



HAL
open science

**Devenir obstétrical des grossesses obtenues après
Assistance Médicale à la Procréation (AMP) chez les
femmes ayant une infertilité d'origine inexplicée : étude
rétrospective cas-témoin**

Morgane Amouyal

► **To cite this version:**

Morgane Amouyal. Devenir obstétrical des grossesses obtenues après Assistance Médicale à la Procréation (AMP) chez les femmes ayant une infertilité d'origine inexplicée : étude rétrospective cas-témoin. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02361695

HAL Id: dumas-02361695

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02361695v1>

Submitted on 13 Nov 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

Devenir obstétrical des grossesses obtenues après Assistance Médicale à la Procréation (AMP) chez les femmes ayant une infertilité d'origine inexpliquée: étude rétrospective cas-témoin.

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES
DE MARSEILLE**

Le 18 Juin 2019

Par Madame Morgane AMOUYAL

Née le 3 novembre 1990 à Marseille 08eme (13)

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^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3^{ème} 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 Filiarisation : 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.)
I. 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 T. MARRIE (Canada)
Sir G.K. RADDA (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	RUFO 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	VIALETTE 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
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERDAH Stéphane
BERLAND Yvon Surnombre
BERNARD Jean-Paul
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom
BOUBLI Léon
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETTELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHARPIN Denis Surnombre
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
CLAVERIE Jean-Michel Surnombre
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSSET Thomas
CURVALE Georges
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DELPERO Jean-Robert
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EUSEBIO Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard Surnombre
FELICIAN Olivier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCES Yves Surnombre
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GORINCOUR Guillaume
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOFFART Louis Disponibilité
HOUVENAEGHES Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MATONTI Frédéric Disponibilité
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier Surnombre
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
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

<i>ACHARD Vincent (disponibilité)</i>	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
<i>ANGELAKIS Emmanouil (dispo oct 2018)</i>	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
<i>ATLAN Catherine (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
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	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	VION-DURY Jean
<i>DADOUN Frédéric (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 ZAINEH 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 Médicale
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)

GUERIN Carole (MCU PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYSS 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 Hélène (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 VIEILLISSEMENT ; 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)

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*

PEDOPSYCHIATRIE; 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)
 CHAMOITRE 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)
 PAPAIZIAN 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.

Aux membres de mon jury :

-Madame le Pr Florence Bretelle, la présidente du jury. Merci pour les connaissances que vous m'avez transmises, et les précieux conseils que vous m'avez donné tout au long de mon cursus.

-Madame le Pr Blandine Courbière, ma directrice de thèse. Je te remercie pour ton exigence et ton ambition, qui m'ont permis de perfectionner ce travail et de façon plus globale, d'acquérir plus de rigueur dans mon exercice de la médecine. Merci pour le temps et l'aide que tu m'as accordé dans la réalisation de cette étude. Plus personnellement : Tu as su adopter un discours juste et optimiste qui m'a donné la force d'y croire, et s'il est la aujourd'hui avec moi pour soutenir cette thèse, c'est en grande partie grâce à toi et je ne te remercierai jamais assez pour ça.

-Madame le Dr Odile Paulmier-Lacroix, que je remercie pour sa gentillesse, et son aide dans la réalisation de cette étude.

-Monsieur le Pr Aubert Agostini. Je vous suis très reconnaissante de la confiance que vous m'avez accordé dès mon 1^{er} semestre d'internat. J'y ai gagné en autonomie et ai pu enrichir mes connaissances.

A mon papi Polo... Tu aurais dû être assis au 1^{er} rang de cette salle aujourd'hui... Exercer sans toi pour m'épauler et assurer le secrétariat ne va pas être une mince affaire, mais je t'ai promis d'y parvenir. J'espère que de là-haut tu fanfaronnes comme il se doit, et que tu es fier de moi... Tu me manques chaque jour, je t'aime.

A mon fils, Solal. Mon petit trésor, ma raison de vivre, ma plus grande fierté... Tu es la plus belle chose qui me soit arrivée, et tu me combles un peu plus de bonheur chaque jour. Sache que je donnerai toujours le meilleur de moi-même pour toi. Je t'aime plus que tout sur cette planète.

A mon petit miracle, encore bien au chaud dans mon ventre... Merci de t'être fait une place dans ma vie, de m'avoir donné la chance d'être ta maman. Je t'aime déjà si fort...

A mon amour, Michael. Ton affection, ta douceur, ta générosité, ton humour, ton imprévisibilité, ton intégrité, ton ambition, ton charisme... A tes côtés, j'apprends à être une personne meilleure. Je suis fière d'être ta femme, et je suis fière de l'homme exceptionnel que tu es. On aura sans doute d'autres épreuves, mais à tes côtés rien ne m'effraie. Merci de réussir si bien à me rendre heureuse. Merci pour la merveilleuse famille que l'on construit ensemble. Je t'aime.

A mes exceptionnels parents,
Maman, merci pour ta présence, ton réconfort, ta patience et ta douceur. Merci de toujours trouver les mots justes pour me donner la force d'avancer et de persévérer. Une chose est sûre, sans toi je n'aurai jamais réussi à aller au bout de mon rêve. Merci pour les nombreux créneaux de baby sitting grâce auxquels j'ai pu rédiger ce travail. Merci d'être une maman si exceptionnelle...
Maman Corinne for ever
Papa, mon héros... Toi qui sais si bien me comprendre, me faire rire, me calmer dans mes crises de nerfs, m'apaiser dans mes moments de stress. Toi qui sais toujours trouver une solution à tout, et qui est là pour moi à chaque instant. Les valeurs que tu m'as inculquées sont ma plus grande richesse, et seront, au-delà de toutes les connaissances que je pourrai acquérir, ma plus grande force pour exercer la médecine.

A ma grande sœur Chloé et mon petit frère Benjamin,
Ma sœur, à notre relation si fusionnelle, et plus forte à chaque épreuve. Merci d'avoir si bien rempli ton rôle d'ainée, de m'avoir guidée et orientée vers les bons choix. Merci pour tous les merveilleux souvenirs et moments de bonheur qu'on partage depuis toutes ces années et qui font de moi celle que je suis aujourd'hui. Merci de m'accompagner au quotidien, dans mes doutes de jeune médecin et de jeune maman... Nagui wawa...
Mon frère, mon Beinou, mon acolyte... Ta bonne humeur, toutes tes petites attentions, ton humour inégalable, ta patience, ta générosité... Tu es d'un soutien sans faille, et je suis la plus chanceuse de toutes les grandes sœurs de t'avoir dans ma vie !
Chloé et Ben : Vous l'aurez compris, je vous aime à l'infini et pour toute la vie. Merci d'être les personnes si merveilleuses que vous êtes.

A ma mamie Emilienne, que j'admire pour son courage et sa force de caractère. Tu m'as fait partager toutes les expériences de ta vie, bonnes et moins bonnes, pour que je profite de ton expérience et que j'en sorte plus grande. Merci

pour toute l'affection que tu m'apportes, merci pour cette merveilleuse complicité que l'on a créée et qui est si chère à mes yeux. Je t'aime ma mamie.

A ma belle-mère Rivka,

Je suis heureuse de la belle complicité que nous avons créé. Merci pour votre générosité et toutes vos petites attentions à mon égard. Merci pour votre aide au quotidien, merci d'être une super mamie, si aimante et toujours disponible.

A mon cher beau-père Hervé, j'espère réussir à être un médecin aussi brillant que vous ! Merci pour tous vos bons conseils et la bonne humeur que vous véhiculez à toute épreuve.

A mes neveux Samuel et Dan et ma nièce Sasha.

Sam, il y a presque 10 ans je te berçais en te récitant mes cours. Sache que je suis fière du merveilleux et brillant petit garçon que tu es devenu. Garde toujours ta joie de vivre, ta tendresse, et ta malice.

Sasha, ma mini moi, et la plus lookée des petites nièces! Merci pour ton humour, ton intelligence, et ton petit caractère bien trempé.

Danoush, mon petit clown, tu nous en fait voir de toutes les couleurs mais tu es tellement craquant !

Je suis très fière de vous et je vous aime.

A super papa Ari, mon beau-frère que j'adore et sur qui je peux toujours compter.

A mes beaux-frères Samuel et Yankel , pour tous ces beaux repas et shabbats que vous me faites partager !

A mon oncle Michel, pour tous les moments déjantés que l'on a partagés, tes leçons de vie qui m'apprennent à voir la vie différemment, et ton grain de folie que tu te dois de transmettre aussi à mes fils ! Mosrah for ever

A mes vieilles copines adorées : Romy et Alex. J'ai choisi la gynéco, sans aucun doute, nos magnifiques soirées foufoune y sont pour qq chose ... ! Hate de prendre soin de vous et vos bébés !

A Marion, pour son soutien depuis la 1^{ère} année, et toutes ses questions médicales qui me permettent de toujours réfléchir !

