mesures réalisées lors du doppler des artères utérines ont été évaluées : un index de pulsatilité supérieur à 3 et la présence d'un notch proto-diastolique paraissent être des facteurs prédictifs négatifs de grossesse. Cependant, ces conclusions ne sont étayées que par deux études récentes et il semble donc raisonnable d'attendre des études plus vastes. Aucun des deux paramètres, ni l'association des deux, n'ont pu être identifié comme des facteurs pronostiques de naissance vivante en FIV dans notre étude.

Actuellement, dans le service, ce doppler des artères utérines, réalisé au début de la deuxième partie du cycle, est demandé systématiquement pour les femmes fumeuses, ayant un

antécédent de pathologie obstétricale vasculaire, hypertendues... (réalisé non systématiquement pour les autres). La découverte d'une anomalie implique l'administration préventive d'Aspirine, voir de dérivés nitrés. Cette attitude, ciblant une population à risque d'anomalie vasculaire, pour affiner la valeur pronostique des paramètres considérés, bénéficierait certainement d'une validation scientifique.

3.2.8.2. *Les pathologies utérines*

Les données récentes sur l'influence des pathologies utérines sur le pronostic des transferts embryonnaires sont assez rares.

En ce qui concerne les synéchies utérines, les deux études retrouvées confirment surtout l'intérêt de leur cure hystéroscopique pour augmenter les chances de naissance vivante en FIV.

De même, la résection des polypes endométriaux, est actuellement recommandée avant toute prise en charge en PMA.

Pour les myomes, il semble que leur présence diminue les chances de grossesse et que leur résection puisse améliorer le taux de grossesse et diminuer le taux de FCS après FIV. Cependant, ces constatations n'ont pas encore été validées par des études randomisées. D'autre part, le rôle des myomes sans retentissement sur la cavité utérine est plus controversé.

En cas de néoplasie intra-épithéliale cervicale, la réalisation d'une conisation à l'anse ou au laser ne paraît pas augmenter le risque de recours à une FIV, à la différence d'autres traitements plus agressifs. En revanche, il y a des risques obstétricaux inhérents à cette technique dont il faut informer les couples avant la prise en charge en FIV et dont il faut tenir compte dans la décision du nombre d'embryons à transférer.

Enfin, le rôle des malformations utérines est controversé. Elles semblent augmenter le nombre de FCS. L'intérêt d'une prise en charge chirurgicale d'emblée chez les patientes infertiles est discuté. En revanche, plusieurs études s'accordent pour dire que l'exposition in-utero au DES est de très mauvais pronostic en FIV.

Dans notre étude, les effectifs pour chacune des anomalies sont trop faibles pour confirmer ou non les constatations précitées.

3.2.8.3. *L'épaisseur endométriale*

Ce paramètre, mesuré échographiquement le jour du déclenchement, permet d'évaluer partiellement la réceptivité utérine. Les auteurs constatent une relation positive entre cette épaisseur et le taux de grossesse, sans qu'une valeur seuil inférieure, en-deçà de laquelle l'endomètre serait considéré comme défavorable, puisse être déterminée. Notre étude confirme cette corrélation.

Il semble que l'association de cette mesure à l'examen de l'aspect endométrial puisse améliorer ses performances pronostiques. En effet, ces données échographiques ne sont qu'imparfaitement le reflet de l'histologie. Enfin, d'autres paramètres sont en cours d'évaluation comme par exemple le volume endométrial, sa perfusion,...

3.2.9. L'ENDOMETRIOSE

Il semble que l'endométriose diminue la réserve ovarienne et, par voie de conséquence, la réponse ovarienne à la stimulation.

En ce qui concerne la prise en charge chirurgicale de cette pathologie, les études sont contradictoires. Les unes montrent une augmentation du taux de grossesse lors d'une FIV réalisée après la chirurgie. Les autres nous interpellent sur les risques d'atteinte de la réserve ovarienne, notamment dans le cas des résections d'endométrïomes, voir sur l'absence de différence en terme de grossesse entre les patientes opérées et celles bénéficiant d'une FIV d'emblée (il est notamment recommandé de ne pas intervenir pour des endométrïomes de moins de 5 cm).

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative en terme de taux de naissance vivante en FIV chez les patientes présentant cette pathologie et les autres.

3.3. LES CARACTERISTIQUES MASCULINES

3.3.1. L'AGE

Les constatations des auteurs sont contradictoires.

Les premiers ne retrouvent pas de différence en termes de grossesse et de FCS selon l'âge du conjoint. En revanche, dans deux études menées chez des couples bénéficiant d'un don d'ovocyte, le taux de naissance vivante diminue après 50 ans ; le taux de FCS augmente et le taux de grossesse diminue avec l'âge. D'autre part, les auteurs objectivent une altération de la mobilité et de la morphologie spermatique avec l'âge.

Dans notre étude, la répartition de l'âge des conjoints est quasi-identique entre les deux groupes (accouchement ou échec), ne permettant pas de conclure.

3.3.2. LA TERATOSPERMIE

Les résultats des études sont en faveur de l'absence de modification du taux de grossesse en FIV en fonction de la tératospermie.

Quant à notre étude, elle retrouve une corrélation positive entre l'importance de la tératospermie et le taux de naissance vivante. Ce résultat paradoxal est probablement lié au nombre important de données manquantes pour ce paramètre et donc à l'effectif faible étudié.

3.3.3. L'ORIGINE DES SPERMATOZOÏDES

Aucune étude récente n'a été identifiée sur ce sujet.

Dans notre étude, on retrouve une tendance à un meilleur taux de naissance vivante quand le sperme venait d'un donneur (par rapport au sperme du conjoint) et qu'il était utilisé à l'état frais (par rapport à du sperme congelé). Quant au mode de recueil, il n'a pas été constaté de grossesse parmi les 11 couples utilisant des spermatozoïdes issus d'une biopsie testiculaire.

3.4. LES CARACTERISTIQUES EMBRYONNAIRES

3.4.1. LA QUALITE EMBRYONNAIRE

Dans la littérature, plusieurs paramètres de l'examen embryonnaire sont étudiés. Il semble que la cinétique de clivage de l'embryon, lorsqu'elle est satisfaisante, est un facteur prédictif positif de grossesse et d'implantation plus performant que le taux de fragmentation. De

même, l'examen de l'embryon à J2-J3 (nombre de blastomères, morphologie embryonnaire) paraît plus performant que l'examen du zygote.

D'autre part, la cinétique de clivage est aussi un facteur pronostic de FCS.

Dans notre étude, nous avons étudié la valeur pronostique du nombre d'embryons obtenus et du nombre de beaux embryons obtenus sur le taux de naissance vivante. Si les patientes ayant accouché ont une tendance à avoir un nombre total d'embryons supérieur, il n'a pas été démontré de différence significative entre ces femmes et les autres pour le nombre de beaux embryons obtenus. De même, le nombre d'embryons transférés, beaux ou au total, n'a pas pu être mis en relation avec le taux de naissance vivante.

