



**HAL**  
open science

# Facteurs pronostiques des Fécondations In Vitro pour infertilité inexpliquée

Hortense Bosselut

► **To cite this version:**

Hortense Bosselut. Facteurs pronostiques des Fécondations In Vitro pour infertilité inexpliquée. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02174369

**HAL Id: dumas-02174369**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02174369>**

Submitted on 5 Jul 2019

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

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



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Facteurs pronostiques des Fécondations In Vitro  
pour infertilité inexplicée**

**T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 30 Avril 2019**

**Par Madame Hortense BOSSELUT**

**Née le 8 octobre 1987 à Toulon (83)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de GYNÉCOLOGIE MÉDICALE

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur BRETTELLE Florence**

**Président**

**Madame le Professeur COURBIERE Blandine**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur AGOSTINI Aubert**

**Assesseur**

**Madame le Docteur (MCU-PH) PAULMYER-LACROIX Odile**

**Assesseur**





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Facteurs pronostiques des Fécondations In Vitro  
pour infertilité inexplicée**

**T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 30 Avril 2019**

**Par Madame Hortense BOSSELUT**

**Née le 8 octobre 1987 à Toulon (83)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de GYNÉCOLOGIE MÉDICALE

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur BRETTELLE Florence**

**Président**

**Madame le Professeur COURBIERE Blandine**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur AGOSTINI Aubert**

**Assesseur**

**Madame le Docteur (MCU-PH) PAULMYER-LACROIX Odile**

**Assesseur**

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

**Doyen Georges LEONETTI**

**Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales** : Patrick DESSI  
**Vice-doyen aux Sciences Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Direction d'école** :

- **Ecole de Médecine** : Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique** : Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation** : Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières** : Sébastien COLSON

**Asseseurs** :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission** :

- 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service** :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

**DOYENS HONORAIRES**

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)



**1990**

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)  
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)  
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)  
D. CARSON (U.S.A.)  
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)  
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)  
M. MULLER (Suisse)  
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)  
D. STULBERG (U.S.A.)  
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)  
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  
D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS EMERITE

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSO François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

---

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
 AGHABABIAN Valérie  
 BELIN Pascal  
 CHABANNON Christian  
 CHABRIERE Eric  
 FERON François  
 LE COZ Pierre  
 LEVASSEUR Anthony  
 RANJEVA Jean-Philippe  
 SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
 FILIPPI Simon

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>dispo oct 2018</i> )	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion  
REVIS Joana

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

*CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
*PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

*ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité*  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
*SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre*  
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)  
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYS Jean-Michel (PU-PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 MONCLA Anne (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH)  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)



**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH)  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
*FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre*  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
 RACCAH Denis (PU-PH)  
 VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*  
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

*BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre*  
 BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
 FUENTES Stéphane (PU-PH)  
 REGIS Jean (PU-PH)  
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
 FELICIAN Olivier (PU-PH)  
 PELLETIER Jean (PU-PH)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*  
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

**PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
 POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)  
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*  
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*  
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
 SIMON Nicolas (PU-PH)  
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)  
 CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
 MARY Charles (MCU-PH)  
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)  
 MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
 MICHEL Gérard (PU-PH)  
 MILH Mathieu (PU-PH)  
 REYNAUD Rachel (PU-PH)  
 SARLES Jacques (PU-PH)  
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)  
 COZE Carole (MCU-PH)  
 FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 OVAERT Caroline (MCU-PH)  
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
 BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) *(disponibilité)*  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
 REY Marc (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
 LANCON Christophe (PU-PH)  
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
 GIRARD Nadine (PU-PH)  
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
 JACQUIER Alexis (PU-PH)  
 MOULIN Guy (PU-PH)  
 PANUEL Michel (PU-PH)  
 PETIT Philippe (PU-PH)  
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*  
 GREILLIER Laurent (PU PH)  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)  
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
 PHAM Thao (PU-PH)  
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)

# Remerciements

## **A Madame le Professeur Florence BRETELLE,**

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse et de juger ce travail. Je vous remercie sincèrement pour votre confiance, votre disponibilité et votre bienveillance durant tout mon internat. Merci pour le grand soutien que vous apportez à notre spécialité.

Recevez, ici, le témoignage de ma profonde estime.

## **A Madame le Professeur Blandine COURBIERE,**

Tu m'as fait l'honneur de me confier ce travail. Je te remercie vivement pour tes conseils avisés et ta lecture attentive. Je te remercie également de m'avoir fait découvrir le domaine de la médecine de la reproduction et de m'avoir guidée avec sollicitude dans mes premiers pas. J'essayerai, dans la pratique quotidienne, d'être à la hauteur de la confiance que tu m'as accordée.

Reçois, ici, le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

## **A Monsieur le Professeur Aubert AGOSTINI,**

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Je te remercie pour ton enseignement tout au long de mes études. Merci pour l'humanité et la disponibilité dont tu as toujours fait preuve à mon égard.

Reçois, ici, ma profonde et respectueuse reconnaissance.

## **A Madame le Docteur Odile LACROIX,**

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Votre gentillesse, votre patience et vos remarques positives m'ont beaucoup aidée. Merci pour le temps que vous passez au service des étudiants pour nous apporter une formation de qualité.

Recevez, ici, ma sincère gratitude.

A mon mari et à mon fils,

A ma maman et à ma famille,

A mes amis,

**MERCI**

## Sommaire

<b>Introduction</b> .....	<b>2</b>
<b>Matériels et méthodes</b> .....	<b>4</b>
<i>Patients</i> .....	4
<i>Protocoles de stimulation ovarienne</i> .....	5
<i>Facteurs pronostiques</i> .....	6
<i>Critères de jugement</i> .....	7
<i>Analyses statistiques</i> .....	7
<b>Résultats</b> .....	<b>8</b>
<i>Analyse univariée</i> .....	10
<i>Analyse multivariée</i> .....	11
<b>Discussion</b> .....	<b>11</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>17</b>
<b>Références</b> .....	<b>19</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>23</b>

## **Introduction**

En 2010, il a été estimé que 48,5 millions de couples dans le monde étaient infertiles (1). En France, un couple sur cinq consulte pour infertilité (2). L'infertilité est définie comme l'incapacité à obtenir une grossesse après un an de rapports sexuels réguliers non protégés ou après 6 mois chez les femmes de plus de 35 ans (3,4). Chez 15 à 30% des couples infertiles, aucune cause n'est retrouvée et le terme d'infertilité inexplicée ou idiopathique est en général employé (5,6). Le terme « infertilité inexplicée » ne correspond cependant à aucune définition consensuelle, car la nature des examens diagnostiques à réaliser pour poser ce diagnostic n'est pas non plus définie (6,7). Suivant les pays, les examens recommandés peuvent varier. Néanmoins, toutes les sociétés savantes s'accordent sur l'analyse du sperme, la recherche de l'intégrité du tractus génital féminin et de l'absence de trouble de l'ovulation (8–10). L'étude de la réserve ovarienne par le dosage de l'hormone anti-müllérienne (AMH) et le compte des follicules antraux (CFA) reste controversée en première intention (8–10). La cœlioscopie diagnostique n'est souvent recommandée qu'en cas de suspicion de pathologie tubo-pelvienne ou d'antécédents faisant craindre une pathologie pelvienne (8–10). La sérologie *Chlamydiae trachomatis* n'est pas recommandée de manière systématique ; sa positivité fait néanmoins suspecter des anomalies tubaires et proposer une cœlioscopie (8).

