



HAL
open science

**État des lieux de la prise en charge des couples en échec
d'implantation embryonnaire répété: étude
rétrospective dans le service de Médecine de la
Reproduction du CHU Arnaud de Villeneuve entre
01/2007 et 12/2018**

Émilie Ehlinger

► **To cite this version:**

Émilie Ehlinger. État des lieux de la prise en charge des couples en échec d'implantation embryonnaire répété: étude rétrospective dans le service de Médecine de la Reproduction du CHU Arnaud de Villeneuve entre 01/2007 et 12/2018. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02873487

HAL Id: dumas-02873487

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02873487>

Submitted on 12 Oct 2020

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Emilie Ehlinger

Le jeudi 12 septembre 2019

**Etat des lieux de la prise en charge des couples en échec d'implantation embryonnaire
répété : étude rétrospective dans le service de Médecine de la Reproduction du CHU
Arnaud de Villeneuve entre 01/2007 et 12/2018.**

Directeur de thèse

Madame le Docteur Noémie Ranisavljevic

JURY

| | |
|---|--------------------|
| Monsieur le Professeur Bernard Hédon | Président |
| Monsieur le Professeur Thierry Maudelonde | Assesseur |
| Monsieur le Professeur Pierre Boulot | Assesseur |
| Madame le Docteur Noémie Ranisavljevic | Directeur de thèse |
| Madame le Docteur Tal Anahory | Membre invité |

UNIVERSITE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Emilie Ehlinger

Le jeudi 12 septembre 2019

**Etat des lieux de la prise en charge des couples en échec d'implantation embryonnaire
répété : étude rétrospective dans le service de Médecine de la Reproduction du CHU
Arnaud de Villeneuve entre 01/2007 et 12/2018.**

Directeur de thèse

Madame le Docteur Noémie Ranisavljevic

JURY

| | |
|---|--------------------|
| Monsieur le Professeur Bernard Hédon | Président |
| Monsieur le Professeur Thierry Maudelonde | Assesseur |
| Monsieur le Professeur Pierre Boulot | Assesseur |
| Madame le Docteur Noémie Ranisavljevic | Directeur de thèse |
| Madame le Docteur Tal Anahory | Membre invité |



ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves
ALRIC Robert
ARNAUD Bernard
ASTRUC Jacques
AUSSILLOUX Charles
AVEROUS Michel
AYRAL Guy
BAILLAT Xavier
BALDET Pierre
BALDY-MOULINIER Michel
BALMES Jean-Louis
BALMES Pierre
BANSARD Nicole
BAYLET René
BILLIARD Michel
BLARD Jean-Marie
BLAYAC Jean Pierre
BLOTMAN Francis
BONNEL François
BOUDET Charles
BOURGEOIS Jean-Marie
BRUEL Jean Michel
BUREAU Jean-Paul
BRUNEL Michel
CALLIS Albert
CANAUD Bernard
CASTELNAU Didier
CHAPTAL Paul-André
CIURANA Albert-Jean
CLOT Jacques
D'ATHIS Françoise
DEMAILLE Jacques
DESCOMPS Bernard
DIMEGLIO Alain

DUBOIS Jean Bernard
DUMAS Robert
DUMAZER Romain
ECHENNE Bernard
FABRE Serge
FREREBEAU Philippe
GALIFER René Benoît
GODLEWSKI Guilhem
GRASSET Daniel
GROLLEAU-RAOUX Robert
GUILHOU Jean-Jacques
HERTAULT Jean
HUMEAU Claude
JAFFIOL Claude
JANBON Charles
JANBON François
JARRY Daniel
JOYEUX Henri
LAFFARGUE François
LALLEMANT Jean Gabriel
LAMARQUE Jean-Louis
LAPEYRIE Henri
LESBROS Daniel
LOPEZ François Michel
LORIOT Jean
LOUBATIERES Marie
Madeleine
MAGNAN DE BORNIER
Bernard
MARY Henri
MATHIEU-DAUDE Pierre
MEYNADIER Jean
MICHEL François-Bernard
MICHEL Henri

MION Charles
MION Henri
MIRO Luis
NAVARRO Maurice
NAVRATIL Henri
OTHONIEL Jacques
PAGES Michel
PEGURET Claude
PELISSIER Jacques
POUGET Régis
PUECH Paul
PUJOL Henri
PUJOL Rémy
RABISCHONG Pierre
RAMUZ Michel
RIEU Daniel
RIOUX Jean-Antoine
ROCHFORT Henri
ROSSI Michel
ROUANET DE VIGNE LAVIT
Jean Pierre
SAINT AUBERT Bernard
SANCHO-GARNIER Hélène
SANY Jacques
SEGARNBIEUX François
SENAC Jean-Paul
SERRE Arlette
SIMON Lucien
SOLASSOL Claude
THEVENET André
VIDAL Jacques
VISIER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude
BLANC François
BOULENGER Jean-Philippe
BOURREL Gérard
BRINGER Jacques
CLAUSTRES Mireille
DAURES Jean-Pierre
DAUZAT Michel
DEDET Jean-Pierre
ELEDJAM Jean-Jacques
GUERRIER Bernard
JOURDAN Jacques

MARES Pierre
MAURY Michèle
MILLAT Bertrand
MAUDELONDE Thierry
MONNIER Louis
PREFAUT Christian
PUJOL Rémy
SULTAN Charles
TOUCHON Jacques
VOISIN Michel
ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation
COLSON Pascal – Anesthésie-réanimation
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
COUBES Philippe – Neurochirurgie
COURTET Philippe – Psychiatrie d'adultes, addictologie
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick – Cardiologie
MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie
PELISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
AVIGNON Antoine-Nutrition
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
CAMU William-Neurologie
CANOVAS François-Anatomie
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CHANQUES Gérald – Anesthésie-réanimation
CORBEAU Pierre-Immunologie
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
DAUVILLIERS Yves-Physiologie
DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier-Dermatologie – vénéréologie
DE VOS John – Cytologie et histologie
DROUPY Stéphane -Urologie
DUCROS Anne-Neurologie
GARREL Renaud – Oto-rhino-laryngologie
HAYOT Maurice - Physiologie
KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
KOENIG Michel-Génétique moléculaire
LABAUGE Pierre- Neurologie
LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
LAVIGNE Jean-Philippe – Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière
LECLERCQ Florence-Cardiologie
LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
LE MOING Vincent – Maladies infectieuses, maladies tropicales
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan -Physiologie
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques - Rhumatologie
MORIN Denis-Pédiatrie
NAVARRO Francis-Chirurgie générale
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel - Anatomie
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TOUITOU Isabelle-Génétique
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CAPTIER Guillaume-Anatomie
CAYLA Guillaume-Cardiologie
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
DAIEN Vincent-Ophtalmologie
DORANDEU Anne-Médecine légale -
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie
GENEVIEVE David-Génétique
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC Moglie - Néphrologie
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas - Neurologie
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric-Rhumatologie
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier-Néphrologie
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David-Chirurgie digestive
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François-Pédiatrie
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François-Cardiologie
SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation
SIRVENT Nicolas-Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre – Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane-Nutrition
THOUVENOT Éric-Neurologie
THURET Rodolphe-Urologie
VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max-Ophtalmologie
VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry-Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGÉ Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIÉ Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie

MEUNIER Isabelle – Ophtalmologie

MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique
CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
GIANSILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion
PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie
PUJOL Joseph-Anatomie
RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie
RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire
BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline -Hématologie biologique
COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire
GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie
GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail
MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie
MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERTRAND Martin-Anatomie
DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation
DU THANH Aurélie-Dermato-vénérologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
HERRERO Astrid – Chirurgie générale
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie
SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

Maîtres de conférence de 1^{ère} classe

COSTA David

Maîtres de conférence de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice
OUDE-ENGBERINK Agnès

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

GARCIA Marc
MILLION Elodie
PAVAGEAU Sylvain
REBOUL Marie-Catherine
SERAYET Philippe

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences
BERNEX Florence - Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences
MOUTOT Gilles - Philosophie
PASSERIEUX Emilie - Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis – Chirurgie générale
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

REMERCIEMENTS

A notre Président du jury, Monsieur le Professeur Bernard Hédon

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, et je vous en remercie.
Je suis infiniment reconnaissante pour la confiance que vous m'accordez.
Je vous remercie pour le regard expert que vous apporterez sur ce travail.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus grande estime et d'un profond respect.

A notre jury, Monsieur le Professeur Thierry Maudelonde

Je suis honorée vous ayez accepté de siéger dans ce jury et de juger de ce travail de thèse.
Vous avez en effet consacré ces dernières années à la filière de Gynécologie-Médicale de notre région et pour cela je vous en suis très reconnaissante.
Je vous remercie d'avoir toujours su vous rendre disponible lorsque j'étais référente et que j'avais besoin de votre aide.
A travers ces quelques mots je vous fais part de toute ma gratitude.

A notre jury, Monsieur le Professeur Pierre Boulot

C'est un honneur que vous me faites de juger de ce travail et de siéger dans ce jury de thèse.
Je vous remercie d'avoir accepté, bien que la Médecine de la Reproduction ne soit pas votre champ de prédilection habituel.
Je vous suis très reconnaissante pour toute la bienveillance dont vous avez fait part à mon égard lors de ma formation en Obstétrique, notamment au cours de nombreuses césariennes programmées, malgré mon appartenance à la filière de Gynécologie Médicale.
Pour tout cela, je vous fais part de mon profond respect.

A notre jury, Madame le Docteur Tal Anahory

C'est un immense plaisir de vous avoir dans mon jury de thèse. Après avoir été formée dans votre service au cours de ces dernières années, je n'aurais su imaginer présenter ce travail sans que vous ne soyez présente pour faire part de votre expertise.
Je sais que ce sujet vous tient à cœur, j'espère donc avoir été à la hauteur de vos attentes.
Je vous remercie à nouveau pour tout le savoir que vous m'avez transmis en tant qu'interne, avec la passion d'apprendre et d'enseigner qui vous caractérise.
Veuillez trouver dans ces quelques mots tout le respect que j'ai pour vous.

A notre directeur de thèse, Madame le Docteur Noémie Ranisavljevic

Tu me fais l'immense plaisir et honneur d'être ma directrice de thèse, une toute première pour toi, après toutes celles que tu as passées.

Malgré tout le travail que tu as et malgré ta famille (qui je le sais compte énormément pour toi !) tu as toujours été présente pour m'aider, me conseiller et me rassurer dans les moments de doutes, de stress et toujours avec l'humilité, la pédagogie et le sourire qui te caractérisent. Pourtant ça n'a pas été toujours facile... le temps nous a joué quelques frayeurs mais on a réussi !

Ecrire une thèse ce n'est jamais une mince affaire, c'est souvent fastidieux et parfois, il faut oser le dire : pénible. Mais l'écrire sous ta bienveillance et avec tous tes bons conseils a rendu cela bien plus agréable.

Alors Noémie, pour tout ce que tu as fait pour moi : je te remercie !

Je sais que nos chemins se séparent en novembre mais j'espère continuer à travailler avec toi le plus longtemps possible !

A tous ceux qui m'ont formée et tant appris au cours de ces longues années d'études

Depuis l'externat à Paris jusqu'à maintenant.

De mon premier semestre en endocrinologie en passant par l'équipe de Gynécologie-Obstétrique de Perpignan, celle de Sète, de la Clinique St Pierre, de toute la maternité d'Arnaud de Villeneuve de la Grossesse Pathologique à la Salle d'Accouchement (où bon nombre de sages-femmes m'ont rassurée entre 2 monitos !!), jusqu'au service de chirurgie (parce qu'il fait si bon trainer au 2^e étage) !

Un petit mot particulier pour le tout le service d'AMP qui m'a accompagnée pendant toute une année (plus de nombreuses heures au cours de cet été...) et m'a formé avec amour et passion tant du côté gynécologie clinique qu'au laboratoire, tant du côté secrétaires, que médecins ou sages-femmes et techniciennes !

Un énorme merci également à toute l'équipe d'orthogénie et des consultations de m'avoir accompagnée tout au long de mes 6 derniers mois d'internat.

MERCI à tous !!

A mes amis de toujours

Sémio, la vieille de la vieille, aussi loin que je me souviens tu étais à mes côtés ! De la maternelle rue Boileau au collège NDO, de la Clusaz à Paris, dans les bons et les mauvais moments, de 24/24h ensemble à 3 fois par an... C'est ce que j'appelle une amitié à toutes épreuves ! Qu'elle dure le plus longtemps possible (même si c'est déjà bien parti !)

Olivia, le hasard a bien fait les choses, qui l'eût cru que nos parents deviennent amis et que les tiens décident de déménager dans ma chère patrie Luxembourgeoise. Pour toutes ces après-midis où Ben et Alex nous ont séquestrées sur le balcon ou dans le grenier, pour toutes ces soirées devant des films de grands auteurs (High School Musical et autres chefs d'œuvres cinématographiques), pour nos lundi gnocchi en P1, pour nos futurs Spritz à Londres... Merci !

Carole, avoir des noms de famille qui commencent par E apportent de belles rencontres. Tu es la meilleure voisine de table que je n'ai jamais eue. La distance nous sépare mais chaque sms potin de NDO est une occasion pour prendre un verre et de nous retrouver comme si de rien n'était !

Magda et Helene, que de fous rires on a partagé ensemble ! Depuis la 6^e jusqu'à maintenant ! Grandir avec vous et partager notre adolescence et vie de jeunes adultes ensemble n'a pas été de tout repos mais je résignerai à nouveau pour revivre tout ce qu'on a vécu ! Je parle de distance, alors pour le coup si moi je n'ai jamais bougé très loin (bon même si la Province pour un Parisien ça paraît souvent le bout du monde... !) vous pour le coup vous en avez vu du pays ! Et malgré ça, rien ne nous a jamais séparées. Merci d'être vous, merci de m'avoir aidé à devenir qui je suis aujourd'hui, ne changez rien !

Ivan, Ludo et Alix les meilleurs amis de Ben, je vous remercie d'avoir toujours pris soin de moi quand je me suis retrouvée à Paris, mes frères et mes parents à l'autre bout du monde. Ben a de la chance de vous avoir à ses côtés parce que pas tout le monde n'aurait pris soin de sa petite sœur comme vous l'avez fait ! Je suis honorée et fière de vous compter aussi parmi mes amis ! U are U you et autre twice me feront toujours autant rire ! Je vous souhaite plein de bonheur et de joie dans les petites familles que vous êtes en train de fonder avec **Clem** et **Nico** et du coup maintenant **Isaac** et **Gabrielle**. Encore merci pour tout !

Au CREW Andrea-Velia-Sophie-Carole-Camille-Marie-Melo, parce que quand on y pense, sans vous, la P1 aurait été si fade... !

Le gang de la terreur de la Pitié-Salpêtrière ! Votre soutien permanent m'a permis de ne jamais craquer et de réussir ! 11 ans presque maintenant qu'on se connaît, franchement c'est passé à une vitesse... On a eu le temps de rajouter deux maris et un bébé dans l'équipe ! Bref... entre nous c'est une grande histoire d'amour, de kiff et de paillettes ! J'ai hâte qu'on habite toutes au même endroit et qu'on vieillisse ensemble à bitcher et à siroter des Moscow Mule (*svp juste pas Paris je n'ai plus envie d'y retourner...*) Merci de m'avoir toujours soutenu et accompagné tout au long de ces dernières années ! Je vous aime !

A mes partenaires de crimes de la Pitié-Salpêtrière : Adeline, Chloé et Léandre

Entre cellulites de la face, fracas faciaux, oreilles arrachées et coup de machettes à 4h du matin, il y a eu des tonus, des bières, des fous rires et surtout une belle amitié. Pour toutes nos sous colles du dimanche matin (plus ou moins sérieuses) : Force et Honneur / Respect et Robustesse Le National Day 2014 à NYC tous les 4 c'était notre récompense de tout le travail fourni pour ces foutus ECN !!

A St Eloi, Ma toute première famille Montpelliéraine !

Peu importe les chambres de 3m², les WC sur le palier, les cafards dans la salle commune, les barquettes matin, midi et soir... C'était juste magique ! Alors pour tout ça **Stan, Emilie, Mathilde, Boran, Baris, Nathou, Guillaume, Takki, Quentin, Sarah, Aurélie, Pauline, Kevin, Sylvain** : MERCI !

A la Coloc 1, LA MEILLEURE de tout PERPI !!

Martin, Pauline, Alix, Leo, Beber et Paulina, on lui en aura fait voir de toutes les couleurs à cette coloc ! Jamais vide, toujours un copain pour boire du Rhum Arrangé en cas de coup de blues (ou juste comme ça il faut se l'avouer) On se sera bien marré pendant 6 mois. Merci pour tout (spéciale dédicace quand même pour Martin qui m'a remis l'épaule en place, on peut dire que les medG sont bien formés par chez nous)

A toute la Team des Gynéco (*Med. et Obst. parce qu'à Montpellier tout le monde s'aime*)

Merci à toutes les gynéco med de m'avoir supporté comme référente (et de m'avoir souvent aidé aussi). Et merci à toutes les gynéco obst qui m'ont aidé à poser des laminaires, à me déstresser avant des gardes d'obstétriques, qui ont échangé mes gardes contre des astreintes ooooh bien moins stressantes. **Charlotte, Bertille, Marion, Nadège, Laura, Marine, Anaïs, Sarah, Inès, Camille S, Celia, Eloïse, Madeline, Charlotte, Gazzo, Elsa, Louise, Marie, Charlène, Marion, Sophie, Marie, Juliette, Aude**

A tous ceux dont j'ai eu la chance de croiser la route à Montpellier

Au CHU : Suzanne, Léo, Pauline, Antonia, Hamza, Nina, Kevin, Aude, Marie, Max, Chloé, Sophie, Alice et tant d'autres... !

Ou ailleurs : Eva, Suzy, Eddie, Charly, Seb, Richie, Franco, Remy, Paulo, Nono, Robin, Nico, Elise et tous ceux que j'oublie certainement !

A **Nadia et Vincent**, pour cette belle rencontre d'avril, sur un fond de Tourment d'Amour (les vrais se reconnaîtront ^^ pas vrai Charlotte ?)

A notre coloc de l'amour de St Jean de Védas (et bien plus)

A **Pauline** parce que tu as été la première rencontre et amitié de cette nouvelle vie

A **Sylvain** parce que sans toi le paramétrage de notre vie serait naze, et qu'en plus, tu paramètres avec humour

A **Marie** parce que ton grain de folie imprévisible te donne un charme irrésistible

A **Aurélié** parce qu'on adore se rentrer dedans, se tenir tête, et surtout rire !

A **Mika** parce que tu nous as supporté pendant 6 mois en rigolant à nos blagues pourries, et que grâce à Aurélié et toi je ne regarderai plus jamais les Velux de la même façon... Vivement que je puisse rencontrer votre merveille Arii !

A **Aurélié G.** pour nos moments passés à NY et ton émerveillement permanent sur la vie

A **Kévin** parce que tu es toujours prêt à parler, sortir, rigoler jusqu'au bout de la nuit. Parce que tu es un confident à l'oreille attentive. Parce que tu sais donner de bons conseils. Parce que tu fais partie de ma vie donc tu n'as pas le choix !

A **Lina**, la plus maroco-libano-anglo-franco-princesse de toutes les biologistes de la reproduction que je connaisse !! Même pas besoin de se parler que l'on rigole déjà ! Je ne sais pas comment ça se fait mais que c'est chouette (*chouette : mot datant des années 80 ne devant plus être utilisé à l'heure actuelle...*)

A **Fanny**, « Mon capitaine oui mon capitaine ! » Etre couffle avec toi, peu importe le lieu (Montpellier, Rodez, Cassis, quelque part en mer entre la Grande-Motte et Palma...), l'heure, ou la saison (été c'est mieux quand même), c'est presque quelque chose qu'on peut considérer comme élégant et raffiné. Le cœur grand comme le club de Roméo Elvis dans Signals, tu es toujours là pour assurer. Gravée jusqu'au bout de nos chevilles, notre amitié est indélébile. Ma Nyfouille, merci

A **Perrine**, parce qu'on adore papoter des heures avec du bon vin, manger des bons plats et râler juste parce que ça fait du bien ! Pour toutes nos sessions footing du matin, on va montrer à **Alex** qu'on sait bouger nos *\$#@!?!* jusqu'à la ligne d'arrivée du Marseille-Cassis !!

A **Morgan** et **Senam**, mes acolytes du Broc, du petit comptoir mais pas que !! Je ne me laisserai jamais de t'écouter râler Senam parce qu'à chaque fois en vrai ça nous fait rire et toi Morgan, j'adore nos discussions méta-physiques jusqu'au bout de la nuit. L'internat est fini mais pas nos aventures !!

A **Guigui** et **Annelies** : qui l'eut cru il y a 3 ans, rue Ernest Michel, que l'on allait partager tant de moments ensemble ! Entre belottes endiablées à 4200m d'altitude au Népal et chutes vertigineuses de 100m à La Réunion (pour ça je vous en veux plus, promis ^^), on en a vécu des choses. Mais la plus belle chose que vous m'avez donné la chance de vivre, c'est d'être la marraine de Melissa. Promis, je ne vous ne le regretterez pas !

Merci pour tout les amis, vous avez fait du beau boulot, votre fille est magnifique !

Entre nous maintenant c'est pour la vie !

A **Yoanna**, parce que les semaines que tu passes chez nous sont toujours remplies de joie, un peu bruyant certes (on ne peut pas t'en vouloir si ton rire est sacrément communicatif). Tu es un one-woman show à toute seule. Merci de m'avoir fait rire quel que soit le moment du jour ou de la nuit ! (et aussi, merci pour tes goûts musicaux)

A **Annaeve**, quand je pense qu'au début de notre amitié ta prestance et ton charisme me faisaient presque peur... Tu es une crème, un amour, ta carapace stricte n'y enlève rien ! J'espère qu'un jour on arrivera en CLAQ 12 pour faire de l'impro et finir un jour à Broadway ^^ (j'en profite pour remercier **Eric** et toute **notre équipe de claquettes** pour ces jeudi soir de shuffle bold change)

A **Anaïs**, ma Limougeaude préférée, ma partenaire de fromage (et tu sais à quel point j'adore ça !), tu fais partie de ma famille à Montpellier... ! Avec qui je referais le monde si tu n'étais pas là ?! Ta loyauté envers tous tes amis est inestimable, tu donnes tout sans compter, et sans attendre en retour. On ne te le dit pas assez souvent : Merci ! Je t'aime poulette !

A ma **chouquette d'amour**, 12 ans maintenant que tu es dans ma vie. On en a traversé des choses ensemble, mais toujours avec le sourire et on en est toujours ressorties grandies. Je ne sais pas ce que serait ma vie sans toi... Surement chiant à mourir ! Merci d'être toi ma chouquette !

A ma famille

A **Papy Ali** et **Mamie Liette**,

A **Mamie Jo**, pour toutes nos heures passées au téléphone à papoter, pour tout l'amour que tu m'as donné, et pour le tout premier serment d'Hippocrate que tu m'as offert ! Celui-ci il est pour toi et pour **Henri**, qui j'en suis sûre nous observe avec douceur et bienveillance.

A mon **parrain** et ma **marraine**

A mes **cousins et cousines d'amour**

A mes frères :

A **Axel**, le bébé chou de maintenant 1m96... ! Je ne sais oh combien te remercier pour l'aide que tu m'as apporté pour ma thèse (oui oui, bac +10 mais toujours aucune maîtrise en Excel). J'espère qu'avec Margarita vous allez vous envoler pour de nouveaux horizons, comme ça « un jour j'irai à New-York avec toi » et enfin (!!!) « Toute la nuit déconner » parce que bon, avec leur majorité à 21 ans on n'a finalement jamais pu trinquer ensemble face à l'Empire State !!

Belle route à vous deux les amoureux ! Ta grande sœur

A **BenJ**, mon grand frère, après un nombre incalculables d'enguelades et de pantoufles à la figure (papa et maman confirmeront !), je me suis rendue compte à quel point tu me manquais et à quel point nous étions proches le jour où tu es parti à Memphis. Toujours autant de kilomètres nous séparent aujourd'hui mais grâce à ta passion pour les allers-retours express en Europe, finalement, les bons moments que l'on passe ensemble restent nombreux (remercions tous tes amis qui se marient et ont des enfants, ça te donne plus de raisons de revenir !!)

J'ai quand même hâte qu'un jour tu rentres au Bercaïl parce que ça fait longtemps mine de rien ! Je t'aime fort mon Bro' (yiiiiiiiiiiiiii)

A mon **papa et** à ma **maman**, merci de m'avoir toujours apporté amour et bienveillance. Merci d'avoir su me guider quand il le fallait. Merci pour votre optimisme et votre passion pour la vie. Malgré la distance je ne me suis jamais sentie seule. Grâce à vous je me suis toujours sentie aimée et en sécurité. Merci d'avoir essayé tous les jours de me transmettre toutes ses valeurs qui vous tiennent à cœur. Sans vous je ne serais jamais arrivée là où j'en suis aujourd'hui.

Je vous aime plus que tout au monde ! Et je suis fière de vous avoir comme parents !

MERCI

A toi,

Parce que notre route ensemble risque d'être encore longue ! Je t'aime.

SOMMAIRE

| | | |
|-------------|---|-----------|
| I. | INTRODUCTION | 3 |
| A. | L'IMPLANTATION EMBRYONNAIRE PHYSIOLOGIQUE | 3 |
| 1. | <i>L'Embryon</i> | 3 |
| 2. | <i>Un endomètre réceptif : concept de « fenêtre d'implantation ».....</i> | 5 |
| 3. | <i>Synchronisation Embryon-Endomètre.....</i> | 10 |
| B. | L'ECHEC D'IMPLANTATION EMBRYONNAIRE REPETE : UNE DEFINITION DEBATTUE | 12 |
| 1. | <i>Définitions générales en Assistance Médicale à la Procréation (AMP)</i> | 12 |
| 2. | <i>Chiffres de l'Agence Médicale de Biomédecine (ABM).....</i> | 15 |
| 3. | <i>Une définition hétérogène de l'échec d'implantation embryonnaire répété (Recurrent Implantation Failure, RIF en anglais).....</i> | 16 |
| C. | BILAN ETIOLOGIQUE DE RIF ET PRISE EN CHARGE DES COUPLES : QU'EN DIT LA LITTERATURE ?..... | 20 |
| 1. | <i>La part de l'embryon dans le RIF.....</i> | 20 |
| 2. | <i>La part de l'endomètre dans le RIF.....</i> | 23 |
| II. | MATERIEL ET METHODES | 32 |
| A. | OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT..... | 32 |
| 1. | <i>Objectif principal.....</i> | 32 |
| 2. | <i>Objectifs secondaires</i> | 32 |
| B. | POPULATION DE L'ETUDE..... | 35 |
| 1. | <i>Population générale.....</i> | 35 |
| 2. | <i>Population RIF.....</i> | 35 |
| C. | ANALYSE STATISTIQUE | 36 |
| III. | RESULTATS..... | 37 |
| A. | DESCRIPTION DE LA POPULATION | 37 |
| B. | INTERET DU BILAN ETIOLOGIQUE DANS LA POPULATION EN RIF | 39 |
| 1. | <i>Prévalence de RIF.....</i> | 39 |
| 2. | <i>Fréquence de réalisation du bilan étiologique de RIF.....</i> | 39 |
| 3. | <i>Anomalies retrouvées sur le bilan étiologique</i> | 41 |
| 4. | <i>Incidence de la réalisation et des résultats du bilan étiologique sur les chances de grossesse clinique ultérieure dans la population en RIF</i> | 42 |
| 5. | <i>Caractéristiques des patientes RIF ayant finalement obtenu une grossesse clinique ..</i> | 46 |

| | |
|--|------------|
| IV. DISCUSSION | 54 |
| A. JUSTIFICATION DE LA POPULATION ET DES DEFINITIONS | 54 |
| B. POINT SUR LA PREVALENCE RETROUVEE DE RIF | 56 |
| C. INTERET DE LA REALISATION DU BILAN ETIOLOGIQUE | 60 |
| D. POINT SUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTES EN RIF | 64 |
| 1. <i>Réalisation du bilan étiologique</i> | 65 |
| 2. <i>Pathologies retrouvées</i> | 68 |
| E. DESCRIPTION ET ANALYSE DES PATIENTES AYANT OBTENU UNE GROSSESSE | 74 |
| F. PISTES DE RECHERCHE ET THERAPEUTIQUES FUTURES | 85 |
| V. CONCLUSION | 89 |
| VI. BIBLIOGRAPHIE..... | 90 |
| VII. ANNEXES | 111 |

I. Introduction

A. L'implantation embryonnaire physiologique

C'est en 1972 que Louise Brown voyait le jour, grâce aux travaux conjoints de Robert Edward, biologiste de la reproduction et Patrick Steptoe, gynécologue. (1) Depuis, la discipline a connu de considérables perfectionnements et plus de trente ans plus tard, Robert Edward décrivait l'implantation embryonnaire comme étant la dernière barrière du progrès en Assistance Médicale à la Procréation (AMP). (2)

La prise en charge d'un couple en Fécondation *In Vitro* (FIV) comporte différentes étapes. La première est le recueil des gamètes : ovocytes chez la femme et spermatozoïdes chez l'homme. La seconde étape vise à obtenir, au laboratoire, des embryons, c'est la fécondation *in-vitro* à proprement parler. C'est alors que l'embryon est transféré dans son environnement naturel afin que puisse avoir lieu la dernière étape : l'implantation embryonnaire.