3.4.2. LE NOMBRE D'EMBRYONS TRANSFERES

Dans la littérature, les auteurs s'accordent pour dire que le transfert d'embryons triples, sans augmenter les taux de naissances vivantes, augmente de façon majeure le risque de grossesse multiple et notamment triple, à haut risque obstétrical et néonatal, par rapport au DET.

En ce qui concerne le SET, le taux de naissance vivante n'est diminué par rapport au DET que si l'on analyse seulement le transfert d'embryons frais. En revanche, le taux de naissance cumulé du SET associé aux TEC, dans une population de bon pronostic, n'est pas significativement différent de celui du DET. Les critères de sélection des candidates au eSET sont, le plus couramment, les femmes de moins de 36 ans, effectuant leur deux premières tentatives, sous réserve de disposer d'au moins deux embryons de bonne qualité. Certains auteurs tendent même à élargir ces critères. Bien sûr, au sein de cette population sélectionnée, la décision du eSET est prise en accord avec le couple.

L'avantage majeur du SET est la diminution du risque de grossesse multiple par rapport au DET. En revanche, il semble que les risques obstétricaux et néo-nataux des grossesses uniques obtenues après SET ne soient pas aussi bas que pour les singletons des grossesses spontanées. Poikkeus suggère que le mécanisme de l'infertilité puisse intervenir.

En l'occurrence dans notre étude, seuls des DET et des SET ont été réalisés.

Nos critères de sélection des eSET sont plus stricts que ceux pré-cités.

La répartition du nombre d'embryons transférés, beaux ou au total, est identique entre les patientes, sans atteindre le seuil de significativité. De même, il n'y a pas de différence significative en terme de taux de naissance vivante entre les SET et les DET. Cela veut donc dire, soit qu'il n'y a pas de différence entre le nombre d'embryons transférés chez les accouchées et les autres, ce qui serait en faveur de l'intérêt du SET, soit que nous n'avons pas pu mettre en évidence cette différence.

3.5. LES CARACTERISTIQUES DU TRANSFERT EMBRYONNAIRE

3.5.1. LE RESPONSABLE DU TRANSFERT

Les deux premières études retrouvées à ce sujet ne retrouvent pas de différence significative en terme de taux de grossesse que le responsable du transfert soit expérimenté ou non. Ils n'ont pas pu, non plus, mettre en évidence l'existence d'une courbe d'apprentissage.

De même, notre étude ne retrouve pas de différence significative en terme de réussite en fonction de l'expérience de l'opérateur. Cependant, cette absence de différence peut-être liée au défaut de puissance de l'étude.

3.5.2. LE TYPE DE CATHETER UTILISE

Une seule méta-analyse a été identifiée sur ce sujet. Elle retrouve un taux plus élevé de naissance vivante pour les transferts réalisés avec un cathéter souple, par rapport à l'utilisation d'un cathéter rigide.

La tendance observée dans notre étude est en accord avec ce résultat, sachant que les cathéters dits « simples » utilisés dans notre centre sont souples, quand les doubles sont rigides.

3.5.3. L'UTILISATION D'UNE PINCE DE POZZI

Dans une étude réalisée sur 784 transferts embryonnaires, il n'a pas été démontré que l'utilisation de cet instrument diminuait le taux de grossesse clinique.

De même, dans notre étude, ce facteur n'a pas modifié de façon significative le taux de naissance vivante.

3.5.4. LA CARACTERISATION DU TRANSFERT

Dans la littérature, il apparaît que la notion de grossesse clinique diminue le taux de grossesse évolutive. En revanche, l'influence de la présence de sang ou de mucus au retrait du cathéter est discutée.

En l'occurrence, dans notre étude, tous les transferts ont été qualifiés de facile sauf trois (deux moyens et un difficile) qui n'ont pas conduit à un accouchement, sans que l'on puisse conclure du fait du faible effectif.

3.5.5. LES TRAITEMENTS ADMINISTRES PENDANT LA PHASE LUTEALE

- Le soutien de la phase lutéale

Les études ne permettent pas de trancher sur les molécules les plus efficaces (progestérone et / ou hCG, oestradiol), la durée et les doses du traitement par progestérone.

Dans notre étude, l'association de l'hCG à la progestérone n'a pas amélioré le pronostic de la FIV. Depuis, l'utilisation de cette molécule a été abandonnée dans ce domaine.

- L'aspirine

L'efficacité de ce traitement sur l'amélioration du taux de grossesse est controversée dans la littérature. Cependant, aucune des études retrouvée ne cible l'utilisation de ce traitement dans une population à risque sur le plan vasculaire (fumeuse,...).

Dans notre étude, la population bénéficiant de ce traitement est trop faible pour pouvoir mener une analyse statistique intéressante.

- Les corticoïdes

Une méta-analyse sur ce sujet ne retrouve d'avantage à leur utilisation que dans les FIV « classiques ». Cependant, comme pour l'aspirine, il n'existe pas d'étude sur leur usage dans des populations plus ciblées, présentant une dysimmunité, des fausses-couches ou des échecs d'implantation à répétition.

Aucune des patientes de notre série n'a reçu de corticoïdes et nous ne pouvons donc nous prononcer.

3.5.6. LES AUTRES ASPECTS TECHNIQUES DU TRANSFERT EMBRYONNAIRE

D'autres facteurs n'ont pas été étudiés dans notre étude car réalisés à titre systématique dans notre centre.

L'intérêt de la réalisation d'un cathéter d'essai est confirmé dans de nombreuses études. Elle s'effectue lors de la dernière consultation avant la mise en route du protocole de stimulation dans notre centre.

Dans la littérature, il n'est pas constaté de différence en terme de naissance vivante en fonction du jour du transfert (J2 ou J3). Dans notre centre, si la majorité des transferts embryonnaires sont réalisés à J3, certains, pour des raisons d'organisation, le sont à J2.

Même si l'étude s'intéressant à ce sujet n'a pas démontré d'amélioration des résultats du transfert grâce à cette pratique, un nettoyage préalable soigneux du col au sérum physiologique est réalisé.

L'horizontalisation passive de l'utérus par la vessie pleine semble augmenter les chances de grossesse évolutive et diminuer le risque de transfert difficile. Cet état est systématiquement demandé à la patiente.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en cas de présence de microbulles d'air dans le cathéter sur le taux de grossesse. Or elles sont systématiquement

présentes dans nos cathéters de transferts, se fondant sur le postulat qu'elles améliorent la visualisation du lieu de dépôt des embryons.

Attendre avant de retirer le cathéter de la cavité utérine n'a pas montré d'intérêt pour le taux de grossesse. Cependant, c'est une pratique systématique dans notre centre en l'absence, pour l'instant, d'études démontrant sa nocivité. De plus, cela permet d'observer l'apparition de contractions utérines qui ont, d'après certains auteurs, une valeur pronostique.