A Hidie, ma co-interne préférée, pour toutes ces belles choses que l'on a vécu ensemble : ces galères d'internes, ces patientes pépites que l'on a dû gérer, ces visites interminables, ces coups de stress, ces staffs à présenter, ces barquettes de repas volées en HDJ, ces minutes de commérage, ces fous rires...

A toutes les sages-femmes, infirmières, aides-soignantes, secrétaires, avec qui j'ai travaillé pour leur accueil et leur aide au quotidien.

A toutes les patientes que j'ai prises en charge des plus exigeantes aux plus déjantées, des plus froides aux plus reconnaissantes, des plus négligentes aux plus observantes. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée et l'enrichissement que vous m'avez apportée.

SOMMAIRE.

ARTICLE EN ANGLAIS

ABSTRACT

INTRODUCTION

MATERIAL AND METHODS

RESULTS

DISCUSSION

FIGURE AND TABLE

ARTICLE EN FRANCAIS

RESUME

INTRODUCTION

MATERIEL ET METHODES

RESULTATS

DISCUSSION

REFERENCES

ANNEXES

AVIS FAVORABLE DU COMITE D'ETHIQUE

PREUVE DE SOUMISSION

SERMENT D'HIPPOCRATE

No specific adverse pregnancy outcome in singleton pregnancies after Assisted Reproductive Technology (ART) for unexplained infertility.

Amouyal M¹, Boucekine M², Paulmyer-Lacroix O^{1,3}, Agostini A¹, Bretelle F^{1,4}, Courbiere B^{1,5}

1 Departement of Gynecology-Obstetric and Reproductive Medicine, Hôpital La Conception / Hôpital Nord, AP-HM, Marseille, France

2 Aix-Marseille Univ, School of medicine - La Timone Medical Campus, EA 3279 CERESS - Health Service Research and Quality of Life Center, |27 bd Jean Moulin cedex 05, F-13385, Marseille, France.

3 Aix Marseille Univ, Department of Histology-Embryology, Marseille, France

4 Aix Marseille Univ, UM 63, CNRS 7278, IRD 198, INSERM 1095, Marseille, France

5 Aix Marseille Univ, CNRS, IRD, Avignon Univ, IMBE UMR 7263, 13397, Marseille

Corresponding author:

Morgane Amouyal, - Departement of Gynecology-Obstetric and Reproductive Medicine, IVF Unit, Hôpital La Conception, 147 bd Baille, 13005 Marseille, France

morgane.amouyal@ap-hm.fr, Tel : 00 33 4 91 38 37 13

ABSTRACT.

Objective: To evaluate the obstetrical outcome of pregnancies obtained after assisted reproductive technology (ART) in women with unexplained infertility.

Materials and Methods: We conducted a retrospective observational case - control cohort study between January 2011 and May 2017. All pregnancies obtained after ART (Intra uterine insemination, In Vitro Fertilization, Intra Cytoplasmic Sperm Injection) were included. The ART pregnancy outcome of women with unexplained infertility was compared to ART pregnancies obtained in a context of male infertility. Cases were matched to controls (1:2) for age, Body Mass Index (BMI), and smoking status.

Results : After exclusion of twins, we studied 67 singleton pregnancies in the case group, matched with 129 singleton pregnancies in the control group. The first-trimester complications (miscarriage before 12 weeks gestation (WG), ectopic pregnancy) were similar in the two groups. Concerning the 2nd and the 3rd trimester, the incidence of gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia, placenta previa, preterm labor was comparable between the two groups. In singletons, we found a non-significant increase of post-partum hemorrhage (OR=5.5, IC 0.5-50, $p=0.13$) and small for gestational age new-borns (OR=3.45, IC 0.65-18.1, $p=0.14$) in women with unexplained infertility.

Conclusion: More adverse obstetrical outcome are commonly reported after ART, even in singleton pregnancies. Little is known for explaining it and to distinguish the own contributions of ART techniques and of the infertility etiology. In our study, we didn't observe a significant negative impact of a history of unexplained infertility on pregnancy. However, further large studies are needed to evaluate more accurately the possible responsibility of the infertility etiology on obstetrical and perinatal outcome.

Key words : Unexplained infertility, ART, pregnancy, outcome

Introduction

The Clinical WHO definition of the infertility is a “disease of the reproductive system defined by the failure to achieve a clinical pregnancy after 12 months or more of regular unprotected sexual intercourse” (1). However, among 10 % infertile couples, exhaustive paraclinical investigations fail to find an identified etiology, leading to do a non –satisfying diagnosis of “unexplained infertility”(2). There’s no consensus concerning the tests to perform before concluding to an unexplained infertility (3). Laparoscopy isn’t systematically recommended unless an underlying tubal or pelvic pathology is suspected (4). Depending on the country, the recommended tests for exploring the etiologies of infertility are different. In UK, the standard fertility investigations include semen analysis, assessment of ovulation and tubal patency test (5). According to the American Society of Reproductive Medicine (ASRM), standard infertility evaluation includes semen analysis, assessment of ovulation by a measurement of progesterone concentration during the luteal phase, examination of the uterine cavity by an ultrasonography, an hysterosalpingogram and, if indicated, laparoscopy. Post coital test isn’t recommended (4). The NICE guidelines recommends semen analysis, measure of serum progesterone in the mid luteal phase to assess ovulation, and measure of gonadotrophins only for women with irregular cycles (6). Finally, most experts agree on the absolute necessity to have a sperm analysis, to check the integrity of the genital femal tractus, and to explore any disorder of ovulation. The evaluation of the ovarian reserve by FSH, AMH and sonographic count of antral follicles stays controversed in first intention by physicians (5,6). Diagnosis laparoscopy is recommended only if a tubar pathology is suspected. (5,7,8) Chlamydiae trachomatis serology isn’t systematically recommended (8).

In France, in 2016, 24 609 children are born after Assisted Reproductive Technologies (ART), representing about 3.1% of French live-births. More of 7 million children are born all over the world after ART(3,9). Even in singletons, ART pregnancies have an increased risk of

adverse obstetric and perinatal outcomes (9). However, etiopathogeny of obstetrical complications is difficult to explain and it's difficult to distinguish the respective parts of ART and infertility. A lot of studies report a global increased risk of post-partum hemorrhage (PPH) (12). Concerning peripartum and postpartum outcomes, ART pregnancies were more exposed to cesarean sections, retained placenta, PPH and had a higher risk of failed induction of labor (13). In their meta-analysis, Qin *et al.* reported more pre-eclampsia, gestational diabetes mellitus (GDM), preterm births, small for age gestational age (SGA), cesarean sections, placenta previa, placental abruption, and ante per and post-partum hemorrhage in ART singleton pregnancies comparing to spontaneous pregnancies (14). Perinatal outcome seems to depend of the ART technique: more preterm birth and SGA newborns after fresh embryo transfer, more pre-eclampsia and large for gestational age newborns after frozen embryo transfer, more pre-eclampsia and SGA after oocyte donation (4). Some adverse maternal outcome seems related to some infertility etiologies. More birth-defects are described after ICSI with Testicular Sperm Extraction (TESE) spermatozoa. (11,14,15) In their meta-analysis, Gasparri *et al.*, reported a higher rate of placenta previa after IVF in endometriosis women (17). In unexplained infertility, we could suppose that physicians just haven't found what they looked for! So, we wondered if there was an underlying unknown pathology that could maybe have an impact on the pregnancy outcome.

The objective of our study was to assay the obstetric outcome of ART pregnancies in women with unexplained infertility.

Material and methods.

We conducted a retrospective observational case - control cohort study between January 2011 and May 2017 in the ART Unit of our Department of Gynecology and Obstetrics. Infertility was defined as an absence of pregnancy after one year or more of regular unprotected sexual intercourse. The infertility was considered as unexplained when the

standard infertility investigations revealed no abnormalities. The tests performed on our study population were: evaluation of the ovarian reserve by a blood hormonal test at Day 2 or 3 of the cycle (Follicle Stimulating Hormone FSH, Luteinizing Hormone LH, Estradiol, Progesterone, Anti Mullerian Hormon AMH), a pelvic sonography for the count of antral follicles, a hysterosalpingography and a sperm assessment interpreted according to the OMS 2010 criterias.

The case group has included women with unexplained infertility and who obtained a pregnancy after ART. We talked about “unexplained” infertility only if sperm parameters and ovarian reserve were normal. Indeed, women with a suspicion of an underlying diminished ovarian reserve (FSH > 10 UI/L) were not included. Bologne criterias were used to define diminished ovarian reserve (18). The control group consisted of women who obtained a pregnancy after ART in a context of male infertility.

Studied women were between 18 and 40 years old and were pregnant after intrauterine insemination (IUI), In vitro fertilization (IVF) or Intra cytoplasmic sperm injection IVF (ICSI IVF). Cases were matched to controls (2 controls for one case) for age, BMI, and smoking status . We used the WHO definition of the BMI to define the thinness ($\text{BMI} < 18 \text{ kg/m}^2$), a normal weight ($18 \text{ kg/m}^2 < \text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$), the overweight ($25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$) and the obesity ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). For the tobacco consumption, we distinguished smoking women and not smoking women. Over 40 years old, women were not included, in order to distinguish the age-related infertility and the unexplained infertility. For both groups, women were excluded if pregnancy was obtained spontaneously or by gamete donation.