Le diagnostic d'infertilité inexplicée sera d'autant plus souvent posé que le bilan étiologique sera minimal (7). Cependant, notre incapacité à trouver une cause à l'infertilité des couples ne signifie pas qu'il n'y en a pas. En effet, le bilan étiologique initial standard est loin d'être exhaustif et d'explorer l'ensemble du système de reproduction. Malgré l'amélioration des outils diagnostiques en médecine de la reproduction, plusieurs étapes cruciales du processus de fécondation ne peuvent pas être étudiées avec précision comme la capacitation des spermatozoïdes, leur capacité à se lier à la zone pellucide de l'ovocyte ainsi que la réaction acrosomique. Les analyses standards du sperme et de l'ovulation ne permettent pas d'étudier

toutes ses subtilités pouvant affecter la fécondation et donc la fertilité. Certains auteurs ont, en effet, suggéré qu'un des mécanismes sous-jacent à l'infertilité inexplicée serait un échec de fécondation par anomalies du sperme ou de l'ovocyte non révélées par les examens standards (11,12). De plus, un échec de fécondation a été observé dans 5 à 25% des cycles de FIV réalisés pour infertilité idiopathique et plusieurs études ont montré que la FIV-ICSI augmentait les taux de fécondation et réduisait le risque relatif d'échec de fécondation chez les couples présentant une infertilité inexplicée (13–15).

Les examens appréciant la perméabilité tubaire n'évaluent pas la physiologie tubaire. En effet, les trompes peuvent être perméables mais non fonctionnelles en raison d'altérations de l'activité ciliaire, de la contractilité musculaire ou du flux des sécrétions tubaires (16). De plus, l'hystérosalpingographie, bien qu'examen de première intention dans l'exploration tubaire, semble particulièrement peu spécifique pour évaluer les pathologies tubaires distales et souffre d'une grande variabilité inter-observateurs (17,18). Même en cas d'hystérosalpingographie normale, une sérologie *Chlamydiae trachomatis* positive diminue les taux de grossesse spontanée (19). En l'absence de coelioscopie systématique, une endométriose péritonéale modérée à légère pourrait passer inaperçue (20).

Une diminution de la qualité ovocytaire pourrait être une cause d'infertilité difficile à évaluer. En effet, une ovulation apparemment normale ne préjuge pas de la qualité ovocytaire. L'ovocyte est le principal élément déterminant dans la qualité du développement embryonnaire (21). L'âge maternel est le meilleur facteur pronostique de la compétence ovocytaire et donc du développement de l'embryon. Cependant, l'impact du vieillissement féminin sur la qualité ovocytaire varie considérablement chez les femmes du même âge (21).

Nous avons ainsi émis l'hypothèse qu'une mauvaise qualité ovocytaire et donc embryonnaire pourrait être une des causes non diagnostiquées dans les infertilités dites inexplicées. L'objectif de notre étude a été de rechercher des facteurs pronostiques de

naissance vivante après fécondation *in vitro* (FIV) chez des couples pris en charge pour une infertilité étiquetée comme inexpliquée.

## **Matériels et méthodes**

Cette étude a reçu l'accord du Comité d'éthique de la recherche en gynécologie-obstétrique de l'Université d'Aix-Marseille (2018-13-12-007).

### *Patients*

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective monocentrique au Centre Clinico-Biologique d'Assistance Médicale à la Procréation du CHU de la Conception à Marseille. Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux informatisés des couples. Nous avons inclus tous les couples infertiles dont l'âge de la femme était compris entre 18 et 40 ans, présentant une infertilité inexpliquée et pris en charge par FIV entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et le 31 décembre 2017. Seules la ou les tentatives de FIV réalisées entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et les 31 décembre 2017 des couples inclus étaient prises en compte.

L'infertilité était définie par l'absence de grossesse après un an de rapports sexuels réguliers. L'origine inexpliquée était définie par l'absence d'anomalie au bilan initial du couple. Ce bilan comprenait pour l'homme une analyse de sperme : spermogramme et spermocytogramme analysés avec les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé établis en 2010. Si une seule valeur du spermogramme ou du spermocytogramme était anormale, le couple n'était pas inclus dans l'étude. Pour la femme, une analyse des trompes et de la cavité utérine était réalisée par hystérosalpingographie et échographie pelvienne par voie endovaginale. La réserve ovarienne était évaluée par le compte des follicules antraux (CFA) en échographie en début de cycle, le taux d'AMH (ng/ml, Kit Beckman-Coulter, Immunotech) et/ou le taux de FSH (UI/L) au 3<sup>ème</sup> jour du cycle. En cas de suspicion de diminution de la réserve ovarienne (âge de la femme > 40 ans, AMH < 1,1 ng/ml selon les critères de Bologne), le couple n'était pas inclus. En cas



de suspicion de pathologie tubaire ou de signes cliniques évocateurs d'endométriose, une cœlioscopie était proposée aux femmes. Nous avons exclu les couples refusant de participer à l'étude et ceux qui ne comprenaient pas assez bien le français pour pouvoir bénéficier d'une information claire et intelligible.

#### *Protocoles de stimulation ovarienne*

Les protocoles de stimulation ovarienne étaient soit un protocole long (administration d'un agoniste de la GnRH en phase lutéale du précédent cycle), soit un protocole court (administration quotidienne d'un agoniste de la GnRH à partir du 1<sup>er</sup> jour du cycle), soit un protocole antagoniste (administration quotidienne d'un antagoniste de la GnRH à partir du 5<sup>ème</sup> jour de stimulation). Les gonadotrophines utilisées étaient soit de la FSH recombinante plus au moins associé à de la LH recombinante soit de l'hMG. La dose quotidienne initiale de gonadotrophines était de 150 UI/jour et était ajustée en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC), de l'âge de la patiente, du taux d'AMH, et du nombre de follicules antraux. Le monitoring du cycle de stimulation ovarienne reposait sur l'échographie endovaginale et le dosage sérique de la LH et de l'œstradiol. Le déclenchement de l'ovulation était réalisé par injection de Human chorionic gonadotropin (HCG) 10 000 UI (Gonadotrophine Chorionique Endo<sup>®</sup>, MSD France) en intramusculaire ou HCG recombinante (Ovitrelle<sup>®</sup>, Merck Serono, France) en sous-cutanée dès lors qu'au moins 3 follicules avaient atteint 16 mm de diamètre (c'est-à-dire follicules matures). Le recueil ovocytaire était réalisé par ponction folliculaire transvaginale écho-guidée sous anesthésie locale ou générale 36 heures après l'administration d'HCG. Le soutien de la phase lutéale était réalisé par administration per os de Dihydrogestérone (30 mg/j) débutée le jour de la ponction ovocytaire jusqu'à la réalisation du test de grossesse 14 jours plus tard.

Le contrôle de la fécondation (J1) a été réalisé 18 à 20 heures après la mise en contact des gamètes. Les zygotes ont été cultivés isolément dans un plot contenant 500 µL de milieu de

culture (Global<sup>®</sup> avec 10% d'HSA, Life Global, JCD). La cinétique de développement précoce (clivage précoce) a été évaluée à la 26<sup>e</sup> heure. La qualité embryonnaire était évaluée à 48 heures, 72 heures ou 5 jours selon la classification d'Istanbul (ASEBIR consensus) de 2011. Le transfert embryonnaire était réalisé sous contrôle échographique 2, 3 ou 5 jours après la ponction ovocytaire. Les embryons surnuméraires de qualité compatibles avec une congélation (selon la classification d'Istanbul) étaient congelés en utilisant le kit de congélation lente Origio Embryo Freezing<sup>®</sup> (congélation d'un ou deux embryons par paillette) ou le kit de vitrification Vit Kit<sup>®</sup>-Freeze (Irvine scientifique). En cas de transfert d'embryon congelé (TEC), les embryons étaient décongelés le matin même du transfert en utilisant le kit de décongélation Origio Embryo Thawing<sup>®</sup> ou le kit de dévitrification Vit Kit<sup>®</sup>-Thaw (Irvine scientifique). Seuls les embryons ayant au moins 50% de cellules intactes après décongélation étaient transférés. Les TEC étaient réalisés en cycle spontané dans la majorité des cas.