L'implantation embryonnaire est un phénomène interactif par lequel un embryon au stade blastocyste adhère à la muqueuse endométriale de l'utérus afin de s'y enfouir pour poursuivre son développement et aboutir à une grossesse clinique. C'est un phénomène complexe qui met en jeu de nombreux mécanismes biologiques afin de permettre la greffe semi-allogénique de l'embryon. (3)(4)

Avant de voir en quoi cette étape peut être altérée et aboutir à l'échec de la tentative, il faut d'abord comprendre les mécanismes de l'implantation embryonnaire physiologique.

1. L'Embryon

Issu de la fécondation d'un ovocyte par un spermatozoïde, l'embryon va initier son développement pré-implantatoire par des divisions cellulaires régulières (stade d'embryon clivé) puis procéder à sa compaction entre le 3^e et le 4^e jour (stade de morula) pour finalement se différencier entre le 5^e et le 6^e jour de développement avec apparition de la masse cellulaire interne et du trophoctoderme (stade de blastocyste). (5)

Les images qui suivent résument les étapes du développement précoce normal de l'embryon du stade de zygote jusqu'au stade de blastocyste, qui correspond au stade où l'embryon est capable de s'implanter dans l'utérus.

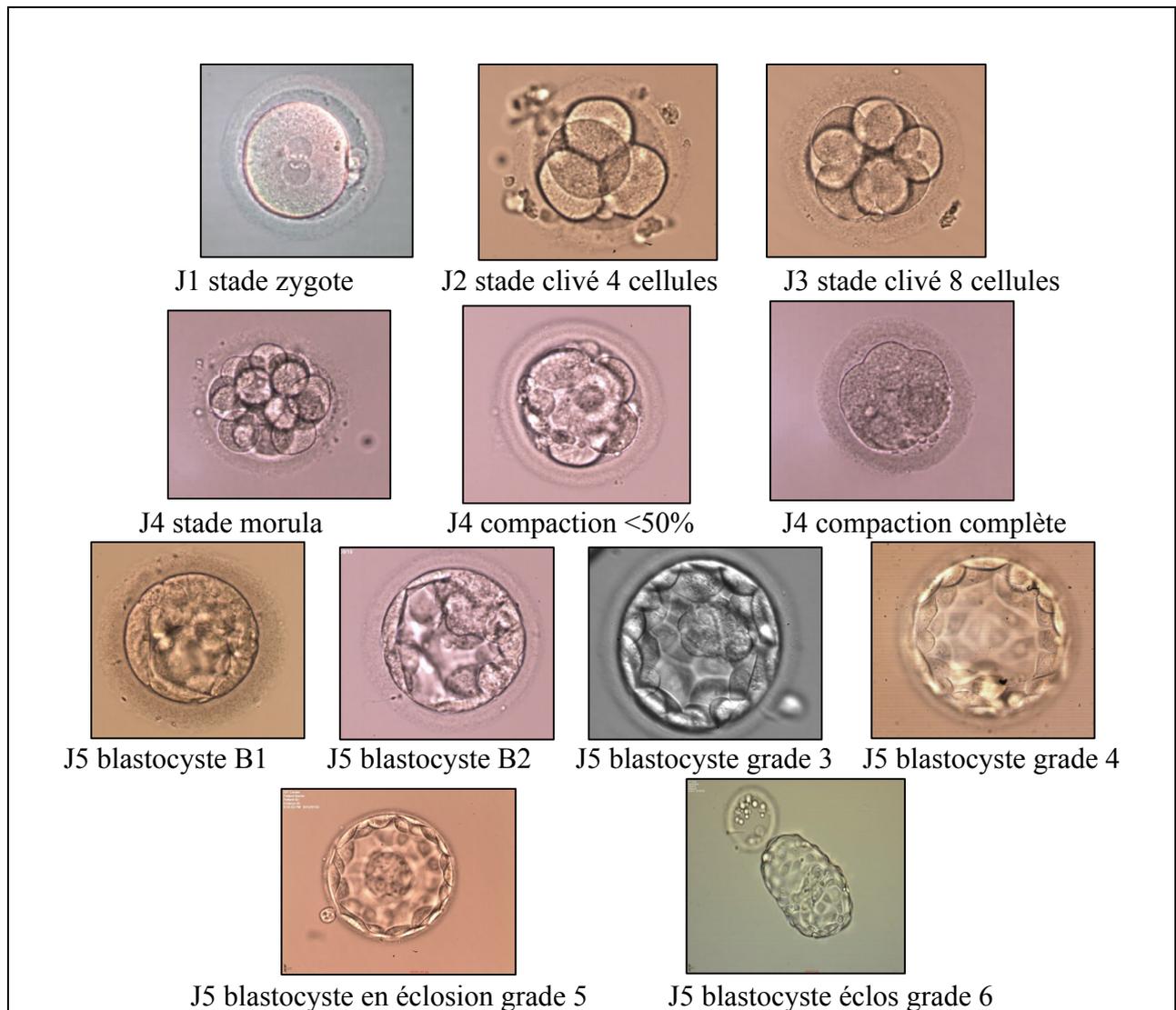


Figure 1 : Stades de développement précoce de l'embryon. Images d'embryons obtenus dans le service de Biologie de la Reproduction du Pr Hamamah au CHU Arnaud de Villeneuve de Montpellier

2. Un endomètre réceptif : concept de « fenêtre d'implantation »

L'endomètre est l'épithélium de revêtement de la cavité utérine. C'est un tissu en permanent remaniement, sous l'effet des modifications hormonales du cycle ovarien.

C'est pourtant seulement à un court moment de la phase lutéale, entre J21 et J24 (6) que l'endomètre peut être réceptif à un embryon. C'est ce qu'on appelle la « **fenêtre d'implantation** », définie par Lessey et al (7) comme la période de maturation endométriale pendant laquelle le trophoctoderme du blastocyste peut s'attacher aux cellules épithéliales de l'endomètre et de ce fait procéder à l'invasion du stroma endométrial et vasculaire.

Cette période est marquée par des modifications histologiques et moléculaires bien coordonnées de sorte qu'il y ait une synchronisation parfaite avec l'embryon. (4)

a) Modifications morphologiques au cours du cycle menstruel

Au cours du cycle menstruel, les cellules endométriales évoluent sous influence des stéroïdes sexuels et suivent ainsi un cycle parallèle au cycle ovarien. On peut décrire 3 phases du cycle endométrial : la phase proliférative, la phase sécrétoire et les menstruations. (4)

Après les menstruations, au cours de la phase folliculaire ovarienne, a lieu la **phase proliférative**, sous influence principale des œstrogènes. (4)

De nombreuses mitoses cellulaires, tant au niveau du tissu endométrial que stromal permettent alors à l'endomètre d'atteindre une épaisseur moyenne de 6 à 12mm en pré-ovulatoire. (4)

Au niveau histologique, les glandes endométriales alors peu sécrétoires sont étroites et rectilignes. (4)

Au niveau moléculaire, les œstrogènes induisent l'apparition de récepteurs aux œstrogènes ainsi que des récepteurs à la progestérone. Cette première imprégnation œstrogénique est essentielle pour aboutir à une bonne réceptivité endométriale par la suite. (4)

L'**ovulation** survient alors au 14^e jour du cycle environ, lorsque le taux d'œstrogène est suffisamment élevé pour entraîner un rétrocontrôle positif hypophysaire responsable du pic de LH

pré-ovulatoire et de l'ovulation. Ce pic de LH induit la lutéinisation des cellules de la granulosa et de la thèque du follicule dominant, le transformant ainsi en corps jaune, qui secrète de la progestérone : c'est le début de la **phase sécrétoire**.

Au niveau histologique, grâce aux nombreux récepteurs à la progestérone apparus lors de la phase sécrétoire, les glandes endométriales augmentent de volume et deviennent tortueuses sous l'effet de la progestérone. La partie apicale des cellules prend un aspect papillaire avec apparition de pinopodes. Des vacuoles intra-cytoplasmiques apparaissent, signe d'une activité sécrétoire importante. De même, au niveau du stroma endométrial, les liens entre les cellules deviennent lâches, le stroma s'œdématie et les cellules se groupent autour des vaisseaux sanguins : c'est la pré-décidualisation de l'endomètre. (4)

En échographie, l'ensemble de ces modifications endométriales se traduit par une augmentation de l'échogénicité de l'endomètre, avec disparition de l'aspect en grain de café ou triple feuillet caractéristique de la phase proliférative.

Au niveau moléculaire, de nombreuses protéines sont sécrétées et/ou exprimées à la surface des cellules, c'est ce qui caractérise la fenêtre d'implantation que nous allons détailler plus tard.

L'ensemble de ces modifications morphologiques est intimement lié à la progestérone. De nombreuses études ont en effet montré le rôle essentiel de la progestérone dans l'implantation, par ses propriétés anti-inflammatoires et immuno-modulatrices nécessaires à la tolérance locale lors de l'implantation et l'invasion du stroma endométrial par le trophoctoderme. (8)

Enfin, en cas d'absence d'implantation embryonnaire, avec la chute de la progestérone liée à la lutéolyse ovarienne programmée, il survient une dégradation du stroma et de l'épithélium glandulaire, associée à de nombreux mécanismes inflammatoires. Ce sont à nouveau les **menstruations** qui ont lieu et marquent le début d'un nouveau cycle.

b) Modifications vasculaires fonctionnelles au cours du cycle menstruel

Les vaisseaux utérins et endométriaux sont remodelés tout au cours du cycle. Sous l'effet des œstrogènes qui stimulent le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) et d'autres facteurs angiogéniques les artères spiralées se multiplient en phase proliférative. Puis, sous l'effet de la progestérone, elles créent un vaste réseau de capillaires sous épithéliaux en phase sécrétoire. (4)

Cette multiplication des vaisseaux spiralés s'associe à une augmentation du flux sanguin issu de l'artère utérine, que l'on peut mesurer grâce à l'échographie Doppler par voie endovaginale : c'est l'**indice de pulsatilité (IP)**. Plus celui-ci est élevé, plus la résistance artérielle en aval est importante et moins bonne sera la perfusion utérine et, on suppose, endométriale. (9)(10) (*Détails sur l'échographie Doppler en annexe 1*)

De nombreux auteurs se sont donc intéressés aux variations des IP au cours d'un cycle menstruel ovulatoire. Tous retrouvent des variations similaires des IP en fonction des différentes phases du cycle menstruel, et ce peu importe le côté de l'ovulation. (11)(12)(13)(14)

Ainsi, durant la **phase folliculaire**, on observe une augmentation de la perfusion utérine, représentée par la **diminution des IP** des artères utérines. Puis, aux alentours du **pic ovulatoire** (LH-1 jusqu'à LH+3), on observe une diminution transitoire de la perfusion utérine (représentée par une **réaugmentation des IP**), qui se corrige en **milieu de phase lutéale**, entraînant une nouvelle amélioration de la perfusion utérine avec **diminution des IP** aux alentours de LH+7 jusqu'à LH+9, ce qui correspond à la **fenêtre d'implantation embryonnaire**. Enfin, en cas d'absence de grossesse, la perfusion utérine diminue à nouveau pour être minimale à J1, lors des menstruations. (11)(13)(14)(15)(16)(17)

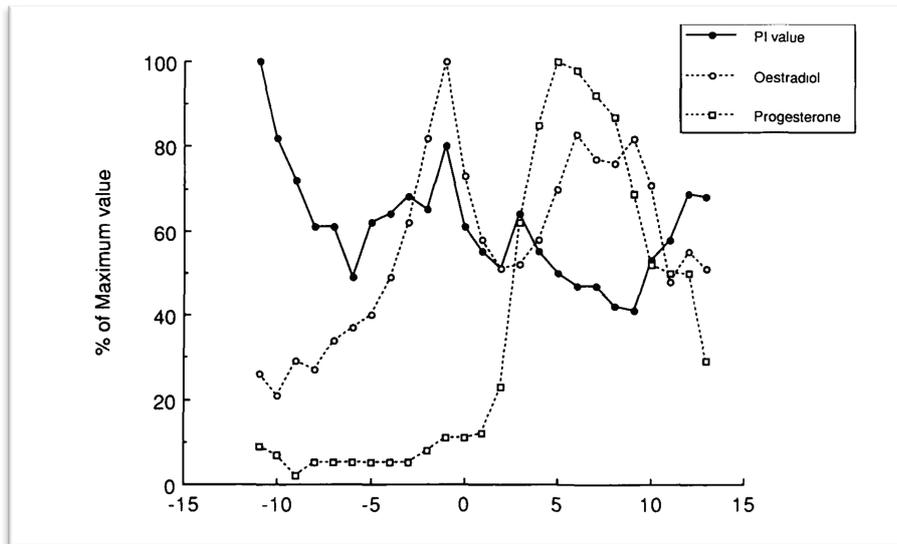


Figure 2 : Variations des IP, taux d'œstradiol circulant et de progestérone circulante en fonction du pic de LH. Steer et al. 1990 (11)

Néanmoins, **les mécanismes exacts de ces variations sont encore mal connus**, mais on suppose qu'elles seraient liées à une **régulation locale complexe, sous l'influence des hormones stéroïdes reproductrices**. (14)(16) En effet, de nombreuses études ont remarqué un **lien inversement proportionnel entre les taux d'œstrogènes circulants et la valeur des IP des artères utérines** en phase lutéale, ainsi qu'avec les taux de progestérone circulante. (15) (18)(19) De même, chez des patientes en insuffisance ovarienne prématurée l'apport d'œstrogènes permet une diminution significative des IP. (20)

c) La « fenêtre d'implantation »

La « fenêtre d'implantation » est une phase complexe et multifactorielle limitée dans le temps et l'espace marquée par des changements moléculaires, cellulaires et histologiques. Elle débute entre le 5^e et le 6^e jour après l'ovulation et se termine 3-4 jours plus tard, soit **entre J19 et J24**. (3)(4)(21)

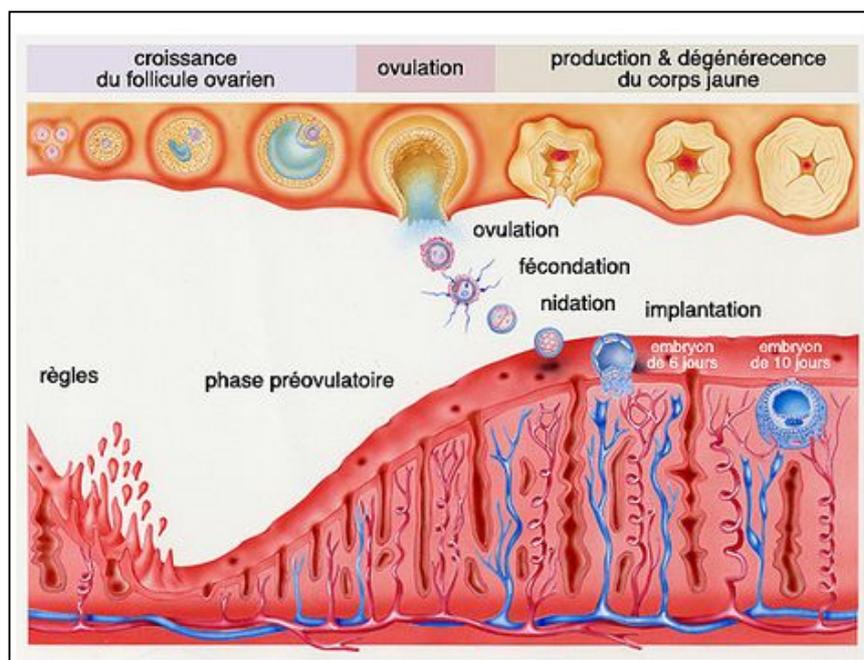


Figure 3 : *Corrélation entre le cycle ovarien et les phases de modifications morphologiques de l'endomètre. On peut notamment observer l'augmentation du nombre des glandes endométriales ainsi que le vaste réseau capillaire vasculaire en phase lutéale, puis au cours de l'implantation embryonnaire. (Illustration de R.Léandri)(22)*

Il n'y a pas pour le moment de signature moléculaire claire de la fenêtre d'implantation mais de nombreuses protéines sécrétées de manière intense au cours de cette période pourraient être des marqueurs de réceptivité endométriale. Parmi ces marqueurs on peut citer (23)(24)(25): les pinopodes de surface, les intégrines (dont l'alpha5 beta3) qui possèdent un ligand à la surface du trophoblaste et apparaissent de manière synchrone avec les pinopodes, la mucine-1 (MUC-1), l'Epidermal Growth Factor (EGF), le Leukemia Inhibiting Factor (LIF), également présent sur le blastocyste, il joue un rôle important sur l'invasion cellulaire, ainsi que sur la tolérance immunitaire en permettant une régulation du système HLA et enfin de nombreuses interleukines

Des études montrent, chez la souris mutée, que lorsque certaines de ces molécules sont défaillantes, alors il n'y a pas d'implantation. De même, chez l'homme, elles peuvent être retrouvées en défaut en cas d'infertilité inexplicée. (23)

L'un des enjeux actuels est de définir le transcriptome endométrial qui caractérise précisément la fenêtre d'implantation en comparant l'endomètre de patientes fertiles avec celui de patientes en échec d'implantation embryonnaire répété, ou encore en étudiant les modifications de l'endomètre au cours du cycle chez une même femme fertile. C'est sur cette base d'analyse moléculaire que des tests de réceptivité endométriale ont été développés. Le but étant de pouvoir

déceler la fenêtre d'implantation optimale des patientes pour moduler le transfert embryonnaire et ainsi augmenter les chances de grossesse. (26)(27)(28)

Pour que l'implantation ait lieu, il faut donc que s'instaure un dialogue entre l'embryon compétent et l'endomètre en période de fenêtre d'implantation. Cela suppose donc une synchronisation de leurs développements respectifs.

3. Synchronisation Embryon-Endomètre

La synchronisation entre le blastocyste compétent et l'endomètre réceptif est essentielle à la réussite de l'implantation embryonnaire. Selon des études récentes, les échecs d'implantation répétés pourraient ainsi s'expliquer par un défaut de synchronisation. (21)

Une implantation réussie dépend ainsi du développement embryonnaire lui-même mais aussi de l'ensemble de mécanismes paracrines et endocrines qui permettent à l'endomètre maternel d'être réceptif. (23)

Afin de poursuivre son développement, l'embryon doit accéder au réseau vasculaire de la mère, source de nutriments. Pour cela, dès la fécondation, l'embryon secrète des molécules qui lui permettent d'interagir avec le milieu extérieur, comme par exemple l'interleukine-1 (IL-1) qui induit la production endométriale de LIF, essentielle au phénomène d'implantation. (3) Enfin, suite à ce dialogue complexe bi-directionnel se produit entre le blastocyste et l'endomètre l'implantation à proprement parler en 3 phases successives : l'apposition, l'adhésion puis enfin l'invasion. (3)

L'invasion du blastocyste au sein de l'endomètre maternel s'apparente à une greffe semi allo-génique qui dépend de nombreux mécanismes de régulation immunitaires faisant intervenir de nombreuses cellules (lymphocytes, macrophages et cellules Natural Killer (NK)) mais aussi interleukines et cytokines. (3) Il en résulte que l'immunité locale de la mère est modifiée au niveau utérin, avec une immunité passant d'une immunité Th1 (réactions immunitaires à médiation cellulaire, délétères pour l'implantation) à Th2 (réactions immunitaires à médiation humorale favorables à l'implantation). (3)

L'ensemble de ces mécanismes locaux permet une invasion embryonnaire contrôlée.

L'implantation est un processus extrêmement complexe et bien synchronisé entre l'endomètre maternel et l'embryon nouvellement formé.

Une implantation réussie nécessite donc la synchronisation d'un blastocyste compétent et d'un endomètre réceptif lors d'une courte période du cycle menstruel appelée "fenêtre d'implantation", qui correspond au moment où la réceptivité endométriale est la meilleure.

Existe-t-il des situations cliniques pour lesquelles l'implantation n'arrive pas à aboutir malgré de nombreuses tentatives d'AMP ?

Nous allons à présent définir la situation clinique de l'échec d'implantation embryonnaire répété d'après les données de la littérature.

B. L'échec d'implantation embryonnaire répété : une définition débattue

1. Définitions générales en Assistance Médicale à la Procréation (AMP)

Pour parler d'échec d'implantation, il faut d'abord connaître les différentes définitions utilisées en AMP lorsque l'on considère l'issue d'une tentative. Si certaines définitions sont claires et bien établies comme les naissances vivantes, d'autres sont plus hétérogènes et dépendent tant des centres que des articles.

a) Grossesse biochimique

Une grossesse biochimique correspond à la détection d'hormone Chorionique Gonadotrope (hCG) dans le sang ou les urines sans signe clinique ni preuve échographique de grossesse . (29)(30)

Certains auteurs considèrent qu'il s'agit d'une implantation embryonnaire transitoire, sans aboutir à un stade de développement clinique. (31)(32) Dans les grossesses biochimiques, le seuil de hCG reste habituellement bas, inférieur à 100mUI/mL voire 1000mUI/mL selon les études.(31)(32) La grossesse biochimique est une spécificité en médecine de la reproduction, où le taux de hCG est réalisé avant même le retard de règles, de ce fait, il est difficile d'en connaître la prévalence exacte.

D'après les définitions de l'ESHRE publiées en 2005 (33) sur les événements de début de grossesse, une grossesse biochimique correspond à une diminution précoce d'un taux de hCG bas sans localisation de la grossesse. Son étiologie est encore mal connue. On s'accorde toutefois à ne pas les considérer de la même manière que les fausses couches spontanées, tant dans la démarche thérapeutique qu'étiologique. (31)(32)

b) Grossesse clinique ou échographique

L'American Society of Reproductive Medicine (ASRM) définit la grossesse clinique par la mise en évidence d'un sac gestationnel à l'échographie ou la preuve histopathologique de résidus trophoblastiques.(34) Un des problèmes de cette définition est qu'il n'y a pas d'homogénéisation du délai entre la ponction ovocytaire et la réalisation de la première

échographie entre les centres. (35) Cela peut se traduire par une sous-estimation des grossesses cliniques dans les centres où la première échographie n'est réalisée que tardivement.

c) Fausse couche spontanée précoce/tardive

L'ESHRE 2005 définit la fausse couche spontanée précoce comme la perte d'une grossesse clinique avant 12SA. (33) D'après l'ASRM environ 15-25% des grossesses aboutissent à une FCS, la majorité avant 10SA. (34)

Les fausses couches tardives sont les pertes de grossesses entre 12 et 24SA. (33)

Les grossesses biochimiques sont donc exclues de la comptabilité des fausses couches, puisqu'il n'y a pas de preuve échographique d'implantation.

d) Taux de grossesses

Le taux de grossesses correspond au nombre de patientes avec un test sanguin de hCG positif par rapport au nombre de patientes total. Il peut être rapporté par ponction ovocytaire ou par transfert embryonnaire.

Il comprend donc les grossesses biochimiques ainsi que les grossesses cliniques et extra-utérines. Il est à différencier dans les études du taux de grossesses cliniques (échographique) et du taux de grossesses évolutives (donc supérieures à 12SA), qui quant à eux ne prennent en considération que les grossesses pour lesquelles une preuve clinique d'évolutivité in-utéro a été donnée.

e) Taux d'implantation

En Assistance médicale à la procréation, l'implantation est un succès lorsque l'on constate un sac gestationnel intra-utérin lors d'un contrôle échographique après la tentative. Par analogie, l'ESHRE définit donc l'échec d'implantation embryonnaire par l'absence de grossesse clinique, c'est-à-dire absence de sac gestationnel échographique 5 semaines après le transfert embryonnaire.(33) Le taux d'implantation correspond donc au nombre de sac(s) gestationnel(s) intra-utérin(s) par nombre d'embryon transféré.

f) Taux de naissances vivantes

Enfin, le taux de naissances vivantes est certainement le marqueur le plus important en AMP puisque c'est le but ultime de celle-ci. Il correspond au nombre de naissances d'enfants nés vivants après 24SA par transfert embryonnaire, embryon transféré ou tentative. Toutefois, comme les délais entre la tentative et la naissance vivante sont longs, les études et résultats officiels d'une année sur l'autre se basent plus fréquemment sur le taux de grossesses cliniques.

Maintenant que nous avons les définitions de chacune des situations cliniques, quels sont les taux de grossesses cliniques actuellement en AMP ?

2. Chiffres de l'Agence Médicale de Biomédecine (ABM)

En France, les résultats de l'Agence de Biomédecine (ABM) publiés en 2018 (36) concernant l'année 2016 montrent que le taux de grossesses cliniques correspond, selon les techniques employées à 22,4-23,6% des tentatives en intraconjugal.

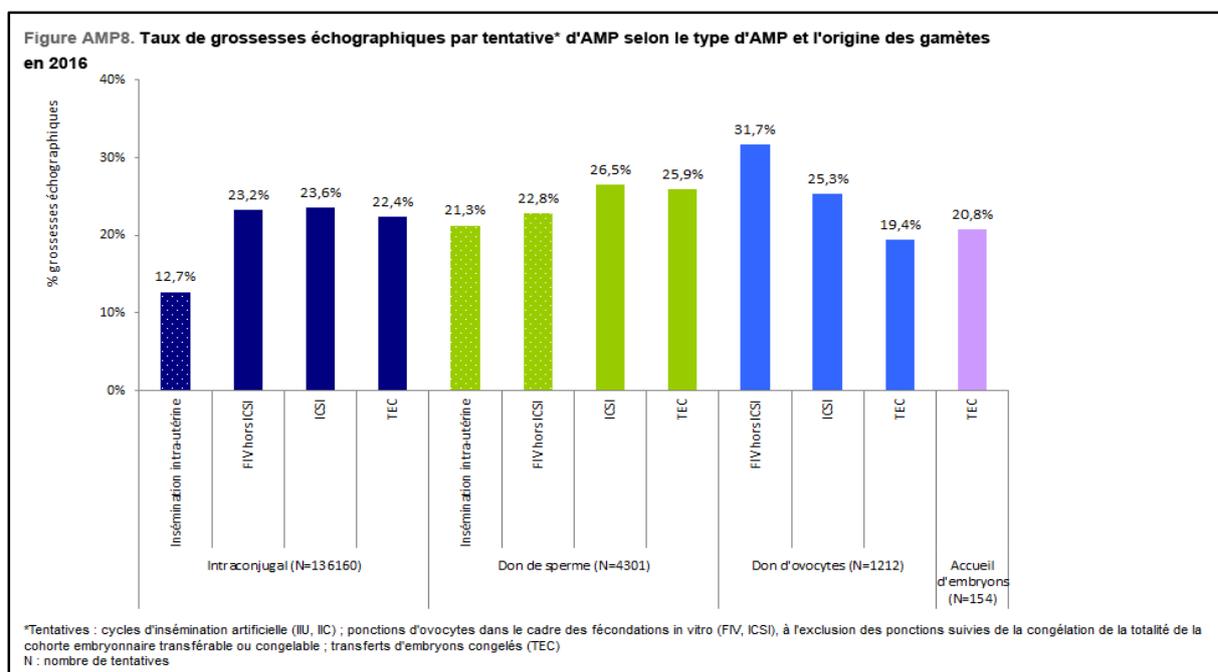


Figure 4 : taux de grossesses échographiques par tentative d'AMP selon le type d'AMP et l'origine des gamètes en 2016. Résultats correspondant au taux de grossesses par ponction ovocyttaire. Données officielles de l'Agence de Biomédecine publiées en 2018.(36)

Au niveau Européen, d'après les données de 2014 publiées par l'ESHRE, les chances d'implantation d'un embryon sont approximativement les mêmes, avec des taux de grossesses cliniques par transfert autour de 35% (avec des variations importantes en fonction des Pays allant de 17,1% à 53,1%). (37)

L'ensemble de ces résultats montre que dès lors qu'un embryon est transféré, les chances d'aboutir à une grossesse clinique sont d'une sur 4 environ. Ce qui correspond aux taux de fertilité moyen par mois d'un couple jeune en bonne santé, dans une situation de fertilité spontanée. (38)

Si les chances d'implantation d'un embryon sont de 20 à 30%, à partir de quand doit-on considérer que l'échec d'implantation répété est pathologique ?