Studied parameters

Recorded data were: age, BMI, smoking status, AMH rate (ng/ml), counting of antral follicles determined by sonography. The first trimester pregnancy outcome studied criterias were: early miscarriage (< 12 WG), vanishing twins (VT), ectopic pregnancy, and bleeding.

The complications of the 2nd and 3rd trimester studied were late miscarriage, preterm labor, placenta previa, placental abruption, premature rupture of membran (PROM), pre-eclampsia, intra uterine growth restriction (IUGR), GDM, gestational cholestasis, SGA.

Concerning the childbirth and the neonatal outcomes, we collected: gestational age at delivery, post-partum hemorrhage PPH), cesarean section, and birth weight.

Statistical analysis

Comparisons between groups and statistical analysis were performed using the SAS computer program, and t-test, Fisher's exact test, Chi-2 test, and Mann Withney test. Statistical significance was defined as $p < 0.05$. Main outcome measure was obstetrical complications in singletons after 12 weeks' gestation . For the statistical analysis of obstetrical complications, we decided to analyze only singleton pregnancies. Indeed, twin pregnancies are well-known to have an increased risk of obstetrical outcome (19) and we did not want to induce a bias in the analysis of pregnancy outcome.

Ethic statement

This study was approved by the Ethical Committee of Aix-Marseille University (2018-18-10-003)

Results

We initially included 72 ART pregnancies (67 singletons and 5 twins) in Group A with unexplained infertility that have been matched with 149 ART pregnancies (129 singletons and 20 twins) in the control group B. Women were slightly older in the case group compared to the control group (group A: $31 \pm 4,1$ years vs group B (29.5 ± 4 years, $p=0.003$). The two groups did not differ for BMI (group A: 24.9 ± 5.7 vs group B : 24.7 ± 5.6 $p=0.93$), smoking status (group A : 32.9% vs group B : 31 %, $p= 0.79$), AMH rate and antral follicle count.

Pregnancy outcome are presented in table 2. No significant differences were observed for the rate of early miscarriage, ectopic pregnancy, VT and bleeding. Concerning the second and

third trimester, the incidence of pre-eclampsia, GDM, placenta previa, and preterm labor was similar in both groups. Because of too few events in our study population, the risk of gestational cholestasis and placental abruption could not have been analyzed. Birth weight were similar in both groups ($3187\text{g} \pm 600\text{g}$ Vs $3140\text{g} \pm 610\text{g}$, $p=0.6$). Gestational age at delivery was similar (39 ± 3 weeks Vs 39 ± 2.5 weeks ($p=0.78$). We observed a non-significant increase of PPH in group A (6% vs 0.8%, OR=7, IC 0.79-64.3, $p=0.08$).

After exclusion of twins, we studied 67 singletons in the case group, matched with 129 singletons in the control group. The incidence of the 1st trimester complications was comparable between the two groups, and also for pre eclampsia, GDM, placenta praevia, and preterm labor. We found a non-significant increase of PPH (OR=5.5, IC 0.5-50, $p=0.13$) and SGA new-borns (OR=3.45, IC 0.65-18.1, $p=0.14$) in women with unexplained infertility.

Discussion

An increased risk of obstetrical complications is well established after ART pregnancies, even in singletons (14,19,20). The meta-analysis of Qin et al. that studied 161 370 ART singleton pregnancies, and reported a higher incidence of pre eclampsia, GDM, placenta previa, placental abruption, antepartum hemorrhage, PPH, polyhydramnios and oligoamnios, cesarean sections, preterm birth, low birth weight and SGA, perinatal mortality and congenital malformations.(14) Nagata et al., also reported an increased risk of placenta previa, placenta accreta, placental abruption, pre eclampsia, preterm birth and blood transfusion after IVF pregnancies ($n = 3\ 147$) comparing to spontaneous pregnancies. After ICSI, an increase of placental abruption was observed (22). Little is known for explaining poor ART obstetrical outcome and for distinguishing the own contributions of ART methods and of the infertility etiology. Depending to the etiology of the infertility, women seem to be exposed to different adverse outcomes. Fujii et al. observed more preterm labor and placenta

previa in endometriosis women pregnant after ART, comparing to women who obtained a spontaneous pregnancy (23). Santulli *et al.* reported more early miscarriages in women with endometriosis (24).

For unexplained infertility, literature data report conflicting results. Kuivasaari-Pirinen *et al.* studied a cohort of 255 ART singleton pregnancies. Unexplained infertility was defined as infertility lasting at least one year for which no explanatory factor was identified after sonography, laparoscopy, laboratory parameters and sperm analysis. An increase of SGA newborns and placental abruption was reported after ART pregnancy for unexplained infertility. The data were prospectively collected, and the maternal characteristics, the pregnancy and delivery informations were very extensive, which allowed an identification of confounding factors (25). In accordance, Pandian *et al.* studied 369 ART singleton pregnancies of women with unexplained infertility, and observed a higher incidence of placental abruption, pre-term labor and pre-eclampsia comparing to spontaneous pregnancies. However, perinatal outcome was comparable, after adjusting on age and parity (26). Conversely, Isaksson *et al.* included 69 singletons ART pregnancies of women with unexplained infertility. The obstetrical outcome was comparable to other women who obtained an ART pregnancy for another medical indication (27).

The diagnosis of “unexplained” infertility isn’t satisfactory both for couples and physicians. We could suspect an underlying etiology of infertility, without succeeding in highlighting what it could be. Some hypothesis are trying to explain “idiopathic” infertility. Some authors think that the zona pellucida of the oocyte could be “incompetent” and could impair the spermatozoa penetration inside, due to a genetic mutation of zona pellucida’s glycoproteins (28). In a previous study (non published results, submitted), we observed similar fertilization rates in couples that underwent IVF for unexplained infertility, with only 4.6 % of fertilization failure. An endocrinological underlying cause could involve the leptin

hormon. Leptin is considered as the satiety hormon. A higher leptin level has been observed in blood of women with unexplained infertility compared to a control group of fertile women, matched for BMI (27,28).Leptin could alter the steroidogenesis mechanisms, and thus the gamete maturation (31).Other research take an interest in endometrium's integrines. Some of them are necessary for the embryo implantation and for the placenta development.

Dorostghoal et *al.* compared endometrium of fertile women to those of women with unexplained infertility. Expression of integrines was reduced in endometrium of infertile women , with an altered window of implantation (31).

In our study, we didn't observe a significant negative impact of a history of unexplained infertility on pregnancy outcome, compared to ART pregnancies for male infertility. The strength of our study is to have chosen restrictive inclusion criterias to define unexplained infertility, so – despite a small population included- we finally obtained an homogeneous study sample of women with a normal ovarian reserve without underlying pathology. Further large studies are needed to evaluate more accurately the possible responsibility of the infertility etiology on obstetrical and perinatal outcome.

No conflict of interest to disclose.

Author's roles: M.A. and B.C. have conceived and designed the study. M.A, O.L., M.B. and B.C. made substantial contributions to acquisition, analysis and interpretation for data, in addition to drafting the article, reviewing the content and final manuscript approval. FB and AA revised it critically and approved the final version to be submitted.

Figure and table legends.

Table 1: Obstetric outcome of ART pregnancies in women with unexplained infertility comparing to ART pregnancies in women pregnant after ART for male infertility. Women's characteristics.

Table 2: Obstetric outcome of ART singleton pregnancies in women with unexplained infertility comparing to ART singleton pregnancies in women pregnant after ART for male infertility. Statistic univarious study, matching 1 case for two controls.

	Women with unexplained infertility (group A). N=72 cases	Women « healthy » treated for male infertility (group B). N=149 controls	p
Age (years)	31 ± 4.1	29.5 ± 4.0	0.003
BMI (kg/m ²)	24.9 ± 5.7	24.7 ± 5.6	0.934
Smoking status (%)	23 (32.9)	45 (31)	0.79
AMH (ng/ml)	4.4 ± 3.1	3.8 ± 2.2	0.227
Antral follicle count	15.5 ± 9.5	15.3 ± 6.0	0.543
Type of ART :			
IUI (%)	55 (76.4)	55 (36.9)	<0.0001
IVF (%)	17 (23.6)	94 (63.1)	
Type of pregnancy			
Singleton (%)	67 (93.1)	129 (86.6)	0.154
Twins (%)	5 (6.9)	20 (13.4)	

Table 1 : Obstetric outcome of ART pregnancies in women with unexplained infertility comparing to ART pregnancies in women pregnant after ART for male infertility. Patient's characteristics

BMI: Body Mass Index ; AMH: Anti Mullerian Hormon ; IUI: Intra Uterine Insemination ; IVF: In Vitro Fertilization

Obstetric Outcome	Odds Ratio OR	CI	p
1st trimester bleeding	0.8	0.24-2.6	0.7
Early miscarriage	0.7	0.23-2.1	0.53
VT	2	0.12-31.9	0.6
Pre eclampsia	0.48	0.09-2.3	0.36
GDM	2.6	0.4-16	0.3
Placenta previa	1.7	0.23-12.2	0.6
Preterm labor	0.25	0.05-1.14	0.07
SGA	3.45	0.65-18.1	0.14
IUGR	0.55	0.06-5.4	0.6
PROM	0.3	0.35-2.7	0.29
Delivery	1.05	0.5-2.2	0.9
Cesarean section	1.02	0.5-2.1	0.95
PPH	5.5	0.5-50	0.13

Table 2: Obstetric outcome of ART singletons pregnancies in women with unexplained infertility comparing to ART singletons pregnancies in women treated for male infertility. Statistic univarious study, matching 1 case for two controls.