Une étude, comparant plus de mille patientes d'un centre de PMA aux femmes bénéficiant d'une FIV au Royaume-Uni, n'a pas montré d'avantage pour le repos de la patiente post-transfert. Cependant, c'est une pratique très courante en France, que nous utilisons également.

3.6. LES PERSPECTIVES CLINIQUES

- Les caractéristiques féminines

Sur le plan pratique, il paraît utile de continuer à inciter les femmes à perdre du poids quand elles sont obèses, à se sevrer du tabagisme avant toute tentative. D'autre part, il semble qu'il faille relativiser la valeur pronostique de la FSH de base chez les femmes de moins de 36 ans ; dans ce cas, la réalisation de tests complémentaires de la réserve ovarienne tels que l'AMH ou le CFA pourrait améliorer son évaluation, notamment en cas de mauvaise réponse ovarienne à la stimulation. En revanche, indépendamment de ce paramètre, l'âge reste bien un facteur pronostique essentiel en FIV.

Indépendamment de ces critères, les pathologies générales de la patiente doivent être prises en compte pour l'évaluation du rapport risque / bénéfice de la FIV. De plus, il est important de s'assurer du suivi régulier et de l'équilibration de cette pathologie avant de débiter une prise en charge en PMA.

En ce qui concerne la vascularisation utérine, il serait intéressant d'évaluer l'attitude suivante : doppler chez les patientes à risque vasculaire et, s'il est pathologique, administration d'aspirine.

Par ailleurs, nous pourrions peut-être adjoindre, à la mesure de l'épaisseur endométriale le jour du déclenchement, l'évaluation de son aspect, en discutant, en cas d'endomètre jugé défavorable chez une femme âgée, le report du transfert embryonnaire. En effet, en effectuant le transfert au cours d'un TEC, le risque d'avance de maturation endométriale lié à l'hyperstimulation n'existe plus. Reste le problème des patientes ayant des endomètres atrophiques pour lesquelles même l'adjonction d'oestrogènes ne suffit pas à améliorer les conditions utérines de l'implantation.

Le rôle de l'endométriose et des interventions chirurgicales qui en découlent est encore discuté. Il semble cependant qu'elles interviennent plus sur la réserve ovarienne que sur le taux de naissance vivante final, d'où la nécessité de prendre en charge ces patientes rapidement.

- Les caractéristiques masculines

Il semble que son âge influe peu sur les chances de grossesse en FIV en-deçà de 50 ans. Au delà, se produisent des altérations progressives des paramètres spermiologiques dont l'influence sur le taux d'accouchement n'est pas encore clair.

- Le résultat du bilan d'infertilité

Il faut insister auprès des couples sur le fait que, lorsque le bilan d'infertilité est négatif (bilan hormonal, imagerie pelvienne, paramètres spermiologiques,...), la cause de celle-ci est jugée idiopathique. Les chances de succès en FIV restent limitées même en l'absence de facteur de mauvais pronostic.

- Les caractéristiques embryonnaires

La cinétique de clivage paraît être le marqueur de la qualité embryonnaire le plus intéressant sur le plan pronostique.

De plus, la politique de eSET peut être étendue, d'après la revue de la littérature, aux patientes jusqu'à 36 ans, lors de leur deux premières tentatives, sous réserve de la disponibilité d'au moins deux embryons de bonne qualité.

- Les caractéristiques du transfert embryonnaire

L'expérience du clinicien, l'utilisation d'une pince de pozzi ne semblent pas influencer sur le résultat de la FIV. En revanche, l'utilisation d'un cathéter rigide et la notion de transfert difficile diminuent le taux de naissance vivante, d'où l'importance de réaliser cet acte dans de bonnes conditions : patiente détendue, vessie pleine, sous écho-guidage, en utilisant les informations données par un cathéter d'essai préalable.

Certaines pratiques pourraient être rediscutées du fait de l'absence de preuve scientifique de leur intérêt : les microbulles d'air dans le cathéter, l'attente avant le retrait du cathéter, le repos de la patiente post-transfert.

Pour les traitements administrés en phase lutéale, aucun n'a reçu une validation scientifique irréfutable mais la progestérone est prescrite par tous en France.

- La poursuite de l'étude

Enfin, il paraît indispensable de poursuivre cette étude sur l'année 2008, dont l'ensemble des données sur les naissances vivantes va bientôt être disponible. Cela augmentera sa puissance dans le but d'atteindre les seuils de significativité pour ces facteurs pronostiques.

En effet, la connaissance de ces facteurs permettrait de donner, en consultation, un conseil personnalisé sur le rapport bénéfice / risque attendu de la FIV, d'adapter les traitements d'une tentative à une autre, d'orienter le choix d'embryons à transférer afin de limiter le risque de grossesse multiple sans diminuer les chances d'obtenir une naissance vivante.

- Les perspectives d'avenir

De nombreux critères pronostiques ne sont pas évalués par des études randomisées et de puissance suffisante, il serait intéressant de les réaliser afin de valider les attitudes thérapeutiques des praticiens.

Actuellement, d'autres paramètres sont en cours d'évaluation, qui pourraient améliorer l'analyse pronostique de chaque couple. Ainsi, l'étude du polymorphisme de certains gènes, impliqués dans la capacité d'interaction avec l'endomètre ou la viabilité de l'embryon, permettrait d'évaluer le potentiel implantatoire des patientes et, par voie de conséquence, d'adapter le nombre d'embryons transférés. D'autre part, certains auteurs s'intéressent aux métabolites libérés par l'embryon dans le milieu de culture, analysables par spectroscopie, pour prédire la viabilité embryonnaire et choisir ainsi l'embryon candidat au SET.

CONCLUSION

On constate donc que la prédiction de la réussite d'un transfert embryonnaire en FIV, définie comme l'obtention d'une naissance vivante, fait intervenir plusieurs types de facteurs : caractéristiques maternelles ou paternelles, embryonnaires, techniques du transfert embryonnaire. S'il est possible d'influer sur certains pour améliorer le pronostic (intoxication tabagique, IMC, protocolisation du transfert embryonnaire,...), d'autres ne sont pas modifiables (âge, réserve ovarienne,...).

Par ailleurs, la revue de la littérature que nous avons réalisée confirme l'intérêt du transfert d'embryon unique dans la diminution de la proportion de grossesses multiples en FIV, sous réserve du respect des critères de sélection des couples candidats. En effet, dans le cas contraire, les chances de naissance vivante pourraient être altérées.

L'étude observationnelle que nous avons réalisée sur 111 premiers transferts effectués dans notre centre en 2007 n'a malheureusement pas permis de confirmer la valeur des facteurs pronostiques analysés dans la littérature, en dehors de l'épaisseur endométriale mesurée le jour du transfert. Il paraît donc indispensable de la poursuivre, d'autant plus qu'il n'existe pas d'autre étude dans la littérature évaluant les chances de chaque couple dans son ensemble, ce qui correspond à notre pratique quotidienne.