3. Une définition hétérogène de l'échec d'implantation embryonnaire répété (Recurrent Implantation Failure, RIF en anglais)

Nous avons cherché dans l'ensemble de la littérature scientifique une définition précise de l'échec d'implantation embryonnaire répété (Recurrent Implantation Failure, RIF en anglais).

A l'heure actuelle, il n'existe aucune définition consensuelle internationale du RIF.

Du fait de l'absence de définition consensuelle il n'y a pas de prévalence clairement connue de l'échec d'implantation embryonnaire répété, mais Somigliana et al. l'ont estimé de l'ordre de 10%. (39)

De ce fait, au cours des 10 dernières années, de nombreuses études (revues de la littératures ou études rétrospectives) ont proposé des définitions différentes du RIF. Une des définitions officielles proposée jusque-là était la définition de l'ESHRE, donnée en 2005 dans une publication concernant les indications médicales de screening embryonnaire (*preimplantatory genetic screening / PGS*). (40)

Afin de nous faire une idée de l'ensemble des définitions utilisées, nous avons résumé les plus récentes dans le tableau suivant (tableau 1).

| Auteur / Date | Nombre de transferts minimum | | | | Frais ou TEC | | Nombre d'embryons minimum | | | | | Autre |
|------------------------------|------------------------------|---|---|---|--------------|-----|---------------------------|---|---|---|----|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | Frais | TEC | 1 | 2 | 3 | 4 | >4 | |
| C.Coughlan (2018) (41) | | | X | | X | X | | | | X | | Age < 40ans Bonne qualité embryonnaire |
| A.Bashiri et al. (2018) (29) | | | X | | X | X | | | | | | Pas de nombre d'embryon donné mais bonne qualité embryonnaire précisée |
| Macklon et al. (2017) (42) | | | X | | | | | | X | | X | 3 embryons de bonne qualité ou 10 embryons au total |
| Lambert et al. (2016) (43) | | X | | | | | | | | | | Pas de critère sur le nombre d'embryons |
| Bord et al. (2016) (44) | | | X | | X | | | | | X | | Age < 35 ans Bonne qualité embryonnaire |
| Zeynelogu et al. (2014) (45) | | | X | | | | | X | | | | Bonne qualité embryonnaire |
| Polanski et al. (2014) (46) | | X | | | X | X | | X | | X | | Bonne qualité embryonnaire en fonction du stade de développement (au moins 2 blastocystes ou 4 embryons au stade clivé de bonne qualité) |
| Coughlan et al. (2014) (30) | | | X | | X | X | | | | X | | Age < 40ans Bonne qualité embryonnaire |
| Simon et al. (2012) (47) | | | X | | | | | | X | | | Bonne qualité embryonnaire |
| Thornill et al (2005) (40) | | | X | | X | | | | X | | X | Bonne qualité embryonnaire si >3 sinon total de 10 embryons transférés |

Tableau 1 : Tableau résumant les 10 définitions proposées dans la littérature depuis le consensus sur le PGS de l'ESHRE en 2005. On peut voir ici le nombre de transferts minimum proposé par chaque auteur ainsi que le nombre d'embryons cumulés. Les spécificités de chacune des définitions sont précisées en texte dans la colonne de droite. (41)(29)(42)(43)(44)(45)(46)(30)(47)(40)

On peut remarquer effectivement que les définitions proposées sont hétérogènes en ce qui concerne :

- **L'échec d'implantation :**

Seules 4 études sur 10 précisent ce qu'elles qualifient d'échec d'implantation :

- L'absence de sac gestationnel entre 3 semaines après le transfert embryonnaire et 5 semaines après la ponction (5-7SA) (29)(30)(40)(41)
- L'absence de hCG sanguin ou urinaire 2 semaines après la ponction ovocytaire. (43)

Ceci introduit un biais majeur dans la comparaison de leurs résultats (48)(46)

Il serait d'ailleurs intéressant de différencier les deux types d'échec de transfert puisque les patientes ayant eu une grossesse biochimique ont significativement plus de chance que les patientes ayant eu des hCG négatifs d'obtenir une grossesse clinique lors du transfert embryonnaire suivant (respectivement 38,4% versus 27,3% ; $p=0,0002$; $OR=1,95$; $IC95\%$ 1,35–2,81). (49)

- **Le caractère répété :**

Comme le montre le tableau 1, le nombre minimum de transferts embryonnaire est de 2 ou 3. Polanski et al, dans leur revue exhaustive de 119 articles, montrent que 31,6% des auteurs se basent sur 3 transferts au minimum.(46) Toutefois, en ce qui concerne le nombre d'embryon minimum transféré, les études sont plus variables ; allant de 2 en cas de transfert de blastocystes de bonne qualité (46) jusqu'à 10 embryons au total quels que soient le stade et la qualité embryonnaire.(40)

- **Le type de transfert (frais ou congelé) et le stade embryonnaire (clivé ou blastocyste)**

Toutefois, presque toutes les définitions incluent un seuil de qualité embryonnaire minimale pour parler de RIF. Ceci sous-entend que cette pathologie serait plutôt attribuée à des causes maternelles et endométriales qu'à des causes embryonnaires sous-jacentes.

Un consensus sur l'échec d'implantation embryonnaire permettrait d'homogénéiser les études et les pratiques.

L'échec d'implantation embryonnaire est une situation fréquente en AMP puisque par transfert seules 20-30% des patientes obtiennent une grossesse clinique.

L'échec d'implantation embryonnaire répété pourrait toucher environ 10% de la population prise en charge en FIV. Toutefois, il n'existe pas de définition consensuelle à ce jour et les études sur le sujet sont donc hétérogènes.

C. Bilan étiologique de RIF et prise en charge des couples : qu'en dit la littérature ?

Nous avons vu dans la première partie de cette introduction que l'implantation embryonnaire était un phénomène complexe qui nécessite une synchronisation optimale entre le blastocyste et l'endomètre. De ce fait, il existe de nombreuses pathologies pouvant perturber cette interaction et aboutir à un ou plusieurs échecs d'implantation successifs.

Nous allons détailler dans cette 3^e partie l'ensemble des facteurs embryonnaires et endométriaux pouvant interférer avec l'implantation.

1. La part de l'embryon dans le RIF

a) Choix de l'embryon

L'une des étapes primordiales dans la fécondation in vitro est le choix de l'embryon à transférer. En effet, la sélection par le biologiste d'un embryon morphologiquement de bonne qualité (lorsque cela est possible) augmenterait les chances de grossesse. (50)

Un embryon de bonne qualité est défini au stade clivé comme ayant le nombre correct de cellules correspondant à son jour de développement (classification de BLEFCO modifiée en annexe 2 (50) et / ou consensus d'Istanbul (51)), et au stade de blastocyste selon la classification de Gardner et Schoolcraft (52)(en annexe 3). (53)

Au-delà de la morphologie embryonnaire, existe-t-il des paramètres embryonnaires à considérer pour augmenter les chances de grossesse ?

- **Choix de l'embryon en fonction de sa cinétique de développement ?**

Dans le cadre de la sélection des embryons, certains centres utilisent en plus des classifications citées ci-dessus, une technologie de culture in-vitro appelée Time Lapse qui consiste à observer le développement embryonnaire en continu, afin d'évaluer, en plus de l'aspect et du nombre de cellules de l'embryon à un moment donné de son développement, la cinétique de division cellulaire, et ce, sans avoir à extraire l'embryon de son environnement de culture. (54) Cependant, on ne dispose pas d'un niveau de preuve suffisant sur l'efficacité de cette technique

en termes de taux de grossesses ou de naissance vivante pour la recommander de façon systématique. (55)

- Choix de l'embryon en fonction de son stade de développement : stratégie de transfert

De même, existe-t-il un jour de développement embryonnaire qui donne de meilleurs taux de grossesses ?

Une revue de la Cochrane publiée en 2016 par Glujovski et al. (56) évaluant 27 essais randomisés conclut à une augmentation des taux de naissances vivantes après transfert de blastocystes par rapport aux transferts d'embryons au stades clivés en frais (OR 1,48 IC95 1,20-1,82) chez les patientes de bon pronostic. Toutefois, cette méta-analyse ne montre aucune différence significative en termes de taux de grossesses cumulées (en transfert frais et congelés) issues de la première ponction ovocytaire.

- Choix de l'embryon en fonction de son statut chromosomique

Certains pays ont autorisé le screening préimplantatoire (Preimplantation Genetic Screening (PGS)) qui permet de sélectionner pour le transfert uniquement les embryons euploïdes après biopsie embryonnaire, et ainsi éviter de transférer des embryons aneuploïdes souvent pourvoyeurs de fausse couche spontanée ou d'échec d'implantation.

Interdite par la loi actuelle en France, le PGS a été recommandé par l'ESHRE(40) en 2005 en cas d'échec d'implantation embryonnaire répété, afin d'optimiser les chances de naissance vivante.

Si certaines études montrent une augmentation des taux de naissances vivantes ou des taux de grossesses cliniques chez des patientes en échec d'implantation embryonnaire grâce au PGS (57)(58) d'autres plus récentes ne montrent pas de différence significative des taux de grossesses cliniques et de naissance vivante chez les patientes en échec d'implantation embryonnaire répété ayant bénéficié d'un PGS par rapport aux patientes randomisées dans le groupe sans biopsie. (59)(60)(61)

La revue de la Cochrane publiée en 2011 (62) retrouve même une diminution des taux de naissances vivantes après réalisation de PGS chez les patientes âgées et celles en échec

d'implantation embryonnaire répété et déconseille de ce fait l'usage de cette technique en routine dans ces indications.

Si les techniques citées précédemment ne permettent pas de conclure ou d'améliorer les taux de grossesses chez les patientes en RIF, existe-t-il des traitements embryonnaires pouvant améliorer les chances d'implantation ?

b) Traitements embryonnaires

- Hatching embryonnaire

Le hatching embryonnaire consiste en une rupture artificielle de la zone pellucide qui entoure l'embryon à l'aide d'un laser ou mécaniquement. Il est utilisé afin d'augmenter les taux d'implantation en AMP en partant du postulat initial que cette lésion de la zone pellucide favoriserait l'éclosion du blastocyste au moment adéquat de la fenêtre d'implantation et ainsi son implantation. (63)

Dans le cadre plus spécifique des patientes en échec d'implantation embryonnaire, Petersen et al. (64) publient un essai randomisé prospectif en 2005 cherchant à évaluer l'impact de l'éclosion assistée pour l'amélioration des taux de grossesses dans cette population. Les résultats de cette étude montrent que chez les patientes en échec d'implantation répété (soit deux échecs au moins), l'éclosion assistée augmente les taux d'implantation par rapport au groupe témoin (10,9% vs 2,6% $p=0,02$).

Toutefois, en 2008, Valojerdi et al. (65) publient une autre étude randomisée qui évalue l'impact de l'éclosion assistée sur les taux d'implantation dans différents sous-groupes dont les patientes en échec d'implantation embryonnaire répété (>1 échec). Dans cette étude, l'éclosion assistée n'améliore pas significativement les taux de grossesses cliniques et d'implantation. De plus, les dernières méta-analyses ne semblent pas retrouver de bénéfice au hatching dans la population générale en termes de taux de naissances vivantes. (66) (67)

- Colle embryonnaire (*Embryo glue* en anglais)

L'Embryo Glue est une technique qui consiste à ajouter au milieu de culture embryonnaire le jour du transfert de l'acide hyaluronique, afin d'aider celui-ci à s'implanter. Le postulat initial de cette technique est la présence abondante d'albumine et d'acide hyaluronique au sein du tractus génital féminin qui servirait de substrat énergétique à l'embryon. (68) Cette technique a été évaluée par quelques auteurs chez des patientes de bon pronostic, avec des résultats non significatifs (68) voire péjoratifs sur les taux d'implantation. (69) Toutefois, au sein de la population en échec d'implantation embryonnaire, Fu et al. retrouvent une augmentation significative du taux d'implantation chez les patientes ayant bénéficié d'adjonction d'acide hyaluronique dans le milieu de transfert dans le cadre de transfert embryonnaire congelé (33,3% versus 16,4% $p < 0,001$). (70)

Si le transfert d'embryon au stade de blastocyste améliore les taux de grossesses chez les patientes de bon pronostic, aucun article dans la littérature ne permet de répondre à cette question dans le cadre plus spécifique des patientes en échec d'implantation embryonnaire répété.

De plus, l'état actuel des connaissances ne permet de recommander en pratique courante chez les patientes en RIF ni le time-lapse, ni le PGS, ni l'éclosion assistée, ni la colle embryonnaire.

2. La part de l'endomètre dans le RIF

Le deuxième protagoniste de l'implantation est l'endomètre. D'après la littérature, quels facteurs maternels peuvent causer des échecs d'implantation ?

a) Environnement maternel et échec d'implantation

Dans l'échec d'implantation embryonnaire répété, existe-t-il des facteurs environnementaux maternels connus pour en être responsables ?

L'âge maternel

L'âge est le principal facteur prédictif de chance de grossesse en AMP, notamment à cause de l'altération de la qualité ovocytaire et de la fréquence des aneuploïdies aggravées par l'âge. (71)(72) Est-ce que l'âge a également un impact sur la réceptivité endométriale ?

Suite aux progrès des techniques de transplantation utérine, il a été décrit des grossesses sur des utérus prélevés chez des femmes ménopausées, avec notamment la toute première naissance vivante rapportée suite à une greffe d'utérus issu d'une donneuse vivante de 61 ans. (73) Toutefois, une étude rétrospective chez les patientes receveuses d'ovocyte montre que les taux de grossesses et naissances vivantes déclinent chez les receveuses de plus de 45 ans, laissant supposer que la réceptivité endométriale s'altère après 45 ans. (74)

L'âge joue un rôle majeur prédictif de réussite, notamment par l'altération de la qualité ovocytaire qui en résulte. Il se pourrait toutefois que la réceptivité endométriale diminue aussi avec l'âge. De ce fait, les patientes âgées de plus de 38 ou 40ans selon les études sont exclues de la définition de RIF, pour limiter les biais de sélection.

Le tabac

En médecine de la reproduction, le tabac est connu comme étant un facteur qui diminue significativement les taux d'implantation, de grossesse et de naissances vivantes. (75)(76)(77)(78)

Concernant plus spécifiquement l'échec d'implantation embryonnaire répété, il n'y a pas d'étude qui permet à l'heure actuelle de retrouver de différence significative entre les patientes de bon pronostic et les fumeuses RIF pouvant incriminer uniquement le tabac.

Surpoids et obésité

De nombreuses études ont cherché à évaluer l'impact de l'obésité et du surpoids sur les résultats en AMP. La méta-analyse publiée par Supramaniam et al. en 2018, regroupant 49 études montre que les patientes en surpoids (IMC >25kg/m²) et obèses (IMC>30kg/m²) ont significativement moins de naissances vivantes que les patientes de poids normal (OR=0,81 ; IC95 (0,74-0,89) ; p<0,00001).(79) Toutefois, l'IMC des receveuses d'ovocytes ne semble pas impacter sur le taux de grossesses (pour les IMC > 30kg/m² : OR=1,01 ; IC95 (0,66-1,56) ; p=0,92).(80)

Si la littérature scientifique montre un rôle délétère du surpoids et de l'obésité par rapport aux résultats en AMP, aucune étude spécifique concernant l'IMC et l'échec d'implantation embryonnaire répété n'a été retrouvée.

Thrombophilie

Si on connaît l'impact de certaines pathologies de la coagulation concernant les fausses couches spontanées répétées, est-il possible de faire un parallèle avec les patientes en RIF ?

En ce qui concerne la thrombophilie, les résultats sont contradictoires : si certaines études rapportent une prévalence de thrombophilie jusqu'à trois à huit fois supérieure en cas d'échec d'implantation (81)(82) d'autres ne mettent pas en évidence de corrélation entre thrombophilie et RIF. (83)(84)

Pathologies thyroïdiennes

En ce qui concerne les atteintes thyroïdiennes, Bellver et al. (83) rapportent une augmentation significative de l'autoimmunité thyroïdienne chez les patientes en échec d'implantation, avec des valeurs de TSH restant dans les valeurs normales. Il pourrait donc y avoir un lien entre des pathologies thyroïdiennes et l'échec d'implantation embryonnaire. Il faut toutefois garder en tête que le bénéfice de la supplémentation en thyroxine des patientes infertiles en FIV ayant une hypothyroïdie infraclinique ou des anticorps avec fonction conservée n'est pas clairement démontré.(85)

b) Pathologies de la cavité utérine et de l'endomètre

Concernant la cavité utérine et l'endomètre à proprement parler, de nombreuses pathologies sont identifiées comme de potentiels obstacles à l'implantation embryonnaire.(86)

Fibromes

Si les fibromes sous-muqueux sont clairement associés à une réduction des taux d'implantation (87)(88)(89) avec un OR à 0,283 (IC95(0,123 – 0,649) ; p=0,003) , le rôle des fibromes intramuraux (classification FIGO 3 et 4) est beaucoup plus controversé.(90) La taille des fibromes intramuraux ainsi que ses rapports avec la cavité utérine (87)(91) pourraient être des paramètres décisifs avec par exemple des taux d'implantation altérés uniquement en cas de fibrome intramural de plus de 4cm (92)

De même, l'intérêt de la myomectomie en cas de fibrome intramural n'est clairement pas démontré, sans aucune différence significative en termes de taux de grossesses et de naissances vivantes après traitement. (93) Certains auteurs rapporteraient tout de même un bénéfice à l'ablation des myomes intra-muraux mesurant plus de 5cm de diamètre et ne déformant pas la cavité. (94)

A l'heure actuelle, il manque encore de preuves solides pour établir des guidelines quant à la prise en charge des fibromes intra-muraux dans un contexte d'infertilité ou d'échec d'implantation.

Polypes endométriaux

L'effet des polypes endométriaux sur l'implantation embryonnaire reste mal connu. S'il semble qu'au niveau moléculaire ils altèrent la réceptivité endométriale (95), les études concernant leur impact sur les taux de grossesses en AMP sont contradictoires. En effet, certaines études retrouvent un effet délétère à leur présence (96) et d'autres montrent que, s'ils mesurent moins d'1,5cm, alors ils n'affectent en rien les résultats de la tentative. (97) De même, les études concernant l'impact sur les taux de grossesses de la polypectomie sont contradictoires : on ne peut donc pas conclure formellement quant à leur prise en charge idéale. (98)

Adénomyose

Concernant l'**adénomyose**, de nombreuses études et méta-analyse s'accordent pour dire que celle-ci diminue significativement les taux d'implantation, de grossesse clinique et de naissances vivantes (99)(100), avec notamment pour dans la méta-analyse la plus récente de Younes et al. un risque relatif concernant les taux d'implantation de 0,66 (IC95 0,49-0,88). (101) Certaines études montrent une amélioration des taux de grossesses lors de protocoles de transfert d'embryon congelé et ou frais avec blocage de 1 à 3 mois par agonistes de la GnRH. (102)(103)

Malformations utérines

Concernant les **malformations utérines**, une étude publiée en 1996 par Lavergne et al. (104) montrent que les taux d'implantation en AMP sont significativement abaissés chez les patientes présentant une malformation utérine (6% versus 12% p<0,01). Quinze ans plus tard, Tomazevic et al (105) montrent également que les taux de naissances vivantes sont significativement plus bas non seulement chez les patientes porteuses d'une cloison non traitée par

rapport aux témoins (3% vs 22% $p < 0,001$), mais aussi chez les patientes dont la cloison a été traitée (OR=2,51 ; IC95(1,53 – 4,11). Malheureusement, aucune étude randomisée n'a évalué l'intérêt de la résection de cloison versus l'abstention en cas d'infertilité primaire. (106) Si le lien entre malformation utérine et infertilité est controversé, leur rôle dans les complications obstétricales telles que fausses couches tardives ou accouchements prématurés est mieux admis. (107) Ainsi, en 2016 l'ASRM recommande de réaliser la résection de cloison en cas d'infertilité primaire associée avant la mise en route des traitements en AMP, en prévention des complications obstétricales en cas de grossesse. (108)

Endométrite chronique

L'endométrite chronique est une pathologie infectieuse et inflammatoire de l'endomètre, asymptomatique (contrairement à l'endométrite aigue), qui se caractérise par un infiltrat plasmocytaire au sein du stroma endométrial à l'anatomopathologie. Devant le caractère potentiellement délétère de l'endométrite chronique pour l'implantation, de nombreuses études ont été réalisées afin d'étudier sa prévalence et l'impact de son traitement sur les taux d'implantation en AMP, notamment en cas d'échec d'implantation répété. (109)(110)

Ainsi, dans sa revue de la littérature, Kitaya et al. indiquent que l'endométrite chronique est présente chez environ 28% des patientes présentant une infertilité inexplicée et chez 14 à 41% des patientes en échec d'implantation embryonnaire répété. (111) De même, la méta-analyse réalisée en 2019 par Kimura et al. retrouvent également une prévalence d'endométrite chronique de 2,8 à 56,8% dans la population infertile et de 14 à 67,5% chez les patientes en échec d'implantation embryonnaire.(112)

La méta-analyse de Vitagliano et al. étudie l'impact du traitement antibiotique de l'endométrite chronique dans la population RIF. Le dépistage et le traitement des endométrites chroniques améliore les résultats en FIV/ICSI (taux de grossesses évolutives ou naissance vivante dans le groupe endométrite chronique efficacement traitée versus endométrite chronique persistante (OR 6,81; IC95(2,08–22,24)). Une fois l'endométrite traitée, il n'y a plus de différence par rapport au groupe de patientes qui ne présentaient pas d'endométrite en ce qui concerne les taux de naissances vivantes, taux de grossesses clinique et taux d'implantation. (113)

Cela signifie que le dépistage et le traitement de l'endométrite chronique en cas d'échec d'implantation embryonnaire répété semble être un facteur important de la prise en charge des patientes.

c) Vascularisation utérine et échec d'implantation

Devant la constatation de variations des IP au cours de la fenêtre d'implantation embryonnaire, certains auteurs se sont posés la question de l'existence d'une infertilité dite d'origine vasculaire dès les années 1990. (15)(114)(115)(116)

Pour ce faire les IP des artères utérines de patientes infertiles ont été comparés avec les IP de patientes fertiles au cours de cycles spontanés. Les résultats de ces études montrent une augmentation significative des IP des patientes infertiles et ce quelle que soit la cause de l'infertilité féminine. (116)(117)(118)

Si les IP des artères utérines ne semblent pas avoir de valeur prédictive sur la survenue d'une grossesse (119)(120)(121)(122)(123)(124)(125)(126), il semble toutefois qu'un seuil >3 soit un marqueur défavorable de réceptivité endométriale.

En effet, Steer et al (116) montrent pour la première fois en 1994 que, chez des patientes en cours de stimulation ovarienne, aucune grossesse n'avait lieu lorsque les IP étaient supérieurs à 3 le jour du transfert embryonnaire. D'autres auteurs ont par la suite confirmé ce seuil de 3 au-delà duquel les chances d'implantations sont quasi nulles. (115)(127)(128)(129)(130)

La bonne valeur prédictive négative de ce seuil est confirmée par Friedler et al (1996) qui retrouvent une valeur prédictive négative entre 88 et 100%. La valeur prédictive positive de ce seuil est quant à elle médiocre, entre 44-56%, ce qui explique les discordances de résultats entre les études citées précédemment. (131)

Plus spécifiquement dans le cas des patientes en échec d'implantation embryonnaire répétés, les résultats sont discordants avec une étude qui retrouve des IP des patientes en RIF significativement supérieurs aux patientes témoins (132) et l'autre non. (133)

d) Place du scratching endométrial : une pratique répandue controversée

Le scratching endométrial est une technique qui consiste à créer une lésion au niveau de l'endomètre afin d'activer les mécanismes physiopathologiques et immunitaires en lien avec l'implantation et ainsi, éventuellement la favoriser.

C'est en 2003 que cette méthode se démocratise suite à la publication de **Barash et al.** qui montre que chez des patientes en situation d'échec d'implantation, la réalisation de biopsies endométriales, dans le but d'analyser l'endomètre et la fenêtre d'implantation au niveau histologique et moléculaire, augmente de manière significative les taux de grossesses et de naissance vivante au cycle d'après par rapport aux patientes n'ayant pas subi de biopsie. (134)

Suite à ces résultats, de nombreuses études contradictoires ont été publiées, avec, un important débat à l'heure actuelle sur la légitimité de cette technique. La revue de la Cochrane publiée en 2015, montre qu'il existe une augmentation du taux de naissances vivantes ou de grossesse clinique chez les patientes ayant bénéficié d'un scratching endométrial (toutes indications confondues) (RR=1,42 ; IC95(1,08-1,85) ; p=0,01). Mais dès lors que les études de moindre qualité sont retirées de l'analyse, cette différence n'existe plus. (135)

Plus récemment, la méta-analyse de **Sar-Shalom et al** (2018) montre qu'il existe une augmentation significative du taux de grossesses cliniques et du taux de naissances vivantes après réalisation d'une lésion endométriale dans la population globale, mais pas dans la population RIF. (136) C'est également ce que concluent **Van Hoogenhuijze et al.** dans une autre méta-analyse publiée la même année. (137)

En contradiction avec ces deux méta-analyse, **Vitagliano et al.** (2019) montrent que si cette technique est inefficace en cas de 1^e tentative ou population non sélectionnée, dans la sous-population des patientes en échec d'implantation embryonnaire ou avant la réalisation d'une insémination artificielle, il persiste une augmentation significative des taux de grossesses (138)

Plus récemment, l'étude randomisée multicentrique de **Lensen et al.** (2019) ne retrouvent aucune différence significative du taux de naissances vivantes ni en population générale ni dans le sous-groupe des patientes en échec d'implantation embryonnaire (1 à 3 échecs antérieurs). (139)

Devant l'ensemble de ces résultats, la plupart des praticiens estiment que le scratching endométrial n'a plus sa place dans la prise en charge des patientes de bon pronostic, avant tout échec d'implantation. Néanmoins, devant l'absence d'essai randomisé publié uniquement chez des patientes en échec d'implantation embryonnaire répété, le débat reste en cours concernant son utilité chez cette catégorie de patientes. (140)

Toutefois, une étude française réalisée par **Frantz et al.** (2019) a dû être annulée avant la fin de l'inclusion devant une diminution des taux de grossesses après réalisation du scratching lors d'une analyse intermédiaire, et ce chez des patientes en cours de première ou seconde tentative. (141)

Le scratching endométrial ne semble pas améliorer les taux de naissances vivantes et de grossesse clinique, notamment chez les patientes ayant eu des échecs d'implantation répétés, et il pourrait même être délétère. Cette technique ne devrait donc pas être utilisée, jusqu'à l'obtention de preuves plus solides.

En conclusion quant aux facteurs maternels et endométriaux :

- Un âge maternel élevé pourrait altérer la réceptivité endométriale mais semble surtout avoir un rôle dans la qualité ovocytaire ;
- L'environnement et les habitudes de vie maternelles telles que l'intoxication tabagique ou l'obésité semblent diminuer les chances de grossesse sans être directement incriminés dans les échecs d'implantation ;
- Le rôle des pathologies auto-immunes et des thrombophilies dans l'échec d'implantation est controversé ;
- L'impact de pathologies utérines tels que les polypes, les fibromes intra-muraux ou les malformations utérines est discutable, avec notamment peu d'amélioration après traitement chirurgical ;
- L'adénomyose a un impact délétère sur l'implantation qui semble démontré ;
- L'endométrite chronique semble être une cause d'échec d'implantation, son dépistage et son traitement améliore les chances de naissances vivantes ;
- La technique de scratching embryonnaire réalisé le cycle précédent la tentative n'améliore pas les taux de grossesses chez les patiente RIF, mais les résultats sont encore très controversés

D'après la littérature actuelle, de nombreuses étiologies d'échec d'implantation embryonnaire répétés sont suspectées, avec bien souvent des controverses tant en ce qui concerne leur réelle implication dans le RIF que dans l'efficacité des traitements qui sont proposés.