VT: Vanishing Twins; GDM : Gestational Diabetes Mellitus; SGA : Small for Gestational Age; IUGR : Intra Uterine Growth Restriction, PROM : Premature Rupture of Membran PPH: Post Partum Hemorrhage

Références.

1. WHO | Infertility definitions and terminology [Internet]. WHO. [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>
2. Gelbaya TA, Potdar N, Jevé YB, Nardo LG. Definition and epidemiology of unexplained infertility. *Obstet Gynecol Surv.* févr 2014;69(2):109-15.
3. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2016 [Internet]. [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/sommaire-proc.htm>
4. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril.* août 2012;98(2):302-7.
5. Gelbaya TA, Potdar N, Jevé YB, Nardo LG. Definition and epidemiology of unexplained infertility. *Obstet Gynecol Surv.* févr 2014;69(2):109-15.
6. O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline. *Br J Gen Pract.* janv 2014;64(618):50-1.
7. Arrêté du 22 juin 2015 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à la stimulation ovarienne y compris lorsqu'elle est mise en œuvre indépendamment d'une technique d'assistance médicale à la procréation | Legifrance [Internet]. [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000030834060&dateTexte=20180910>
8. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* [Internet]. sept 2005 [cité 4 avr 2019];34(5):513. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0368231505828674>
9. Boujenah J, Montforte M, Hugues JN, Sifer C, Poncelet C. [Laparoscopy in ART?]. *Gynecol Obstet Fertil.* sept 2015;43(9):604-11.
10. Mansour R, Ishihara O, Adamson GD, Dyer S, de Mouzon J, Nygren KG, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2006. *Hum Reprod.* juill 2014;29(7):1536-51.
11. Stern JE, Gopal D, Diop H, Missmer SA, Coddington CC, Luke B. Inpatient hospitalizations in women with and without assisted reproductive technology live birth. *J Assist Reprod Genet.* août 2017;34(8):1043-9.
12. Fauser BCJM, Devroey P, Diedrich K, Balaban B, Bonduelle M, Delemarre-van de Waal HA, et al. Health outcomes of children born after IVF/ICSI: a review of current expert opinion and literature. *Reprod Biomed Online.* févr 2014;28(2):162-82.
13. Vannuccini S, Clifton VL, Fraser IS, Taylor HS, Critchley H, Giudice LC, et al. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. *Hum Reprod Update.* févr 2016;22(1):104-15.
14. Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril.* janv 2016;105(1):73-85.e1-6.
15. Esteves SC, Roque M, Bradley CK, Garrido N. Reproductive outcomes of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with high levels of DNA fragmentation in semen: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2017;108(3):456-467.e1.
16. Kawwass JF, Kulkarni AD, Hipp HS, Crawford S, Kissin DM, Jamieson DJ. Extremities of body mass index and their association with pregnancy outcomes in women undergoing in vitro fertilization in the United States. *Fertil Steril.* déc 2016;106(7):1742-50.
17. Gasparri ML, Nirgianakis K, Taghavi K, Papadia A, Mueller MD. Placenta previa and placental abruption after assisted reproductive technology in patients with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* juill 2018;298(1):27-34.

18. Busnelli A, Papaleo E, Del Prato D, La Vecchia I, Iachini E, Paffoni A, et al. A retrospective evaluation of prognosis and cost-effectiveness of IVF in poor responders according to the Bologna criteria. *Hum Reprod.* févr 2015;30(2):315-22.
19. Santana DS, Surita FG, Cecatti JG. Multiple Pregnancy: Epidemiology and Association with Maternal and Perinatal Morbidity. *Rev Bras Ginecol Obstet.* sept 2018;40(9):554-62.
20. Allen VM, Wilson RD, Cheung A, GENETICS COMMITTEE, REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY AND INFERTILITY COMMITTEE. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can.* mars 2006;28(3):220-33.
21. Okun N, Sierra S, GENETICS COMMITTEE, SPECIAL CONTRIBUTORS. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. *J Obstet Gynaecol Can.* janv 2014;36(1):64-83.
22. Nagata C, Yang L, Yamamoto-Hanada K, Mezawa H, Ayabe T, Ishizuka K, et al. Complications and adverse outcomes in pregnancy and childbirth among women who conceived by assisted reproductive technologies: a nationwide birth cohort study of Japan environment and children's study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 20 févr 2019;19(1):77.
23. Fujii T, Wada-Hiraike O, Nagamatsu T, Harada M, Hirata T, Koga K, et al. Assisted reproductive technology pregnancy complications are significantly associated with endometriosis severity before conception: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol.* 3 nov 2016;14(1):73.
24. Santulli P, Collinet P, Fritel X, Canis M, d'Argent EM, Chauffour C, et al. [Management of assisted reproductive technology (ART) in case of endometriosis related infertility: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* mars 2018;46(3):373-5.
25. Kuivasaari-Pirinen P, Raatikainen K, Hippeläinen M, Heinonen S. Adverse Outcomes of IVF/ICSI Pregnancies Vary Depending on Aetiology of Infertility. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012:451915.
26. Pandian Z, Bhattacharya S, Templeton A. Review of unexplained infertility and obstetric outcome: a 10 year review. *Hum Reprod.* déc 2001;16(12):2593-7.
27. Isaksson R, Gissler M, Tiitinen A. Obstetric outcome among women with unexplained infertility after IVF: a matched case-control study. *Hum Reprod.* juill 2002;17(7):1755-61.
28. Paz G, Yavetz H, Margalit M, Hevlin-Schwartz T, Amit A. [The involvement of the zona pellucida in unexplained infertile women]. *Harefuah.* janv 2008;147(1):77-80, 93, 92.
29. Tafvizi F, Masomi M. Comparison of Serum Leptin Level in Women with Unexplained Infertility and Fertile Women in Iran. *J Obstet Gynaecol India.* oct 2016;66(Suppl 1):466-70.
30. Kumari P, Jaiswar SP, Shankhwar P, Deo S, Ahmad K, Iqbal B, et al. Leptin as a Predictive Marker in Unexplained Infertility in North Indian Population. *J Clin Diagn Res.* mars 2017;11(3):QC28-31.
31. Smith GD, Jackson LM, Foster DL. Leptin regulation of reproductive function and fertility. *Theriogenology.* 1 janv 2002;57(1):73-86.
32. Dorostghoal M, Ghaffari H-O-A, Shahbazian N, Mirani M. Endometrial expression of $\beta 3$ integrin, calcitonin and plexin-B1 in the window of implantation in women with unexplained infertility. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* janv 2017;15(1):33-40.

Résumé

Introduction. Les données de la littérature montrent que les grossesses issues d'AMP sont à risque accru de complications obstétricales. Les étiologies pouvant l'expliquer restent mal connues, sans que l'on sache si c'est attribuable au terrain sous-jacent du couple infertile ou à la technique d'AMP en elle-même. L'objectif de notre travail a été d'évaluer le devenir obstétrical des femmes ayant obtenu une grossesse après AMP dans un contexte d'infertilité inexpliquée.

Matériel et méthodes. Nous avons mené une étude rétrospective unicentrique cas témoin entre Janvier 2011 et Mai 2017, comparant les issues obstétricales de deux groupes de femmes appariées (1 :2) sur l'âge, l'IMC et le statut tabagique, et ayant obtenu une grossesse après AMP intra-conjugale (Insémination intra utérine avec sperme de conjoint (IAC), Fécondation in vitro (FIV), FIV avec micro injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI). Le groupe A était constitué de femmes ayant une infertilité inexpliquée, et le groupe B de femmes prises en charge en AMP pour indication masculine.