Dans l'avenir, l'analyse de plus importantes séries permettrait probablement de trancher sur la valeur des facteurs pronostiques controversés.

Enfin, il existe d'autres paramètres génomiques, biochimiques, en cours d'évaluation, dont l'utilisation améliorerait l'information donnée aux patientes et notre appréhension des chances de chaque couple.

Ces résultats sont le reflet de la difficulté que nous rencontrons, au quotidien, pour apprécier le rapport bénéfice / risque de la réalisation d'une FIV dans le cadre de la signature du « consentement libre et éclairé » par le couple et de notre réflexion sur l'indication d'une prise en charge en AMP.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sobek, A.M., et al., [*The age of women treated for infertility increases*]. Ceska Gynekol, 2008. **73**(4): p. 227-30.
2. Li, R., et al., [*Clinical analysis of 12,491 cycles treated in embryo transfer program*]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2008. **43**(8): p. 563-6.
3. Zhang, S.J., et al., [*Influence of patient age and the number of good-quality-embryos transferred on multiple gestation in in vitro fertilization and embryo transfer*]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2008. **43**(8): p. 567-70.
4. *Aging and infertility in women: a committee opinion*. Fertil Steril, 2002. **78**(1): p. 215-9.
5. Timeva, T., et al., [*Assesment of the woman's age as a main predictive factor of assisted reproductive technology treatment outcome*]. Akush Ginekol (Sofia), 2006. **45**(5): p. 22-7.
6. Gomes, L.M., et al., [*The age as a predictive factor in in vitro fertilization cycles*]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2009. **31**(5): p. 230-4.
7. Malizia, B.A., M.R. Hacker, and A.S. Penzias, *Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization*. N Engl J Med, 2009. **360**(3): p. 236-43.
8. Vernaev, V., et al., [*Clinical factors associated with the outcome of oocyte donation*]. Gynecol Obstet Fertil, 2007. **35**(10): p. 1015-23.
9. Nikolaou, D., *How old are your eggs?* Curr Opin Obstet Gynecol, 2008. **20**(6): p. 540-4.
10. El-Shawarby, S.A. and Y. Khalaf, *Age-specific serum FSH concentrations and their correlation with the outcome of ovarian stimulation for IVF*. Reprod Biomed Online, 2009. **18**(6): p. 750-5.
11. Barad, D.H., A. Weghofer, and N. Gleicher, *Age-specific levels for basal follicle-stimulating hormone assessment of ovarian function*. Obstet Gynecol, 2007. **109**(6): p. 1404-10.
12. Joiner, L.L., et al., *Establishing institutional critical values of follicle-stimulating hormone levels to predict in vitro fertilization success*. Mil Med, 2007. **172**(2): p. 202-4.

13. Check, J.H., et al., *Improved pregnancy outcome for women with decreased ovarian oocyte reserve and advanced reproductive age by performing in vitro fertilization-embryo transfer*. Clin Exp Obstet Gynecol, 2008. **35**(3): p. 167-9.
14. Check, J.H., et al., *Pregnancy outcome following in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in women of more advanced reproductive age with elevated serum follicle stimulating hormone (FSH) levels*. Clin Exp Obstet Gynecol, 2008. **35**(1): p. 13-5.
15. Luna, M., et al., *Moderately elevated levels of basal follicle-stimulating hormone in young patients predict low ovarian response, but should not be used to disqualify patients from attempting in vitro fertilization*. Fertil Steril, 2007. **87**(4): p. 782-7.
16. Sabatini, L., et al., *Relevance of basal serum FSH to IVF outcome varies with patient age*. Reprod Biomed Online, 2008. **17**(1): p. 10-9.
17. Aubriot, F.X. and C. Chapron, *[FSH and IVF management: the best and worst case scenarios]*. Gynecol Obstet Fertil, 2008. **36**(6): p. 636-40.
18. Thum, M.Y., E. Kalu, and H. Abdalla, *Elevated basal FSH and embryo quality: lessons from extended culture embryos: raised FSH and blastocyst quality*. J Assist Reprod Genet, 2009. **26**(6): p. 313-8.
19. Check, J.H., et al., *Effect of embryo quality on pregnancy outcome following single embryo transfer in women with a diminished egg reserve*. Fertil Steril, 2007. **87**(4): p. 749-56.
20. Lintsen, A.M., et al., *Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF*. Hum Reprod, 2005. **20**(7): p. 1867-75.
21. Lintsen, A.M., et al., *Predicting ongoing pregnancy chances after IVF and ICSI: a national prospective study*. Hum Reprod, 2007. **22**(9): p. 2455-62.
22. Shibahara, H., et al., *Establishment of criteria for elective single embryo transfer at day 2 or day 3 by analyzing cases with successful implantation of all embryos transferred*. J Obstet Gynaecol Res, 2007. **33**(4): p. 501-5.
23. Matalliotakis, I., et al., *Epidemiological factors influencing IVF outcome: Evidence from the Yale IVF program*. J Obstet Gynaecol, 2008. **28**(2): p. 204-8.
24. Farhi, J., et al., *Male factor infertility, low fertilisation rate following ICSI and low number of high-quality embryos are associated with high order recurrent implantation failure in young IVF patients*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2008. **87**(1): p. 76-80.
25. Freour, T., et al., *Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve*. Reprod Biomed Online, 2008. **16**(1): p. 96-102.

26. Gruber, I., et al., *Effect of a woman's smoking status on oocyte, zygote, and day 3 pre-embryo quality in in vitro fertilization and embryo transfer program*. Fertil Steril, 2008. **90**(4): p. 1249-52.
27. Soares, S.R., et al., *Cigarette smoking affects uterine receptiveness*. Hum Reprod, 2007. **22**(2): p. 543-7.
28. Hassa, H., et al., *Effect of cigarette smoke and alpha-tocopherol (vitamin E) on fertilization, cleavage, and embryo development rates in mice: an experimental in vitro fertilization mice model study*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2007. **135**(2): p. 177-82.
29. Robker, R.L., *Evidence that obesity alters the quality of oocytes and embryos*. Pathophysiology, 2008. **15**(2): p. 115-21.
30. Maheshwari, A., L. Stofberg, and S. Bhattacharya, *Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review*. Hum Reprod Update, 2007. **13**(5): p. 433-44.
31. Lenoble, C., et al., *[Effect of women's weight on the success rate of in vitro fertilization]*. Gynecol Obstet Fertil, 2008. **36**(9): p. 940-4.
32. Bellver, J., et al., *Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality*. Fertil Steril, 2009.
33. Veleva, Z., et al., *High and low BMI increase the risk of miscarriage after IVF/ICSI and FET*. Hum Reprod, 2008. **23**(4): p. 878-84.
34. Metwally, M., et al., *Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence*. Fertil Steril, 2008. **90**(3): p. 714-26.
35. Hugues, J.N., *[Impact of overweight on the outcome of ovarian stimulation]*. Bull Acad Natl Med, 2008. **192**(4): p. 661-70; discussion 670-1.
36. Sneed, M.L., et al., *Body mass index: impact on IVF success appears age-related*. Hum Reprod, 2008. **23**(8): p. 1835-9.
37. Metwally, M., et al., *Effect of increased body mass index on oocyte and embryo quality in IVF patients*. Reprod Biomed Online, 2007. **15**(5): p. 532-8.
38. Jungheim, E.S., et al., *Morbid obesity is associated with lower clinical pregnancy rates after in vitro fertilization in women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2009. **92**(1): p. 256-61.