Dans la prise en charge de pathologies, lorsqu'un bilan étiologique est mis en place, son rôle est de diagnostiquer des anomalies dont le traitement et la prise en charge permet de traiter ou d'améliorer la pathologie initiale. Ainsi, dans la prise en charge du RIF, le but du bilan étiologique est de rechercher des pathologies embryonnaires ou maternelles dont la prise en charge permettrait d'optimiser les chances de grossesse et de naissance vivante des patientes.

Au CHU Arnaud de Villeneuve, le bilan étiologique standard prescrit comporte un hystérocopie diagnostique (+/- thérapeutique) et une échographie pelvienne Doppler avec mesure des IP à J21 d'un cycle spontané. Afin d'évaluer la pertinence et l'utilité de ce bilan nous avons souhaité regarder si les patientes ayant bénéficié de ce bilan ont eu plus de grossesses cliniques que les patientes ne l'ayant pas réalisé ?

II. Matériel et Méthodes

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive et comparative pour évaluer la prise en charge des patientes en échecs d'implantation embryonnaire répétés dans le service de Médecine de la Reproduction du CHU Arnaud de Villeneuve entre 01/2007 et 12/2018.

A. Objectifs et critères de jugement

1. Objectif principal

a) Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'intérêt du bilan étiologique d'échec d'implantation embryonnaire répété dans la prise en charge des patientes RIF.

b) Critère de jugement principal

Incidence de l'évènement "au moins une grossesse clinique" chez les patientes RIF, en comparant les sous-groupes de patientes RIF ayant ou non fait le bilan étiologique.

2. Objectifs secondaires

a) Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- Evaluer la prévalence des RIF
- Evaluer l'assiduité de la réalisation du bilan étiologique chez les patientes en RIF et préciser la fréquence des anomalies recensées sur ce bilan.
- Rechercher des **facteurs prédictifs de grossesse clinique** dans la population d'échec d'implantation embryonnaire répété.

b) Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires sont :

- La **prévalence** d'échec d'implantation embryonnaire répété
- La **fréquence de réalisation du bilan étiologique** minimum et exhaustif dans la population en échec d'implantation embryonnaire répété
- La **fréquence des anomalies** retrouvées pour chaque examen complémentaire

Le bilan étiologique est défini comme :

- **Bilan minimum** réalisé au CHU de Montpellier que nous qualifierons de "standard" :
 - Hystéroscopie à visée diagnostique et/ou thérapeutique
 - Echographie pelvienne avec analyse Doppler des artères utérines à J21 d'un cycle spontané
- **Bilan exhaustif** tel que présenté dans la littérature comportant en plus :
 - Caryotype du couple
 - Bilan auto-immun comprenant : TSH, anticorps antithyroïdiens et anticorps anti-nucléaires (AAN)
 - Bilan thrombophilie comprenant : anticoagulant lupique (ACL), anticorps anti-cardiolipines (ACP), anticorps anti-b2GP1, dosage de la protéine S, protéine C, antithrombine, recherche d'une résistance à la protéine C activée, mutation du facteur V Leiden, mutation G20210A du gène du facteur II, homocystéinémie

Dans le cadre d'un dépistage organisé, la participation est considérée comme bonne si elle est supérieure à 80% (exemple, Plan Cancer). Nous considérerons donc de manière similaire que la prise en charge est optimale si plus de 80% des patientes ont réalisé le bilan usuel prescrit au CHU.

La recherche de facteurs prédictifs de grossesse dans la population RIF se base sur la comparaison de :

- Age au premier transfert (ans)
- Type d'infertilité (masculine, ovulatoire, endométriose, mécanique, idiopathique ou diagnostic préimplantatoire)
- Statut de l'infertilité (primaire ou secondaire)
- Taux d'Hormone Anti-Müllerienne (AMH) (ng/mL)
- Compte folliculaire antral (CFA). Celui-ci correspond au compte échographique des follicules de 2 à 9mm sur les deux ovaires, réalisé par voie vaginale entre J3 et J10 d'un cycle menstruel.
- Indice de Masse Corporel (IMC) (kg/m²)
- Intoxication tabagique (oui/non)
- Résultats de l'hystérocopie (normale ou pathologique)
- Résultats de la coelioscopie (normale ou pathologique)
- Résultats de l'échographie (normale ou pathologique)
- Résultats des IP à J21 (normale ou pathologique)
- Protocole de stimulation (agoniste ou antagoniste en frais, stimulé/artificiel/spontané en congelé)
- Technique de fécondation (FIV ou ICSI)
- Type de transfert (frais ou congelé)
- Type de gonadotrophine (FSH recombinante (FSHr) ou human Menopausal Gonadotrophin (hMG)) (UI)
- Durée de la stimulation ovarienne de la tentative (jours)
- Taux d'Œstradiol lors du dernier monitoring (pg/mL)
- Epaisseur endométriale lors du dernier monitoring (mm)
- Nombre d'ovocytes recueillis lors de la ponction ovocytaire
- Nombre d'embryons obtenus à J3 lors de la tentative
- Nombre d'embryons transférés par tentative
- Nombre d'embryons congelés par tentative
- Stade de l'embryon transféré (stade clive, stade morula, stade blastocyste, double transfert)

B. Population de l'étude

1. Population générale

Toutes les patientes ayant eu au moins un transfert embryonnaire entre 01/2007 et 12/2018 dans le centre de Médecine de la Reproduction du CHU de Montpellier ont été analysées.

On distingue deux groupes dans la population générale : les patientes prises en charge en FIV/ICSI pour une infertilité d'une part et les patientes prises en charge en FIV/ICSI pour une indication de diagnostic pré-implantatoire (DPI).

2. Population RIF

Les patientes en échec d'implantation embryonnaire sont identifiées selon la définition de Coughlan et al. (30)

« Absence de grossesse clinique après au moins 3 transferts embryonnaires, frais ou congelés, avec transfert d'au moins 4 embryons de bonne qualité, chez des femmes de moins de 40 ans lors du transfert »

Critères d'inclusions :

- Patientes ayant bénéficié d'au moins 3 transferts embryonnaires avec au moins 4 embryons de bonne qualité, frais ou congelé, sans grossesse clinique intercurrente.

Ainsi, les patientes sont considérées RIF dès lors qu'elles ont bénéficié d'un minimum de 3 transferts embryonnaires d'au moins 4 embryons de bonne qualité sans grossesse clinique. Des embryons ne répondant pas aux critères de bonne qualité pouvaient aussi avoir été transférés, sans contribuer à la définition du RIF.

En cas de grossesse clinique (spontanée ou dans le cadre d'une tentative), le décompte des embryons transférés et du nombre de transferts est remis à zéro quant à la définition du RIF.

L'échec d'implantation est défini comme l'absence de de sac gestationnel intra-utérin lors de la première échographie réalisée entre 5 et 7 semaines d'aménorrhée.

Les embryons de bonne qualité sont définis par :

- **Embryons de type 1 ou 2 d'après la classification BLEFCO modifiée** pour les embryons au stade clivé ce qui correspond à des embryons ayant moins de 25% de fragments et entre 4 et 5 cellules à J2 et entre 8 et 10 cellules à J3
- Embryons au **stade morula ou au moins compacté au stade J4**
- Embryons de **très bonne ou bonne qualité d'après la classification de Gardner et Schoolcraft pour les blastocystes**, ce qui correspond à une expansion gradée au minimum 3 associée à un trophoctoderme A ou B et une masse cellulaire interne A-B ou C

Critères d'exclusion :

- Age supérieur ou égal à 40 ans lors du transfert embryonnaire
- Patientes mineures
- Patientes ayant obtenu une grossesse spontanée au cours de la prise en charge, avant d'avoir eu au moins 3 transferts de 4 embryons de bonne qualité

C. Analyse statistique

Les calculs de fréquences ont été réalisés à partir de la base de données anonymisée dans un fichier Excel.

Les analyses comparatives des caractéristiques et résultats des différentes populations ont fait appel à des tests statistiques :

Pour le critère de jugement principal, un test binomial exact a été utilisé afin de comparer plusieurs données à un référentiel fixe.

Pour les variables qualitatives, la comparaison des groupes a été effectuée avec un test de Chi2 ou un test exact de Fisher lorsque les effectifs étaient faibles.

Pour les variables quantitatives, la comparaison entre les différents groupes a été effectuée avec un test de Wilcoxon-Mann-Witney (WmW).

Le seuil de significativité est défini par une p-value inférieure à 0,05.

III. Résultats

A. Description de la population

Entre le 13/01/2007 et le 22/12/2018, 4434 patientes ont été prises en charge dans le service de médecine de la reproduction du CHU Arnaud de Villeneuve à Montpellier et ont bénéficié d'un total de 9951 transferts embryonnaires.

Parmi ces 4434 patientes, 487 patientes ont eu au moins 3 transferts consécutifs avant l'âge de 40ans sans obtenir de grossesse intra-utérine, et parmi ces 487 patientes, 301 ont bénéficié du transfert d'au moins 4 embryons de bonne qualité sans grossesse, mais 6 d'entre elles ont obtenu une grossesse spontanée en cours de suivi et ont donc été exclues de la population RIF.

Au total, **295 patientes** ont répondu à la définition de patiente en échec d'implantation embryonnaire répété, ce qui correspond à 1339 transferts embryonnaires frais ou congelés.

Parmi ces 295 patientes, 104 patientes ont finalement obtenu une grossesse au décours de leur prise en charge.

L'ensemble des données de notre population nous permet d'établir le **flow chart** de notre population d'analyse :

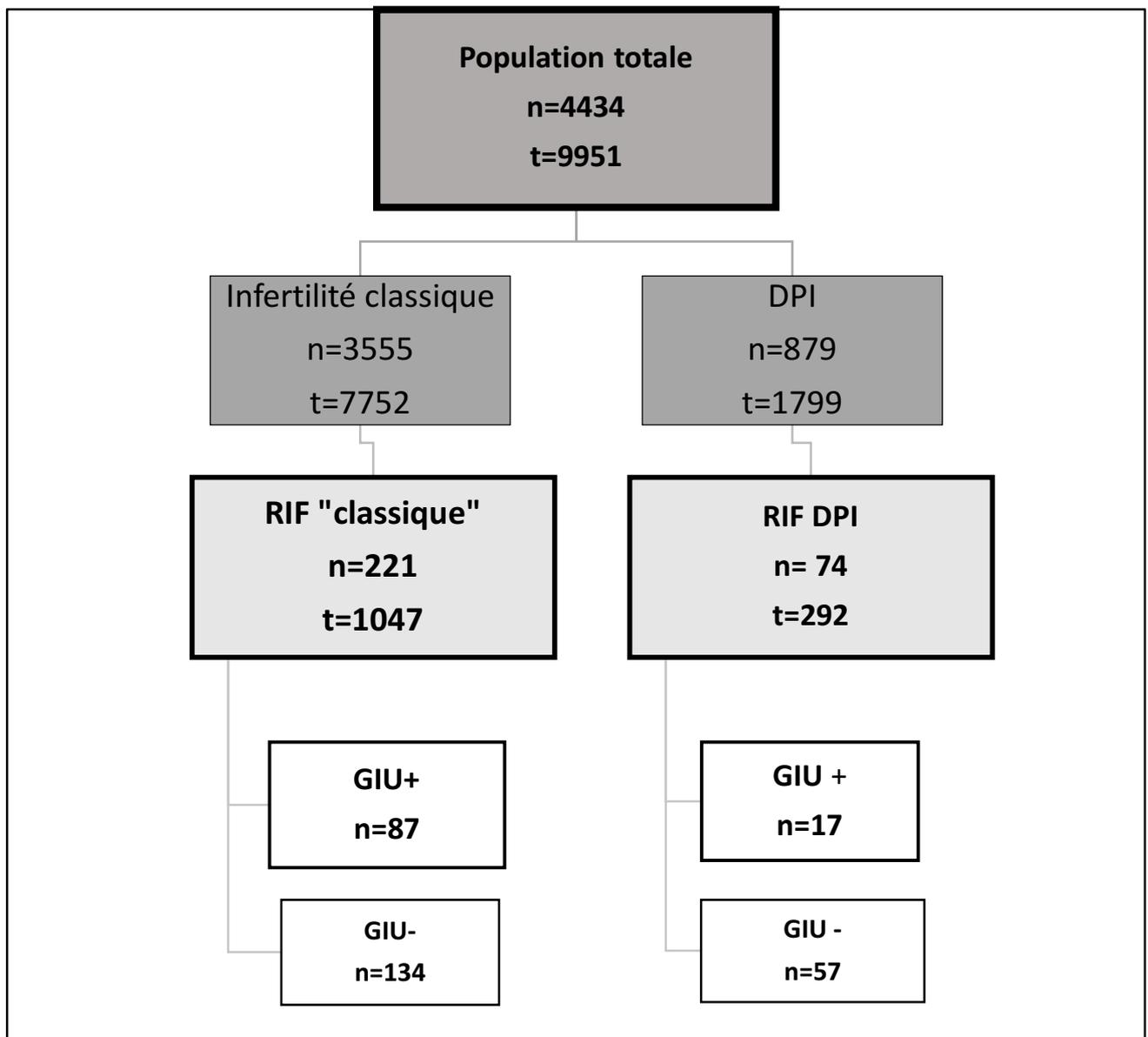


Figure 5 : Répartition de la population étudiée (flow chart) / n correspond au nombre de patientes par groupe et t correspond au nombre de transferts par groupe

B. Intérêt du bilan étiologique dans la population en RIF

1. Prévalence de RIF

Dans la population globale, **la prévalence de RIF est de 6,65%**.

Dans la population d'infertilité classique, la prévalence de RIF est de 6,22%. Dans la population du DPI, la prévalence de RIF est de 8,42%.

| Population | Total n | RIF | | | Prévalence | Test | p |
|------------------------------|------------|----------|----------|--------------|-------------|---------------|---|
| | | Non n | Oui n | | | | |
| Infertilité Classique | 3555 | 3334 | 221 | 6.22% | Chi2 | 0.0190 | |
| DPI | 879 | 805 | 74 | 8.42% | | | |

Tableau 2 : Prévalence de RIF en fonction des sous-groupes DPI ou infertilité classique.

2. Fréquence de réalisation du bilan étiologique de RIF

a) Dans la population RIF - Infertilité classique

Nous avons calculé la fréquence de réalisation de chacun des examens complémentaires prescrits dans le cadre du bilan de RIF.

Les résultats sont présentés ci-dessous dans les tableaux 3 et 3bis.

| Bilan étiologique Population infertilité classique | Pourcentage de patients ayant réalisé l'examen complémentaire |
|---|--|
| Hystérocopie pour RIF | 57.21% (119/208) |
| IP à J21 | 23.19% (48/208) |
| Caryotype Madame | 15.87% (33/208) |
| Caryotype Monsieur | 36.65% (70/208) |
| Bilan auto-immun | 3.85 % (8/208) |
| Bilan de thrombophilie | 14.9% (31/208) |

Tableau 3 : Pourcentage de réalisation du bilan étiologique de RIF dans la population suivie pour infertilité classique en RIF depuis 2007 / Données calculées sur 208 patientes car 13 dossiers de patiente n'ont pas pu être étudiés (non retrouvés)

| | Pourcentage de patients ayant réalisé le bilan |
|-----------------------------------|--|
| Bilan étiologique standard | 18.75% (39/208) |
| Bilan étiologique exhaustif | 0.48% (1/208) |

Tableau 3 bis : Fréquence de réalisation du bilan étiologique standard ou exhaustif dans la population RIF classique / Données calculées sur 208 patientes car 13 dossiers de patiente n'ont pas pu être étudiés (non retrouvés)

Dans notre centre, la mesure des IP à J21 est réalisée en pratique courante depuis 2012 uniquement, de ce fait, si l'on considère la population d'étude depuis 2012 on constate que les IP à J21 sont mesurés dans 33,10% des cas (48/145 patientes), avec un taux de réalisation d'hystérocopie de 61,38% (88/145 patientes) soit un taux de réalisation du bilan étiologique standard de 26,90% (39/145 patientes).

b) Dans la population RIF - DPI

Dans la population DPI, le caryotype fait partie du bilan initial de prise en charge ; il est donc réalisé chez tous les patients de façon systématique, c'est pourquoi nous ne le prenons pas en considération dans les résultats.

De même, les résultats suivants représentent le pourcentage de patients RIF - DPI ayant réalisé chacun des examens complémentaires recommandés.

| Bilan étiologique Population DPI | Pourcentage de patients ayant réalisé l'examen complémentaire |
|-------------------------------------|--|
| Hystérocopie pour RIF | 71.42% (50/70) |
| IP à J21 | 75.71% (54/70) |
| Bilan auto-immun | 13.04% (9/70) |
| Bilan thrombophilique | 15.94% (11/70) |

| | Pourcentage de patients ayant réalisé le bilan |
|----------------------------|---|
| Bilan étiologique standard | 62.86% (44/70) |
| Bilan étiologique complet | 5.71% (4/70) |

Tableaux 4 et 4 bis : Pourcentage de réalisation du bilan étiologique de RIF dans la population suivie pour DPI depuis 2007 / Données calculées sur 70 patientes car 4 dossiers de patiente n'ont pas pu être étudiés (non retrouvés)

De même, dans la population DPI, la mesure des IP à J21 est réalisée en pratique courante depuis 2012 de ce fait, si l'on considère la population d'étude depuis 2012 on constate que les IP à J21 sont mesurés dans 83,07% des cas (54/65 patientes), avec un taux de réalisation

d'hystérocopie de 75,38% (48/65 patientes) soit un taux de réalisation du bilan étiologique standard de 64,62% (42/65 patientes).

3. Anomalies retrouvées sur le bilan étiologique

Ci-dessous un tableau récapitulatif des anomalies retrouvées lors du bilan étiologique, dans le groupe RIF-DPI et le groupe RIF-Infertilité classique :

| Anomalies retrouvées au bilan étiologique de RIF | Dans la population RIF - Infertilité classique | Dans la population RIF- DPI |
|--|--|-----------------------------|
| Anomalie à l'hystérocopie | 19.70% (23/119) | 26% (13/50) |
| <i>Endométrite</i> | 8.5% (10/117) | 14% (7/50) |
| <i>Polypes</i> | 5.3% (6/117) | 0% (0/50) |
| <i>Adénomyose</i> | 3.4% (3/117) | 4% (2/50) |
| <i>Fibrome</i> | 0.9% (1/117) | 2% (1/50) |
| <i>Synéchies</i> | 0.9% (1/117) | 4% (2/50) |
| <i>Sténose cervicale</i> | 0.9% (1/117) | 2% (1/50) |
| <i>Cloison utérine</i> | 0% (0/119) | 2% (1/50) |
| IP à J21 pathologique | 18.80% (9/48) | 29.62% (16/54) |
| Caryotype féminin pathologique | 0% (0/33) | |
| Caryotype masculin pathologique | 4.30% (3/70) | |
| <i>Syndrome de klinefelter</i> | 2/70 | |
| <i>Microdeletion du chromosome Y</i> | 1/70 | |
| Bilan de thrombophilie pathologique | 28.60% (8/31) | 18.20% (2/11) |
| Bilan autoimmun pathologique | 25% (2/8) | 11.1% (1/9) |

Tableau 5 : Récapitulatif des pourcentages d'anomalies du bilan étiologique. Les pourcentages ont été calculés à partir du nombre d'examen dont les résultats étaient disponibles dans le dossier.

Dans la population RIF – Infertilité classique, les pathologies retrouvées lors du bilan de thrombophilie sont deux résistances à la protéine C activée, deux mutations G2010A du gène de la prothrombine ainsi qu'une de chacune des anomalies suivantes : mutation du Facteur V de Leiden, déficit en protéine S, anticorps anti-nucléaires, déficit en facteur XI, hypofibrinolyse (étiologie non spécifiée). Le bilan auto-immun retrouvait deux hypothyroïdies avec présence d'anticorps anti-thyroperoxydase associée à une hypothyroïdie

Dans la population RIF - DPI, les trois pathologies retrouvées lors du bilan de thrombophilie et auto-immun sont la mutation MTHFR A1298 C hétérozygote, des anticorps anti-plaquettes et la présence d'anticorps anti-thyroperoxydases associée à une hypothyroïdie.

4. Incidence de la réalisation et des résultats du bilan étiologique sur les chances de grossesse clinique ultérieure dans la population en RIF

Pour répondre à notre critère de jugement principal sur l'intérêt de la réalisation du bilan étiologique de RIF, nous avons comparé l'incidence "au moins une grossesse clinique" en fonction de la réalisation des examens complémentaires (complets ou partiels) ainsi que de leurs résultats (normaux ou pathologiques) par rapport aux taux de grossesses obtenus dans la population n'ayant réalisé aucun examen complémentaire.

Il est important de préciser que l'ensemble des pathologies retrouvées au cours des hystérosopies pour RIF ont été prises en charge.

Concernant les IP pathologiques, certains traitements expérimentaux ont pu être mis en œuvre mais leur traçabilité dans les dossiers papiers et informatisés étant difficile, ils n'ont pas été spécifié dans les tableaux ci-dessous.

Dans les tableaux suivants, on compare dans la population d'infertilité classique puis dans la population DPI :

- l'incidence "au moins une grossesse clinique" chez les patientes n'ayant pas eu de bilan standard de RIF (hystérocopie (HSC) et/ou échographie doppler des artères utérines avec mesure des IP en phase lutéale (IPJ21))

- avec l'incidence "au moins une grossesse clinique" chez les patientes ayant eu 1 ou 2 examens, et selon si ces examens étaient normaux ou non.

Le tableau 6 étudie la population RIF en infertilité classique et compare les incidences selon si aucun, un ou deux examens ont été réalisés.

| Population RIF – Infertilité classique n=208 | | TEST BINOMIAL EXACT |
|--|---|--|
| <u>Sous-groupes selon si aucun, un ou deux examens du bilan standard de RIF réalisé(s) et selon si normal ou pathologique</u> | <u>Patientes ayant finalement eu "Au moins une grossesse clinique"</u> | |
| Aucun examen réalisé (n=85) | 31.3% (25/85) | |
| HSC RIF et IPJ21 faits, 1 ou 2 pathologique(s) (n=10) | 20% (2/10) | 0.73 IC95[0.02 ;0.56] |
| HSC RIF et IPJ21 faits, les 2 normaux (n=29) | 51.7% (15/29) | 0.03 IC95[0.32 ;0.70] |
| 1 seul examen fait, pathologique (n=21) | 47.6% (10/21) | 0.15 IC95[0.25 ;0.70] |
| 1 seul examen fait, normal (n=68) | 45.6% (31/68) | 0.01 IC95[0.33 ;0.58] |

Tableau 6 : Comparaison des incidences "au moins une grossesse clinique" dans la population RIF-Infertilité classique en fonction des examens complémentaires réalisés et de leur statut pathologique, par rapport à la référence « aucun examen réalisé ». n correspond au nombre de patientes dans chaque groupe.

Le tableau 7 étudie la population RIF en infertilité classique et compare les incidences "au moins une grossesse clinique" selon si l'hystérocopie a été réalisée ou non et selon si l'échographie doppler des IP a été réalisée ou non, et selon les résultats de l'examen quand il a été réalisé.

| Population RIF – Infertilité classique n=208 | | <u>TEST BINOMIAL EXACT</u> |
|---|---|--|
| | <u>Patientes ayant finalement eu "Au moins une grossesse clinique"</u> | |
| <u>HSC RIF</u> | | |
| HSC non réalisée (n=89) | 34.8% (31/89) | |
| HSC faite (n=119) | 43.7% (52/119) | 0.04 IC95[0.34 ;0.53] |
| <i>Pathologique (n=23)</i> | 34.8% (8/23) | 1 IC95[0.16 ;0.57] |
| <i>Normale (n=96)</i> | 45.8% (44/96) | 0.03 IC95[0.35 ;0.56] |
| <u>IP J21</u> | | |
| IPJ21 non réalisée (n=160) | 37.5% (60/160) | |
| IPJ21 faite (n=48) | 47.9% (23/48) | 0.14 IC95[0.33 ;0.62] |
| <i>Pathologique (n=9)</i> | 44.4% (4/9) | 0.74 IC95[0.14 ;0.79] |
| <i>Normale (n=39)</i> | 48.7% (19/39) | 0.18 IC95[0.32 ;0.65] |

Tableau 7 : Comparaison des taux de grossesses dans la population RIF-Infertilité classique en fonction de la réalisation de l'HSC et/ou des IP et de leur statut pathologique, par rapport à la référence « examen non réalisé »

Le tableau 8 étudie la population RIF en DPI et compare les incidences selon si aucun, un ou deux examens ont été réalisés.

| Population RIF – DPI (n=70) | | |
|--|---|---|
| <u>Sous-groupes selon si aucun, un ou deux examens du bilan standard de RIF réalisé(s) et selon si normal ou pathologique</u> | <u>Patientes ayant finalement eu "Au moins une grossesse clinique"</u> | <u>TEST BINOMIAL EXACT</u> |
| Aucun examen réalisé (n=10) | 10% (1/10) | |
| HSC RIF et IPJ21 faits, 1 ou 2 pathologique(s) (n=22) | 18.2% (4/22) | 0.27 IC95[0.05 ;0.40] |
| HSC RIF et IPJ21 faits, les 2 normaux (n=22) | 31.8% (7/22) | 0.004 IC95[0.14 ;0.55] |
| 1 seul examen fait, pathologique (n=5) | 40% (2/5) | 0.08 IC95[0.05 ;0.85] |
| 1 seul examen fait, normal (n=11) | 18.2% (2/11) | 0.30 IC95[0.02 ;0.52] |

Tableau 8 : Comparaison des taux de grossesses dans la population RIF-DPI en fonction des examens complémentaires réalisés et de leur statut pathologique, par rapport à la référence « aucun examen réalisé ».

Le tableau 9 étudie la population RIF en DPI et compare les incidences "au moins une grossesse clinique" selon si l'hystérocopie a été réalisée ou non et selon si l'échographie doppler des IP a été réalisée ou non, et selon les résultats de l'examen quand il a été réalisé.

| <u>Population RIF – DPI n=70</u> | | <u>TEST BINOMIAL EXACT /</u> |
|---|---|---|
| | <u>Patientes ayant finalement eu "Au moins une grossesse clinique"</u> | |
| <u>HSC RIF</u> | | |
| HSC non réalisée (n=20) | 20.0% (4/20) | |
| HSC faite (n=50) | 24.0% (12/50) | 0,48 IC95[0.13 ;0.38] |
| <i>Pathologique (n=13)</i> | 30.8% (4/13) | 0.31 IC95[0.09 ;0.61] |
| <i>Normale (n=37)</i> | 21.6 % (8/37) | 0,84 IC95[0.10 ;0.38] |
| <u>IP J21</u> | | |
| IPJ21 non réalisée (n=16) | 12,5% (2/16) | |
| IPJ21 faite (n=54) | 25.9% (14/54) | 0.006 IC95[0.14 ;0.40] |
| <i>Pathologique (n=16)</i> | 12.5% (2/16) | 1 IC95[0.01 ;0.38] |
| <i>Normale (n=38)</i> | 31.6% (12/38) | 0.001 IC95[0.17 ;0.48] |

Tableau 9 : Comparaison des taux de grossesses dans la population RIF-DPI en fonction de la réalisation de l'HSC et/ou des IP et de leur statut pathologique, par rapport à la référence « examen non réalisé »

5. Caractéristiques des patientes RIF ayant finalement obtenu une grossesse clinique

Au sein de la population RIF, **123 transferts (104 patientes) ont finalement abouti à une grossesse intra-utérine (GIU).**

Ainsi 35,3% de la population RIF a donc obtenu au moins une grossesse clinique.

En population générale la proportion de patientes ayant obtenu au moins une grossesse clinique est de 63,9%.