Résultats. Après exclusion des grossesses gémellaires, 67 femmes ont été incluses dans le groupe A, appariées avec 129 femmes témoins dans le groupe B. Le taux de complications obstétricales du 1^{er} trimestre (perte fœtale avant 12 semaines d'aménorrhées (SA), vanishing twins, grossesse extra utérine) était comparable dans les deux groupes. Concernant les complications du 2^{ème} trimestre, il n'a pas été mis en évidence de sur risque de diabète gestationnel, hypertension artérielle, placenta prævia, MAP et prématurité. Il n'y avait pas de significativité dans nos résultats, mais nous avons constaté plus d'hémorragies de la délivrance (OR=5,5, IC 0,5-50, p=0,13) et de fœtus PAG (OR=3,45, IC 0,65-18,1, p=0,14) dans la population de femmes avec infertilité inexpliquée en comparaison avec le groupe témoin.

Discussion. Notre étude est rassurante concernant le pronostic obstétrical des femmes ayant une infertilité inexpliquée. Néanmoins, une nouvelle étude avec un effectif plus important permettrait de confirmer ce résultat et d'étudier notamment d'autres complications qui n'ont pu être analysées dans ce travail.

Introduction.

L'infertilité est définie comme la difficulté pour un couple à obtenir une grossesse après un an de rapports sexuels réguliers.(1)

En France, un couple sur cinq consulte pour infertilité.

La prise en charge d'un couple infertile débute toujours par la réalisation d'un bilan étiologique chez l'homme et la femme, afin d'adapter la stratégie thérapeutique en fonction des résultats observés.

Suivant les pays, les examens recommandés en première intention sont variables. Néanmoins, les sociétés savantes s'accordent sur la nécessité de réaliser à minima un spermogramme, de vérifier l'intégrité du tractus féminin et de s'assurer de l'absence de trouble de l'ovulation.(2) L'évaluation de la réserve ovarienne par le dosage de l'hormone folliculostimulante (FSH), de l'hormone anti mullérienne (AMH) et par le compte échographique des follicules antraux (CFA) reste controversé en première intention.(2,3) La cœlioscopie diagnostique n'est réalisée que lorsqu'une pathologie tubaire est suspectée, après un interrogatoire et un examen clinique exhaustifs. (2,4,5) La réalisation systématique de la sérologie chlamydiae trachomatis n'est recommandée par aucune société savante. (6) A l'issue de ce bilan, on estime que les causes féminines pures et masculines pures représentent chacune 35% des cas. (7)

Chez les femmes, les troubles de l'ovulation (anovulation, dysovulation) sont le plus fréquemment retrouvés, suivis des pathologies tubaires, de l'endométriose, puis des pathologies utérines rendant l'endomètre impropre à la nidation comme les synéchies utérines, les fibromes ou encore les polypes utérins.

Chez les hommes, les troubles spermatiques pouvant expliquer l'infertilité du couple sont définis selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2010. Une cause mixte est mise en évidence chez 20% des couples. Pour 10% des couples, lorsque les examens réalisés sont normaux et que l'on s'est assuré de l'existence de rapports sexuels réguliers dans le couple, l'infertilité est qualifiée d'inexpliquée ou idiopathique. (Données Agence de la Biomédecine). Dans ce contexte, le choix de prise en charge entre insémination intra utérine (IIU) et Fécondation in Vitro (FIV) reste toujours débattu. Dans la population étudiée, en accord avec les données de la littérature, il est proposé en 1^{ère} intention une prise

en charge par IUI. S'il n'a pas été obtenu de grossesse au-delà de la 3^{ème} tentative d'IUI, le passage en FIV est justifié. (8,9,10)

En France, environ 3 % des enfants sont nés après AMP (données Agence de la Biomédecine) en 2016. Plus de 7 millions d'enfants sont nés dans le monde entier après AMP. (International Committee of Monitoring Assisted Reproductive Technologies ICMART world report) (11,12)

Les données de la littérature sont nombreuses concernant les grossesses issues de l'AMP, et ont permis de rapporter que celles-ci ont un risque accru de complications obstétricales, avec notamment un risque accru de rétention placentaire, d'échec d'induction du travail, d'accouchement par césarienne et d'hémorragie du post partum. (13,14)

Les grossesses obtenues après une AMP sont donc à considérer comme des grossesses à risque, et ce, même en cas de grossesse monofoetale. (15,16) Néanmoins, les étiologies expliquant ce sur risque de pathologies obstétricales restent mal connues, sans que l'on sache si c'est attribuable au terrain sous-jacent du couple infertile ou à la technique d'AMP en elle-même.(17)

L'état actuel de la littérature ne permet pas de déterminer si chez les femmes pour lesquelles il n'est retrouvé à l'issue du bilan standard réalisé, (certes sommaire) aucun contexte pathologique aboutissant ainsi au diagnostic d'infertilité dite inexplicée, il existe ou non un risque accru de complications obstétricales.

L'objectif de notre travail a été d'évaluer le devenir obstétrical des femmes ayant obtenu une grossesse après AMP dans un contexte d'infertilité inexplicée, dans le but d'adapter, si besoin, la surveillance obstétricale de ces patientes en fonction du type de complications retrouvées.

Matériel et méthodes.

Nous avons mené une étude comparative rétrospective mono centrique au centre Clinico-Biologique d'AMP de l'hôpital de la Conception à Marseille. L'infertilité était définie comme l'absence de grossesse après un an de rapports sexuels réguliers.

Les couples inclus ont tous bénéficié d'un bilan initial comprenant :

Chez la femme :

- une évaluation de la réserve ovarienne et la recherche de troubles éventuels de l'ovulation

grâce à un bilan hormonal entre le deuxième et le quatrième jour du cycle (Hormone folliculo stimulante ou FSH, Hormone lutéinisante ou LH, Estradiol, Progestérone, Hormone Anti Mullérienne ou AMH) et une échographie pelvienne par voie endo vaginale avec compte des follicules antraux (CFA).

- une évaluation de la perméabilité tubaire avec réalisation d'une hystérosalpingographie ou hyséterosonographie.

La sérologie chlamydiae trachomatis n'était réalisée qu'en cas de contexte clinique évocateur. Un antécédent d'infection sexuellement transmissible (IST), des symptômes cliniques évocateurs de cervicite et/ou vaginite, des algies pelviennes chroniques peuvent ainsi conduire à prescrire cette sérologie.

Une coéloscopie diagnostique n'était proposée qu'en cas de suspicion de pathologie tubaire, d'hystérosalpingographie anormale ou douteuse, ou en cas de sérologie chlamydiae trachomatis positive.

Chez l'homme :

- un spermogramme et spermocytogramme avec test de migration survie, analysé selon les critères de l'OMS 2010.

L'infertilité inexplicée était définie par l'absence d'anomalie identifiée à l'issue de ce bilan, en particulier réserve ovarienne normale, et spermogramme normal.

Deux groupes de patientes entre 18 et 40 ans présentant une infertilité depuis plus de 12 mois et enceintes après une technique d'AMP intraconjugale (insémination avec sperme de conjoint (IAC), fécondation in vitro avec ou sans injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes (FIV – FIV ICSI)) ont été constitués. La prise en charge en AMP en France est autorisée pour les femmes jusqu'à 43 ans. Dans notre étude, les femmes n'ont pas été incluses au-delà de 40 ans afin de limiter au maximum le nombre de cas de femmes avec une infertilité liée à l'âge, considérées à tort, comme des infertilités « inexplicées ». (18)

Concernant le groupe A, chez les femmes âgées de moins de 38 ans et dont l'infertilité inexplicée évoluait depuis moins de 4 ans, il était proposé une prise en charge par IAC. Au-delà de 3 échecs, une FIV était indiquée. Concernant le groupe B, la stratégie thérapeutique était modulée en fonction du test de migration survie (TMS), permettant d'évaluer le nombre de spermatozoïdes mobiles progressifs. Un TMS satisfaisant (retrouvant plus d'un million de spermatozoïdes mobiles progressifs) était compatible avec la réalisation d'une IAC. La méthode ICSI était justifiée dès lors que le TMS retrouvait moins de 0,5 millions de spermatozoïdes mobiles progressifs. Entre 0,5 et 1 million, une prise en charge par FIV

classique était envisageable sous réserve de l'évaluation de la survie et de la cytologie des spermatozoïdes.

Critères d'inclusion :

- Patientes ayant obtenu une grossesse après une tentative d'AMP intraconjugale (IAC, FIC, FIV ICSI) sur la période étudiée.
- Patientes âgées de moins de 40 ans.
- Groupe A : infertilité inexplicée, bilan du couple normal.
- Groupe B : infertilité d'origine masculine (anomalies spermatiques de sévérité variable, pouvant justifier d'une prise en charge par IAC, FIV ou FIV-ICSI), bilan féminin normal.

Critères d'exclusion :

- Pour les groupes A et B :
 - o AMP avec tiers donneur
 - o Grossesses obtenues spontanément
 - o Patientes ne comprenant pas le français ou ne pouvant comprendre une information claire, loyale et adaptée.
 - o Bilan féminin anormal, en particulier en cas de suspicion de diminution de réserve ovarienne (FSH > 10 UI/L, CFA < 5, et/ou AMH < 1,1 ng/mL, kit Beckman-Coulter, critères de Bologne (18))
 - o Grossesses triples ou plus obtenues après la tentative d'AMP
- Et pour le groupe A :
 - o Spermogramme anormal (anomalie d'au moins 1 paramètre).