39. McCormick, B., et al., *Effects of polycystic ovarian syndrome on in vitro fertilization-embryo transfer outcomes are influenced by body mass index*. Fertil Steril, 2008. **90**(6): p. 2304-9.
40. Beydoun, H.A., et al., *Polycystic ovary syndrome, body mass index and outcomes of assisted reproductive technologies*. Reprod Biomed Online, 2009. **18**(6): p. 856-63.
41. Thum, M.Y., et al., *The influence of body mass index to in-vitro fertilisation treatment outcome, risk of miscarriage and pregnancy outcome*. J Obstet Gynaecol, 2007. **27**(7): p. 699-702.
42. Awartani, K.A., et al., *Infertility treatment outcome in sub groups of obese population*. Reprod Biol Endocrinol, 2009. **7**: p. 52.
43. Senturk, L.M. and C.T. Erel, *Thin endometrium in assisted reproductive technology*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2008. **20**(3): p. 221-8.
44. Al-Ghamdi, A., et al., *The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome*. Reprod Biol Endocrinol, 2008. **6**: p. 37.
45. Richter, K.S., et al., *Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos*. Fertil Steril, 2007. **87**(1): p. 53-9.
46. Traub, M.L., et al., *Endometrial thickness, Caucasian ethnicity, and age predict clinical pregnancy following fresh blastocyst embryo transfer: a retrospective cohort*. Reprod Biol Endocrinol, 2009. **7**: p. 33.
47. Bromer, J.G., T.S. Aldad, and H.S. Taylor, *Defining the proliferative phase endometrial defect*. Fertil Steril, 2009. **91**(3): p. 698-704.
48. Amir, W., et al., *Predicting factors for endometrial thickness during treatment with assisted reproductive technology*. Fertil Steril, 2007. **87**(4): p. 799-804.
49. Kumbak, B., et al., *Outcome of assisted reproduction treatment in patients with endometrial thickness less than 7 mm*. Reprod Biomed Online, 2009. **18**(1): p. 79-84.
50. Shufaro, Y., et al., *Thin unresponsive endometrium--a possible complication of surgical curettage compromising ART outcome*. J Assist Reprod Genet, 2008. **25**(8): p. 421-5.
51. Detti, L., et al., *Endometrial thickness is related to miscarriage rate, but not to the estradiol concentration, in cycles down-regulated with gonadotropin-releasing hormone antagonist*. Fertil Steril, 2008. **89**(4): p. 998-1001.

52. Dechaud, H., et al., *Optimal timing of ultrasonographic and Doppler evaluation of uterine receptivity to implantation*. Reprod Biomed Online, 2008. **16**(3): p. 368-75.
53. Puerto, B., et al., *Ultrasonography as a predictor of embryo implantation after in vitro fertilization: a controlled study*. Fertil Steril, 2003. **79**(4): p. 1015-22.
54. Broussin, B., *[The clinical value of ultrasound for endometrial receptivity assessment in Assisted Reproductive Techniques (ART) procedures]*. Gynecol Obstet Fertil, 2007. **35**(6): p. 570-5.
55. Huang, L.S., et al., *Recipient age and pulsatility index affect uterine receptivity in oocyte donation programmes*. Reprod Biomed Online, 2008. **17**(1): p. 94-100.
56. Hoozemans, D.A., et al., *Serial uterine artery Doppler velocity parameters and human uterine receptivity in IVF/ICSI cycles*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **31**(4): p. 432-8.
57. Berman, J.M., *Intrauterine adhesions*. Semin Reprod Med, 2008. **26**(4): p. 349-55.
58. Yu, D., et al., *Factors affecting reproductive outcome of hysteroscopic adhesiolysis for Asherman's syndrome*. Fertil Steril, 2008. **89**(3): p. 715-22.
59. Lass, A., et al., *The effect of endometrial polyps on outcomes of in vitro fertilization (IVF) cycles*. J Assist Reprod Genet, 1999. **16**(8): p. 410-5.
60. Taylor, E. and V. Gomel, *The uterus and fertility*. Fertil Steril, 2008. **89**(1): p. 1-16.
61. Somigliana, E., et al., *Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence*. Hum Reprod Update, 2007. **13**(5): p. 465-76.
62. Somigliana, E., et al., *The role of myomectomy in fertility enhancement*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2008. **20**(4): p. 379-85.
63. Klatsky, P.C., et al., *The effect of fibroids without cavity involvement on ART outcomes independent of ovarian age*. Hum Reprod, 2007. **22**(2): p. 521-6.
64. Bozdag, G., et al., *Single intramural leiomyoma with normal hysteroscopic findings does not affect ICSI-embryo transfer outcome*. Reprod Biomed Online, 2009. **19**(2): p. 276-80.
65. Jakobsson, M., et al., *Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent IVF deliveries*. Hum Reprod, 2008. **23**(10): p. 2252-5.
66. Rongieres, C., *[Uterine anomalies and assisted reproductive techniques: preventing implantation failure?]*. Gynecol Obstet Fertil, 2007. **35**(9): p. 842-7.
67. Rackow, B.W. and A. Arici, *Reproductive performance of women with mullerian anomalies*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2007. **19**(3): p. 229-37.