Si l'on regarde à partir de quel transfert les patientes ont obtenu leur grossesse clinique, nous obtenons le tableau suivant qui détaille transfert après transfert le nombre de patientes qui ont finalement obtenu une grossesse intra-utérine et la proportion de patiente que cela représente.

| Rang du transfert | Nombre de transferts ayant abouti à une GIU | Pourcentage cumulé de GIU |
|-------------------|---|---------------------------|
| 4 | 65/123 (52,85%) | 52,85% |
| 5 | 24/123 (19,51%) | 72,36% |
| 6 | 18/123 (14,63%) | 86,99% |
| 7 | 7/123 (5,69%) | 92,68% |
| 8 | 4/123 (3,25%) | 95,93% |
| 9 | 2/123 (1,63%) | 97,56% |
| 10 | 2/123 (1,63%) | 99,18% |
| 12 | 1/123 (0,81%) | 100,00% |

Tableau 10 : Répartition des GIU en fonction du rang de transfert et fréquence cumulée de grossesse dans la population RIF ayant obtenu une grossesse clinique.

- Si l'on considère la **population suivie pour infertilité « classique »** :

Cela correspond à 105 transferts (87 patientes).

Le pourcentage de patientes ayant obtenu une grossesse clinique sur l'ensemble de la population RIF infertilité classique correspond à **87/221 patientes soit 39,36%** de cette population.

Le pourcentage de patientes ayant obtenu une naissance vivante sur l'ensemble de la population RIF infertilité classique correspond à **71/221 patientes soit 32,12%** de cette population.

- Si l'on considère la population suivie pour un **diagnostic préimplantatoire** :

Cela correspond à 18 transferts (17 patientes).

Le pourcentage de patientes ayant obtenu une grossesse clinique sur l'ensemble de la population RIF et DPI correspond à **17/74 patientes soit 22,67%** de cette population.

Le pourcentage de patientes ayant obtenu une naissance vivante sur l'ensemble de la population RIF et DPI correspond à **11/74 patientes soit 14,86%** de cette population.

Afin de rechercher d'éventuels facteurs prédictifs de réussite de la tentative, nous avons comparés dans les tableaux suivants les caractéristiques des patientes RIF ayant obtenu une grossesse avec celles des patientes RIF n'en ayant pas obtenu, dans la population RIF – Infertilité Classique.

| | RIF – Infertilité Classique (n=221) | | | |
|---|--|-----------------|------|--------------------------------|
| CARACTERISTIQUES par PATIENTE | GIU + (n=87) | GIU – (n=134) | Test | p-value |
| Nombre de transferts moyen par patiente | 5.5 (4-12) | 4.2 (3-9) | WmW | <0,001 IC95 [-1,70 ; -0,85] |
| Age de la femme lors du premier transfert (années) | 31.63 (+/-4.01) | 34.00 (+/-4.17) | WmW | 0.06 IC95[-2.14 ;0.07] |
| IMC de la patiente lors du premier transfert (kg/m ²) | 22.24 | 22.86 | WmW | 0.23 IC95[-1.63 ;0.40] |
| AMH lors du premier transfert (ng/mL) | 4.00 (+/-2.31) | 3.62 (+/-2.49) | WmW | 0.3 IC95[-0.34 ;1.09] |
| CFA lors du premier transfert | 16.83 (+/-7.78) | 15.74 (+/-9.80) | WmW | 0.47 IC95[-1.85 ;4.02] |
| Intoxication Tabagique Madame | 24/83 (28.9%) | 32/125 (25.6%) | Chi2 | 0.59 |
| TYPE D'INFERTILITE | 4 manquante | 9 manquants | | |
| Primaire | 65/83 (78,3%) | 91/125 (72,8%) | Chi2 | 0,37 |
| Secondaire | 18/83 (21,7%) | 34/125 (27,2%) | | |
| INDICATION | | | | |
| Indication masculine | 54/87 (62.1%) | 65/134 (47.8%) | Chi2 | 0.48 |
| Indication féminine ovulatoire | 8/87 (9.2%) | 16/134 (11.9%) | Chi2 | 0.52 |
| Indication féminine pour endométriose | 18/87 (20.7%) | 35/134 (26.1%) | Chi2 | 0.35 |
| Indication féminine mécanique | 14/87 (16.1%) | 23/134 (17.2%) | Chi2 | 0.83 |
| Indication idiopathique | 7/87 (8%) | 19/134 (14.2%) | Chi2 | 0.17 |
| TYPE DE TRANSFERT | (t=105) | (t=942) | | |
| Transfert frais | 50/105 (47.6%) | 542/942 (57.5%) | Chi2 | 0.052 |
| Transfert congelé | 55/105 (52.4%) | 400/942 (42.5%) | | |

Tableau 11 : Caractéristiques par patiente en situation de RIF ayant obtenu une grossesse au cours du suivi, notamment l'adjonction d'un traitement adjuvant ou prise en charge chirurgicale. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne avec +/- écart type. Pour les variables qualitatives, la fréquence est indiquée entre parenthèses.

| EXAMENS COMPLEMENTAIRES et THERAPEUTIQUES | RIF-Infertilité classique | | Test | p-value |
|---|---------------------------|----------------|--------|---------|
| Hystérocopie de RIF pathologique | 8/52 (15.4%) | 15/67 (22.4%) | Chi2 | 0.34 |
| Echographie pathologique | 7/82 (8.5%) | 13/125 (10.4%) | Chi2 | 0.66 |
| Cœlioscopie pathologique | 39/44 (88.6%) | 63/76 (82.9%) | Chi2 | 0.21 |
| Nifédipine LP 20mg | 4/83 (4.8%) | 6/125 (48%) | Fisher | 1 |
| IP>3 | 4/23 (17.3%) | 5/25 (20%) | Fisher | 1 |

Tableau 12 : Caractéristiques par patiente en situation de RIF ayant obtenu une grossesse au cours du suivi, notamment l'adjonction d'un traitement adjuvant ou prise en charge chirurgicale. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne avec +/- écart type. Pour les variables qualitatives, la fréquence est indiquée entre parenthèses.

De même, nous avons comparé les caractéristiques des tentatives des patientes RIF en infertilité classique (en frais puis en congelé) ayant abouti à une grossesse avec les caractéristiques des tentatives dont l'issue n'était pas une grossesse clinique (Tableaux 13, 13bis et 14)

| | RIF –Infertilité classique (t=592) Protocole de transfert frais | | | |
|---|--|-------------------------|------------|--|
| PROTOCOLE DE STIMULATION | GIU + (t=50) | GIU – (t=542) | Test | p-value |
| Agoniste | 22/50 (44%) | 247/542 (45.6%) | Chi2 | 0.83 |
| Antagoniste | 28/50 (56%) | 295/542 (54.4%) | | |
| GONADOTROPHINE DE STIMULATION | GIU + (t=50) | GIU + (t=50) | | |
| hMG | 28/50 (56%) | 204/542 (37.6%) | Chi2 | 0.01 |
| rFSH | 22/50 (44%) | 338/542 (62.4%) | | |
| Caractéristiques de la tentative | GIU + (t=50) | GIU + (t=50) | | |
| Ep. Endometre maximum (mm) | 10.08 (+/- 2.15) | 9.53 (+/- 1.88) | WmW | 0.09 IC95[-1.19 ;0.10] |
| Nb. d'ovocytes obtenus à la ponction | 12.9 (+/- 5.69) | 10.84 (+/- 5.45) | WmW | 0.02 IC95[0.38 ;3.74] |

| | | | | |
|---|---|-------------------------|------------|---------------------------------------|
| Nb. d'embryons obtenus à J3 | 8.26 (+/- 4.72) | 5.90 (+/- 4.08) | WmW | 0.01 IC95[0.98 ;3.74] |
| Nb. d'embryons transférés | 2.24 (+/- 0.59) | 2.02 (+/- 0.58) | WmW | 0.01 IC95[0.05 ;0.40] |
| Taux d'oestradiol moyen (pg/mL) | 2324 (+/- 940.89) | 2216 (+/- 1037.12) | WmW | 0.45 IC95[-387.85 ;173.41] |
| Durée de stimulation (jours) | 10.62 (+/- 1.68) | 10.07 (+/- 1.33) | WmW | 0.02 IC95[0.06 ;1.04] |
| Nb d'embryons congelés moyen | 1.4 (+/- 2.27) | 1.12 (+/- 1.88) | WmW | 0.40 IC95[-0.94 ;0.38] |
| | RIF-Infertilité classique (t=455) Protocole de transfert congelé | | | |
| PROTOCOLE DE TRANSFERT CONGELE | GIU + (t=55) | GIU – (t=400) | Test | p-value |
| Substitué | 11/55 (20%) | 94/400 (23.5%) | Chi2 | 0.31 |
| Spontané | 35/55 (63.6%) | 212/400 (53%) | | |
| Stimulé | 9/55 (16.4%) | 94/400 (23.5%) | | |
| CARACTERISTIQUES DE LA TENTATIVE | GIU + (t=55) | GIU – (t=400) | | |
| Ep. Endometre maximum (mm) | 10.08 (+/- 2.15) | 8.75 (+/- 1.55) | WmW | 0.0001 IC95[0.68 ;1.98] |
| Nb d'embryons transférés | 2.24 (+/- 0.59) | 1.54 (+/- 0.62) | WmW | 3.155e-10 IC95[0.49 ;0.87] |

Tableau 13 et 13bis : Caractéristiques des tentatives avec transferts chez les patientes ayant obtenu une grossesse clinique versus pas de grossesse lors d'un transfert frais ou congelé dans la population RIF en infertilité clinique. *t* correspond au nombre de tentatives avec transferts dans chaque groupe. Les variables quantitatives sont exprimées en moyennes avec +/- écart type. Pour les variables qualitatives, la fréquence est indiquée entre parenthèses.

Le tableau 14 compare le type d'AMP utilisé lors de la fécondation (FIV ou ICSI) ainsi que le jour de transfert entre le groupe ayant obtenu au moins une grossesse et la population en échec dans la population RIF-Infertilité classique.

| TYPE D'AMP | RIF – Infertilité classique (t =592) Protocole de transfert frais | | Test | p-value |
|-------------------------------------|---|------------------------|-------------|-------------------|
| | RIF + GIU (t = 50) | RIF GIU - (t=542) | | |
| FIV | 16/50 (32%) | 186/542 (34.3%) | Chi2 | 0.74 |
| ICSI | 34/50 (68%) | 356/542 (65.7%) | | |
| STADE de l'embryon transféré | | | | |
| Double transfert | 27/50 (54%) | 90/542 (16.6%) | Chi2 | <0,0001 |
| Transfert au stade clivé | 18/50 (36%) | 401/542 (73.9%) | Chi2 | <0,0001 |
| Transfert au stade morula | 2/50 (4%) | 7/542 (1.3%) | Fisher | 0.17 |
| Transfert au stade blastocyste | 3/50 (6%) | 44/542 (8.1%) | Fisher | 0.79 |

Tableau 14 : Caractéristiques biologiques des tentatives avec transferts chez les patientes ayant obtenu une grossesse clinique versus pas de grossesse clinique lors d'un transfert frais. Seules les données des patientes en infertilité classique ont été comparées ici puisque les patientes DPI ont par définition une AMP avec ICSI et un transfert au stade morula.

Le tableau 15 compare les caractéristiques des patientes RIF ayant obtenu une grossesse avec celles des patientes RIF n'en ayant pas obtenu, dans la population RIF – DPI.

| | RIF - DPI (n=74) | | | |
|---|-------------------|--------------------|--------|-------------------------------------|
| CARACTERISTIQUES par PATIENTE | GIU + (n=17) | GIU - (n=57) | Test | p-value |
| Nombre de transferts moyen par patiente | 4,5 (4-6) | 3,8 (3-6) | WmW | 0,004 IC95[-1,13 ; -0,23] |
| Age de la femme lors du premier transfert (années) | 32 5(+/-4.03) | 31.65 (+/- 3.81) | WmW | 0.75 IC95[-1.91 ;2.62] |
| IMC de la patiente lors du premier transfert (kg/m ²) | 21.06 (+/- 2.15) | 22.12 (+/- 3.65) | WmW | 0.16 IC95[-2.54 ;0.41] |
| AMH lors du premier transfert (ng/mL) | 5.00 (+/- 2.21) | 4.52 (+/- 3.46) | WmW | 0.51 IC95[-0.97 ;1.91] |
| CFA lors du premier transfert | 20.65 (+/- 7.52) | 20.42 (+/- 9.67) | WmW | 0.92 IC95[-4.35 ;4.82] |
| Intoxication Tabagique Madame | 4/16 (25%) | 20/54 (37%) | Chi2 | 0.37 |
| TYPE D'INFERTILITE | <i>1 manquant</i> | <i>3 manquants</i> | | |
| Primaire | 5/16 (31.3%) | 18/54 (33.3%) | Chi2 | 0.88 |
| Secondaire | 11/16 (68.7%) | 36/54 (66.7%) | | |
| TYPE DE TRANSFERT | t=18 | t=274 | | |
| Transfert frais | 8/18 (44.4%) | 181/274 (66.1%) | Chi2 | 0.06 |
| Transfert congelé | 10/18 (55.6%) | 93/274 (33.9%) | | |
| EXAMENS COMPLEMENTAIRES | | | | |
| Hystéroskopie de RIF pathologique | 4/12 (33.3%) | 9/38 (23.7%) | Fisher | 1 |
| Echographie pathologique | 4/17 (23.5%) | 4/54 (7.4%) | Fisher | 0.09 |
| Cœlioscopie pathologique | 1/2 (50%) | 8/9 (88.9%) | Fisher | 0.34 |
| IP>3 | 2/14 (14.3%) | 14/40 (35%) | Fisher | 0.19 |
| Nifedipine 20mg LP | 4/17 (23.5%) | 3/54 (5,6%) | Fisher | 0.052 |

Tableau 15 : Caractéristiques par patientes en situation de RIF-DPI ayant obtenu une grossesse au cours du suivi, notamment l'adjonction d'un traitement adjuvant ou prise en charge chirurgicale. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne avec +/- écart type. Pour les variables qualitatives, la fréquence est indiquée entre parenthèses.

De même, nous avons comparé les caractéristiques des tentatives des patientes RIF en DPI (en frais puis en congelé) ayant abouti à une grossesse avec les caractéristiques des tentatives dont l'issue n'était pas une grossesse clinique (*Tableau 16*).

| | RIF – DPI (t = 189) Protocole de transfert frais | | | |
|--|--|-----------------------|------------|-------------|
| PROTOCOLE DE STIMULATION | GIU + (t=8) | GIU - (t=181) | Test | p-value |
| Agoniste | 2/8 (25%) | 94/181 (51.9%) | Fisher | 0.16 |
| Antagoniste | 6/8 (75%) | 87/181 (48.1%) | | |
| GONADOTROPHINE DE STIMULATION | | | | |
| hMG | 4/8 (50%) | 51/181 (28.2%) | Fisher | 0.23 |
| rFSH | 4/8 (50%) | 130/181 (71.8%) | | |
| CARACTERISTIQUES DE LA TENTATIVE | | | | |
| | | | Test | p-value |
| Ep. Endometre maximum (mm) | 9.55 (+/-2.63) | 9.90 (+/-1.93) | WmW | 0.67 |
| Nb d'ovocytes obtenus à la ponction | 18.25 (+/-9.07) | 12.94 (+/-5.14) | WmW | 0.07 |
| Nb d'embryons obtenus à J3 | 11.37 (+/-4.17) | 7.70 (+/-3.40) | WmW | 0.01 |
| Nb d'embryons transférés moyen | 1.87 (+/-0.35) | 1.69 (+/-0.52) | WmW | 0.30 |
| Taux d'oestradiol maximum (pg/mL) | 2385.62 (+/-954.84) | 2274.31 (+/-1037.13) | WmW | 0.71 |
| Durée de stimulation (jours) | 9.94 (+/-0.53) | 9.50 (+/-1.42) | WmW | 0.18 |
| Nb d'embryons Congelés | 1.50 (+/-3.50) | 0.35 (+/-1.38) | WmW | 0.39 |
| RIF-Infertilité classique (t=455) Protocole de transfert congelé | | | | |
| PROTOCOLE DE TEC par transfert | GIU + (t=10) | GIU – (t=93) | Test | p-value |
| Substitué | 6/10 (60%) | 55/93 (59.1%) | Fisher | 0.33 |
| Spontané | 4/10 (40%) | 26/93 (3.2%) | | |
| Stimulé | 0 | 12/93 (12.9%) | | |
| Caractéristiques de la tentative | | | | |
| | | | Test | p-value |
| Ep. Endometre maximum (mm) | 8.90 (+/-0.70) | 9.10 (+/-1.93) | WmW | 0.71 |
| Nb d'embryons transf | 1.60 (+/-0.52) | 1.45 (+/-0.50) | WmW | 0.37 |

Tableau 16 : Caractéristiques des tentatives avec transferts chez les patientes ayant obtenu une grossesse clinique versus pas de grossesse lors d'un transfert frais ou congelé dans la population RIF-DPI. t correspond au nombre de tentatives avec transferts dans chaque groupe. Les variables quantitatives sont exprimées en moyennes avec +/- écart type. Pour les variables qualitatives, la fréquence est indiquée entre parenthèses.

IV. Discussion

Nous avons réalisé une étude rétrospective dans le département d'AMP au CHU de Montpellier entre 2007 et 2018 afin d'évaluer l'utilité et l'intérêt du bilan standard recommandé dans le centre chez les patientes en échecs d'implantation embryonnaire répétés.

A. Justification de la population et des définitions

Aucune définition consensuelle de RIF n'existant à l'heure actuelle, il nous semble important de préciser pourquoi nous avons choisi d'utiliser la définition proposée par Coughlan et al. (30)

D'une part, celle-ci est reprise et souvent donnée comme l'une des plus complètes dans les revues de littérature récentes (29), car elle comprend des critères de sélection sur le nombre de transferts, le nombre d'embryons, la qualité embryonnaire, le type de transfert et l'âge de la patiente. De plus, il est précisé dans sa définition ce qui doit être considéré comme critère clinique d'implantation : c'est-à-dire l'absence de sac gestationnel intra-utérin lors de la première échographie réalisée entre 5 et 7 semaines d'aménorrhée.

Concernant le nombre de transferts et d'embryons transférés

A partir de combien d'embryons transférés doit-on considérer qu'il est anormal de ne pas obtenir de grossesse ? Coughlan et al. fixent ce nombre à 4 embryons de bonne qualité en se basant sur des probabilités. (30)

En effet, d'après les résultats actuels (36)(37), un embryon a en moyenne autour de 30% de chance de s'implanter. Si on pose le problème à l'inverse, la probabilité qu'un embryon ne s'implante pas est donc d'environ de 70%. La probabilité que deux embryons ne s'implantent pas se situe donc aux alentours de $0,70^2$ soit 49% et la probabilité que 4 embryons ne s'implantent pas se situe aux alentours de $0,70^4$ soit 24%. Au bout du 4^e embryon, les probabilités chutent en dessous des 20%. Le choix de replacer au moins 4 embryons avant de définir une patiente comme étant en échec d'implantation paraît alors raisonnable en termes de probabilités.

Le type de transfert

La vitrification embryonnaire a permis une amélioration de la survie embryonnaire et ainsi des chances de grossesse en cas de transfert d'embryon congelés avec des taux de grossesses et d'implantation qui sont quasi équivalents aux transferts frais. (36) De ce fait, choisir une définition qui exclut les embryons congelés aurait entraîné une sous-estimation des patientes en réel échec d'implantation embryonnaire.

La qualité embryonnaire

En prenant en considération la qualité embryonnaire, la définition proposée par Coughlan et al. (30) permet de limiter les échecs d'implantation qui seraient expliqués par une cause embryonnaire, bien que la morphologie d'un embryon seule ne puisse probablement pas prédire ses capacités implantatoires.

L'âge maternel

L'âge est le facteur prédictif de réussite le plus important en AMP. En effet, même si les embryons possèdent des caractéristiques morphologiques de développement normal, à stade égal, les études montrent des taux d'aneuploïdie de 33% et plus après 40ans. (142)

Ainsi, d'après l'étude de Luke et al (2012), le taux de naissances vivantes cumulé diminuait significativement avec de l'âge de la patiente et le rang de sa tentative. Avec notamment chez les patientes de 41-42ans un taux de naissance cumulé de 18,6% après la 3^e tentative alors qu'il est de 63,3% chez les patientes de moins de 31ans. (143)

Il paraît donc important de ne considérer que les patientes de moins de 40 ans afin de pouvoir affirmer transférer des embryons de bonne qualité morphologique et avec un taux d'aneuploïdie a priori acceptable.

B. Point sur la prévalence retrouvée de RIF

D'après notre étude la prévalence de RIF dans notre population globale, c'est-à-dire parmi l'ensemble des patientes suivies dans le service de Médecine de la Reproduction du CHU Arnaud de Villeneuve entre 01/2007 et 12/2018, est de **6,65%**.

Cette étude est à notre connaissance la première qui calcule la prévalence réelle de RIF dans une population de référence.

Par rapport aux données estimées dans la littérature, ce chiffre est légèrement inférieur (*pour rappel, 10% dans l'étude de Somigliana et al.(39)*).

Ceci peut s'expliquer en partie du fait que seuls les transferts réalisés au CHU Arnaud de Villeneuve ont été comptabilisés. En effet, le logiciel utilisé par le service (Babysentry) qui constitue notre base de données de référence ne prend pas en compte les transferts embryonnaires réalisés par les patientes avant leur prise en charge au CHU (*de même qu'il ne permet pas de prendre en compte les transferts embryonnaires réalisés après la prise en charge au CHU en cas de changement de centre*).

Ainsi, certaines patientes ont pu bénéficier de 3 transferts embryonnaires ou plus sans grossesse et ne pas être définies en tant que RIF puisque notre algorithme de sélection initial n'a pas eu connaissance de l'ensemble des transferts.

Ce **biais** pourrait expliquer la différence entre la prévalence de notre étude et celle estimée arbitrairement par Somigliana en 2018 sur des calculs de probabilité d'implantation cumulée. (39)

Nous pouvons néanmoins conclure que la prévalence réelle de la pathologie n'est pas inférieure à 6,65% de la population prise en charge en AMP puisque nous n'avons pas pu surestimer ce chiffre, les quelques patientes ayant obtenu une grossesse spontanée en cours de prise en charge ayant été exclues.

Toutefois, nous avons conscience que devant l'absence de définition consensuelle de RIF, ces résultats ne peuvent être extrapolables que dans les centres utilisant la définition de Coughlan et al. pour définir leur population RIF. (30)

Comme nous l'avons décrit dans la méthodologie de l'étude, notre centre a la particularité de prendre en charge, en plus de la population suivie pour infertilité « classique », une population suivie pour un diagnostic pré-implantatoire (DPI). Nous avons donc choisi de calculer la prévalence de RIF dans ces deux sous-groupes. En effet, les couples du DPI n'étant pas des couples infertiles, cela aurait été un facteur confondant important dans nos résultats.

Ainsi, en calculant la prévalence de RIF dans chacune de ces populations, nous avons remarqué que les résultats montraient une **différence significative de prévalence entre les deux sous-populations** avec une prévalence plus importante dans le groupe des patientes suivies pour un DPI : **6,22% vs 8,42% (p=0,0190)**.

Ces résultats sont surprenants puisque comme nous l'avons décrit précédemment, les couples suivis pour un diagnostic pré-implantatoire ne sont pas des couples infertiles par définition.

A notre sens, cette différence significative pourrait s'expliquer de plusieurs manières :

- **Soit par une errance médicale moins importante**

En effet, les patientes suivies pour un DPI sont des patientes non infertiles qui ont choisi de réaliser une AMP afin de ne pas transmettre la pathologie dont elle-même ou leur conjoint sont atteints. Le DPI n'est autorisé en France que dans 6 centres (144), de ce fait, la probabilité de sous-estimation du RIF par la réalisation de transferts dans d'autres centres avant d'arriver au CHU de Montpellier est moins importante que la population d'infertilité classique. Cette simple contrainte de localisation pourrait en elle-même expliquer la différence significative de prévalence entre les deux populations.

- **Soit par un biais de sélection de notre population**

En effet, le transfert embryonnaire frais en cas de DPI a lieu au 4^e jour de développement embryonnaire, soit le lendemain de la biopsie. Or, le 4^e jour de développement de l'embryon n'est pas un stade habituel auquel les centres réalisent le transfert embryonnaire. Il existe donc moins de consensus dans la littérature identifiant les embryons de bonne qualité. Ainsi nous avons considéré dans notre étude comme étant de bonne qualité tous les embryons qui étaient au moins au stade de morula. Certaines classifications estiment

qu'à ce stade les bons embryons sont ceux qui ont débuté leur compaction. Ainsi peut-être avons-nous utilisé des critères de sélection moins stricts que pour la population générale. En effet, si nous avons exclu les embryons en retard de développement ceux qui seraient en avance ont été considérés de bonne qualité alors qu'ils sont exclus au stade clivé (classification de BLEFCO modifiée et critères issus du consensus d'Istanbul (50)(51)). De ce fait il est possible qu'un plus grand nombre de patientes aient été incluses dans la catégorie RIF alors que leurs embryons étaient simplement de moins bonne qualité.

- Enfin, il est possible qu'il existe un réel **impact négatif sur l'implantation de la biopsie de blastomère à J3.**

En effet, l'implantation embryonnaire étant un mécanisme qui requiert à la fois un endomètre réceptif et un blastocyste compétent, il est licite de se demander si la biopsie embryonnaire peut altérer sa faculté d'implantation.

Les principales études qui évaluent l'impact des biopsies embryonnaires sur l'implantation sont les suivantes :

- L'étude randomisée de **Scott et al. (2013)(145)** comparant les taux d'implantation et de naissances vivantes en fonction du statut biopsié ou non de l'embryon (au stade clivé ou au stade de blastocyste) montre que la biopsie réalisée au stade clivé est délétère pour l'implantation, avec 50% des embryons témoins ayant abouti à une naissance vivante par rapport à 30% des biopsiés. Soit une diminution de 39% des chances d'implantation des embryons par rapport aux embryons témoins non biopsiés ($p=0,02$). Par contre en cas de biopsie au stade de blastocyste, les taux sont équivalents (51 vs 54% $p=0,8$).
- La revue de la littérature publiée par **Cimadomo et al. (2016)(146)** résume les connaissances actuelles quant à l'impact de la biopsie embryonnaire sur la survie embryonnaire et ses capacités d'implantation. Celle-ci conclut que la biopsie réalisée au stade clivé entraînerait une diminution des taux d'implantation et de naissances vivantes par rapport aux embryons non biopsiés. De même le taux de blastulation serait moins important au sein d'une cohorte biopsiée au stade clivé qu'au sein d'une cohorte intacte.

Cette dernière revue de la littérature conclut que la biopsie au stade de blastocyste serait conseillée par rapport à la biopsie au stade clivé, ce qui est également suggéré par d'autres études. (147)(148)

Au total, il semblerait que la biopsie embryonnaire au stade clivé diminuerait les chances d'implantation d'un embryon au sein d'une population infertile avec PGS.

Toutefois, dans notre population, alors que les biopsies embryonnaires en DPI sont réalisées au stade clivé, on constate d'après les résultats de notre étude que les taux de grossesses cliniques (37,1% dans la population classique et 37,6% dans la population DPI) et de naissance vivante (28,4% dans la population classique et 27,6% dans la population DPI) par transfert frais en DPI semblent identiques à ceux de la population infertile « classique » (RIF et non RIF confondus)

Ainsi, alors que les taux de grossesses et de naissances vivantes sont équivalents toute population confondue, il semblerait dans notre étude que les couples DPI (à priori fertiles) soient plus enclins à être en échec d'implantation embryonnaire répété.

Les questions que cela soulève sont les suivantes : les patientes DPI (à priori fertiles) auraient-elles un endomètre réceptif qui pourrait contrebalancer le poids de la biopsie ? Les patientes RIF - DPI auraient-elles perdu cette faculté et de ce fait cumuleraient-elles des facteurs péjoratifs d'implantation (biopsie embryonnaire à J3 et autre pathologie de l'implantation) ? Ces questions sont à l'heure actuelle encore sans réponse et nécessitent de plus amples études, avec notamment comparaison des réceptivités endométriales des patientes DPI avec des patientes infertiles et des patientes témoins fertiles.

Maintenant que nous avons fait le point sur la prévalence de RIF dans nos populations d'étude, nous pouvons évaluer la prise en charge de ces patientes au sein de notre centre. La question principale que nous nous sommes posée était de savoir s'il existait un intérêt à la réalisation du bilan étiologique standard comportant une hystérocopie et une mesure des IP à J21 chez nos patientes en RIF.

C. Intérêt de la réalisation du bilan étiologique

Pour répondre à cette question, nous avons comparé la proportion de patientes ayant eu une grossesse intra-utérine en fonction des examens étiologiques réalisés et de leur statut (normal ou pathologique) par rapport au groupe de patientes n'ayant réalisé aucun examen complémentaire.