Appariement :

Le groupe B a été constitué par appariement avec le groupe A sur le mode un cas pour deux témoins. Les groupes ont été appariés sur l'âge (± 5 ans), l'indice de masse corporelle (IMC), et le statut tabagique (présent ou absent). Nous avons utilisé la définition de l'OMS pour catégoriser les patientes en fonction de leur IMC :

$IMC < 18$ = maigre

$18 < IMC < 25$ = normal

$25 < IMC < 30$ = surpoids

$IMC > 30$ = obésité.

Collecte des données :

Les données des patientes enceintes et leurs issues obstétricales ont été collectées à partir de dossiers médicaux informatisés sur le logiciel Medifirst, entre Janvier 2011 et Mai 2017 (date de la tentative ayant permis l'obtention de la grossesse).

Un appel téléphonique a été donné à chaque patiente participant à l'étude afin de compléter les données obstétricales et néonatales manquantes dans nos dossiers.

Paramètres étudiés.

Les caractéristiques collectées étaient la gestité, l'âge, l'IMC et le statut tabagique (oui/non) de l'homme et de la femme, le type de grossesse (singleton ou gémellaire), le taux d'hormone anti mullérienne (AMH) et le compte des follicules antraux déterminé par échographie.

La grossesse était définie comme débutante si le dosage biologique de l'hormone chorionique gonadotrope (hCG) était positif (> 100 UI/l) 14 jours après l'insémination ou le transfert embryonnaire, puis confirmée par une échographie réalisée à 8 semaines d'aménorrhées mettant en évidence une activité cardiaque embryonnaire. La grossesse était considérée comme évolutive devant la présence d'un fœtus avec activité cardiaque à ≥ 12 SA.

Concernant les issues de grossesse, nous avons collecté les complications du premier trimestre : perte fœtale avant 12 SA, métrorragies, vanishing twins, grossesses extra-utérines. Les complications obstétricales du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre que nous avons recueillies étaient les suivantes : métrorragies, diabète gestationnel, pré éclampsie, rupture prématurée des membranes (RPM), hypertension artérielle, cholestase gravidique, placenta prævia, hématome rétro placentaire (HRP), menace d'accouchement prématuré (MAP). Concernant l'accouchement et les données néo-natales, ont été recueillies : l'âge gestationnel à

l'accouchement, hémorragies du post partum (Hémorragie de la délivrance, HDD), taux de césarienne, poids de naissance.

Analyse statistique.

Les variables quantitatives étaient présentées sous forme de moyenne \pm écart-type ou médiane et interquartile (IRQ) (celles non normalement distribuées). Les variables catégorielles étaient présentées sous forme d'effectifs (%). Les variables qualitatives ont été comparées au moyen du test du Chi-2 ou du test exact de Fisher (si effectif théorique inférieur à 5). Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide du t-test ou du test non paramétrique de Mann-Whitney (celles non normalement distribuées). Pour déterminer si les femmes avec infertilité inexplicée présentaient un sur risque de développer les complications obstétricales étudiées, nous avons utilisé une régression logistique après avoir apparié 2 témoins pour chaque cas sur les paramètres âge, statut tabagique et IMC. Pour chaque facteur de risque, l'Odds ratio (OR) et l'intervalle de confiance de 95% ont été estimés. L'ensemble des tests a été réalisés au seuil de significativité alpha 5%. L'analyse statistique a été réalisée grâce au programme IBM SPSS Statistics for Windows, version 20.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, United States of America) et le logiciel SAS v9.3.

Résultats.

Entre Janvier 2011 et Mai 2017, 105 couples ont consulté dans notre centre dans un contexte d'infertilité inexplicée. 21 couples ont obtenu une grossesse spontanée et n'ont donc pas été inclus. 5 femmes étaient encore en cours de traitement dans le but d'obtenir une grossesse, et 79 femmes ont été enceintes après AMP.

Parmi les grossesses obtenues après AMP, nous avons exclu une grossesse triple, et une femme a été perdue de vue.

77 couples dont l'infertilité était qualifiée d'inexplicée et ayant obtenu une grossesse après une technique d'AMP ont été finalement inclus dans notre étude et 72 ont été analysés après appariement selon le mode un cas pour 2 témoins. Dans le groupe A, 55 couples ont obtenu une grossesse avec naissance grâce à un traitement par IAC soit 76.4 %. Pour les 17 couples restants, soit 23.6%, une indication de FIV a été retenue après échec de plusieurs IAC, permettant une naissance à l'issue. Dans le groupe B, 94 couples soit 63.1 % ont été pris en charge par FIV, et 55 couples (36.9%) ont été traités par IAC.

Les caractéristiques de la population des groupe A (infertilité inexplicée) et groupe B (infertilité masculine) sont présentées dans le tableau 1.

Les femmes avec infertilité inexplicée étaient plus âgées d'environ 1 an que les femmes traitées pour infertilité masculine ($p=0.003$). L'IMC était de 24.9 ± 5.7 dans le groupe A, et de 24.7 ± 5.6 dans le groupe B (Non significatif NS). Le pourcentage de femmes ayant une consommation tabagique était similaire dans les deux groupes (32.9% groupe A vs 31% dans le groupe B, $p=0.79$). Le taux d'AMH et de CFA était similaire chez les femmes du groupe A et du groupe B. Le taux de grossesse gémellaire était plus élevé dans le groupe B que dans le groupe A (22 % contre 4.3 %) mais de manière non significative ($p=0.067$).

Parmi les complications du 1^{er} trimestre, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les métrorragies du 1^{er} trimestre (groupe A= 8.8%, groupe B= 9.8%, $p=0.66$, IC 0.27-2.29), le syndrome de vanishing twins dans le cas des grossesses gémellaires et le taux de pertes fœtales (Tableau 1)

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative en ce qui concerne les complications obstétricales du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre entre les deux groupes : diabète gestationnel, HTA, placenta prævia, MAP et prématurité. (Tableau 2)

Du fait du nombre trop faible d'événements dans notre population de femmes, le taux de cholestase gravidique, de pré éclampsie et d'HRP n'a pas pu faire l'objet d'une analyse statistique. Les poids de naissance des fœtus étaient comparables, avec un poids moyen de $3187g \pm 600g$ chez les cas, et $3140g \pm 610g$ chez les témoins ($p=0.6$). De même, le nombre de fœtus avec RCIU était similaire entre les deux groupes de patientes étudiés, et était par ailleurs très faible. (3.1% vs 3%, OR=1, IC 0.1-5.47 p 0.99). Les fœtus petits pour l'âge gestationnel (PAG) étaient plus nombreux dans la population avec infertilité inexplicée que dans la population avec infertilité d'origine masculine, mais de manière non significative. (7.5% vs 1.5%, $p=0,08$, IC 0.8-21.9). L'âge gestationnel à l'accouchement était comparable, de 39 ± 3 SA dans le groupe A, et de 39 ± 2.5 SA dans le groupe B ($p=0.78$). Les patientes avec infertilité inexplicée ont présenté plus d'hémorragies de la délivrance à l'accouchement que les patientes témoins, mais de manière non significative. (6% dans le groupe A vs 0.8% dans le groupe B, OR=7, IC 0.79-64.3, $p= 0.08$) (Tableau 2)

Analyse après exclusion des grossesses gémellaires.

Après exclusion des 5 grossesses gémellaires du groupe A et des 20 grossesses gémellaires du groupe B, nous avons réalisé une nouvelle analyse pour les 67 singletons du groupe A et pour les 129 singletons du groupe B, avec appariement un cas pour 2 témoins. Il n'y avait pas de significativité dans nos résultats, mais nous avons constaté plus d'hémorragies de la délivrance (OR=5.5, IC 0.5-50, p=0.13) et de fœtus PAG (OR=3.45, IC 0.65-18.1, p=0.14) dans la population de femmes avec infertilité inexplicée en comparaison avec celle de femmes traitées pour infertilité masculine. (Tableau 3)

Discussion.

Concernant le pronostic obstétrical des femmes ayant une infertilité inexplicée, notre étude a montré un risque accru mais non significatif d'hémorragies de la délivrance et de fœtus PAG en comparaison avec les femmes prises en charge en AMP pour infertilité masculine.

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 (FSH > 10 UI/L). Ainsi, nous avons obtenu une population très homogène de couples dont l'infertilité semblait réellement inexplicée. Le caractère très restrictif des critères d'inclusion a cependant eu le désavantage d'induire un faible effectif, et ce bien que le recueil ait été mené sur plusieurs années. L'absence de résultat significatif pourrait donc être corrélée à un manque de puissance de l'étude. Nous pouvons par ailleurs 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.