Une grossesse débutante était définie par un taux d'HCG plasmatique supérieur à 100 UI/L 14 jours après le transfert embryonnaire et une grossesse clinique était définie par la présence d'un embryon avec activité cardiaque à l'échographie de 8 semaines d'aménorrhée (SA). Les issues des grossesses étaient collectées : grossesse débutante arrêtée définie par un taux d'HCG supérieur à 100 UI/L sans sac gestationnel visualisé ou avec un embryon sans activité cardiaque, fausse-couche spontanée (FCS) du premier trimestre définie par une grossesse arrêtée après visualisation d'une activité cardiaque avant 12 SA, fausse-couche tardive définie par une grossesse arrêtée entre 12 et 22 SA, grossesse extra-utérine, interruption médicale de grossesse, accouchement prématuré et accouchement à terme ainsi que le nombre d'enfants nés vivants.

#### *Facteurs pronostiques*

Les différents facteurs pronostiques étudiés ont été: l'âge, le statut tabagique et l'IMC de chacun des deux membres du couple lors du premier cycle de FIV, le type d'infertilité du couple et de chacun hors couple (primaire ou secondaire), la durée d'infertilité avant le premier cycle

de FIV, le CFA et le taux de FSH en début de cycle (UI/L), le taux d'AMH (Kit Beckman-Coulter, ng/ml), le statut sérologique de la femme pour *Chlamydiae trachomatis*, la réalisation d'une cœlioscopie diagnostique dans le bilan initial, la réalisation d'un ou plusieurs cycles d'inséminations intra-utérines (IIU) avant la prise en charge en FIV. Concernant les protocoles de FIV, nous avons évalué : le rang de la tentative de FIV, le type de protocole de stimulation ovarienne (antagoniste, agoniste long ou agoniste court), le type de gonadotrophines (FSHr ou hMG), la dose totale de gonadotrophines utilisée, la durée de stimulation ovarienne, les paramètres échographiques et biologiques au déclenchement (épaisseur et type de l'endomètre, taux d'œstradiol, nombre de follicules matures), le nombre d'ovocytes recueillis, le nombre d'ovocytes fécondables, le taux de maturité ovocytaire (nombre d'ovocytes fécondables / nombre d'ovocytes recueillis), le nombre d'embryons total et diploïdes, le taux de fécondation total (nombre total d'embryons obtenus / nombre d'ovocytes fécondables) et diploïde (nombre d'embryons diploïdes obtenus / nombre d'ovocytes fécondables), le nombre d'embryons transférés et leur qualité ainsi que le nombre d'embryons congelés.

#### *Critères de jugement*

L'analyse principale a porté sur la comparaison de deux groupes de couples : le groupe des couples ayant obtenu une naissance vivante après FIV et le groupe des couples restant sans enfant après les cycles de FIV.

Les autres critères de jugement étaient le taux de naissance vivante cumulé et le taux de grossesse débutante cumulé sur l'ensemble des tentatives de FIV.

#### *Analyses statistiques*

La saisie des données à partir des dossiers des patients a été faite sur Excel et l'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS. L'analyse descriptive des variables a été faite par le calcul des fréquences, des caractéristiques de tendance centrale ou de dispersion : la moyenne ( $m$ ), l'écart type ( $\sigma$ ) ainsi que la détermination des intervalles de confiance (IC95%)

autour de la moyenne, pour les variables quantitatives et la détermination des fréquences pour les variables qualitatives. L'analyse univariée a été utilisée pour la recherche de l'association entre deux variables indépendantes, ou encore entre une variable dépendante et d'autres variables indépendantes. Les tests utilisés étaient : le test  $X^2$  d'indépendance ou d'homogénéité et le test exact de FISHER avec la détermination des seuils de signification à 0,05. Le test t de Student pour deux groupes indépendants a été utilisé pour la comparaison des variables continues. La comparaison des variables discontinues entre groupes à petit effectifs a été effectuée par les tests non paramétriques, le test de Wilcoxon-Mann-Whitney pour la recherche d'association statistique entre deux ou plusieurs groupes. Une relation était considérée comme significative si le p-value était  $< 0,05$ . Afin de neutraliser d'éventuels facteurs de confusion une analyse multivariée par un modèle linéaire généralisé a été réalisée avec la détermination du seuil de signification à 0,05.

## **Résultats**

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et le 31 décembre 2017, 205 couples ont été pris en charge par FIV au Centre clinico-biologique d'Assistance Médicale à la Procréation à Marseille pour une infertilité jugée inexplicée. Après relecture des dossiers médicaux, 104 couples ont finalement été inclus. Les couples exclus l'étaient principalement pour anomalies du spermogramme, âge féminin supérieur à 40 ans, diminution de la réserve ovarienne avec AMH  $< 1,1$  ng/ml, découverte d'endométriose au cours de la prise en charge et troubles de l'ovulation comme le syndrome des ovaires polykystiques.

Les caractéristiques de la population étudiée sont présentées dans le tableau 1. Concernant les conjoints : l'âge moyen lors de la première tentative de FIV dans notre centre était de  $37,1 \pm 6,5$  ans (37,5% avaient moins de 35 ans, 36,5% avaient entre 35 et 40 ans, 26% avaient plus de 40 ans) et l'IMC moyen était de  $25,7 \pm 4,1$  kg/m<sup>2</sup>. Les hommes étaient fumeurs dans 44,2%

des cas avec une consommation de plus de 10 cigarettes par jour dans 63% des cas. Une exposition masculine au cannabis a également été retrouvée dans 25% des cas.

Ces 104 couples retenus ont bénéficié de 202 tentatives de stimulation ovarienne pour FIV. Il y a eu 6 annulations de stimulation ovarienne (2,9%) dont trois pour réponse excessive, deux pour réponse insuffisante et une pour patiente non venue à la ponction ovarienne. Au total, il y a eu 196 ponctions dont 179 cycles de FIV (91,3%) et 17 cycles d'ICSI (8,7%). Les caractéristiques des cycles sont résumées dans le tableau 2. Sur les 196 ponctions, il y a eu 165 transferts frais d'embryons avec un total de 298 embryons frais transférés. Parmi les 31 annulations de transfert frais (15,8%), il y a eu 15 freeze-all dont 13 pour hyperstimulation ovarienne et 2 pour endomètre inadéquat. Il n'y a pas eu de transfert d'embryons dans 16 tentatives soit 8,2% des cycles. Un échec de fécondation a été observé dans 4,6% des cycles. Les résultats biologiques des FIV sont présentés dans le tableau 3. Une congélation embryonnaire a été possible dans 62 tentatives soit 31,6% des cycles. Au total, 184 embryons ont été congelés et il y a eu 69 TEC. Sur les 184 embryons congelés, 143 embryons ont été décongelés et 105 transférés. Les 38 embryons décongelés non transférés (26,6%) l'étaient en raison d'une lyse embryonnaire à la décongélation ou d'une qualité embryonnaire non compatible avec un transfert. Il y a eu en moyenne  $2,2 \pm 1,3$  transferts par couple, un total de  $3,9 \pm 2,4$  embryons transférés par couple avec une moyenne de  $1,7 \pm 0,5$  embryons par transfert.

Sur les 234 transferts d'embryons, 60 grossesses débutantes ont été obtenues (25,6%) suivies de 43 accouchements (18,4%). Il y a eu 31 accouchements après transfert frais et 12 accouchements après TEC soit un taux d'accouchement par transfert frais de 18,8% et un taux d'accouchement par TEC de 17,4%. Au total, 41 femmes ont eu un accouchement et une femme a eu 2 accouchements. Concernant l'évolution des grossesses, nous avons observé 4 grossesses biochimiques (6,7%), 1 grossesse extra-utérine (1,7%), 7 fausses couches spontanées du premier trimestre (11,7%), 2 fausses couches tardives (3,3%), 3 interruptions médicales de

grossesse (5%), 10 accouchements prématurés (16,7%) et 33 accouchements à terme (55%). Au total, 50 enfants sont nés vivants dont 7 jumeaux. Sur l'ensemble des tentatives de FIV, le taux de naissance vivante cumulé était de 46,1% et le taux de grossesse débutante cumulé était de 56%. Le taux de naissance vivante en fonction du rang de la tentative de FIV n'était pas statistiquement différent (tableau 4).