Ainsi, s'il existe une incidence de grossesses significativement plus élevée dans une de nos sous-populations par rapport au groupe de référence, on pourra considérer que ce sous-groupe aura bénéficié d'un bilan qui lui aura été utile.

Dans **l'ensemble de notre population RIF (Infertilité Classique et DPI)**, les patientes ayant réalisé le **bilan étiologique complet** et dont les résultats sont tous les **deux normaux** ont **significativement plus de grossesse** que les patientes n'ayant pas fait ce bilan (*pour rappel en infertilité classique 51,7% versus 31,3% ; $p=0,03$; IC95 (0,32-0,70)* et en DPI 31,8% versus 18,2% ; $p=0,004$; IC95 (0,14-0,55)).

De même, dans la population RIF-Infertilité classique, **l'indidence de grossesse intra-utérine** dans le groupe dont le **seul examen réalisé (IP ou hystérocopie) est normal** est significativement plus élevée que chez les patientes n'ayant réalisé aucun examen complémentaire (*pour rappel 45,6% versus 31,3%, $p=0,01$; IC95 0,33-0,58*).

Il semblerait donc que dans notre population RIF, **le fait d'avoir un bilan complètement normal augmenterait les chances de grossesse clinique par rapport aux patientes qui n'ont pas fait de bilan**. Comment pouvons nous expliquer ces résultats ?

Bien que la littérature soit controversée à ce sujet, nous avons vu dans l'introduction que certaines des pathologies intra-utérines diagnostiquées notamment grâce à l'hystérocopie (fibromes, polypes, adénomyose, endométrite...) seraient délétères pour l'implantation embryonnaire. (86) De même, nous avons vu que des IP > 3 sont un facteur prédictif d'échec d'une tentative. (116)(131)

A priori les patientes RIF dont les résultats de ces deux examens sont normaux ne présentent donc pas de pathologies pouvant nuire à l'implantation, de ce fait, cette sous-population de patientes correspond à une catégorie semblant être de meilleur pronostic implantatoire.

Notre étude étant rétrospective, nous ne pouvons pas conclure que le bilan améliore les taux de grossesses, toutefois ces résultats nous permettent de suggérer que le bilan étiologique permet probablement de dépister les patientes RIF de bon pronostic.

Afin de confirmer cette proposition il aurait été intéressant de comparer le délai d'obtention de la GIU entre les patientes dont le bilan était pathologique et celles dont le bilan était normal. En effet, si les patientes ayant un bilan normal ont obtenu leur grossesse avant celles ayant un bilan pathologique cela confirmerait qu'au sein de la population RIF, le bilan normal est un facteur prédictif de grossesse.

De plus, au sein du groupe RIF-Infertilité classique, en ce qui concerne l'hystérocopie, on observe que **l'incidence de grossesse clinique est significativement plus élevée dans le groupe de patientes ayant réalisé une hystérocopie par rapport au groupe de référence (43,7% versus 34,8%, $p=0,04$ IC95 (0,34-0,53))**. Si on s'intéresse aux différents sous-groupes, on remarque que cette incidence est plus élevée **uniquement lorsque l'hystérocopie est normale (45,8% versus 34,8% ; $p=0,03$; IC95 (0,35-0,56))**. Cette différence n'est pas retrouvée dans le groupe RIF-DPI

Comment pouvons-nous interpréter ces résultats significatifs ? :

- **Premièrement**, comme nous l'avons dit précédemment, les pathologies utérines pourraient être incriminées dans les échecs d'implantation embryonnaire. Toutefois, l'ensemble de la littérature concernant l'efficacité du traitement hystérocopique montre des résultats controversés. (98)(93) Ceci pourrait donc expliquer pourquoi, dans le groupe dont l'hystérocopie est pathologique, malgré le traitement qui aura été prodigué, les patientes n'obtiennent pas plus de grossesses cliniques.
- **Secondairement**, l'incidence de grossesse dans le groupe ayant une hystérocopie normale est plus élevée que dans le groupe n'ayant pas réalisé d'hystérocopie. Soit cela est lié à un biais de sélection qui comme nous l'avons expliqué plus tôt regroupe dans ce même groupe uniquement les patientes de bon pronostic

implantatoire, soit cela serait effectivement lié à une action favorable de l'hystérocopie sur les taux de grossesses, même en dehors de tout traitement associé.

Dans la littérature scientifique, certaines études se sont intéressées à ce potentiel impact bénéfique du geste et les résultats sont là aussi controversés.

En effet, certaines études retrouvent une amélioration des taux de grossesses cliniques chez les patientes ayant bénéficié d'une hystérocopie par rapport au groupe témoin. (149). Avec des résultats significatifs en cas de pathologies utérines retrouvées et traitées à l'hystérocopie (150) mais également en cas d'hystérocopie normale (151)(152). D'autres toutefois rapportent des résultats non significatifs, avec des taux de grossesses cliniques et de naissance vivante similaires dans les groupe hystérocopie versus non hystérocopie (que celle-ci soit normale ou non). (153)(154)

Deux récentes méta-analyses ont été menées devant l'ensemble de ces résultats contradictoires :

- Cao et al. (2018)(155) (6 études randomisées soit 4143 patientes en échec d'implantation répété avec échographie ou hystérocopie normale) qui montre des taux de naissances vivantes significativement supérieurs dans le groupe hystérocopie par rapport au groupe témoin (RR=1,29 ; IC95(1,03-1,62) ; $p < 0,05$). Avec notamment des taux de naissances vivantes chez les patientes dont l'hystérocopie est normale similaires à ceux des patientes dont l'hystérocopie retrouve et traite une pathologie (RR=0,76 ; IC95(0,37-1,56) ; $p = 0,450$).
- Mao et al. (2019)(156) (3 études randomisées, 3 cohortes non randomisée et 2 études rétrospectives, soit 3932 patientes) retrouve des taux de grossesses cliniques et d'implantation significativement plus élevés dans le groupe ayant bénéficié d'une hystérocopie avec cependant des taux de naissances vivantes comparables.

Ainsi, si le rôle de l'hystérocopie dans la prise en charge des pathologies intra-utérines et l'amélioration des taux de grossesses en AMP est controversé, il semblerait dans certaines études celle-ci permette d'améliorer les taux de grossesses cliniques même en absence de pathologie retrouvée.

Notre étude retrospective ayant comparé l'incidence de grossesse dans chaque sous-population et non pas les taux de grossesses par transfert avant et après réalisation d'une hystérocopie nous ne pouvons pas conclure de la même manière que les études citées ci-dessus.

Toutefois, nos résultats vont dans le sens d'un intérêt de la réalisation d'une hystérocopie chez les patientes en RIF.

Enfin, au sein de la population DPI uniquement, nous avons observé un résultat qui ne ressort pas dans le groupe RIF-Infertilité classique. Dans cette sous-population, en effet, on retrouve une incidence de grossesse significativement plus importante en cas de réalisation des IP, et ce plus spécifiquement lorsqu'ils sont normaux.

Ces résultats sont à analyser avec prudence pour plusieurs raisons. D'une part, l'effectif de notre population DPI n'ayant pas réalisé d'IP est très faible (n=16), d'autre part, malgré une p-value <0,01 la dispersion au sein de l'intervalle de confiance est importante (IC95 (0,17-0,48)).

Toutefois, ce que l'on peut dire de cette observation est probablement la même que précédemment, les patientes dont les IP sont normaux sont probablement de meilleur pronostic que les patientes dont les IP sont pathologiques ou non connus.

En conclusion, il semble que la réalisation d'une hystérocopie et/ou d'une échographie doppler avec mesure des IP utérins a un intérêt dans la prise en charge des patientes RIF. Les patientes dont les résultats sont normaux peuvent être identifiées comme étant celles avec les meilleures chances de grossesse.

L'intérêt du traitement des anomalies retrouvées au bilan (hystérocopie ou vasculaire) reste à démontrer.

D. Point sur la prise en charge des patientes en RIF

Un de nos objectifs secondaire est d'évaluer si les patientes en RIF de notre centre ont bénéficié d'un bilan et d'une prise en charge adéquate par rapport à ce qui est décrit dans la littérature scientifique.

Pour ce faire, nous avons calculé dans chaque population la fréquence de réalisation de chacun des examens complémentaires recommandés et nous avons calculé la proportion de patientes ayant bénéficié du bilan complet standard. Une proportion de réalisation inférieure à 80% est considérée comme non optimale.

Ainsi, d'après nos résultats, depuis 2007 :

- Dans la population RIF et **infertilité classique**, la fréquence de réalisation du bilan standard est **non optimale**, avec un taux de participation de **18,75%** (39/208)
- Dans la population RIF et **DPI**, la fréquence de réalisation du bilan standard est meilleure mais elle reste **non optimale**, puisque le taux de participation est de **62,86%**

En considérant le bilan réalisé depuis 2012 (*date de l'introduction des IP à J21 de façon plus consensuelle au sein de l'équipe*) :

- Le taux de participation reste **non optimal** dans la population RIF et **infertilité classique** : **26,90%**
- Le taux de participation dans la **population RIF et DPI** est de même toujours **non optimal** : **64,62%**

Quelles sont les différentes explications du taux de participation très faible en population classique, et pourquoi existe-t-il une différence entre les deux populations ?

1. Réalisation du bilan étiologique

a) *Dans la population RIF « classique »*

Dans la population suivie pour infertilité « classique » les résultats notre étude rétrospective montrent que seuls **18,75%** (26,90% si on regarde depuis 2012 uniquement) des patients ont bénéficié du bilan étiologique standard de RIF, et que **0,48%** ont bénéficié d'un bilan exhaustif.

Pourquoi ces chiffres sont-ils si bas ?

En ce qui concerne le **bilan exhaustif complet**, dans notre centre nous avons pour habitude de ne prescrire à l'heure actuelle que l'hystérocopie et l'échographie avec analyse Doppler des artères utérines à J21 devant une situation de patiente en RIF. De ce fait, les patientes ayant bénéficié d'un bilan exhaustif étaient probablement des patientes symptomatiques.

En effet, l'ensemble des données de la littérature apportant des résultats contradictoires quand à l'apport de la réalisation du caryotype, du bilan auto-immun et du bilan de thrombophilie chez les patientes en RIF, nous avons l'habitude de ne les prescrire qu'en cas de pathologies cliniques autres évocatrices.

Certains auteurs recommandent de réaliser l'ensemble de ce bilan dans la population RIF, par analogie au bilan réalisé en cas de fausses couches spontanées répétées (Coughlan et al. ; Lambert et al), or nous avons vu dans l'introduction que les pathologies recherchées par ce bilan semblent être plus proches de la population générale que de la population présentant des FCS répétées. De ce fait, en dehors de suspicion clinique il ne nous semble pas justifié de le prescrire de manière systématique d'un point de vue coût/bénéfice apporté par ce bilan.

Concernant le **bilan standard de RIF** de notre centre, la faible réalisation du bilan peut s'expliquer de plusieurs façons :

- **Soit l'échographie initiale et/ou l'hystérosalpingographie était normale**, ce qui n'a pas incité la prescription d'une hystérocopie pour réalisation du bilan de cavité.

Toutefois, les études montrent qu'en cas de RIF, l'hystérocopie retrouve entre 11 et 33% de pathologies intra-cavitaires malgré un antécédent d'échographie ou d'hystérosalpingographie normale. (157) (158) De plus, celles-ci ne permettent pas le diagnostic d'endométrite chronique, fréquemment présente chez les patientes RIF, dont le traitement permet d'améliorer les taux de naissances vivantes. (159) (113)

Ainsi, en cas de bilan cavitaire initial normal, il paraît nécessaire de réaliser une hystérocopie pour le dépistage de pathologies intra-cavitaires.

- Soit **une hystérocopie avait déjà été faite au cours de la prise en charge en AMP**, ce qui n'a pas incité la prescription d'une nouvelle hystérocopie lors du diagnostic de RIF.

Il serait intéressant de savoir si une nouvelle hystérocopie au moment du diagnostic d'échec de RIF serait utile et quel délai maximum devrait motiver la réalisation d'une nouvelle hystérocopie, mais malheureusement la littérature médicale est sans réponse à ce sujet.

- **Soit les patientes présentaient une infertilité secondaire**, de ce fait, le bilan d'implantation a pu être considéré comme inutile puisque les patientes avaient déjà fait preuve de leur capacité à implanter.
- Soit les patientes n'ont **pas eu la prescription** de ce bilan ou ne l'ont pas réalisé (**perdus de vue**, arrêt de prise en charge en AMP...)

En effet il existe des patientes ayant stoppé toute prise en charge dans notre centre après le 3^e ou le 4^e échec de transfert et qui de ce fait, n'ont pas eu la prescription du bilan et qui dans notre étude ont toutefois été assignées au groupe de RIF. Entre 22 et 50% des couples ayant eu un 3^e échec en AMP seraient perdus de vue. (160)

L'étude rétrospective de Lambert et al. (43) rapporte dans sa population en RIF une meilleure couverture de réalisation du bilan (hystérocopie dans 66,8% des cas et la mesure des IP à J21 dans 41,46% des cas). Toutefois, il est important de préciser deux points essentiels, nous ne connaissons pas la fréquence de patientes ayant réalisé les 2 examens de manière conjointe, de plus, lors de la définition de sa population d'analyse, toutes les patientes RIF qui n'avaient réalisé aucun examen complémentaire sur les 5 prescrits étaient exclues d'emblée.

b) Dans la population RIF et DPI

Dans la population suivie pour DPI, les résultats de cette étude rétrospective montrent une meilleure prescription avec **62,86%** des patients qui ont bénéficié du bilan étiologique standard de RIF. Le bilan exhaustif (sans les caryotypes puisque systématiquement prescrit lors de la prise en charge en DPI) reste quant à lui peu prescrit : **5,71%**.

Le médecin en charge du DPI étant à l'origine dans notre service de la prescription systématique des IP à J21 en cas de RIF, on peut supposer qu'une partie de cette meilleure participation serait liée à une prescription plus globale des IP.

De plus, cette meilleure prescription pourrait s'expliquer par le fait qu'il y a probablement moins de perdus de vue au cours du parcours de DPI. En effet en raison de la difficulté pour changer de centre en cours de prise en charge (*le DPI n'étant autorisé en France que dans 6 centres (144)*) l'errance médicale devrait être moins fréquente dans cette population.

Une autre explication à cela est liée au DPI en lui-même. En effet, du fait de la sélection embryonnaire suite à l'analyse génétique, il y a moins d'embryons transférables qu'en population générale et donc, par analogie, moins d'embryons sains congelés après biopsie. De ce fait, dans cette population, un transfert embryonnaire est souvent équivalent d'une tentative complète. En France, le nombre de tentatives remboursées par la Sécurité Sociale étant limité à 4, on comprend alors que certaines patientes auraient probablement épuisé leur quota de tentatives remboursées au moment du diagnostic de RIF. Ainsi le bilan peut avoir été réalisé avant le diagnostic de RIF dès le 3^e échec pour bilan d'implantation avant une ultime tentative prise en charge.

2. Pathologies retrouvées

Afin de décrire avec précision notre population, nous avons choisi dans notre étude rétrospective de détailler les pathologies retrouvées chez nos patientes en RIF.

Deux autres études ont précédemment décrit les anomalies retrouvées chez des patientes en RIF (Coughlan et al 2013 (n=111)(161) ; Lambert et al 2016 (n=205)(43)).

Nous avons ainsi choisi de comparer nos données aux leurs afin d'essayer d'estimer au plus près la prévalence réelle de chacune des pathologies retrouvées en cas de RIF.

a. Pathologies retrouvées lors de l'hystérocopie

Nous avons vu que dans notre population RIF (classique et DPI), la fréquence d'anomalies retrouvées lors du bilan à l'hystérocopie se situe entre 20 et 26%.

La pathologie la plus fréquemment retrouvée étant **l'endométrite avec une prévalence globale entre 8,5 et 14%**.

La fréquence de pathologie retrouvée est légèrement supérieure à celles retrouvées dans les deux études similaires à la nôtre (16% pour Coughlan et al. ; 14,6% pour Lambert et al.).

Si on compare ces résultats avec les études ayant plus spécifiquement étudié la prévalence d'anomalies à l'hystérocopie chez les patientes en RIF on retrouve à peu près la même fréquence de pathologies à l'hystérocopie (entre 11 et 36% selon les études (117)(153)(151)).

Lorsque l'on s'intéresse plus particulièrement à l'endométrite chronique chez les patientes RIF, on remarque que la prévalence d'endométrite dans notre population est légèrement moins importante que dans la littérature (entre 14 et 41% d'endométrite chez des patientes en RIF d'après Kitaya et al. (111)).

Cette différence de fréquence peut s'expliquer en partie du fait que la majorité des patientes de notre étude n'ont pas bénéficié de biopsie pour rechercher une endométrite, mais uniquement d'un diagnostic clinique lors de l'hystérocopie. En effet sur les 189 hystérocopies réalisées seuls 32 résultats de biopsies ont été retrouvés dans les dossiers cliniques (soit 16,9%).

Or, d'après la littérature, il semblerait que l'hystérocopie seule ne soit pas suffisamment performante pour le diagnostic puisque dans près d'un tiers des cas elle ne retrouve pas d'endométrite là où la biospsie endométriale confirme le diagnostic (Song et al. 2019 (162)).

Nous avons donc probablement sous-estimé la prévalence d'endométrite dans notre population.

La question de la réalisation systématique d'une biopsie endométriale lors de l'hystérocopie se pose donc pour rechercher une endométrite chronique dans le cadre d'un bilan de RIF. Et ce d'autant plus que l'on a vu dans l'introduction que l'endométrite chronique est un facteur prédictif de RIF et que son traitement améliore significativement le taux de naissances vivantes. (113)

La biopsie endométriale permet également de contrôler l'efficacité du traitement antibiotique. En effet, dans leur étude prospective, Kitaya et al. montrent que le taux de naissances vivantes est significativement plus élevé dans le groupe dont la biopsie endométriale objective la disparition de l'endométrite. (159)

b. Pathologies retrouvées lors de la réalisation des IP à J21

Au sein notre étude nous avons retrouvé plus d'IP>3 dans la population suivie pour DPI que pour infertilité classique (**29,6% et 18,80% respectivement**)

Or, d'après la littérature scientifique les IP des patientes fertiles seraient inférieurs aux IP des patientes infertiles. (116)(127) Toutefois, les IP à J21 ayant été beaucoup plus prescrits dans la population RIF-DPI que dans la population classique (76% versus 23%), on peut difficilement conclure quant à cette différence.

Ces prévalences sont toutes les deux moins importantes que dans l'étude de Lambert et al. qui montre 43% de Doppler à J21 pathologique dans sa population d'étude. Toutefois, dans son étude, l'analyse de la courbe Doppler était également analysée et les patientes présentant des IP <3 mais ayant une courbe pathologique (c'est-à-dire avec notch proto-diastolique) étaient considérées comme à Doppler pathologiques. (43)

Ce renseignement n'étant pas spécifiquement détaillé dans les dossiers cliniques des patientes suivies au CHU, il n'a donc pas été pris en compte, ce qui pourrait expliquer en partie ces différences de prévalence.

La recherche d'anomalies vasculaires semble donc une piste de recherche importante dans la population des patientes en RIF puisque cette anomalie est fréquemment retrouvée.

De plus, bien que l'aspirine, souvent utilisée en obstétrique pour dans la prévention de pathologies vasculaires (préclampsie chez des patientes à risque) (163), n'ait pas fait ses preuves quant à la diminution des IP et l'amélioration des taux de grossesses cliniques en AMP (164) d'autres molécules (sildenafil, tocotorental et pentoxyfilline) ont été étudiées en ce sens et montrent des résultats encourageants mais manquent de puissance, les effets étant observés sur des populations de petite envergure. (165)(166)(167)

Une molécule nous a particulièrement intéressée au CHU Arnaud de Villeneuve : la Nifédipine. En effet, cet inhibiteur calcique utilisé notamment en cardiologie et en obstétrique pour ses propriétés vasodilatatrices et anti-hypertensives a été étudié par Huissoud et al. dans le cadre des IP des artères utérines. (168)

Dans une population de 17 patientes en insuffisance ovarienne prématurée, avant prise en charge en don d'ovocyte, il a évalué l'impact sur les IP des artères utérines de la prise de 10mg de nifédipine sublinguale. Les résultats de son étude montrent une diminution significative des IP à partir de 25min après la prise avec chez toutes les patientes ($IP_{t0min} = 2,95$ versus $IP_{t25min} = 1,52$; $p=0,001$). (168)

Si la nifédipine permet de diminuer significativement les IP des artères utérines chez les patientes en insuffisance ovarienne prématurée, cet inhibiteur calcique peut possiblement diminuer les IP des patientes en parcours de FIV. Indirectement, un anticalcique (nifédipine 20mg LP ou amlodipine 5mg) pourrait ainsi augmenter les chances de grossesse chez des patientes dont les IP sont supérieurs à 3.

C'est dans ce contexte qu'au CHU de Montpellier, depuis 2014, dans le service de Médecine de la Reproduction, est prescrit de la nifédipine 20mg LP per-os 1cp par jour le soir aux patientes ayant des $IP > 3$ en cours de stimulation ou en cas de bilan d'échec d'implantation montrant des $IP > 3$ à J21. Toutefois cette stratégie doit être validée par un essai randomisé contrôlé contre placebo pour pouvoir être recommandée en pratique courante.

c. Pathologies retrouvées sur le bilan de thrombophilie

Sur l'ensemble des bilans de thrombophilie réalisés **28,6% étaient pathologiques (8/28) au sein de la population RIF-classique et 18,18% (2/11) au sein de la population RIF-DPI**. Les pathologies retrouvées étaient uniquement des pathologies héréditaires de la coagulation.

Notre étude concernant un échantillon faible et l'intégralité du bilan de thrombophilie n'étant pas systématiquement prescrit à chaque fois, il est difficile d'extrapoler nos résultats sur l'ensemble de la population RIF.

L'étude de Lambert et al. présente le même biais que notre étude. En effet, lorsque l'on regarde par exemple le taux de prescription des anticorps anticardiolipines (161/205 patientes) par rapport à celui de la mutation MTHFR (17/2015 patientes) on constate également que certains examens sont prescrits à la quasi-totalité de leurs patientes et d'autres uniquement à quelques unes...(43) De ce fait, la prévalence des anomalies peu prescrites ne peut être attribuée à l'ensemble de la population en RIF.

Toutefois, l'étude réalisée par Coughlan et al. montre un bon taux de participation au bilan de thrombophilie complet (*hors mutation MTHFR*) avec 108/111 patientes ayant eu ce bilan. (161)Même si l'échantillon étudié reste de taille limitée, ces résultats semblent plus proches de la prévalence réelle de pathologie que celle de notre étude.

Ainsi, la prévalence de thrombophilie héréditaires dans son étude est de 11% (12/108) ce qui est moindre que la prévalence citée dans les études de Azem et al. (27%) et Qublan et al. (27%) dont nous avons parlé dans l'introduction. (81)(82)

Et la prévalence de thrombophilie acquise est de 20,4% (22/108) ce qui est similaire à l'étude de Qublan et al. (19%). (82)

D'après la littérature actuelle, la prévalence de thrombophilie héréditaire en population générale asymptomatique est estimée à 0,1 et 7% et celle des thrombophilies acquises entre 1 et 5%. (169)(170)(171)

La prévalence de thrombophilie acquise et héréditaire semble donc supérieure à celle de la population générale asymptomatique. L'intérêt de ce bilan peut donc se discuter, bien qu'il n'y ait

pas d'étude qui permette de conclure que le traitement anticoagulant ou anti-aggrégant adapté à l'anomalie thrombophilique permette d'augmenter les taux d'implantation.

Il est intéressant de noter que Potdar et al.(172) dans leur méta-analyse comportant 3 études randomisées contre placebo montrent un bénéfice de l'adjonction d'HBPM chez les patientes en RIF (RR= 1,79 ; IC95 (1,10-2,90) p=0,02). Toutefois, dès lors que l'on exclut de l'analyse l'étude de Qublan et al. (173) ne comportant que patientes RIF avec au moins une thrombophilie connue (héréditaire ou acquise) pour n'étudier que les patientes RIF dont le statut vis à vis des thrombophilies n'est pas connu, ce bénéfice n'est plus retrouvé (RR= 1,36 ; IC95(0,82-2,26) ; p=0,24).

Ainsi, dans les recommandations de bonnes pratiques de la British Fertility Society and Practice Committee, Nardo et al. ont conclu que si les HBPM ne doivent pas être utilisés en pratique courante, l'utilisation de ceux-ci devrait être à considérer en cas de thrombophilie connue (héréditaire ou acquise).(174)

d. Pathologies retrouvées sur le bilan auto-immun

Sur l'ensemble des patientes RIF-infertilité classique ayant eu ce bilan auto-immun thyroïdien, 2/8 patientes présentaient des anticorps anti-thyroperoxydase (antiTPO) positifs **soit 25%** des patientes, dans la population DPI ce taux était légèrement inférieur (11,1% soit 1/9) Dans ces trois cas une hypothyroïdie était associée, avec un traitement substitutif par L-Thyroxine.

Devant la très faible proportion de patientes ayant réalisé le bilan auto-immun complet, nous ne pouvons pas conclure quand à la prévalence d'anomalies d'origines immunitaires chez nos patientes en RIF. D'après les études de Coughlan et al. et Lambert et al. (au sein desquelles la participation au bilan auto-immun était plus importante), la prévalence se situerait entre 5% et 9,6%. (161)(43)

D'après une revue de la littérature publiée par Busnelli et al. en 2016 (175), **la présence d'anticorps antithyroïdiens dans un contexte d'euthyroïdie n'est pas associée à une diminution significative des taux d'implantation ou de grossesse clinique.** Toutefois, leur présence est associée à une **augmentation significative du taux de fausse couche spontanée précoce** et une **diminution significative du taux de naissances vivantes.** Cela signifie que chez

une patiente en euthyroïdie, la présence d'anticorps anti-thyroïdien n'impacterait pas sur l'implantation embryonnaire mais sur le développement plus tardif de la grossesse. Son indication dans le bilan d'échec d'implantation est donc discutable.

Le bilan auto-immun thyroïdien présenterait un intérêt si le traitement d'éventuelles anomalies permettait d'améliorer les taux de grossesses ou de naissances vivantes.

Or, une étude randomisée cherchant à évaluer l'impact du traitement par L-Thyroxine des patientes présentant une TSH <2,5mUI/L avec présence d'anticorps antiTPO ne montre pas de diminution du taux de fausse couche par rapport à l'absence de traitement. (176) De même, celui-ci n'améliore ni les taux de grossesses cliniques ni les taux de naissances vivantes. (85)

Ainsi, on ne peut ni conclure quant à l'impact de la présence de pathologies auto-immunes dans le RIF, ni à l'efficacité d'un traitement par L-Thyroxine en cas d'auto-immunité isolée chez des patientes euthyroïdes.

e. Pathologies retrouvées sur les caryotypes (hors population DPI)

Dans notre population d'étude, sur les 33 patientes ayant eu une étude de leur caryotype, **aucun caryotype** n'a été retrouvé pathologique et sur les 70 patients ayant eu une étude de leur caryotype, 3 avaient des caryotypes pathologiques, soit **4,3%**. Les pathologies retrouvées étaient 2 syndromes de Klinefelter et 1 microdéletion du chromosome Y.

Malgré la faible taille de notre échantillon, en comparaison aux données des autres études similaires, il semble que les anomalies de caryotypes sont peu fréquentes dans la population RIF. En effet, dans la population RIF définie par Lambert et al. 2,1% de caryotypes féminins pathologiques sont retrouvés et 0% chez les hommes et dans la population de Coughlan et al. 2,97% de caryotypes féminins sont pathologiques et 0% chez les hommes. (43)(161)

De plus, les anomalies retrouvées dans notre étude correspondent, chez les 2 patients Klinefelter à des caryotypes prescrits non pas pour RIF mais pour azoospermie et ont bénéficié d'un don de sperme. De même, le patient porteur de la micro-délétion a réalisé son caryotype avant le début de la prise en charge pour OATS sévère. Ces patients étaient donc symptomatiques.

Ainsi, devant la faible prévalence de caryotypes pathologiques chez des patients asymptomatiques dans la population RIF se pose alors la question de l'intérêt de sa prescription systématique ?