L'association entre grossesses issues de l'AMP et risque accru de complications obstétricales est clairement établi dans la littérature. Ceci peut être imputable à la fois à la technique d'AMP utilisée, et également au contexte clinique sous-jacent du couple sans que l'on en connaisse la part respective dans la survenue d'issues obstétricales défavorables. Une étude menée sur Marseille a mis en évidence un taux de complications obstétricales de 40%, avec 31% d'hospitalisations chez les femmes enceintes après AMP. (19).

Vanuccini et al a retrouvé pour les grossesses obtenues après AMP, un risque accru de naissance par césarienne, de rétention placentaire, d'hémorragie du post partum, et d'échec de

déclenchement en comparaison à des conceptions spontanées .(20) Dans la méta analyse de Qin et al, il a été mis en évidence une augmentation du risque d'hypertension artérielle gravidique, de diabète gestationnel, de placenta prævia, d'hémorragies ante, per et post partum, d'hématome rétro-placentaire, de prématurité, de retard de croissance, de naissance par césarienne en comparaison à des grossesses d'obtention spontanée. (15)

En fonction du type d'AMP, les femmes ne sont pas exposées aux mêmes risques obstétricaux ni aux mêmes issues néonatales. Il a été comparé les différentes issues obstétricales et périnatales en fonction du type de technique d'AMP : on retrouvait plus de naissances prématurées et de fœtus petits pour l'âge gestationnel (PAG) chez les nouveaux nés nés après FIV avec transfert d'embryons frais, plus de pré éclampsie et de fœtus macrosomes chez les nouveaux nés après FIV avec transfert d'embryon congelé. Les enfants issus de don d'ovocyte étaient plus exposés au risque de PAG.(21). Fauser et al., en accord avec les résultats d'autres équipes, a mis en évidence que le risque de malformations congénitales était plus élevé chez les fœtus issus de FIV ICSI en comparaison à la population générale, et parmi les fœtus issus d'une FIV ICSI, le risque était plus élevé pour les FIV TESE que pour les FIV avec sperme éjaculé, avec essentiellement des malformations urogénitales. (13,28)

Les données de la littérature s'attachent actuellement à rechercher de manière plus précise à quel type de complications obstétricales s'exposent les patientes en fonction de l'étiologie de l'infertilité mise en évidence. (24) En ce sens, de nombreuses études se sont intéressées à la pathologie endométriosique. (25) Fuiji et Al a montré une augmentation du risque d'accouchements prématurés et de placenta prævia chez les patientes endométriosiques ayant obtenu une grossesse après AMP. (26) Santulli et al a prouvé qu'il y avait plus de fausses couches spontanées du 1^{er} trimestre chez les patientes atteintes d'endométriose en comparaison à un groupe contrôle.(27) Concernant l'infertilité masculine, c'est plus le pronostic périnatal qu'obstétrical qui peut être potentiellement péjoratif . Néanmoins, la SOGC (Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada) mentionne dans ses recommandations la nécessité d'un conseil génétique pour les couples avec infertilité masculine et devant être traités par FIV ICSI, devant le risque accru d'anomalies chromosomiques de novo. (17) Les préoccupations quant aux conséquences des traitements de l'infertilité masculine ne cessent donc de croître, avec notamment le risque de transmission de maladies liées à l'empreinte génomique (25,26)

Concernant l'infertilité inexpliquée, les résultats des études évaluant le devenir obstétrical de ces femmes sont assez contrastants. Kuivasaari-Pirinen et Al a mené en 2012 une étude visant à étudier les complications obstétricales et néonatales de 245 grossesses monofoetales obtenues après FIV, FIV ICSI et transfert d'embryon congelé en comparaison avec des grossesses spontanées. Il a été mis en évidence de manière significative un risque accru de fœtus PAG (23.3% vs 9% pour les grossesses spontanées, $p < 0.005$), et d'hématome rétro placentaire (6.7% vs 0.6%, $p < 0.005$). L'infertilité inexpliquée était le seul groupe pour lequel il n'y avait pas plus d'accouchement prématuré que les grossesses d'obtention spontanée. En termes de complications néo-natales, le taux d'admission en soins intensifs était le plus bas dans le sous-groupe infertilité inexpliquée, et le plus élevé dans le sous-groupe infertilité d'origine masculine.(24) Pandian et Al a démontré également qu'il y avait plus d'hématome retro placentaire, mais également de prématurité et de pré éclampsie que dans la population générale, après ajustement sur l'âge et la parité. Le devenir périnatal était néanmoins comparable à celui de la population générale. (29) Dans une autre étude dans laquelle 69 grossesses monofoetales ont été incluses, en accord avec nos résultats, le pronostic obstétrical était similaire chez les femmes avec infertilité inexpliquée et ayant obtenu une grossesse après FIV ou FIV ICSI, chez les femmes ayant eu une FIV pour une autre indication et chez les femmes enceintes de manière naturelle.(30)

Les hypothèses actuelles suggèrent qu'il existe un terrain sous-jacent à l'origine de cette infertilité, qualifiée d'inexpliquée en raison de la normalité des explorations, assez sommaires, réalisées au sein du couple. De nombreuses études soutiennent l'hypothèse d'un mécanisme endocrinologique à l'origine de l'infertilité. La leptine, hormone de la satiété, a été retrouvée à des concentrations plus importantes chez les femmes, avec infertilité inexpliquée en comparaison à un groupe contrôle de femmes fertiles, à IMC comparable. (31, 32) Cette hormone présente en excès entrainerait des troubles de la stéroïdogénèse et altérerait la maturation des gamètes. (33)

D'autres équipes ont analysé l'expression d'intégrines au sein de la muqueuse utérine, et ont mis en évidence des différences quantitatives et qualitatives entre les patientes avec infertilité inexpliquée et les patientes fertiles. Ces intégrines jouent un rôle fondamental pour l'implantation précoce et le développement correct du placenta. (34)

En conclusion, notre étude est rassurante concernant le pronostic obstétrical des femmes enceintes après prise en charge en AMP dans un contexte d'infertilité inexpliquée puisqu'aucun sur risque de complication obstétricale n'a été retrouvé de manière

significative. Une étude ultérieure avec un effectif plus important pourrait permettre de consolider nos résultats, et d'étudier d'autres complications obstétricales qui n'ont pu être analysées du fait du nombre d'évènements trop peu importants dans notre cohorte de patients, telles que la cholestase gravidique, la pré éclampsie et l'hématome retro placentaire. De plus, leur pronostic de fertilité est également rassurant, puisque dans notre cohorte, 20% des patientes ont obtenu une grossesse spontanée.

Nous pensons qu'il existe un mécanisme physiopathologique sous-jacent à l'origine de cette infertilité que l'on qualifie d'« inexplicée ». L'identification de celui-ci pourra permettre à la fois de modifier et compléter le bilan initial proposé aux couples infertiles, d'adapter la prise en charge thérapeutique, et également d'orienter la surveillance obstétricale des femmes lorsqu'une grossesse est obtenue.

Rôle des auteurs.

M.A et B.C. ont conçu et mené ce travail de recherche. M.A, O.L, M.B et B.C. ont contribué à l'élaboration, l'analyse et l'interprétation des résultats, en plus d'avoir lu, corrigé et validé l'article final. M.B. a réalisé l'analyse statistique des données et l'interprétation des résultats, l'analyse critique du contenu et les révisions pour la version finale soumise à publication.

Accord éthique.

Le protocole de recherche a été approuvé par le comité d'éthique de l'université d'Aix-Marseille. (Référence 2018-18-10-003)

Annexes.

Tableau 1. Issues obstétricales après AMP chez les femmes ayant une infertilité inexplicée comparées à celles de femmes traitées pour infertilité d'origine masculine. Caractéristiques des patientes.

Tableau 2. Issues obstétricales après AMP chez les femmes ayant une infertilité inexplicée comparées à celles de femmes traitées pour infertilité d'origine masculine. Analyse statistique univariée avec appariement un cas pour 2 témoins.

Tableau 3. Issues obstétricales des grossesses singletons après AMP chez les femmes ayant une infertilité inexplicée comparées à celles de femmes traitées pour infertilité d'origine masculine. Analyse statistique univariée avec appariement un cas pour deux témoins.

	Femmes avec infertilité inexpliquée (groupe A). N=72 cas	Femmes saines traitées pour infertilité masculine. N=149 témoins	p
Age (années)	31 ± 4.1	29.5 ± 4.0	0.003
BMI (kg/m ²)	24.9 ± 5.7	24.7 ± 5.6	0.934
Statut tabagique (%)	23 (32.9)	45 (31)	0.79
AMH (ng/ml)	4.4 ± 3.1	3.8 ± 2.2	0.227
CFA	15.5 ± 9.5	15.3 ± 6.0	0.543
<u>Type d'AMP :</u>			
IAC (%)	55 (76.4)	55 (36.9)	<0.0001
FIV / FIV- ICSI (%)	17 (23.6)	94 (63.1)	
<u>Type de grossesse:</u>			
Singleton (%)	67 (93.1)	129 (86.6)	0.154
Jumeaux (%)	5 (6.9)	20 (13.4)	

Tableau 1. Issues obstétricales après AMP chez les femmes ayant une infertilité inexpliquée comparées à celles de femmes traitées pour infertilité d'origine masculine. Caractéristiques des patientes.