A ce jour, 18 couples n'ont pas transféré l'ensemble de leurs embryons congelés restants sur le dernier cycle en cours (soit un total de 41 embryons congelés restants). Sur ces 18 couples, un a eu 2 grossesses spontanées avec 2 enfants nés vivants, 16 couples ont eu au moins 1 enfant né vivant après FIV et un couple a été perdu de vue.

Au total sur les 104 couples, six couples ont obtenu au moins une grossesse spontanée avec naissance vivante après leur tentative de FIV (5,8%).

#### *Analyse univariée*

Les données relatives à l'analyse univariée sont résumées dans les tableaux 5 et 6. L'âge, l'IMC et le statut tabagique de la femme et son conjoint n'étaient pas statistiquement différents entre les couples ayant obtenu une naissance vivante après FIV et ceux restant sans enfant. Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes n'a été retrouvée concernant la durée d'infertilité, l'antécédent d'accouchement ou de grossesse antérieure, les antécédents de prise en charge par IIU, le CFA, le taux de FSH en début de cycle et l'AMH. En analyse univariée, le taux de naissance vivante était significativement augmenté en cas d'augmentation du nombre d'ovocytes recueillis ( $p = 0,001$ ), du nombre d'ovocytes fécondables ( $p = 0,004$ ), du nombre total d'embryons ( $p = 0,017$ ) et d'embryons diploïdes ( $p = 0,001$ ), du taux de fécondation diploïde ( $p = 0,005$ ), du nombre d'embryons transférés ( $p = 0,006$ ) ainsi qu'en cas de bonne qualité des embryons transférés ( $p < 0,0001$ ).

### *Analyse multivariée*

Après ajustement sur les facteurs de confusion, le taux de naissance vivante restait significativement augmenté avec le nombre d'ovocytes fécondables ( $p = 0,029$ ), le nombre total d'embryons ( $p = 0,001$ ), le nombre d'embryons diploïdes ( $p = 0,033$ ), le nombre d'embryons transférés ( $p = 0,032$ ) et la qualité des embryons transférés (embryons top versus embryons non-top) ( $p = 0,04$ ). Les taux de fécondation n'étaient pas statistiquement différents entre les deux groupes. Les résultats de l'analyse multivariée sont présentés dans le tableau 7.

### **Discussion**

Malgré l'amélioration des outils diagnostiques et des thérapeutiques chez les couples infertiles, un grand nombre d'infertilité reste sans explication à l'issue du bilan de première intention. Notre étude avait pour objectif de rechercher des facteurs pronostiques corrélés au taux de naissance vivante après FIV dans le cadre des infertilités jugées inexplicées afin d'informer au mieux les couples dans cette situation. Cette étude a mis en évidence de façon logique que le nombre d'ovocytes fécondables, le nombre total d'embryons, le nombre d'embryons diploïdes, la qualité embryonnaire et le nombre d'embryons transférés amélioreraient de façon significative le taux de naissance vivante après FIV chez ces couples. Il semble, ainsi, que dans les infertilités étiquetées inexplicées, les couples restant sans enfant après FIV soient associés à une diminution du nombre et de la qualité des ovocytes et embryons par rapport aux couples ayant eu au moins une naissance vivante après FIV. Cette altération de la quantité et de la qualité ovocytaire et embryonnaire pourrait être une des explications non diagnostiquées lors du bilan initial aux infertilités dites inexplicées.

D'une façon générale, Farhi et *al.* ont constaté que les échecs d'implantation étaient plus fréquents quand le nombre d'embryons de bonne qualité disponible était bas (22). Dans leur étude prospective multicentrique, Verberg et *al.* ont confirmé que la disponibilité d'embryons

de top-qualité était corrélée au taux de grossesse évolutive (23). Plusieurs modes d'évaluation de la qualité embryonnaire existent. Payne et *al.* ont comparé l'influence de deux d'entre eux sur le taux de grossesse chez 100 couples : le Z-score, évaluant la morphologie des zygotes obtenus 16 à 20 heures après la fécondation, et la morphologie embryonnaire au deuxième et troisième jour (nombre et taille des blastomères et degré de fragmentation). Le Z-score n'était pas meilleur que l'évaluation morphologique des embryons à J2-J3 dans la prédiction des taux de grossesse. En utilisant l'évaluation embryonnaire à J2-J3, les taux de grossesse étaient plus élevés dans les transferts réalisés avec un ou deux top-embryons (24). Fauque et *al.* ont évalué les taux de naissance vivante en fonction de la qualité embryonnaire après FIV ou ICSI. Ils ont étudié 1812 transferts d'embryons. Les embryons étaient examinés au deuxième jour du point de vue du clivage et de la fragmentation des blastomères (A = pas de fragmentation, B < 20% fragmentation, C < 50%, D > 50%). Le taux de naissance vivante était 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%) (25). Check et *al.* ont, quant à eux, examinés les effets de la qualité embryonnaire sur les résultats en FIV chez les patientes ayant une diminution de la réserve ovarienne. Les embryons possédant 6 à 8 blastomères au troisième jour avaient un taux de naissance vivante par transfert augmenté par rapport aux embryons à 4-5 cellules (14,8 versus 12,8%) (26). Dobson et *al.* ont évalué l'impact de la qualité des embryons au stade de blastocystes sur les taux de naissance vivante. Les blastocystes étaient répartis en deux groupes selon la classification de Gardner et Schoolcraft : les top-embryons (grade AA, AB, BA et BB) et les embryons de faible qualité (grade AC, CA, BC, CB et CC). Le taux de naissance vivante était significativement augmenté lors du transfert d'un top embryon comparé au transfert d'un embryon de faible qualité que se soit en cycle frais (OR : 0,33 IC95% : 0,13 – 0,82) ou lors d'un TEC (OR : 0,4 IC95% : 0,21 – 0,76) (27). A notre connaissance, aucune étude n'a évalué la qualité embryonnaire chez les couples dont l'infertilité est inexplicée. Dans la littérature, chez



les couples infertiles la qualité embryonnaire semble corrélée de façon positive au taux de naissance vivante après FIV. Notre étude retrouve cette association de façon significative dans la sous-population que représentent les couples dont l'infertilité est inexplicée.

Dans une méta-analyse sur les résultats en FIV en fonction du nombre d'embryons transférés, il n'a pas été observé de différence significative du taux cumulé de naissance vivante qu'il s'agisse d'un transfert frais de deux embryons (DET) ou d'un transfert d'embryon unique (SET) répété (soit transfert frais d'un embryon unique suivi du transfert d'un embryon unique congelé soit 2 transferts frais d'un embryon unique) (OR : 1,22 IC95% : 0,92 – 1,62). Le taux de naissance vivante était supérieur pour un DET par rapport à un SET (OR : 2,07 IC95% : 1,68 – 2,57) mais n'était pas statistiquement modifié entre un DET et le transfert de trois voire quatre embryons (28). Dans notre étude, le taux de naissance vivante était significativement augmenté en fonction du nombre croissant d'embryons transférés dans le cadre des infertilités inexplicées ( $p = 0,032$ ).