68. Attia, K.I., et al., *Effects of Mullerian anomalies on in vitro fertilization outcome*. J Assist Reprod Genet, 2001. **18**(10): p. 544-7.
69. Pal, L., et al., *Outcome of IVF in DES-exposed daughters: experience in the 90s*. J Assist Reprod Genet, 1997. **14**(9): p. 513-7.
70. Kerjean, A., et al., *Effect of in-utero diethylstilboestrol exposure on human oocyte quality and fertilization in a programme of in-vitro fertilization*. Hum Reprod, 1999. **14**(6): p. 1578-81.
71. Dechaud, H., et al., *Endometriosis and in vitro fertilisation: A review*. Gynecol Endocrinol, 2009: p. 1-5.
72. Pouly, J.L., et al., *[Endometriosis related infertility]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2007. **36**(2): p. 151-61.
73. Al-Fadhli, R., et al., *Effects of different stages of endometriosis on the outcome of in vitro fertilization*. J Obstet Gynaecol Can, 2006. **28**(10): p. 888-91.
74. Kumbak, B., et al., *In vitro fertilization in normoresponder patients with endometriomas: comparison with basal simple ovarian cysts*. Gynecol Obstet Invest, 2008. **65**(3): p. 212-6.
75. Gupta, S., et al., *Impact of ovarian endometrioma on assisted reproduction outcomes*. Reprod Biomed Online, 2006. **13**(3): p. 349-60.
76. Kahyaoglu, S., et al., *Does laparoscopic cystectomy and cauterization of endometriomas greater than 3 cm diminish ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation during IVF-ET? A case-control study*. J Obstet Gynaecol Res, 2008. **34**(6): p. 1010-3.
77. Somigliana, E., et al., *IVF-ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas*. Hum Reprod, 2008. **23**(7): p. 1526-30.
78. Tsoumpou, I., et al., *The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis*. Fertil Steril, 2009. **92**(1): p. 75-87.
79. Matalliotakis, I.M., et al., *Women with advanced-stage endometriosis and previous surgery respond less well to gonadotropin stimulation, but have similar IVF implantation and delivery rates compared with women with tubal factor infertility*. Fertil Steril, 2007. **88**(6): p. 1568-72.
80. Bianchi, P.H., et al., *Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates*. J Minim Invasive Gynecol, 2009. **16**(2): p. 174-80.

81. Shahine, L.K., et al., *Embryo quality before and after surgical treatment of endometriosis in infertile patients*. J Assist Reprod Genet, 2009. **26**(2-3): p. 69-73.
82. Bedaiwy, M.A., et al., *Association between time from endometriosis surgery and outcome of in vitro fertilization cycles*. J Reprod Med, 2008. **53**(3): p. 161-5.
83. Bellver, J., et al., *Influence of paternal age on assisted reproduction outcome*. Reprod Biomed Online, 2008. **17**(5): p. 595-604.
84. Aboulghar, M., et al., *Paternal age and outcome of intracytoplasmic sperm injection*. Reprod Biomed Online, 2007. **14**(5): p. 588-92.
85. Frattarelli, J.L., et al., *Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles*. Fertil Steril, 2008. **90**(1): p. 97-103.
86. Girsh, E., et al., *Male age influences oocyte-donor program results*. J Assist Reprod Genet, 2008. **25**(4): p. 137-43.
87. Shi, J.Z., et al., *[Teratozoospermia affects in vitro fertilization outcome]*. Zhonghua Nan Ke Xue, 2009. **15**(2): p. 106-9.
88. McKenzie, L.J., et al., *Pregnancy outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection with profound teratospermia*. Fertil Steril, 2004. **82**(4): p. 847-9.
89. Chen, X., et al., *Predictive value of semen parameters in in vitro fertilisation pregnancy outcome*. Andrologia, 2009. **41**(2): p. 111-7.
90. Lee, S.H., et al., *Poor sperm quality affects clinical outcomes of intracytoplasmic sperm injection in fresh and subsequent frozen-thawed cycles: potential paternal effects on pregnancy outcomes*. Fertil Steril, 2009. **91**(3): p. 798-804.
91. Verberg, M.F., et al., *Predictors of ongoing pregnancy after single-embryo transfer following mild ovarian stimulation for IVF*. Fertil Steril, 2008. **89**(5): p. 1159-65.
92. Weitzman, V.N., et al., *Predictive value of embryo grading for embryos with known outcomes*. Fertil Steril, 2009.
93. Brezinova, J., et al., *Evaluation of day one embryo quality and IVF outcome--a comparison of two scoring systems*. Reprod Biol Endocrinol, 2009. **7**: p. 9.
94. Fauque, P., et al., *Pregnancy outcome and live birth after IVF and ICSI according to embryo quality*. J Assist Reprod Genet, 2007. **24**(5): p. 159-65.
95. Hourvitz, A., et al., *Role of embryo quality in predicting early pregnancy loss following assisted reproductive technology*. Reprod Biomed Online, 2006. **13**(4): p. 504-9.

96. Kdous, M., et al., *[Oocyte and embryo quality and outcome of ICSI cycles in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) versus normo-ovulatory]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2009. **38**(2): p. 133-43.
97. Rosen, M.P., et al., *Fertilization rate is an independent predictor of implantation rate*. Fertil Steril, 2009.
98. Pandian, Z., et al., *Number of embryos for transfer following in-vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(2): p. CD003416.
99. Lundin, K. and C. Bergh, *Cumulative impact of adding frozen-thawed cycles to single versus double fresh embryo transfers*. Reprod Biomed Online, 2007. **15**(1): p. 76-82.
100. Sunde, A., *Significant reduction of twins with single embryo transfer in IVF*. Reprod Biomed Online, 2007. **15 Suppl 3**: p. 28-34.
101. Karlstrom, P.O. and C. Bergh, *Reducing the number of embryos transferred in Sweden-impact on delivery and multiple birth rates*. Hum Reprod, 2007. **22**(8): p. 2202-7.
102. van Montfoort, A.P., et al., *eSET irrespective of the availability of a good-quality embryo in the first cycle only is not effective in reducing overall twin pregnancy rates*. Hum Reprod, 2007. **22**(6): p. 1669-74.
103. Ottosen, L.D., et al., *Pregnancy prediction models and eSET criteria for IVF patients-do we need more information?* J Assist Reprod Genet, 2007. **24**(1): p. 29-36.
104. Sundstrom, P. and P. Saldeen, *Cumulative delivery rate in an in vitro fertilization program with a single embryo transfer policy*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2009. **88**(6): p. 700-6.
105. Olivius, C., K. Lundin, and C. Bergh, *Predictive factors for live birth in cryopreservation single embryo transfer cycles*. Reprod Biomed Online, 2008. **17**(5): p. 676-83.
106. Fauque, P., et al., *Cumulative results including obstetrical and neonatal outcome of fresh and frozen-thawed cycles in elective single versus double fresh embryo transfers*. Fertil Steril, 2009.
107. Leniaud, L., et al., *[Prospective evaluation of elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer following in vitro fertilization: a two-year French hospital experience]*. Gynecol Obstet Fertil, 2008. **36**(2): p. 159-65.
108. Gerris, J., *Single-embryo transfer versus multiple-embryo transfer*. Reprod Biomed Online, 2009. **18 Suppl 2**: p. 63-70.