Complications obstétricales	Odds Ratio OR	Intervalle de confiance IC	p
Métrorragies du 1 ^{er} trimestre	0.8	0.24-2.6	0.7
Perte fœtale	0.7	0.23-2.1	0.53
HTA	0.48	0.09-2.3	0.36
Diabète gestationnel	2.6	0.4-16	0.3
Placenta prævia	1.7	0.23-12.2	0.6
Vanishing twins	2	0.12-31.9	0.6
Prématurité /MAP	0.51	0.19-1,32	0.17
PAG	3.45	0.65-18.1	0.14
RCIU	0.55	0.06-5.4	0.6
RPM	0.3	0.35-2.7	0.29
AVB	1.05	0.5-2.2	0.9
Césarienne	1.02	0.5-2.1	0.95
HDD	5.5	0.5-50	0.13

Tableau 2. Issues obstétricales après AMP chez les femmes ayant une infertilité inexplicée comparées à celles de femmes traitées pour infertilité d'origine masculine. Analyse statistique univariée avec appariement un cas pour 2 témoins.

Complications obstétricales	Odds Ratio OR	Intervalle de confiance IC	p
Métrorragies du 1 ^{er} trimestre	0.8	0.24-2.6	0.7
Perte fœtale	0.7	0.23-2.1	0.53
HTA	0.48	0.09-2.3	0.36
Diabète gestationnel	2.6	0.4-16	0.3
Placenta prævia	1.7	0.23-12.2	0.6
Vanishing twins	2	0.12-31.9	0.6
Prématurité ou MAP	0.25	0.53-1.14	0.07
PAG	3.45	0.65-18.1	0.14
RCIU	0.55	0.06-5.4	0.6
RPM	0.3	0.35-2.7	0.29
AVB	1.05	0.5-2.2	0.9
Césarienne	1.02	0.5-2.1	0.95
HDD	5.5	0.5-50	0.13

Tableau 3. Issues obstétricales des grossesses singletons après AMP chez les femmes ayant une infertilité inexplicée comparées à celles de femmes traitées pour infertilité d'origine masculine. Analyse statistique univariée avec appariement un cas pour deux témoins.

Références.

1. WHO | Infertility definitions and terminology [Internet]. WHO. [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>
2. Gelbaya TA, Potdar N, Jevcic YB, Nardo LG. Definition and epidemiology of unexplained infertility. *Obstet Gynecol Surv.* févr 2014;69(2):109-15.
3. O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline. *Br J Gen Pract.* janv 2014;64(618):50-1.
4. Arrêté du 22 juin 2015 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à la stimulation ovarienne y compris lorsqu'elle est mise en œuvre indépendamment d'une technique d'assistance médicale à la procréation | Legifrance [Internet]. [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000030834060&dateTexte=20180910>
5. Boujenah J, Montforte M, Hugues JN, Sifer C, Poncelet C. [Laparoscopy in ART?]. *Gynecol Obstet Fertil.* sept 2015;43(9):604-11.
6. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* [Internet]. sept 2005 [cité 4 avr 2019];34(5):513. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0368231505828674>
7. Brugo-Olmedo S, Chillik C, Kopelman S. Definition and causes of infertility. *Reprod Biomed Online.* 2001;2(1):41-53.
8. Ohannessian A, Loundou A, Gnisci A, Paulmyer-Lacroix O, Perrin J, Courbiere B. Unexplained infertility: live-birth's prognostic factors to determine the ART management. *Minerva Ginecol.* déc 2017;69(6):526-32.
9. Ray A, Shah A, Gudi A, Homburg R. Unexplained infertility: an update and review of practice. *Reprod Biomed Online.* juin 2012;24(6):591-602.
10. Collins JA, Crosignani PG. Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *Int J Gynaecol Obstet.* déc 1992;39(4):267-75.
11. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril.* août 2012;98(2):302-7.
12. Mansour R, Ishihara O, Adamson GD, Dyer S, de Mouzon J, Nygren KG, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2006. *Hum Reprod.* juill 2014;29(7):1536-51.
13. Fauser BCJM, Devroey P, Diedrich K, Balaban B, Bonduelle M, Delemarre-van de Waal HA, et al. Health outcomes of children born after IVF/ICSI: a review of current expert opinion and literature. *Reprod Biomed Online.* févr 2014;28(2):162-82.
14. Vannuccini S, Ferrata C, Perelli F, Pinzauti S, Severi FM, Reis FM, et al. Peripartum and postpartum outcomes in uncomplicated term pregnancy following ART: a retrospective cohort study from two Italian obstetric units. *Hum Reprod Open.* 2018;2018(3):hoy012.
15. Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril.* janv 2016;105(1):73-85.e1-6.
16. Allen VM, Wilson RD, Cheung A, GENETICS COMMITTEE, REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY AND INFERTILITY COMMITTEE. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can.* mars 2006;28(3):220-33.
17. Okun N, Sierra S, GENETICS COMMITTEE, SPECIAL CONTRIBUTORS. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. *J Obstet Gynaecol Can.* janv 2014;36(1):64-83.
18. Klitzman RL. How old is too old? Challenges faced by clinicians concerning age cutoffs for patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2016;106(1):216-24.

19. Busnelli A, Papaleo E, Del Prato D, La Vecchia I, Iachini E, Paffoni A, et al. A retrospective evaluation of prognosis and cost-effectiveness of IVF in poor responders according to the Bologna criteria. *Hum Reprod.* févr 2015;30(2):315-22.
20. Castelli C, Perrin J, Thirion X, Comte F, Gamberre M, Courbiere B. Maternal factors influencing the decision to breastfeed newborns conceived with IVF. *Breastfeed Med.* févr 2015;10(1):26-30.
21. Vannuccini S, Clifton VL, Fraser IS, Taylor HS, Critchley H, Giudice LC, et al. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. *Hum Reprod Update.* févr 2016;22(1):104-15.
22. Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm U-B, Laivuori H, Loft A, Oldereid NB, et al. The health of children conceived by ART: « the chicken or the egg? » *Hum Reprod Update.* 1 mars 2019;25(2):137-58.
23. van Wely M, Barbey N, Meissner A, Repping S, Silber SJ. Live birth rates after MESA or TESE in men with obstructive azoospermia: is there a difference? *Hum Reprod.* avr 2015;30(4):761-6.
24. Zech H, Vanderzwalmen P, Prapas Y, Lejeune B, Duba E, Schoysman R. Congenital malformations after intracytoplasmic injection of spermatozoa. *Hum Reprod.* avr 2000;15(4):969-71.
25. Kuivasaari-Pirinen P, Raatikainen K, Hippeläinen M, Heinonen S. Adverse Outcomes of IVF/ICSI Pregnancies Vary Depending on Aetiology of Infertility. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012:451915.
26. Brosens I, Brosens JJ, Fusi L, Al-Sabbagh M, Kuroda K, Benagiano G. Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis. *Fertil Steril.* juill 2012;98(1):30-5.
27. Fujii T, Wada-Hiraike O, Nagamatsu T, Harada M, Hirata T, Koga K, et al. Assisted reproductive technology pregnancy complications are significantly associated with endometriosis severity before conception: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol.* 3 nov 2016;14(1):73.
28. Santulli P, Collinet P, Fritel X, Canis M, d'Argent EM, Chauffour C, et al. [Management of assisted reproductive technology (ART) in case of endometriosis related infertility: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* mars 2018;46(3):373-5.
29. Berger SL, Kouzarides T, Shiekhattar R, Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes Dev.* 1 avr 2009;23(7):781-3.
30. Pandian Z, Bhattacharya S, Templeton A. Review of unexplained infertility and obstetric outcome: a 10 year review. *Hum Reprod.* déc 2001;16(12):2593-7.
31. Isaksson R, Gissler M, Tiitinen A. Obstetric outcome among women with unexplained infertility after IVF: a matched case-control study. *Hum Reprod.* juill 2002;17(7):1755-61.
32. Kumari P, Jaiswar SP, Shankhwar P, Deo S, Ahmad K, Iqbal B, et al. Leptin as a Predictive Marker in Unexplained Infertility in North Indian Population. *J Clin Diagn Res.* mars 2017;11(3):QC28-31.
33. Tafvizi F, Masomi M. Comparison of Serum Leptin Level in Women with Unexplained Infertility and Fertile Women in Iran. *J Obstet Gynaecol India.* oct 2016;66(Suppl 1):466-70.
34. Smith GD, Jackson LM, Foster DL. Leptin regulation of reproductive function and fertility. *Theriogenology.* 1 janv 2002;57(1):73-86.
35. Dorostghoal M, Ghaffari H-O-A, Shahbazian N, Mirani M. Endometrial expression of $\beta 3$ integrin, calcitonin and plexin-B1 in the window of implantation in women with unexplained infertility. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* janv 2017;15(1):33-40.