Dans une autre revue de la littérature sur les résultats des transferts embryonnaires réalisés au troisième ou au deuxième jour après la ponction ovocytaire lors d'un cycle de FIV ou ICSI chez les couples infertiles, les auteurs ont retenu quinze études et n'ont pas constaté de différence significative du taux de naissance vivante entre les transferts d'embryons réalisés au troisième jour et ceux réalisés au deuxième jour (RR : 1,05 IC95% : 0,89 – 1,23) (29). Dans la méta-analyse de Martins et *al.*, incluant douze études, aucune différence significative n'était retrouvée en termes de naissance vivante entre les transferts d'embryons au stade de blastocystes au cinquième ou sixième jour et les transferts embryonnaires au stade de clivage au deuxième ou troisième jour (30). Notre étude, réalisée sur un sous-groupe de la population infertile que sont les infertilités inexplicées, ne retrouvait pas non plus de modification statistiquement significative du taux de naissance vivante en fonction du jour du transfert embryonnaire.

Johnson *et al.* dans leur méta-analyse, incluant 11 études, retrouvaient un taux d'échec de fécondation par cycle après FIV classique variant de 6 à 43 % en cas d'infertilité inexpliquée. Le risque relatif d'échec de fécondation était significativement plus élevé après FIV classique qu'après FIV-ICSI (RR : 8,2 IC95% : 4,4 – 15,2) (13). Ainsi, de plus en plus d'auteurs préconisent, en cas d'infertilité inexpliquée, de répartir les ovocytes ponctionnés entre FIV et FIV-ICSI dès le premier cycle pour réduire le taux d'échec de fécondation (13,14,31). Dans notre étude, le taux d'échec de fécondation était de 4,6%. Ce taux a été calculé sur l'ensemble des cycles réalisés à la différence des études incluses dans la méta-analyse de Johnson *et al.* où un seul cycle par patiente était pris en compte. Cette différence de protocole peut expliquer notre taux plus faible. Par ailleurs, dans notre étude, le taux d'absence de transfert d'embryons hors freeze-all était de 8,2%. Pour notre période d'étude, dans la population générale, le taux d'absence de transfert hors freeze-all était de 12% dans notre centre et de 18% dans les résultats nationaux de l'Agence de Biomédecine. Ainsi, chez les couples présentant une infertilité inexpliquée, le risque d'absence de transfert est présent mais n'est pas plus élevé que dans la population générale, et est même un peu plus faible. L'information, actuellement, donnée à ces couples concernant l'absence de transfert semble donc suffisante et appropriée. Dans notre étude, le taux de fécondation n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes et est similaire à celui de la population générale dans notre centre. L'ensemble de ces résultats confortent notre expérience dans laquelle l'infertilité inexpliquée n'est pas une indication d'ICSI en première intention.

Peut-être par manque de puissance, d'autres facteurs pronostiques attendus comme l'âge féminin, l'IMC féminin et l'IMC masculin n'étaient pas associés au taux de naissance vivante dans notre étude. Campbell *et al.* ont publié une méta-analyse évaluant l'impact de l'obésité masculine sur la fertilité et les résultats en AMP (FIV ou ICSI). Trente publications ont été incluses avec un total de 115 158 patients. Cette étude a mis en évidence une diminution

statistiquement significative du taux de naissance vivante par cycle chez les couples avec un partenaire obèse par rapport à un partenaire de poids normal (OR : 0,65 IC95% : 0,44 – 0,97) (32). De même, la méta-analyse de Mushtaq et *al.*, retrouvait que l'augmentation de l'IMC masculin diminuait significativement le taux de naissance vivante en FIV (OR : 0,88 IC95% : 0,82 – 0,95 p = 0,001) (33). Cependant, cette association reste encore, à ce jour, controversée (34). Dans notre étude, sur les 13 patients présentant une obésité quatre (30,8%) ont obtenu une naissance vivante après FIV. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre l'IMC des hommes ayant obtenu une naissance vivante après FIV et celui des hommes restant sans enfant (25,8 versus 25,6 kg/m<sup>2</sup>). Il faut, cependant, souligner l'importance des données manquantes (24%), l'IMC masculin étant peu renseigné dans les dossiers cliniques.

La méta-analyse de Maheshwari et *al.* retrouvait un taux de grossesse après AMP significativement plus faible chez les patientes avec un IMC supérieur ou égal à 25 kg/m<sup>2</sup> par rapport aux femmes avec un IMC normal (OR : 0,71 IC95% : 0,62 – 0,81). Ils concluaient à l'absence de preuve suffisante concernant l'effet de l'IMC sur le taux de naissance vivante (35). En revanche, dans la méta-analyse de Rittenberg et *al.*, un IMC supérieur ou égal à 25 kg/m<sup>2</sup> était associé à une baisse significative des taux de grossesse clinique et de naissance vivante après FIV-ICSI comparé à un IMC normal (RR : 0,9 p < 0,0001 et RR : 0,84 p = 0,0002 respectivement) (36). Lintsen et *al.*, ont publié une étude rétrospective multicentrique incluant 8457 patientes ayant réalisé 8457 cycles de FIV mettant en évidence un effet défavorable du surpoids (IMC ≥ 27 kg.m<sup>2</sup>) sur le taux de naissance vivante plus important en cas d'infertilité inexplicée (37). Cependant, l'impact direct de l'augmentation de l'IMC de la femme sur les résultats en AMP reste encore débattu, plusieurs études récentes ayant rapporté l'absence de conséquence défavorable sur les taux de grossesse et naissance vivante après FIV (38–40). Dans notre étude, l'IMC de la femme n'apparaît pas comme un facteur pronostique de naissance vivante dans les infertilités inexplicées.

Le taux de fécondité n'est pas constant mais diminue avec l'âge. Les femmes dont l'infertilité peut s'expliquer par la baisse physiologique de la fécondité avec l'âge ne doivent pas être étiquetées comme infertilité inexplicée. Cependant, faire la distinction entre infertilité liée à l'âge et infertilité inexplicée est de plus en plus difficile au fur et à mesure que l'âge de la femme augmente. Somigliana et *al.* ont publié un modèle mathématique montrant que le taux de faux positifs de diagnostic d'infertilité inexplicée après 2 ans de rapports sexuels réguliers passait de 10% avant 35 ans à plus de 80% après 40 ans (41). Une distinction entre infertilité inexplicée et infertilité liée à l'âge est cependant actuellement impossible (42). Pour minimiser au maximum ce biais diagnostique, nous n'avons pas inclus les patientes de plus de 40 ans. Dans notre étude, l'âge de la femme n'était pas statistiquement différent entre les femmes ayant obtenu une naissance vivante et celles restant sans enfant (33,4 versus 34,5 ans respectivement  $p = 0,141$ ). Ces résultats sont en contradiction avec l'étude de Lintsen et *al.* qui retrouvait une diminution significative des naissances vivantes avec l'augmentation de l'âge féminin ( $p < 0,0001$ ) dans les infertilités jugées inexplicées (37). Cependant, le fait que l'infertilité de femmes entre 40 et 44 ans était étiquetée inexplicée rend ces résultats discutables.

Notre étude a été très restrictive sur les critères d'inclusion des couples. Nous n'avons pas inclus les couples pour lesquels il existait des anomalies mineures du spermogramme ni les femmes qui présentaient un bilan hormonal faisant suspecter une diminution de la réserve ovarienne ( $AMH < 1,1$  ng/mL) (43). Ainsi, nous avons obtenu une population très homogène de couples dont l'infertilité semblait réellement inexplicée après le bilan étiologique initial. Le caractère très restrictif des critères d'inclusion a cependant eu le désavantage d'induire un faible effectif, même sur plusieurs années. Le peu de résultats significatifs pourrait donc être en partie corrélé à un manque de puissance de l'étude. On peut également critiquer le caractère rétrospectif de l'étude posant le problème de certaines données manquantes ainsi que la grande période étudiée durant laquelle des modifications des pratiques ont pu avoir lieu.