109. Poikkeus, P., et al., *Obstetric and neonatal outcome after single embryo transfer*. Hum Reprod, 2007. **22**(4): p. 1073-9.
110. Poikkeus, P. and A. Tiitinen, *Does single embryo transfer improve the obstetric and neonatal outcome of singleton pregnancy?* Acta Obstet Gynecol Scand, 2008. **87**(9): p. 888-92.
111. *Guidelines for the number of embryos to transfer following in vitro fertilization No. 182, September 2006*. Int J Gynaecol Obstet, 2008. **102**(2): p. 203-16.
112. *IVF--one or two embryos?* Lancet, 2008. **372**(9642): p. 864.
113. Bergh, C., et al., *Attitudes towards and management of single embryo transfer among Nordic IVF doctors*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2007: p. 1-9.
114. de Lacey, S., et al., *Factors and perceptions that influence women's decisions to have a single embryo transferred*. Reprod Biomed Online, 2007. **15**(5): p. 526-31.
115. Frydman, R., *[Impact of embryo transfer techniques on implantation rates]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2004. **33**(1 Pt 2): p. S36-9.
116. Abou-Setta, A.M., et al., *Soft versus firm embryo transfer catheters for assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod, 2005. **20**(11): p. 3114-21.
117. Buckett, W.M., *A review and meta-analysis of prospective trials comparing different catheters used for embryo transfer*. Fertil Steril, 2006. **85**(3): p. 728-34.
118. Abou-Setta, A.M., et al., *Among women undergoing embryo transfer, is the probability of pregnancy and live birth improved with ultrasound guidance over clinical touch alone? A systemic review and meta-analysis of prospective randomized trials*. Fertil Steril, 2007. **88**(2): p. 333-41.
119. Flisser, E. and J.A. Grifo, *Is what we clearly see really so obvious? Ultrasonography and transcervical embryo transfer--a review*. Fertil Steril, 2007. **87**(1): p. 1-5.
120. Kosmas, I.P., et al., *Ultrasound-guided embryo transfer does not offer any benefit in clinical outcome: a randomized controlled trial*. Hum Reprod, 2007. **22**(5): p. 1327-34.
121. Abou-Setta, A.M., *What is the best site for embryo deposition? A systematic review and meta-analysis using direct and adjusted indirect comparisons*. Reprod Biomed Online, 2007. **14**(5): p. 611-9.
122. Pacchiarotti, A., et al., *The impact of the depth of embryo replacement on IVF outcome*. J Assist Reprod Genet, 2007. **24**(5): p. 189-93.

123. Abdelmassih, V.G., et al., *Location of the embryo-transfer catheter guide before the internal uterine os improves the outcome of in vitro fertilization*. Fertil Steril, 2007. **88**(2): p. 499-503.
124. Lambers, M.J., et al., *The position of transferred air bubbles after embryo transfer is related to pregnancy rate*. Fertil Steril, 2007. **88**(1): p. 68-73.
125. Papageorgiou, T.C., et al., *Training of providers in embryo transfer: what is the minimum number of transfers required for proficiency?* Hum Reprod, 2001. **16**(7): p. 1415-9.
126. Sifer, C., et al., *[Views of each member of an Assisted Reproductive Technologies centre on the embryo transfer procedure]*. Gynecol Obstet Fertil, 2009. **37**(7-8): p. 645-52.
127. Yao, Z., et al., *The efficacy of the embryo transfer catheter in IVF and ICSI is operator-dependent: a randomized clinical trial*. Hum Reprod, 2009. **24**(4): p. 880-7.
128. Moragianni, V.A., et al., *Effect of macroscopic or microscopic blood and mucus on the success rates of embryo transfers*. Fertil Steril, 2008.
129. Spandorfer, S.D., et al., *Difficult embryo transfer has a negative impact on the outcome of in vitro fertilization*. Fertil Steril, 2003. **79**(3): p. 654-5.
130. Sallam, H.N., et al., *Impact of technical difficulties, choice of catheter, and the presence of blood on the success of embryo transfer--experience from a single provider*. J Assist Reprod Genet, 2003. **20**(4): p. 135-42.
131. Fanchin, R., et al., *[Uterine contractions at the time of embryo transfer: a hindrance to implantation?]*. Contracept Fertil Sex, 1998. **26**(7-8): p. 498-505.
132. Aubriot, F.X., *[Difficult embryo transfer: what can be done in practice?]*. Gynecol Obstet Fertil, 2003. **31**(2): p. 157-61.
133. Murray, A.S., D.L. Healy, and L. Rombauts, *Embryo transfer: hysteroscopic assessment of transfer catheter effects on the endometrium*. Reprod Biomed Online, 2003. **7**(5): p. 583-6.
134. Oatway, C., J. Gunby, and S. Daya, *Day three versus day two embryo transfer following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(2): p. CD004378.
135. Visschers, B.A., et al., *Removal of cervical mucus: effect on pregnancy rates in IVF/ICSI*. Reprod Biomed Online, 2007. **15**(3): p. 310-5.
136. Moreno, V., et al., *Air in the transfer catheter does not affect the success of embryo transfer*. Fertil Steril, 2004. **81**(5): p. 1366-70.

137. Abou-Setta, A.M., *Effect of passive uterine straightening during embryo transfer: a systematic review and meta-analysis*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2007. **86**(5): p. 516-22.
138. Martinez, F., et al., *Ultrasound-guided embryo transfer: immediate withdrawal of the catheter versus a 30 second wait*. Hum Reprod, 2001. **16**(5): p. 871-4.
139. Hannoun, A., et al., *Effect of powdered gloves, worn at the time of embryo transfer, on the pregnancy outcome of IVF cycles*. J Assist Reprod Genet, 2009. **26**(1): p. 25-7.
140. Sharif, K., et al., *Is bed rest following embryo transfer necessary?* Fertil Steril, 1998. **69**(3): p. 478-81.
141. Mansour, R., M. Aboulghar, and G. Serour, *Dummy embryo transfer: a technique that minimizes the problems of embryo transfer and improves the pregnancy rate in human in vitro fertilization*. Fertil Steril, 1990. **54**(4): p. 678-81.
142. Hubayter, Z.R. and S.J. Muasher, *Luteal supplementation in in vitro fertilization: more questions than answers*. Fertil Steril, 2008. **89**(4): p. 749-58.
143. Proctor, A., et al., *Effect of progesterone supplementation in early pregnancy on the pregnancy outcome after in vitro fertilization*. Fertil Steril, 2006. **85**(5): p. 1550-2.
144. Aboulghar, M.A., et al., *Prospective randomized study comparing luteal phase support for ICSI patients up to the first ultrasound compared with an additional three weeks*. Hum Reprod, 2008. **23**(4): p. 857-62.
145. Goudge, C.S., T.C. Nagel, and M.A. Damario, *Duration of progesterone-in-oil support after in vitro fertilization and embryo transfer: a randomized, controlled trial*. Fertil Steril, 2009.
146. Mui Lam, P., et al., *Effects of early luteal-phase vaginal progesterone supplementation on the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer*. Gynecol Endocrinol, 2008. **24**(12): p. 674-80.
147. Gelbaya, T.A., et al., *Low-dose aspirin for in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2007. **13**(4): p. 357-64.
148. Ruopp, M.D., et al., *Evidence of absence or absence of evidence? A reanalysis of the effects of low-dose aspirin in in vitro fertilization*. Fertil Steril, 2008. **90**(1): p. 71-6.
149. Khairy, M., et al., *Aspirin in women undergoing in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis*. Fertil Steril, 2007. **88**(4): p. 822-31.
150. Schisterman, E.F., A.J. Gaskins, and B.W. Whitcomb, *Effects of low-dose aspirin in in-vitro fertilization*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2009. **21**(3): p. 275-8.