Dans la population générale asymptomatique, on estime qu'entre 0,6 et 0,9% des caryotypes réalisés à la naissance sont pathologiques, d'après des données étudiées chez environ 70000 nouveau-nés.(177)

Si l'on s'intéresse aux patientes présentant des fausses couches spontanées à répétition (FCS répétées), les **anomalies chromosomiques sont retrouvées entre 2,9% et 5,1% des couples selon les études** (femme et homme confondus). (178)(179)(180)

Dans le cadre du bilan étiologique de FCS répétées, le Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France (CNGOF) recommande de prescrire de façon systématique les caryotypes du couple (181), puisque certaines de ces anomalies chromosomiques, notamment des translocations équilibrées, sont responsables d'un taux élevé d'aneuploïdie embryonnaire et peuvent être prises en charge par un diagnostic génétique pré-implantatoire. (182)

Lorsque l'on regarde la prévalence estimée d'anomalies chromosomiques dans la population RIF, celle-ci semble inférieure à la population présentant des FCS répétées mais toutefois supérieure à la population générale asymptomatique.

La question qu'il est alors intéressant de se poser est si, par rapport à la population générale, il existe un intérêt diagnostic et thérapeutique à réaliser un caryotype systématique du couple en RIF.

Des études épidémiologiques et de santé publique à plus grande échelle sont nécessaires pour conclure d'une part sur un probable lien entre RIF et anomalies chromosomiques parentales et d'autre part sur l'intérêt d'un dépistage systématique.

E. Description et analyse des patientes ayant obtenu une grossesse

Enfin, la dernière question que nous nous sommes posée afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique de nos patientes est de rechercher les caractéristiques des patientes RIF ayant

finalement obtenu une grossesse clinique (GIU+) afin d'étudier leurs différences avec les patientes RIF restées en échec (GIU-) et de faire le point sur l'ensemble des thérapeutiques mises en place dans notre centre qui ont pu aider l'obtention de ces grossesses.

Concernant les caractéristiques de base des patientes,

Dans les deux populations d'études, les tableaux 11 et 15 nous montrent que les populations GIU+ et GIU- sont comparables en terme d'IMC et de réserve ovarienne. Les patientes ayant finalement eu une grossesse clinique semblent avoir débuté leur prise en charge en FIV plus jeunes dans la population infertile uniquement, bien que ce résultat ne soit pas significatif (31,6ans versus 34ans, $p=0,06$). Il semble également y avoir moins de patientes tabagiques parmi les patientes ayant finalement eu une grossesse dans le groupe DPI (25% versus 37%) mais ce résultat est non significatif. Quoiqu'il en soit moins d'un tiers de la population en RIF consomme du tabac. Nous ne pouvons malheureusement pas conclure quant à l'impact du tabac sur l'implantation dans notre étude où nous ne précisons notamment pas l'importance de la consommation tabagique.

Concernant le nombre de transferts moyen par patiente,

On observe dans les deux populations que les patientes GIU + ont significativement plus de transferts embryonnaires que les patientes GIU- avec :

- Population RIF-Classique : 5,5 versus 4,2 transferts ; IC95 (-1,70 ; -0,85) ; $p<0,001$
- Population RIF-DPI : 4,5 versus 3,8 transferts ; IC95 (-1,13 ; -0,23) ; $p=0,004$

Cette différence significative du nombre de transferts est importante à remarquer, puisque nous avons vu dans le tableau 10 que plus de 50% des grossesses survenaient lors du 4^e transfert, et environ 20% lors du 5^e transfert. Or, dans la population DPI la moyenne de transferts est inférieure à 4 et dans la population classique, elle est inférieure à 5.

Il est donc possible que les patientes GIU – n'aient pas obtenu de grossesse du fait d'un nombre insuffisant de transferts embryonnaires par rapport aux patientes GIU+, et non pas pour une cause intrinsèque aux patientes.

Il ne nous est malheureusement pas possible de connaître la raison de cette différence.

Est-ce lié à un arrêt d'AMP pour défaut de prise en charge par la sécurité sociale ? Les 4 transferts correspondant à 4 tentatives remboursées par la sécurité sociale. Ce qui pourrait correspondre à un défaut d'obtention surnuméraires de qualité suffisante pour permettre une

vitrification embryonnaire. Ou bien est-ce lié à un épuisement du couple qui est abandonné le parcours d'AMP ?

Il aurait fallu pouvoir comparer le nombre de tentatives comptabilisées par la sécurité sociale entre les groupes pour répondre à cette question. Toutefois, d'un point de vue logistique, les informations de notre base de données ne donnant pas ce renseignement, il aurait été difficile de le regarder manuellement sans un risque d'erreur important.

Concernant les résultats des examens complémentaires des patientes

Dans les deux populations, on remarque dans les tableaux 12 et 15 que les patientes GIU- n'ont pas plus de pathologies diagnostiquées et traitées que les patientes GIU+ (cœlioscopie, hystéroscopie, échographie).

Il est intéressant de remarquer toutefois que dans les deux populations (DPI et infertilité classique) il n'existe pas de différence significative de prévalence d'IP pathologiques entre le groupe GIU+ et GIU-. De plus, il existe une proportion non négligeable de patientes ayant des IP >3 à J21 dans le groupe GIU+ (respectivement 14,3% et 17,13%).

Il est néanmoins difficile de conclure quant à la présence d'IP >3 à J21 pathologiques dans le groupe de patiente GIU+ puisqu'on ne connaît pas ici un élément important : la valeur des IP au cours du cycle de transfert ayant abouti à la grossesse.

En effet, si le bilan étiologique réalisé à J21 retrouvait des IP pathologiques, on ne peut pas savoir si les IP lors du cycle de transfert embryonnaire étaient eux aussi supérieurs à 3.

Nous avons effectivement vu dans l'introduction qu'un seuil d'IP >3 est un facteur prédictif d'échec de la tentative. Toutefois, plusieurs études montrent que les IP en cours de stimulation ovarienne sont inférieurs aux IP en cycle spontané. (183)(184) Ainsi, il est possible que chez ces patientes ayant obtenu une grossesse les IP lors du transfert embryonnaire n'étaient plus pathologiques.

Nous aurions pu obtenir l'information réelle sur les IP si ceux-ci avaient été mesurés au cours du cycle. Nous aurions pu ainsi comparer la proportion de patientes avec IP pathologiques mesurés lors des tentatives dans le groupe GIU+ avec le groupe GIU- pour renforcer l'idée que ce seuil est essentiel à l'implantation embryonnaire.

Il ne faut toutefois pas arrêter de mesurer les IP à J21 du cycle puisque nous avons vu que sa normalité (associé à la normalité de l'hysteroscopie) nous permet d'identifier les patientes de bon pronostic implantatoire. De même, des IP pathologiques à J21 devraient nous inciter à surveiller les IP en cours de cycle afin d'essayer de mettre en place des traitements correcteurs avant transfert embryonnaire.

Cette notion de traitement correcteur est le deuxième facteur qui ne nous permet pas de conclure quant à cette présence d'IP à J21 >3 dans le groupe GIU+.

En effet, comme expliqué précédemment, depuis 2014, les patientes dont les IP sont >3 (au bilan à J21 ou en cours de stimulation) se sont vues prescrire de la nifédipine LP 20mg.

Nous avons comme projet d'évaluer son efficacité sur les IP au sein de la population RIF dans nos critères de jugements secondaires mais cela n'a pas été possible. Les données concernant la prescription de nifédipine n'ayant été retrouvées que chez 15 patientes et les IP avant et après introduction du traitement au cours du cycle de transfert n'étant retrouvés que chez 10 d'entre elles.

Toutefois, nous savons que ce traitement a été prescrit de manière plus importante dans la population suivie en infertilité globale et en DPI (RIF et non RIF) notamment lors de la constatation d'IP >3 en cours de stimulation ovarienne ou de protocole de transferts embryonnaires congelés.

Afin d'évaluer son impact réel sur les IP, il serait intéressant de réaliser dans une population d'infertilité contrôle non RIF, une étude prospective randomisée contre placebo chez les patientes ayant des IP des artères utérines >3 en cours d'un monitoring d'un cycle pour transfert embryonnaire, afin d'évaluer l'efficacité de la nifédipine LP 20mg sur la réduction des IP en dessous du seuil fatidique de 3 et sur le taux de naissances vivantes versus placebo. Puis, en fonction de ces résultats, d'évaluer son impact sur les IP dans la population RIF à part vasculaire.

Du fait du manque d'effectif dans le groupe GIU+ (17 patientes et uniquement 18 transferts embryonnaires ayant abouti à une GIU) les résultats concernant les transferts des patientes dans la population DPI sont peu interprétables. C'est pourquoi nous allons par la suite nous concentrer plus spécifiquement sur les résultats du groupe RIF-infertilité classique.

Concernant le transfert embryonnaire congelé

Dans les deux populations infertilité classique et DPI on remarque qu'il n'y a pas de différence significative entre le groupe GIU + et GIU – selon les deux types de transferts réalisés (frais ou congelé).

Toutefois, on observe dans la population RIF-Infertilité classique une quasi significativité en faveur du transfert embryonnaire congelé dans la population GIU+ (52,4% versus 42,5% $p=0,052$). Le manque d'effectif dans notre population est probablement responsable de cette p-value à la limite de la significativité.

Ces résultats sont toutefois intéressants puisqu'ils confirment l'ensemble des données de la littérature scientifique actuelle.

En effet, l'impact de la stimulation ovarienne contrôlée en FIV sur la muqueuse utérine a été clairement démontré avec notamment une avancée en maturation de l'endomètre responsable d'un décalage de la fenêtre implantatoire. (185)

Le développement des techniques de vitrification embryonnaire, qui a amélioré significativement la survie embryonnaire à la décongélation, pose alors depuis quelques années la question de l'intérêt d'une stratégie de transfert différé, avec la désynchronisation entre la stimulation ovarienne et le transfert embryonnaire (ou *Freeze all*), afin de se soustraire à l'impact négatif de la stimulation ovarienne et d'améliorer la réceptivité endométriale. (186)

Une large étude multicentrique randomisée a comparé les stratégies de transferts frais versus freeze all d'un blastocyste chez des femmes ovulatoires de bon pronostic et rapporte un taux de naissances vivantes supérieure dans le groupe "freeze all" (RR 1,26 IC95 1,14-1,41 $p<0,0001$), avec un risque d'hyperstimulation modérée ou sévère similaire, mais un taux de pré-éclampsie supérieur dans le groupe des transferts congelés.(187) Des résultats similaires ont été rapportés chez des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques. (188)

D'après ces études récentes, la stratégie de transfert embryonnaire différé semble prometteuse. Cependant, les études étant limitées aux premières tentatives de transferts, ces résultats ne peuvent pas s'extrapoler aux patientes en échec d'implantation embryonnaire répété.

L'étude de cohorte de Magdi et al. (2017), réalisée chez des patientes âgées de moins de 38ans en RIF (définition identique à celle de notre étude en dehors de l'âge) montre que le transfert de blastocyste congelé de bonne qualité à J5 permet une augmentation significative des taux d'implantation, des taux de grossesses cliniques par transfert et des taux de grossesses évolutives après 20SA par transfert par rapport au transfert de blastocyste frais. (189)

Ainsi, dans notre étude, **le transfert embryonnaire congelé est plus fréquent chez les patientes RIF GIU+ (p=0,052)**, cela conforte l'ensemble des données de la littérature qui montrent que cette technique de transfert permettrait d'améliorer les taux d'implantation et de grossesse évolutive chez les patientes en situation d'échec d'implantation embryonnaire répété. **La désynchronisation semble donc être une prise en charge à privilégier dans cette population.**

De plus, lors des transferts embryonnaires congelés, on observe une **une épaisseur endométriale significativement supérieure** lors des cycles GIU+ (10mm versus 8,8mm ; p=0,0001)

De nombreuses études ont évalué l'impact de l'épaisseur endométriale sur les taux de grossesses cliniques et trouvent des résultats controversés. En effet, alors qu'un seuil minimal est fixé entre 5mm et 7 mm dans plusieurs études (131)(86), le rôle des variations d'épaisseur au dessus de ce seuil est controversé. Ainsi, Traub et al. (190) montre qu'il existe une corrélation entre l'épaisseur endométriale et les taux de grossesses en AMP, alors que Zhao et al. (191) montrent qu'entre 7mm et 14mm, l'épaisseur endométriale ne permet pas de prédire la réussite d'une tentative. Enfin, Momeni et al. (192), dans une meta-analyse, montrent qu'il existe une différence significative de taux de grossesses dès la constatation de plus de 0,4mm d'épaisseur, avec un OR de 1,40 (p<0,001 ; IC95(1,24-1,58)). Toutefois il cette différence d'épaisseur n'est cliniquement pas interprétable puisqu'il est difficile échographiquement de mesurer un endomètre avec cette précision.

L'ensemble de ces études nous montre que bien qu'il semble exister une relation entre l'épaisseur de l'endomètre et les chances d'implantation embryonnaire, si un seuil minimal à l'air bien établi, en dehors de ce seuil une variation de quelques millimètres ne semble pas permettre de prédire la grossesse.

Notre étude montre toutefois qu'il existe une différence significative entre les cycles GIU+ et GIU- en TEC. L'ensemble des études citées ci-dessus ayant été réalisées chez des patientes de bon pronostic, peut-être qu'en cas d'échec d'implantation embryonnaire répété l'épaisseur endométriale aurait une importance plus importante. D'autres études prospectives sont nécessaires afin de répondre à cette question.

Concernant les données de la stimulation ovarienne et du transfert frais

On remarque au sein de la population RIF-Infertilité classique qu'il existe de nombreuses **différences significatives** entre les deux populations :

- **Augmentation significative du nombre d'ovocytes moyens obtenus lors de la ponction ovocytaire ainsi que du nombre d'embryons obtenus à J3** (respectivement 12,9 et 8,3 versus 10,8 et 5,9 $p= 0,02$ et $p=0,01$) Cliniquement, cette différence significative est importante puisqu'elle correspond à presque 2 ovocytes et 2 embryons supplémentaires obtenus par ponction.

Est-ce que, alors que les indications d'AMP sont les mêmes et que les marqueurs de réserve ovarienne de base sont identiques dans les 2 groupes, cela reflèterait une meilleure qualité des tentatives aboutissant à la grossesse ? Existe-t-il une corrélation entre le nombre d'ovocytes et d'embryons à J3 obtenus et la qualité ovocytaire et embryonnaire ?

D'après une large étude de cohorte publiée par Connell et al. en 2018 (193), le fait d'avoir une cohorte ovocytaire plus importante permettrait d'obtenir un nombre plus important d'embryons de bonne qualité mais également la possibilité de congeler plus d'embryons surnuméraires.

Dans le cas de notre étude, peut être que le fait d'avoir obtenu plus d'ovocytes et d'embryons à J3 a permis à ces patientes de réaliser plus de transfert et de ce fait, d'aboutir à une grossesse.

Il aurait été intéressant de comparer dans cette étude afin de répondre à cette question et de limiter certains biais d'interprétation, aurait été de comparer la qualité des embryons ayant permis d'obtenir la grossesse par rapport à ceux des transferts en échecs. En effet, si toutes les patientes incluses dans l'étude ont eu au moins 4 embryons de bonne qualité transférés avant l'obtention

d'une grossesse, on ne connaît pas la qualité des autres embryons transférés. Ainsi, peut être que certaines patientes ont obtenu leur grossesse sur un embryon dit de mauvaise qualité, ou bien que statistiquement, en dehors des 4 embryons « minimums » de bonne qualité il existe une différence significative entre la qualité des autres embryons entre les deux populations.

Malheureusement, d'un point de vue logistique, comparer les données de qualité embryonnaire n'était pas possible techniquement.

- **La présence de significativement plus de doubles transferts** lors des transferts ayant abouti à une GIU qu'au cours des transferts frais n'ayant pas abouti à une grossesse intra-utérine (54% versus 16,6% $p < 0,001$)

La technique du « double transfert » (*sequential transfer / interval double transfer*) consiste à transférer au cours d'une même tentative (frais ou congelé) deux embryons à des stades distincts de développement embryonnaire. (194)(195) En effet, nous avons vu précédemment que l'une des théories de l'échec d'implantation embryonnaire répété est que la fenêtre d'implantation des patientes soit en décalage par rapport à l'embryon, (*Ruiz-Alonso et al. (196)*) Ainsi, en transférant 2 embryons à des stades distincts de développement on augmenterait la probabilité qu'au moins 1 des deux embryons soit au même stade de développement que l'endomètre et s'implante. (197)

Nos résultats sont en accord avec la littérature actuelle, en effet, plusieurs auteurs ont constaté une augmentation des taux de grossesses cliniques et des taux d'implantation chez des patientes en RIF par rapport à un groupe témoins bénéficiant d'un transfert embryonnaire unique au stade clivé (194)(195)(198) et double au stade clivé (taux de grossesses cliniques de 38,5% versus 19,6% $p = 0,001$)(199). Toutefois ces études présentaient des biais, puisqu'elles comparaient le transfert de 2 embryons par rapport à un eSET au stade clivé. Certaines études ayant comparé le double transfert J3-J5 par rapport au simple ou double transfert de blastocyste dans la population RIF ne retrouvent plus de différence significative en termes de taux de grossesses cliniques. (200)(201) Selon ces études, l'absence de différence serait liée à une altération de la réceptivité utérine au cours du 2^e transfert embryonnaire.

De ce fait, Stamenov et al. (2017) ont étudié l'impact d'un transfert simultané d'un embryon J3 et d'un embryon J5 par rapport à un transfert de 2 blastocystes de bonne qualité lors d'un transfert embryonnaire congelé en cycle spontané. Les résultats de cette étude rétrospective montrent une augmentation significative des taux d'implantation et de grossesse dans le groupe

double transfert par rapport au groupe contrôle de 2 blastocystes (avec respectivement des taux de 60,4% versus 39,3%, $p=0,03$ et 52,1% versus 30,4%, $p=0,05$). (197)

Les patientes GIU+ ayant obtenu plus d'ovocytes et plus d'embryons à J3 que les patientes GIU-, cette technique a probablement été plus facilement réalisable.

Ainsi, d'après notre étude retrospective et les données de la littérature, il semblerait que cette technique soit efficace pour augmenter les taux de grossesses au sein de la population RIF.

- **La répartition significativement différente des gonadotrophines** avec plus d'« *human menopausal gonadotropine* » (hMG) utilisée lors des transferts GIU+ que dans les transferts GIU - (56% versus 37,6% $p=0,01$)

Comment pouvons-nous interpréter ces résultats ?

Depuis le début de l'AMP et de la stimulation ovarienne, de nombreuses études ont montré l'impact délétère de la stimulation ovarienne sur la réceptivité endométriale par rapport aux cycles spontanés. (202)(185)(203)

Les deux catégories de gonadotrophines utilisées sont les « human menopausal gonadotrophin » (hMG) et les FSH recombinantes (rFSH). Une des différences essentielles entre ces deux molécules est que contrairement à la FSH recombinante, l'hMG est une association de FSH, de LH et également d'hCG (qui possède une action similaire à la LH). (204) Devant l'existence de ces deux types de traitements distincts pour la réalisation d'une stimulation ovarienne, les auteurs se sont posés la question de l'équivalence de ces deux traitements concernant leur efficacité sur la stimulation ovarienne (nombre d'ovocytes obtenus, durée de stimulation...) ainsi que sur les résultats de la tentative (taux de grossesses, d'implantation, de naissance vivante...).

Devant les résultats de notre étude nous sommes en mesure de nous demander si les FSH recombinantes (rFSH) seraient plus délétères pour la réceptivité endométriale que les hMG ?

Si l'ensemble des études retrouve une équivalence voire une supériorité de la rFSH en termes d'efficacité pour la stimulation ovarienne, notamment en termes d'ovocytes recueillis lors

de la ponction (205), en ce qui concerne l'issue de la tentative la littérature scientifique a plus de difficultés à montrer les preuves d'une supériorité de l'une des deux molécules. En effet, de nombreux résultats existent et montrent soit une non infériorité de l'hMG par rapport à la rFSH en terme du taux de naissances vivantes, soit une supériorité de la rFSH ou encore une équivalence des deux molécules... (205)(206)(207)(208)(209)

Deux méta-analyses réalisées en 2008, par **Coomarasamy et al.** (210) et **Al Inany et al.**(204) montrent une augmentation significative du taux de naissances vivantes et de grossesses cliniques chez les patientes ayant bénéficié d'hMG par rapport à une rFSH, et ce quel que soit le protocole utilisé (agoniste ou antagoniste). Une des explications pour ces meilleurs résultats est que l'hCG contenue dans les hMG favoriserait l'implantation embryonnaire grâce à des réactions moléculaires et d'angiogénèse au niveau de l'endomètre.(211)(212)(213)

Toutefois, plus récemment, deux revues de la Cochrane publiées en 2012 (214) et 2019 (215) ne retrouvent plus cette de différence significative en fonction de la gonadotrophine utilisée.

En conclusion, la littérature scientifique à ce sujet permet difficilement de conclure à la supériorité de l'hMG ou de la rFSH en population générale et aucune étude n'a été réalisée dans la population RIF.

Dans notre population RIF, on s'aperçoit que les transferts frais ayant abouti à une grossesse vivante ont suivi statistiquement plus de stimulations par hMG que les autres transferts. Il est licite de se demander si le type de gonadotrophine jouerait un rôle plus important sur la réceptivité endométriale dans la population RIF par rapport à la population générale ?

Afin de répondre à cette question, il faudrait réaliser des études prospectives randomisées comparant les taux d'implantation et de naissances vivantes à l'issue d'une stimulation ovarienne par une hMG ou une rFSH dans la population spécifique de patiente en échec d'implantation embryonnaire répété. Mais les difficultés d'implantation chez ces patientes compliqueraient fortement la réalisation de l'étude.

Ainsi, dans notre population de patientes RIF (classique + DPI) :

- 35,3% des patientes ont obtenu au cours de leur prise en charge au moins une grossesse clinique.
- Les patientes ayant obtenu une grossesse l'ont obtenu dans 50% des cas au 4^e transfert et dans 20% des cas au 5^e transfert.
- Les patientes ayant obtenu une grossesse ont bénéficié de significativement plus de transferts que les patientes GIU-
- Sur l'ensemble de notre population, aucun facteur prédictif n'aurait pu permettre de distinguer les patientes qui ont obtenu au moins une GIU parmi les RIF des autres patientes.
- En ce qui concerne la prise en charge des patientes, il n'existe pas de différence de pathologies retrouvées et traitées au cours de la prise en charge entre les deux populations.
- En ce qui concerne le type de transfert, chez les patientes RIF-infertilité classique le transfert congelé semble plus fréquent chez les patientes GIU + ($p=0,052$), et ce avec un endomètre plus épais ($p=0,0001$), ce qui semble aller en faveur d'une technique de transfert desynchronisé chez les patientes RIF (freeze-all)
- En frais, la stratégie du double transfert embryonnaire semble favoriser l'obtention d'une grossesse clinique, notamment grâce à l'optimisation de la fenêtre d'implantation embryonnaire ($p<0,001$)
- De même, dans les cycles frais ayant permis d'obtenir une grossesse il y a significativement plus d'hMG qui a été utilisée que de FSH recombinante, contrairement aux cycles sans grossesse ($p=0,01$)

F. Pistes de recherche et thérapeutiques futures

Nous avons vu pu constater que les patientes RIF (*DPI ou non*) de notre étude semblent avoir des caractéristiques de base de patiente de bon pronostic, notamment concernant l'âge, la réponse à la stimulation ovarienne ou encore les données lors des transferts embryonnaires congelés.

Notre étude ayant comparé les critères de sous-population de RIF entre elles, nous ne pouvons pas répondre quant à la recherche de facteurs prédictifs de RIF dans la population globale suivie en AMP.

Pour ce faire, il aurait fallu une étude cas-temoin de suffisamment large échelle comparant des patientes RIF avec leurs homonymes dites à « implantation normale », c'est-à-dire l'ensemble des caractéristiques de base des patientes de moins de 40ans ayant au moins eu une grossesse clinique en 3 transferts ou moins, avec le transfert de 4 embryons de bonne qualité ou moins avec celles de patientes RIF puis l'ensemble des caractéristiques des transferts embryonnaires des patientes RIF une fois que le diagnostic de RIF est posé (c'est-à-dire au delà du 3^e échec avec 4 embryons de bonne qualité transférés) et ce jusqu'à l'obtention d'une GIU dans le groupe RIF. L'ensemble des données étudiées dans notre population RIF n'étant pas spécifiées dans la base de données informatique du service (IMC, FSH, résultats de l'hystérocopie...), il aurait été impossible d'un point de vue logistique de réaliser ce travail depuis 2007 (*pour rappel, 4434 dossiers*).

Toutefois, le passage prochain au dossier unique informatisé pourra permettre la réalisation d'études comme celle-ci et permettra de mieux comprendre ce qui différencie les patientes RIF des patientes à implantation normale dans l'ensemble de leur prise en charge, et non pas, comme ce qui existe à l'heure actuelle dans la littérature, par caractéristiques spécifiques.

Actuellement, une des pistes de recherche très étudiée dans le cadre des échecs d'implantation embryonnaire répétés concerne la **réceptivité endométriale**.(7)

A l'heure actuelle les mécanismes exacts de l'implantation embryonnaire au niveau moléculaire sont encore mal connus, mais un grand nombre d'études s'intéresse à l'heure actuelle à l'analyse moléculaire et génétique de ce que l'on appelle le transcriptome endométrial de la

fenêtre d'implantation. Celui-ci correspond à l'ensemble des molécules et gènes exprimés au sein de l'endomètre au cours de la fenêtre d'implantation. (216) (26)

L'étude du transcriptome est possible actuellement grâce à la réalisation de biopsies endométriales et à la comparaison du transcriptome de patientes en échec d'implantation embryonnaire répété avec celui des patientes témoins. La comparaison entre les résultats des populations permet de définir la période supposée de réceptivité endométriale optimale et de définir des profils de transcriptomes pathologiques. (26)(217)

L'ensemble des résultats permettent à l'heure actuelle de supposer que les échecs d'implantations embryonnaires répétés seraient liés à une désynchronisation entre l'embryon et l'endomètre et/ou à un dysfonctionnement endométrial. (218)(42)(219)(196)

L'analyse du transcriptome permettrait également de prédire la population à risque de RIF selon les gènes étudiés (entre 100 et 307 selon les études) avec une valeur prédictive positive entre 90% et 100%. (42)(220)

De plus, en fonction des différents résultats retrouvés sur le transcriptome endométrial des patientes, il serait possible de prendre en charge les patientes RIF selon un algorithme décrit par Sebastian-Leon (21) qui, en fonction des résultats moléculaires, propose soit un transfert personnalisé en cas de fenêtre d'implantation décalée soit l'introduction de traitements expérimentaux en cas de fenêtre d'implantation pathologique.

L'ensemble de ces études et hypothèses concernant l'étude de la fenêtre d'implantation embryonnaire a abouti à la mise au point de tests de réceptivité endométriale dont les principaux connus à l'heure actuelle sont :

- **Des tests basés sur la transcriptomique endométriale (Win Test (Haouzi et al., 2009(221)), Endometrial Receptivity Analysis ERA (Díaz-Gimeno et al., 2011(222))**

L'objectif du test est d'identifier la fenêtre d'implantation de l'endomètre grâce à une signature moléculaire propre (modification de l'expression de certains gènes clés, étudiée par analyse des ARNm). Décaler le transfert en fonction du résultat de ces tests permettrait alors d'augmenter les chances de grossesse. (223)(196)

Toutefois, il nous manque malheureusement des essais randomisés contrôlés pour confirmer l'intérêt de ces tests coûteux. Ainsi, **Bassil et al** (224) ne retrouvent pas d'amélioration significative des taux de grossesses cliniques chez les patientes ayant bénéficié d'un ERA par rapport aux patientes témoins.

- **Des tests basés sur l'immunohistochimie endométriale (Endometrial Function Test EFT) (225)**

L'objectif du test est d'identifier la fenêtre d'implantation de l'endomètre grâce à une analyse immunohistochimique, notamment de la cycline E et de p27, afin de mettre en œuvre des mesures correctrices (modification du protocole de stimulation ou de la stratégie de transfert).