Actuellement, d'autres paramètres, qui pourraient améliorer l'analyse diagnostique et pronostique de ces couples dont l'infertilité est dite inexplicée, sont en cours d'évaluation. Zandieh et *al.* ont retrouvé, au niveau des spermatozoïdes, des taux de réactifs dérivés de l'oxygène et de fragmentation de l'ADN plus importants chez ces couples par rapport aux couples fertiles (44). Qiao et *al.* ont identifié 44 métabolites du plasma séminal exprimés différemment chez les hommes dont l'infertilité est inexplicée par rapport aux hommes fertiles (45). Marci et *al.* ont suggéré que l'infection de l'endomètre par le virus HHV-6 (Herpes Human Virus) avec une modification du profil immunitaire des cellules Natural Killer endométriales pourrait être une des causes à l'infertilité inexplicée (46). D'autres auteurs étudient la perfusion utérine dans les infertilités inexplicées en évaluant les index de résistance et de pulsatilité des artères ovariennes et utérines (47). La concentration endométriale de certains métaux lourds significativement plus élevée pourrait également être une explication à l'infertilité inexplicée (48). De nombreuses pistes restent donc encore à évaluer dans ce domaine.

## **Conclusion**

En cas d'infertilité inexplicée et pour un âge féminin inférieur ou égal à 40 ans, les chances d'avoir un enfant après FIV sont de 46,1 %, ce taux étant important dans l'information que nous devons donner aux couples s'engageant dans ce parcours. Aucune caractéristique clinique chez ces couples ne nous permet de leur fournir des éléments pronostiques favorables ou défavorables. Nous avons, cependant, observé, chez ces couples, des facteurs pronostiques biologiques corrélés au succès des FIV. En effet, le taux de naissance vivante après FIV était augmenté de façon significative avec le nombre d'ovocytes fécondables, le nombre total d'embryons, le nombre d'embryons diploïdes, le nombre d'embryons transférés et la qualité des embryons transférés. Ainsi, chez ces couples, les chances de grossesse augmentent avec la réponse à la stimulation ovarienne. Ces résultats pourraient être utilisés en pratique courante

pour informer et conseiller au mieux ces couples après un premier cycle de FIV. Par ailleurs, dans notre expérience, l'infertilité inexpliquée n'est pas une indication d'ICSI en première intention car le taux d'échec de fécondation est faible. Des séries multicentriques avec des effectifs plus importants sont, cependant, nécessaires pour essayer de mieux caractériser les facteurs pronostiques ayant un impact sur les chances de grossesse en cas d'infertilité inexpliquée.

## Références

1. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 2012;9(12):e1001356.
2. Ohannessian A, Gamberre M, Agostini A. Épidémiologie de la fertilité. *Datatraitesgy00-43800* [Internet]. 30 janv 2014 [cité 21 août 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/868276>
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2008;90:S60.
4. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Hum Reprod.* 2017;32(9):1786-801.
5. Kamath MS, Bhattacharya S. Demographics of infertility and management of unexplained infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26(6):729-38.
6. Gelbaya TA, Potdar N, Jeve YB, Nardo LG. Definition and epidemiology of unexplained infertility. *Obstet Gynecol Surv.* 2014;69(2):109-15.
7. Gleicher N, Barad D. Unexplained infertility: does it really exist? *Hum Reprod.* 2006;21(8):1951-5.
8. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Recommandations pour la Pratique Clinique. La prise en charge du couple infertile. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2010;34(5):513.
9. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. 2013 [cité 25 janv 2019]; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247932/>
10. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;103(6):e44-50.
11. Ezra Y, Simon A, Laufer N. Defective oocytes: a new subgroup of unexplained infertility. *Fertil Steril.* 1992;58(1):24-7.
12. Kamal A, Mansour R, Fahmy I, Serour G, Rhodes C, Aboulghar M. Easily decapitated spermatozoa defect: a possible cause of unexplained infertility. *Hum Reprod.* 1999;14(11):2791-5.
13. Johnson LNC, Sasson IE, Sammel MD, Dokras A. Does intracytoplasmic sperm injection improve the fertilization rate and decrease the total fertilization failure rate in couples with well-defined unexplained infertility? A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013;100(3):704-11.

14. Hershlag A, Paine T, Kvapil G, Feng H, Napolitano B. In vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection split: an insemination method to prevent fertilization failure. *Fertil Steril.* 2002;77(2):229-32.
15. Bungum L, Bungum M, Humaidan P, Andersen CY. A strategy for treatment of couples with unexplained infertility who failed to conceive after intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online.* 2004;8(5):584-9.
16. Lyons RA, Saridogan E, Djahanbakhch O. The reproductive significance of human Fallopian tube cilia. *Hum Reprod Update.* 2006;12(4):363-72.
17. Mol BW, Swart P, Bossuyt PM, van Beurden M, van der Veen F. Reproducibility of the interpretation of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology. *Hum Reprod.* 1996;11(6):1204-8.
18. Glatstein IZ, Sleeper LA, Lavy Y, Simon A, Adoni A, Palti Z, et al. Observer variability in the diagnosis and management of the hysterosalpingogram. *Fertil Steril.* 1997;67(2):233-7.
19. Coppus SFPJ, Land JA, Opmeer BC, Steures P, Eijkemans MJC, Hompes PGA, et al. Chlamydia trachomatis IgG seropositivity is associated with lower natural conception rates in ovulatory subfertile women without visible tubal pathology. *Hum Reprod.* 2011;26(11):3061-7.
20. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med.* 1993;328(24):1759-69.
21. Keefe D, Kumar M, Kalmbach K. Oocyte competency is the key to embryo potential. *Fertil Steril.* 2015;103(2):317-22.
22. Farhi J, Ben-Haroush A, Dresler H, Pinkas H, Sapir O, Fisch B. 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):76-80.
23. Verberg MFG, Eijkemans MJC, Macklon NS, Heijnen EMEW, Fauser BCJM, Broekmans FJ. Predictors of ongoing pregnancy after single-embryo transfer following mild ovarian stimulation for IVF. *Fertil Steril.* 2008;89(5):1159-65.
24. Payne JF, Raburn DJ, Couchman GM, Price TM, Jamison MG, Walmer DK. Relationship between pre-embryo pronuclear morphology (zygote score) and standard day 2 or 3 embryo morphology with regard to assisted reproductive technique outcomes. *Fertil Steril.* 2005;84(4):900-9.
25. Fauque P, Léandri R, Merlet F, Juillard J-C, Epelboin S, Guibert J, et al. Pregnancy outcome and live birth after IVF and ICSI according to embryo quality. *J Assist Reprod Genet.* 2007;24(5):159-65.
26. Check JH, Summers-Chase D, Yuan W, Horwath D, Wilson C. Effect of embryo quality on pregnancy outcome following single embryo transfer in women with a diminished egg reserve. *Fertil Steril.* 2007;87(4):749-56.