151. Dirckx, K., et al., *Does low-dose aspirin improve pregnancy rate in IVF/ICSI? A randomized double-blind placebo controlled trial.* Hum Reprod, 2009. **24**(4): p. 856-60.
152. Haapsamo, M., H. Martikainen, and J. Rasanen, *Low-dose aspirin reduces uteroplacental vascular impedance in early and mid gestation in IVF and ICSI patients: a randomized, placebo-controlled double-blind study.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **32**(5): p. 687-93.
153. Lambers, M.J., et al., *Low-dose aspirin in non-tubal IVF patients with previous failed conception: a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial.* Fertil Steril, 2009. **92**(3): p. 923-9.
154. Haapsamo, M., H. Martikainen, and J. Rasanen, *Low-dose aspirin and uterine haemodynamics on the day of embryo transfer in women undergoing IVF/ICSI: a randomized, placebo-controlled, double-blind study.* Hum Reprod, 2009. **24**(4): p. 861-6.
155. Moini, A., et al., *Effect of low-dose aspirin therapy on implantation rate in women undergoing in-vitro fertilization cycles.* Saudi Med J, 2007. **28**(5): p. 732-6.
156. Frattarelli, J.L., et al., *Low-dose aspirin use does not improve in vitro fertilization outcomes in poor responders.* Fertil Steril, 2008. **89**(5): p. 1113-7.
157. Revelli, A., et al., *Low-dose acetylsalicylic acid plus prednisolone as an adjuvant treatment in IVF: a prospective, randomized study.* Fertil Steril, 2008. **90**(5): p. 1685-91.
158. Boomsma, C.M., S.D. Keay, and N.S. Macklon, *Peri-implantation glucocorticoid administration for assisted reproductive technology cycles.* Cochrane Database Syst Rev, 2007(1): p. CD005996.
159. Tamer Erel, C. and L.M. Senturk, *The impact of body mass index on assisted reproduction.* Curr Opin Obstet Gynecol, 2009. **21**(3): p. 228-35.

ANNEXES

Annexe 1 : Le score AFSR de l'endométriose (Score de l'American Fertility Society)

1 - Lésions péritonéales (ne coter que la lésion la plus sévère)

Péritoine	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	2
1 à 3 cm	2	4
> 3 cm	4	6

2 - Lésions ovariennes (ne coter que la lésion la plus sévère et ajouter les scores des 2 ovaires)

Ovaire	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
> 3 cm	4	20

3 - Adhérences annexielles (ajouter les scores des 2 ovaires et des 2 trompes)

Ovaire	Superficielles (ou transparentes)	Profondes (ou opaques)
< 1/3	1	4
1/3 à 2/3	2	8
> 2/3	4	16
Trompe	Superficielles	Profondes
< 1/3	1	4*
1/3 à 2/3	2	8*
> 2/3	4	16

* Si le pavillon de la trompe est adhérent sur toute la circonférence, compter 16

4 - Oblitération du Douglas

Partielle	4
Totale	40

Calculer le score AFSR

Stade de l'endométriose	degré de sévérité	Score AFS
Stade I	endométriose minime	1 - 5
Stade II	endométriose modérée	6 - 15
Stade III	endométriose moyenne	16 - 40
Stade IV	endométriose sévère	> 40

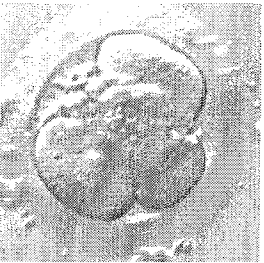
Annexe 2 : Classification embryonnaire à J2



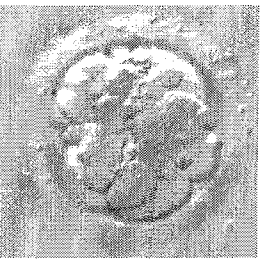
Classe I (pas de fragmentation, blastomères de taille identique)



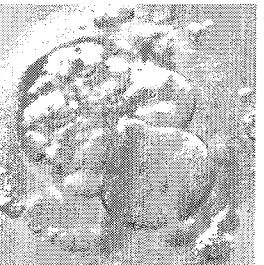
Classe II (pas de fragmentation, asymétrie des blastomères)



Classe III (10 % de fragmentation)



Classe III (25 % de fragmentation)



Classe III (50 % de fragmentation)



Classe IV

VU

NANCY, le 2 octobre 2009

Le Président de Thèse

NANCY, le 5 octobre 2009

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation

Professeur B. FOLIGUET

Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, 15 octobre 2009

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Malgré les progrès constants réalisés, tant cliniques que biologiques, le taux de réussite en FIV semble ne pouvoir dépasser la limite de 30 % de naissance vivante par transfert embryonnaire. D'autre part, la persistance de taux élevés de grossesses multiples, a conduit les praticiens à s'interroger sur l'intérêt d'une politique de transfert d'embryon unique, sous réserve d'être capable de sélectionner les patientes de bon pronostic pour lesquelles les chances de grossesse resteraient acceptables.

Nous avons donc mené une étude rétrospective sur une cohorte de 111 patientes ayant bénéficié de leur premier transfert embryonnaire frais en 2007 dans notre centre. Un ensemble de facteurs cliniques (caractéristiques maternelles et paternelles) et biologiques (caractéristiques embryonnaires), ainsi que les conditions du transfert embryonnaire, ont été étudiés. Pour aucun des paramètres étudié il n'a été trouvé de différence significative en terme de taux de naissance vivante, en dehors de la mesure de l'épaisseur endométriale le jour du déclenchement. En effet, la puissance de l'étude est probablement insuffisante pour mettre en évidence une différence minime.

A ce jour, cette étude est la seule étudiant les facteurs pronostiques du couple et du déroulement du transfert embryonnaire dans son ensemble. Il semble donc nécessaire de la poursuivre afin de déterminer, a priori, pour chaque transfert embryonnaire, les chances de réussite et ainsi informer au mieux le couple. D'autre part, la sélection des patientes candidates au SET profiterait de l'amélioration de nos connaissances, au sein de la population prise en charge dans notre centre.

Par ailleurs, d'autres critères pronostiques sont en cours d'évaluation, dont l'utilisation permettrait d'améliorer les performances de notre réflexion pronostique

TITRE EN ANGLAIS

Embryo Transfers in FIV and ICSI : Prognostic Factors

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2009

MOTS CLEFS : ivf outcomes, embryo transfer, transferts embryonnaires, pronostic, FIV

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