27. Dobson SJA, Lao MT, Michael E, Varghese AC, Jayaprakasan K. Effect of transfer of a poor quality embryo along with a top quality embryo on the outcome during fresh and frozen in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2018;110(4):655-60.
28. Pandian Z, Marjoribanks J, Ozturk O, Serour G, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7):CD003416.
29. Brown J, Daya S, Matson P. Day three versus day two embryo transfer following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD004378.
30. Martins WP, Nastri CO, Rienzi L, van der Poel SZ, Gracia C, Racowsky C. Blastocyst vs cleavage-stage embryo transfer: systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J*. 2017;49(5):583-91.
31. Larbuisson A, Raick D, Demelenne S, Delvigne A. ICSI diagnostic: a way to prevent total fertilization failure after 4 unsuccessful IUI. *Basic Clin Androl*. 2017;27:18.
32. Campbell JM, Lane M, Owens JA, Bakos HW. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2015;31(5):593-604.
33. Mushtaq R, Pundir J, Achilli C, Naji O, Khalaf Y, El-Toukhy T. Effect of male body mass index on assisted reproduction treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2018;36(4):459-71.
34. Le W, Su S-H, Shi L-H, Zhang J-F, Wu D-L. Effect of male body mass index on clinical outcomes following assisted reproductive technology: a meta-analysis. *Andrologia*. 2016;48(4):406-24.
35. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2007;13(5):433-44.
36. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2011;23(4):421-39.
37. Lintsen AME, Pasker-de Jong PCM, de Boer EJ, Burger CW, Jansen C a. M, Braat DDM, et al. Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF. *Hum Reprod*. 2005;20(7):1867-75.
38. Caillon H, Fréour T, Bach-Ngohou K, Colombel A, Denis MG, Barrière P, et al. Effects of female increased body mass index on in vitro fertilization cycles outcome. *Obes Res Clin Pract*. 2015;9(4):382-8.
39. Sarais V, Pagliardini L, Rebonato G, Papaleo E, Candiani M, Viganò P. A Comprehensive Analysis of Body Mass Index Effect on in Vitro Fertilization Outcomes. *Nutrients*. 2016;8(3):109.

40. Banker M, Sorathiya D, Shah S. Effect of Body Mass Index on the Outcome of In-Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection in Women. *J Hum Reprod Sci.* mars 2017;10(1):37-43.
41. Somigliana E, Paffoni A, Busnelli A, Filippi F, Pagliardini L, Vigano P, et al. Age-related infertility and unexplained infertility: an intricate clinical dilemma. *Hum Reprod.* 2016;31(7):1390-6.
42. ESHRE Capri Workshop Group. A prognosis-based approach to infertility: understanding the role of time. *Hum Reprod.* 2017;32(8):1556-9.
43. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of « poor response » to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1616-24.
44. Zandieh Z, Vatannejad A, Doosti M, Zabihzadeh S, Haddadi M, Bajelan L, et al. Comparing reactive oxygen species and DNA fragmentation in semen samples of unexplained infertile and healthy fertile men. *Ir J Med Sci.* 2018;187(3):657-62.
45. Qiao S, Wu W, Chen M, Tang Q, Xia Y, Jia W, et al. Seminal plasma metabolomics approach for the diagnosis of unexplained male infertility. *PloS One.* 2017;12(8):e0181115.
46. Marci R, Gentili V, Bortolotti D, Lo Monte G, Caselli E, Bolzani S, et al. Presence of HHV-6A in Endometrial Epithelial Cells from Women with Primary Unexplained Infertility. *PloS One.* 2016;11(7):e0158304.
47. Zebitay AG, Tutumlu M, Verit FF, Ilhan GK, Gungor ES, Cetin O, et al. A comparative analysis of arterial blood flow in unexplained infertility, tubal infertility and fertile groups. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2016;32(6):442-5.
48. Tanrikut E, Karaer A, Celik O, Celik E, Otlu B, Yilmaz E, et al. Role of endometrial concentrations of heavy metals (cadmium, lead, mercury and arsenic) in the aetiology of unexplained infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;179:187-90.

## Annexes

	N/total (%)
Âge de la patiente le jour de la FIV (moyenne $\pm$ DS)	34,1 $\pm$ 4,3
< 35 ans	55/104 (52,9%)
35-40 ans	49/104 (47,1%)
Durée de l'infertilité (années) (moyenne $\pm$ DS)	4,2 $\pm$ 1,9
Infertilité du couple	
primaire	75/104 (72,1%)
secondaire	29/104 (27,9%)
Infertilité de la femme hors couple	
primaire	88/104 (84,6%)
secondaire	16/104 (15,4%)
Infertilité de l'homme hors couple	
primaire	82/104 (78,8%)
secondaire	22/104 (21,2%)
Parité	
0	93/104 (89,4%)
1	11/104 (10,6%)
IMC de la femme (kg/m <sup>2</sup> ) (moyenne $\pm$ DS)	23,2 $\pm$ 5,2
< 18,5	12/104 (11,5%)
18,5-24,9	67/104 (64,4%)
25-29,9	12/104 (11,5%)
> 30	12/104 (11,5%)
Données manquantes	1/104 (1%)
Tabagisme actif de la femme (cigarettes/jour)	
0	83/104 (79,8%)
< 10	13/104 (12,5%)
$\geq$ 10	8/104 (7,7%)
Sérologie Chlamydiae trachomatis (IgG)	
positive	3/104 (2,9%)
négative	46/104 (44,2%)
non réalisée	55/104 (52,9%)
Cœlioscopie diagnostique	
oui	10/104 (9,6%)
non	94/104 (90,4%)
IAC pré-FIV	85/104 (81,7%)
FIV d'emblée	19/104 (18,3%)
AMH (ng/mL) (moyenne $\pm$ DS)	3,5 $\pm$ 2,1
FSH à J3 (UI/L) (moyenne $\pm$ DS)	6,9 $\pm$ 1,8
LH à J3 (UI/L) (moyenne $\pm$ DS)	5,5 $\pm$ 2,4
Compte des follicules antraux (moyenne $\pm$ DS)	15,7 $\pm$ 6,8

**Tableau 1.** FIV pour infertilité inexplicée. Caractéristiques de la population étudiée (nombre de couples = 104)

	N/total (%)
Type d'AMP	
FIV	179/196 (91,3%)
ICSI	17/196 (8,7%)
Rang de la tentative de FIV	
1 cycle	91/196 (46,4%)
2 cycles	64/196 (32,7%)
3 cycles	29/196 (14,8%)
4 cycles	12/196 (6,1%)
Type de protocole de stimulation ovarienne	
agoniste long	105/196 (53,6%)
antagoniste	82/196 (41,8%)
agoniste court	9/196 (4,6%)
Stimulation ovarienne par	
FSH recombinante seule	124/196 (63,3%)
FSH + hMG	72/196 (36,7%)
Dose totale de gonadotrophines (moyenne $\pm$ DS)	2404 $\pm$ 1467
Taux d'œstradiol au déclenchement (pg/mL) (moyenne $\pm$ DS)	2815 $\pm$ 1459
Durée de la stimulation ovarienne (jours) (moyenne $\pm$ DS)	10,5 $\pm$ 1,7
Endomètre de type 1	156/196 (79,6%)
Epaisseur de l'endomètre (mm) $\geq$ 7	174/196 (88,88%)
Nombre de follicules matures au déclenchement (moyenne $\pm$ DS)	9,5 $\pm$ 4

**Tableau 2.** FIV pour infertilité inexpliquée. Caractéristiques des cycles de FIV (nombre de cycles = 196)

	N/total (%)
Nombre d'ovocytes recueillis (moyenne $\pm$ DS)	10,9 $\pm$ 6,2
Nombre d'ovocytes fécondables (moyenne $\pm$ DS)	8,2 $\pm$ 5,2
Taux de maturité ovocytaire (%) (moyenne $\pm$ DS)	76 $\pm$ 21
Nombre total d'embryons obtenus à J2 (moyenne $\pm$ DS)	6,9 $\pm$ 5
Taux de fécondation totale (%) (moyenne $\pm$ DS)	80,7 $\pm$ 22,9
Nombre d'embryons diploïdes obtenus à J2 (moyenne $\pm$ DS)	5,2 $\pm$ 4,3
Taux de fécondation diploïde (%) (moyenne $\pm$ DS)	58,8 $\pm$ 24,5
Annulation de transfert frais	31/196 (15,8%)
freeze all	15/196 (7,7%)
ponction blanche	1/196 (0,5%)
échec de fécondation	9/196 (4,6%)
embryon non transférable	5/196 (2,5%)
absence de blastocyste à la culture prolongée	1/196 (0,5%)
Nombre de transferts d'embryons (n = 234)	
frais	165/234 (70,5%)
congelés	69/234 (29,5%)
Nombre d'embryons transférés (frais + congelés)	
1 embryon transféré	71/234 (30,3%)
2 embryons transférés	157/234 (67,1%)
3 embryons transférés	6/234 (2,6%)
Jour du transfert d'embryons	
J2	146/234 (62,4%)
J3	67/234 (28,6%)
J5	21/234 (9%)
Nombre de transferts avec au moins 1 top embryon	45/234 (19,2%)

**Tableau 3.** FIV pour infertilité inexpliquée. Résultats biologiques des FIV (nombre de cycles = 196, nombre de transferts = 234)

	<b>Cycle 1</b>	<b>Cycle 2</b>	<b>Cycle 3</b>	<b>Cycle 4</b>
<b>Nombre de couples inclus dans le cycle</b>	91	64	29	12
<b>Nombre de couples avec au moins une naissance vivante</b>	19	16	5	2
<b>Taux de naissance vivante par cycle (%)</b>	20,8	25	17,2	16,6

**Tableau 4.** FIV pour infertilité inexplicée. Taux de naissance vivante en fonction du rang de la tentative de FIV

<b>Facteurs pronostiques</b>	<b>Naissance vivante</b>	<b>Pas de naissance vivante</b>	<b>p-value</b>
<b>Durée infertilité (années)</b>	4,2 ± 2	4,2 ± 1,8	NS
<b>Age de la femme</b>	33,4 ± 4,2	34,5 ± 4,3	NS
<b>Age de l'homme</b>	36,8 ± 7,4	37,4 ± 5,8	NS
<b>FSH à J3 (IU/L)</b>	6,9 ± 2,1	6,9 ± 1,6	NS
<b>AMH (ng/mL)</b>	3,7 ± 2,4	3,5 ± 1,9	NS
<b>CFA</b>	16,1 ± 7,1	15,4 ± 6,6	NS

Différence statistiquement significative si  $p < 0,05$

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart-type

**Tableau 5.** FIV pour infertilité inexplicée. Analyse univariée des caractéristiques cliniques et paracliniques de la population (n = 104 couples) en fonction de l'issue des cycles.

<b>Facteurs pronostiques</b>	<b>Naissance vivante</b>	<b>Pas de naissance vivante</b>	<b>p-value</b>
<b>Dose totale de gonadotrophines</b>	2197 ± 1042	2283 ± 974	NS
<b>Durée de la stimulation ovarienne (jours)</b>	10,9 ± 2	10,6 ± 2,1	NS
<b>Taux d'E2 au déclenchement</b>	2067,7 ± 1618,8	2006,7 ± 1427,4	NS
<b>Nombre de follicules matures au déclenchement</b>	7,3 ± 4,9	7,1 ± 4,8	NS
<b>Nombre d'ovocytes recueillis</b>	12,2 ± 4,7	8,9 ± 5	p=0,001
<b>Nombre d'ovocytes fécondables</b>	8,9 ± 3,7	6,5 ± 4,2	p=0,004
<b>Nombre total d'embryons</b>	7,2 ± 3,7	5,3 ± 4	p=0,017
<b>Nombre d'embryons diploïdes</b>	5,8 ± 3	3,7 ± 3,2	p=0,001
<b>Taux de fécondation diploïde (%)</b>	67,2 ± 19,9	52,7 ± 25,4	p=0,005
<b>Nombre d'embryons transférés</b>	1,9 ± 0,5	1,7 ± 0,5	p=0,032
<b>Transfert d'au moins un top embryon</b>	57,1%	42,9%	p<0.0001

Différence statistiquement significative si  $p < 0,05$

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart-type

**Tableau 6.** FIV pour infertilité inexplicée. Analyse univariée des caractéristiques biologiques des cycles en fonction de leur issue (n = 196 cycles).



<b>Facteurs pronostiques</b>	<b>Naissance vivante</b>	<b>Pas de naissance vivante</b>	<b>p-value</b>
<b>Nombre d'ovocytes recueillis</b>	12,2 ± 4,7	9,4 ± 5	NS
<b>Nombre d'ovocytes fécondables</b>	8,9 ± 3,7	7,1 ± 4,1	p=0,029
<b>Nombre total d'embryons</b>	7,2 ± 3,7	5,9 ± 3,8	p=0,001
<b>Nombre d'embryons diploïdes</b>	5,8 ± 3	4,2 ± 3,1	p=0,033
<b>Taux de fécondation diploïde (%)</b>	67,2 ± 19,9	56,6 ± 20,9	NS
<b>Nombre d'embryons transférés</b>	1,9 ± 0,5	1,7 ± 0,5	p=0,001
<b>Transfert d'au moins un top embryon</b>	57,1%	42,9%	p=0,04

Différence statistiquement significative si  $p < 0,05$

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart-type

**Tableau 7.** Facteurs pronostiques associés à une augmentation du taux de naissance vivante après FIV dans le cadre d'une infertilité jugée inexplicée. Analyse multivariée.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



## Résumé

### Introduction

Chez 15 à 30% des couples infertiles, aucune cause n'est retrouvée et le terme d'infertilité inexplicée est en général employé. Le diagnostic « d'infertilité inexplicée » ne correspond cependant à aucune définition consensuelle. L'incapacité à trouver une cause à l'infertilité des couples ne signifie pas qu'il n'y en a pas. Le but de notre étude a été de rechercher des facteurs pronostiques de naissance vivante après fécondation *in vitro* (FIV) chez des couples pris en charge pour une infertilité étiquetée comme inexplicée.

### Matériels et méthodes

Etude de cohorte rétrospective, monocentrique, réalisée au Centre Clinico-Biologique d'AMP de l'Hôpital de La Conception, des couples pris en charge par FIV pour infertilité inexplicée avec un âge de la femme  $\leq$  à 40 ans. Les critères d'exclusion ont été toutes anomalies, même mineures, du spermogramme ou si suspicion de diminution de la réserve ovarienne (âge de la femme > 40 ans, AMH < 1,1 ng/ml). L'analyse principale a comparé les couples ayant eu une naissance vivante après FIV versus les couples restant sans enfant après FIV.

### Résultats

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et le 31 décembre 2017, 104 couples ayant une infertilité inexplicée ont été inclus (196 cycles de FIV et 234 transferts d'embryons). L'âge moyen des femmes était de  $37,1 \pm 6,5$  ans. Le taux d'échec de fécondation était de 4,6 %. Le taux d'accouchement par transfert frais était de 18,8% et le taux d'accouchement par transfert d'embryon congelé était de 17,4%. Au total, 50 enfants sont nés vivants. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant les facteurs pronostiques cliniques entre les deux groupes. Les taux de fécondation n'étaient pas différents entre les deux groupes. En analyse multivariée, le taux de naissance vivante était significativement augmenté avec le nombre d'ovocytes fécondables ( $p = 0,029$ ), le nombre total d'embryons ( $p = 0,001$ ), le nombre d'embryons diploïdes ( $p = 0,033$ ), le nombre d'embryons transférés ( $p = 0,032$ ) et la qualité des embryons transférés (embryons top versus embryons non-top) ( $p = 0,04$ ). Le taux de naissance vivante cumulé sur l'ensemble des tentatives de FIV était de 46,1%.

### Conclusion

En cas d'infertilité inexplicée, les chances d'avoir un enfant après FIV sont de 46,1 %, ce taux étant important dans l'information que nous devons donner aux couples s'engageant dans ce parcours. Aucune caractéristique clinique ne nous permet de fournir des éléments pronostiques favorables ou défavorables chez ces couples dont les femmes avaient moins de 40 ans. Dans notre expérience, l'infertilité inexplicée n'est pas une indication d'ICSI en première intention.

**Mots clés :** infertilité inexplicée, FIV, facteur pronostique, grossesse, naissance vivante.