- **Des tests basés sur le profil immunitaire (Matricelab) (226)**

L'objectif du test est de caractériser le statut immunitaire de l'endomètre, notamment vis à vis de l'activité des cellules NK. La personnalisation du traitement en fonction de son profil immunitaire (hypo- ou hyper-activé) permettrait d'augmenter le taux de naissances vivantes et de diminuer le risque de fausse couche. (227)

Si ces nouvelles méthodes d'exploration semblent prometteuses, une des limites de ces techniques de diagnostic est qu'elles demandent une biopsie endométriale, dont on a vu dans l'introduction que la réalisation pouvait être elle-même délétère pour l'implantation. (140)

De plus, chacun de ces tests non remboursés est onéreux ; des essais randomisés contrôlés de plus grande ampleur sont indispensables à leur validation pour une utilisation à large échelle. (7)

Une des pistes d'étude intéressante à poursuivre serait la définition du profil endométrial à l'aide de technique de dépistage non invasive. L'étude de Vagnini et al. (228), publiée en 2018 est intéressante dans le sens où elle définit de manière non invasive, par analyse génétique sanguine, une association de polymorphisme génétique hautement prédictive de RIF, association un génotype spécifique d'un récepteur aux œstrogènes (ESR1) avec un génotype de la molécule LIF connue pour avoir un rôle essentiel dans l'implantation embryonnaire. Ces résultats sont encourageants car ils proposent une technique de dépistage non invasive n'entraînant donc pas de biais sur l'implantation embryonnaire.

La caractérisation de la fenêtre d'implantation par diagnostic non invasif pourra éventuellement permettre de personnaliser le transfert embryonnaire en fonction de chaque patiente et de trouver d'éventuelles thérapies ciblées en fonction des pathologies moléculaires retrouvées sans induire de biais par la biopsie.

Des études complémentaires sont nécessaires afin de pouvoir enfin comprendre le mécanisme des échecs d'implantation embryonnaires répétés et d'enfin améliorer les chances de naissances vivantes en AMP au-delà du facteur limitant de l'implantation.

V. Conclusion

Nous avons vu dans notre étude que l'échec d'implantation embryonnaire répété est une pathologie dont la prévalence retrouvée est de 6,65%.

Dans la littérature scientifique, à l'heure actuelle, de nombreuses informations sont référencées à ce sujet, mais il n'y a aucun consensus ni sur la définition de cette pathologie ni sur la prise en charge des patientes dans cette situation.

L'objectif principal de notre étude rétrospective était d'évaluer l'intérêt du bilan étiologique dans la prise en charge des patientes en échec d'implantation embryonnaire répétés au CHU Arnaud de Villeneuve entre 01/2007 et 12/2018.

Les résultats nous montrent qu'il existe un intérêt à le réaliser dans sa globalité puisque dans la population RIF-Infertilité classique et RIF-DPI, l'incidence de patientes ayant obtenu une grossesse clinique est significativement supérieure chez les patientes dont l'hystérocopie et le IP mesurés à J21 sont normaux. Celui-ci nous permet donc d'identifier les patientes de bon pronostic au sein de notre population RIF.

Nous avons également recherché dans notre étude rétrospective, des facteurs prédictifs de grossesse clinique au sein de la population RIF. Il semble que les patientes ayant obtenu une grossesse aient bénéficié de plus de transferts embryonnaires que les patientes GIU-, peut-être notamment grâce à l'obtention de plus d'ovocytes et d'embryons à J3 lors de la tentative. De plus, il semble d'après nos résultats que la désynchronisation du transfert (freeze all) ainsi que le double transfert embryonnaire soient des techniques qui favoriseraient l'obtention de grossesses cliniques chez les patientes en RIF. De même, en protocole de transfert frais, l'utilisation d'hMG plutôt que de rFSH semble également associée à une amélioration des chances de grossesse.

Ces résultats mériteraient d'être confirmés par des études prospectives afin d'améliorer la prise en charge des patientes en situation d'échec d'implantation embryonnaire.

VI. Bibliographie

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 12 août 1978;2(8085):366.
2. Edwards RG. Human implantation: the last barrier in assisted reproduction technologies? *Reprod Biomed Online*. 2007;14 Spec No 1:5-22.
3. Mesiano S. Chapter 11 - Endocrinology of Human Pregnancy and Fetal-Placental Neuroendocrine Development. In: Strauss JF, Barbieri RL, éditeurs. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology (Eighth Edition)* [Internet]. Philadelphia: Content Repository Only!; 2019 [cité 31 mai 2019]. p. 256-284.e9. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323479127000111>
4. Lessey BA, Young SL. Chapter 9 - Structure, Function, and Evaluation of the Female Reproductive Tract. In: Strauss JF, Barbieri RL, éditeurs. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology (Eighth Edition)* [Internet]. Philadelphia: Content Repository Only!; 2019 [cité 31 mai 2019]. p. 206-247.e13. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323479127000093>
5. www.unitheque.com. Leçons d'embryologie humaine [Internet]. Unithèque. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <https://www.unitheque.com/Livre/maloine/sciences-fondamentales/lecons-embryologie-humaine/4996>
6. Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. Time of Implantation of the Conceptus and Loss of Pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 10 juin 1999;340(23):1796-9.
7. Lessey BA, Young SL. What exactly is endometrial receptivity? *Fertility and Sterility*. 1 avr 2019;111(4):611-7.
8. Chaouat G, Mas A-E, Petitbarat M, Dubanchet S, Ledée N. Physiologie de l'implantation. /data/revues/12979589/00350009/07003888/ [Internet]. 28 sept 2007 [cité 30 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/66053>
9. Ardaens et al. Echographie et imagerie pelvienne en pratique gynécologique ; chapitres 2 et 5. In.
10. 4 - Impédance ou Résistance Circulatoire [Internet]. Ultrasonographie - Echographie - Doppler. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: <https://ultrasonographie-vasculaire.edu.umontpellier.fr/ultrasonographie-vasculaire/angiosonologie-principes-technique-et-methode-dinterpretation/impedance-ou-resistance-circulatoire/>
11. Steer CV, Campbell S, Pampiglione JS, Kingsland CR, Mason BA, Collins WP. Transvaginal colour flow imaging of the uterine arteries during the ovarian and menstrual cycles.

Hum Reprod. 1 mai 1990;5(4):391-5.

12. Zaidi J. Blood flow changes in the ovarian and uterine arteries in women with normal and polycystic ovaries. *Human Fertility*. janv 2000;3(3):194-8.

13. Tan, Zaidi, Campbell, Doyle, Collins. Blood flow changes in the ovarian and uterine arteries during the normal menstrual cycle. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. sept 1996;175(3):625-31.

14. Sladkevicius P, Valentin L, Maršál K. Blood flow velocity in the uterine and ovarian arteries during the normal menstrual cycle. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 1 mai 1993;3(3):199-208.

15. Goswamy RK, Steptoe PC. Doppler ultrasound studies of the uterine artery in spontaneous ovarian cycles. *Hum Reprod*. août 1988;3(6):721-6.

16. Guedes-Martins L, Gaio R, Saraiva J, Cerdeira S, Matos L, Silva E, et al. Reference ranges for uterine artery pulsatility index during the menstrual cycle: a cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0119103.

17. Scholtes MC, Wladimiroff JW, van Rijen HJ, Hop WC. Uterine and ovarian flow velocity waveforms in the normal menstrual cycle: a transvaginal Doppler study. *Fertil Steril*. déc 1989;52(6):981-5.

18. Tinkanen H, Kujansuu E. The Reproducibility of the Doppler Ultrasound Measurement of Uterine Artery Vascular Resistance. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 1995;39(3):188-91.

19. Steer CV, Lin Tan S, Dillon D, Mason BA, Campbell S. Vaginal color Doppler assessment of uterine artery impedance correlates with immunohistochemical markers of endometrial receptivity required for the implantation of an embryo. *Fertility and Sterility*. janv 1995;63(1):101-8.

20. de Ziegler D, Bessis R, Frydman R. Vascular resistance of uterine arteries: physiological effects of estradiol and progesterone*†*Presented in part at the 37th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, St Louis, Missouri, March 21 to 24, 1990.†Supported by a grant from Ciba-Geigy, Rueil, France. *Fertility and Sterility*. avr 1991;55(4):775-9.

21. Sebastian-Leon P, Garrido N, Remohí J, Pellicer A, Diaz-Gimeno P. Asynchronous and pathological windows of implantation: two causes of recurrent implantation failure†. *Human Reproduction*. 1 avr 2018;33(4):626-35.

22. R.Léandri / Cours de DESC Développement embryonnaire précoce et nidation [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <http://www.medecine.ups->

tlse.fr/desc/fichiers/Developpement%20embryonnaire%20et%20nidation.pdf

23. Staun-Ram E, Shalev E. Human trophoblast function during the implantation process. *Reprod Biol Endocrinol*. 20 oct 2005;3:56.
24. d'Hauterive SP, Berndt S, Tsampalas M, Charlet-Renard C, Dubois M, Bourgain C, et al. Dialogue between Blastocyst hCG and Endometrial LH/hCG Receptor: Which Role in Implantation? *GOI*. 2007;64(3):156-60.
25. Su R-W, Fazleabas AT. Implantation and Establishment of Pregnancy in Human and Nonhuman Primates. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2015;216:189-213.
26. Díaz-Gimeno P, Horcajadas JA, Martínez-Conejero JA, Esteban FJ, Alamá P, Pellicer A, et al. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertility and Sterility*. 1 janv 2011;95(1):50-60.e15.
27. Koot YEM, van Hooff SR, Boomsma CM, van Leenen D, Groot Koerkamp MJA, Goddijn M, et al. An endometrial gene expression signature accurately predicts recurrent implantation failure after IVF. *Sci Rep* [Internet]. 22 janv 2016 [cité 31 mai 2019];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4726345/>
28. Hamamah S, Haouzi D. Methods for assessing endometrium receptivity of a patient [Internet]. US20130072748A1, 2013 [cité 22 août 2019]. Disponible sur: <https://patents.google.com/patent/US20130072748A1/en>
29. Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reprod Biol Endocrinol*. 5 déc 2018;16(1):121.
30. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demirel A, Gurgan T, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online*. janv 2014;28(1):14-38.
31. Hedon B. Chapitre 32: Les grossesses après assistance médicale à la procréation. In: *Infertilité : Prise en charge globale et thérapeutique*. Elsevier Masson. 2016. p. 225. (Pratique en gynécologie-obstétrique).
32. Annan JJK, Gudi A, Bhide P, Shah A, Homburg R. Biochemical pregnancy during assisted conception: a little bit pregnant. *J Clin Med Res*. août 2013;5(4):269-74.
33. Farquharson RG, Jauniaux E, Exalto N. Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. *Human Reproduction*. 1 nov 2005;20(11):3008-11.
34. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. nov 2012;98(5):1103-11.
35. Belaisch-Allart. Chapitre 30: La transparence: comment exprimer les résultats de

l'assistance médicale à la procréation? In: Infertilité : Prise en charge globale et thérapeutique. Elsevier Masson. 2016. p. 209.

36. Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique [Internet]. [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>

37. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE† | Human Reproduction | Oxford Academic [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/humrep/article/33/9/1586/5055580>

38. Hocké C. La femme de 40 à 50 ans [Internet]. Gemvi. 2011 [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.gemvi.org/congres-session-55.php>

39. Somigliana E, Vigano P, Busnelli A, Paffoni A, Vegetti W, Vercellini P. Repeated implantation failure at the crossroad between statistics, clinics and over-diagnosis. *Reproductive BioMedicine Online*. 1 janv 2018;36(1):32-8.

40. Thornhill AR, deDie-Smulders CE, Geraedts JP, Harper JC, Harton GL, Lavery SA, et al. ESHRE PGD Consortium 'Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS)'. *Hum Reprod*. 1 janv 2005;20(1):35-48.

41. Coughlan C. What to do when good-quality embryos repeatedly fail to implant. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 1 nov 2018;53:48-59.

42. Macklon N. Recurrent implantation failure is a pathology with a specific transcriptomic signature. *Fertility and Sterility*. 1 juill 2017;108(1):9-14.

43. Lambert M, Hocké C, Jimenez C, Frantz S, Papaxanthos A, Creux H. [Repeated in vitro fertilization failure: Abnormalities identified in the diagnostic assessment]. *Gynecol Obstet Fertil*. oct 2016;44(10):565-71.

44. Bord I, Tamir B, Harlev A, Har-Vardi I, Lunenfeld E, Friger M, et al. Recurrent implantation failure in IVF: features of cycles that eventually ended in conception. *Arch Gynecol Obstet*. avr 2016;293(4):893-900.

45. Zeyneloglu H, Onalan G. Remedies for Recurrent Implantation Failure. *Seminars in Reproductive Medicine*. 11 juin 2014;32(04):297-305.

46. Polanski LT, Baumgarten MN, Quenby S, Brosens J, Campbell BK, Raine-Fenning NJ. What exactly do we mean by « recurrent implantation failure »? A systematic review and opinion. *Reprod Biomed Online*. avr 2014;28(4):409-23.

47. Simon A, Laufer N. Assessment and treatment of repeated implantation failure

(RIF). *J Assist Reprod Genet.* nov 2012;29(11):1227-39.

48. El-Toukhy T, Taranissi M. Towards better quality research in recurrent implantation failure: standardizing its definition is the first step. *Reproductive BioMedicine Online.* 2006;12(3):383-5.

49. Bates GW, Ginsburg ES. Early pregnancy loss in in vitro fertilization (IVF) is a positive predictor of subsequent IVF success. *Fertil Steril.* févr 2002;77(2):337-41.

50. Boyer P, Boyer M. Évaluation non invasive de l'embryon : morphologie embryonnaire préimplantatoire. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* 1 nov 2009;37(11):908-16.

51. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod.* juin 2011;26(6):1270-83.

52. Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schlenker T, Schoolcraft WB. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertility and Sterility.* juin 2000;73(6):1155-8.

53. Cutting R, Morroll D, Roberts SA, Pickering S, Rutherford A, BFS and ACE. Elective single embryo transfer: guidelines for practice British Fertility Society and Association of Clinical Embryologists. *Hum Fertil (Camb).* sept 2008;11(3):131-46.

54. Cutting R. Single embryo transfer for all. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 1 nov 2018;53:30-7.

55. Armstrong S, Bhide P, Jordan V, Pacey A, Marjoribanks J, Farquhar C. Time-lapse systems for embryo incubation and assessment in assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2019 [cité 22 août 2019];(5). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011320.pub4/full>

56. Glujovsky D, Farquhar C, Quinteiro Retamar AM, Alvarez Sedo CR, Blake D. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 30 juin 2016;(6):CD002118.

57. Kahraman S, Bahçe M, Samli H, Imirzalioglu N, Yakisik K, Cengiz G, et al. Healthy births and ongoing pregnancies obtained by preimplantation genetic diagnosis in patients with advanced maternal age and recurrent implantation failure. *Hum Reprod.* sept 2000;15(9):2003-7.

58. Greco E, Bono S, Ruberti A, Lobascio AM, Greco P, Biricik A, et al. Comparative Genomic Hybridization Selection of Blastocysts for Repeated Implantation Failure Treatment: A Pilot Study. *BioMed Research International.* 2014;2014:1-10.

59. Blockeel C, Schutyser V, De Vos A, Verpoest W, De Vos M, Staessen C, et al.

Prospectively randomized controlled trial of PGS in IVF/ICSI patients with poor implantation. *Reprod Biomed Online*. déc 2008;17(6):848-54.

60. Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, Bosch E, Mercader A, Vidal C, et al. Preimplantation genetic screening using fluorescence in situ hybridization in patients with repetitive implantation failure and advanced maternal age: two randomized trials. *Fertility and Sterility*. 1 avr 2013;99(5):1400-7.

61. Lee C-I, Wu C-H, Pai Y-P, Chang Y-J, Chen C-I, Lee T-H, et al. Performance of preimplantation genetic testing for aneuploidy in IVF cycles for patients with advanced maternal age, repeat implantation failure, and idiopathic recurrent miscarriage. *Taiwan J Obstet Gynecol*. mars 2019;58(2):239-43.

62. Twisk M, Mastenbroek S, Wely M van, Heineman MJ, Veen FV der, Repping S. Preimplantation genetic screening for abnormal number of chromosomes (aneuploidies) in in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2006 [cité 2 août 2019];(1). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005291.pub2/full>

63. Kanyo K, Zeke J, Kriston R, Szücs Z, Cseh S, Somoskoi B, et al. The impact of laser-assisted hatching on the outcome of frozen human embryo transfer cycles. *Zygote*. oct 2016;24(5):742-7.

64. Petersen C, Mauri A, Baruffi R, Oliveira J, Massaro F, Elder K, et al. Implantation failures: success of assisted hatching with quarter-laser zona thinning. *Reproductive BioMedicine Online*. janv 2005;10(2):224-9.

65. Valojerdi MR, Eftekhari-Yazdi P, Karimian L, Ashtiani SK. Effect of laser zona pellucida opening on clinical outcome of assisted reproduction technology in patients with advanced female age, recurrent implantation failure, or frozen-thawed embryos. *Fertility and Sterility*. 1 juill 2008;90(1):84-91.

66. Carney S-K, Das S, Blake D, Farquhar C, Seif MM, Nelson L. Assisted hatching on assisted conception (in vitro fertilisation (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI)). *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2012 [cité 22 août 2019];(12). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001894.pub5/full>

67. Li D, Yang D-L, An J, Jiao J, Zhou Y-M, Wu Q-J, et al. Effect of assisted hatching on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* [Internet]. 9 août 2016 [cité 22 août 2019];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4977517/>

68. Singh N, Gupta M, Kriplani A, Vanamail P. Role of Embryo Glue as a transfer medium in the outcome of fresh non-donor in-vitro fertilization cycles. *J Hum Reprod Sci.* déc 2015;8(4):214-7.
69. Check JH, Summers-Chase D, Yuan W, Swenson K, Horwath D, Press M. « Embryo glue » does not seem to improve chances of subsequent pregnancy in refractory in vitro fertilization cases. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2012;39(1):11-2.
70. Fu W, Yu M, Zhang X-J. Effect of hyaluronic acid-enriched transfer medium on frozen-thawed embryo transfer outcomes. *J Obstet Gynaecol Res.* avr 2018;44(4):747-55.
71. Demko ZP, Simon AL, McCoy RC, Petrov DA, Rabinowitz M. Effects of maternal age on euploidy rates in a large cohort of embryos analyzed with 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic screening. *Fertility and Sterility.* 1 mai 2016;105(5):1307-13.
72. Luke B, Brown MB, Levens E, Doody K, Voorhis BJV, Toner J, et al. Likelihood of success at each stage of IVF treatment by maternal age and oocyte source: analysis of the 2004-13 cycles in the SART CORS. *Fertility and Sterility.* 1 sept 2017;108(3):e346-7.
73. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, Kvarnström N, Mölne J, Dahm-Kähler P, et al. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet.* 14 févr 2015;385(9968):607-16.
74. Yeh JS, Steward RG, Dude AM, Shah AA, Goldfarb JM, Muasher SJ. Pregnancy outcomes decline in recipients over age 44: an analysis of 27,959 fresh donor oocyte in vitro fertilization cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertility and Sterility.* mai 2014;101(5):1331-1336.e1.
75. Waylen AL, Metwally M, Jones GL, Wilkinson AJ, Ledger WL. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* févr 2009;15(1):31-44.
76. Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S, et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod Update.* 1 janv 2011;17(1):76-95.
77. Budani MC, Fensore S, Di Marzio M, Tiboni GM. Cigarette smoking impairs clinical outcomes of assisted reproductive technologies: A meta-analysis of the literature. *Reprod Toxicol.* 2018;80:49-59.
78. Zhang R-P, Zhao W-Z, Chai B-B, Wang Q-Y, Yu C-H, Wang H-Y, et al. The effects of maternal cigarette smoking on pregnancy outcomes using assisted reproduction technologies: An updated meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* nov 2018;47(9):461-8.

79. Supramaniam PR, Mittal M, McVeigh E, Lim LN. The correlation between raised body mass index and assisted reproductive treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis of the evidence. *Reprod Health*. 27 févr 2018;15(1):34.
80. Rubio C, Vassena R, García D, Vernaev V, Madero JI. Influence of Donor, Recipient, and Male Partner Body Mass index on Pregnancy Rates in Oocyte Donation Cycles. *JBRA Assist Reprod*. 1 mai 2015;19(2):53-8.
81. Azem F, Many A, Ben Ami I, Yovel I, Amit A, Lessing JB, et al. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Hum Reprod*. févr 2004;19(2):368-70.
82. Qublan HS, Eid SS, Ababneh HA, Amarin ZO, Smadi AZ, Al-Khafaji FF, et al. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod*. oct 2006;21(10):2694-8.
83. Bellver J, Soares S, Alvarez C, Muñoz E, Ramirez A, Rubio C, et al. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. *Human Reproduction*. 29 juill 2008;23.
84. Simur A, Ozdemir S, Acar H, Colakoğlu MC, Görkemli H, Balci O, et al. Repeated in vitro fertilization failure and its relation with thrombophilia. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;67(2):109-12.
85. Akhtar MA, Agrawal R, Brown J, Sajjad Y, Craciunas L. Thyroxine replacement for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease or subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2019 [cité 22 août 2019];(6). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011009.pub2/abstract>
86. Munro MG. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. *Fertility and Sterility*. 1 avr 2019;111(4):629-40.
87. Klatsky PC, Lane DE, Ryan IP, Fujimoto VY. The effect of fibroids without cavity involvement on ART outcomes independent of ovarian age. *Hum Reprod*. févr 2007;22(2):521-6.
88. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril*. oct 1998;70(4):687-91.
89. Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol*. févr 2006;22(2):106-9.
90. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. févr 2010;25(2):418-29.

91. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol.* avr 2008;198(4):357-66.
92. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsev D, Melo NR, Abdelmassih R. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* mars 2004;81(3):582-7.
93. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 14 nov 2012;11:CD003857.
94. Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Infertility and uterine fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 1 juill 2016;34:66-73.
95. Rackow BW, Jorgensen E, Taylor HS. ENDOMETRIAL POLYPS AFFECT UTERINE RECEPTIVITY. *Fertil Steril.* 30 juin 2011;95(8):2690-2.
96. Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod.* 1 juin 2005;20(6):1632-5.
97. Isikoglu M, Berkkanoglu M, Senturk Z, Coetzee K, Ozgur K. Endometrial polyps smaller than 1.5 cm do not affect ICSI outcome. *Reproductive BioMedicine Online.* 1 janv 2006;12(2):199-204.
98. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BWJ, D'Hooghe TM. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 2015 [cité 9 mai 2019];(2). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009461.pub3/full/fr>
99. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 2017;96(6):715-26.
100. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* mai 2014;29(5):964-77.
101. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2017;108(3):483-490.e3.

102. Niu Z, Chen Q, Sun Y, Feng Y. Long-term pituitary downregulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with adenomyosis. *Gynecol Endocrinol.* déc 2013;29(12):1026-30.
103. Park CW, Choi MH, Yang KM, Song IO. Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Clin Exp Reprod Med.* sept 2016;43(3):169-73.
104. Lavergne N, Aristizabal J, Zarka V, Erny R, Hedon B. Uterine anomalies and in vitro fertilization: what are the results? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* sept 1996;68(1-2):29-34.
105. Tomažević T, Ban-Frangež H, Virant-Klun I, Verdenik I, Požlep B, Vrtačnik-Bokal E. Septate, subseptate and arcuate uterus decrease pregnancy and live birth rates in IVF/ICSI. *Reproductive BioMedicine Online.* 1 nov 2010;21(5):700-5.
106. Rikken JF, Kowalik CR, Emanuel MH, Mol BWJ, Van der Veen F, van Wely M, et al. Septum resection for women of reproductive age with a septate uterus. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 2017;1:CD008576.
107. Corroenne R, Legendre G, May-Panloup P, El Hachem H, Dreux C, Jeanneteau P, et al. Surgical treatment of septate uterus in cases of primary infertility and before assisted reproductive technologies. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* nov 2018;47(9):413-8.
108. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Uterine septum: a guideline. *Fertil Steril.* 1 sept 2016;106(3):530-40.
109. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertility and Sterility.* 15 janv 2010;93(2):437-41.
110. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod.* 1 févr 2015;30(2):323-30.
111. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertility and Sterility.* août 2018;110(3):344-50.
112. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction: Chronic endometritis and reproduction. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research [Internet].* 6 mars 2019 [cité 10 mars 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/jog.13937>

113. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Cicinelli E, et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. juill 2018;110(1):103-112.e1.
114. Goswamy RK, Williams G, Steptoe PC. Decreased uterine perfusion—a cause of infertility. *Hum Reprod*. 1 nov 1988;3(8):955-9.
115. Zaidi J, Pittrof R, Shaker A, Kyei-Mensah A, Campbell S, Lin Tan S. Assessment of uterine artery blood flow on the day of human chorionic gonadotropin administration by transvaginal color Doppler ultrasound in an in vitro fertilization program. *Fertility and Sterility*. févr 1996;65(2):377-81.
116. Steer CV, Tan SL, Mason BA, Campbell S. Midluteal-phase vaginal color Doppler assessment of uterine artery impedance in a subfertile population. *Fertil Steril*. janv 1994;61(1):53-8.
117. El-Mazny A, Abou-Salem N, Elshenoufy H. Doppler study of uterine hemodynamics in women with unexplained infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. nov 2013;171(1):84-7.
118. Zebitay AG, Tutumlu M, Verit FF, Ilhan GK, Gungor ES, Cetin O, et al. A comparative analysis of arterial blood flow in unexplained infertility, tubal infertility and fertile groups. *Gynecol Endocrinol*. juin 2016;32(6):442-5.
119. Sterzik K, Grab D, Sasse V, Hütter W, Rosenbusch B, Terinde R. Doppler sonographic findings and their correlation with implantation in an in vitro fertilization program. *Fertility and Sterility*. 1 nov 1989;52(5):825-8.
120. Strohmer H, Herczeg C, Plöckinger B, Kemeter P, Feichtinger W. Prognostic appraisal of success and failure in an in vitro fertilization program by transvaginal Doppler ultrasound at the time of ovulation induction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 1(4):272-4.
121. Fugino Y, Ito F, Matuoka I, Kojima T, Koh B, Ogita S. Pulsatility index of uterine artery in pregnant and non-pregnant women. *Hum Reprod*. juill 1993;8(7):1126-8.
122. Serafini P, Batzofin J, Nelson J, Olive D. Sonographic uterine predictors of pregnancy in women undergoing ovulation induction for assisted reproductive treatments. *Fertility and Sterility*. 1 oct 1994;62(4):815-22.
123. Aytoz A, Nagy ZP, Ubaldi F, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P. The predictive value of uterine artery blood flow measurements for uterine receptivity in an intracytoplasmic sperm injection program. *Fertility and Sterility*. nov 1997;68(5):935-7.

124. Salle B, Bied-Damon V, Benchaib M, Desperes S, Gaucherand P, Rudigoz RC. Preliminary report of an ultrasonography and colour Doppler uterine score to predict uterine receptivity in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod.* juin 1998;13(6):1669-73.
125. Wang L, Qiao J, Li R, Zhen X, Liu Z. Role of endometrial blood flow assessment with color Doppler energy in predicting pregnancy outcome of IVF-ET cycles. *Reprod Biol Endocrinol.* 18 oct 2010;8:122.
126. Prasad S, Goyal R, Kumar Y, Nayar P, Hajela S, Kumaran A, et al. The Relationship Between Uterine Artery two-dimensional Color Doppler Measurement and Pregnancy Outcome: A Prospective Observational Study. *J Reprod Infertil.* 2017;18(2):251-6.
127. Cacciatore B, Simberg N, Fusaro P, Tiitinen A. Transvaginal Doppler study of uterine artery blood flow in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril.* juill 1996;66(1):130-4.
128. Spornol R, Hecher K, Schwarzgruber J, Szalay St. Doppler-Flow-Messungen in der Arteria uterina. *Ultraschall in der Medizin.* 7 mars 2008;14(04):175-7.
129. Coulam CB, Bustillo M, Soenksen DM, Britten S. Ultrasonographic predictors of implantation after assisted reproduction. *Fertility and Sterility.* nov 1994;62(5):1004-10.
130. Tinkanen H, Kujansuu E, Laippala P. Vascular resistance in uterine and ovarian arteries: its association with infertility and the prognosis of infertility. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* nov 1994;57(2):111-5.
131. Friedler S, Schenker JG, Herman A, Lewin A. The role of ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review. *Hum Reprod Update.* 1 juill 1996;2(4):323-35.
132. Lédée-Bataille N, Doumerc S, Olivennes F, Kadoch J, Chaouat G, Frydman R. Apport du diagnostic échographique en cas d'échecs répétés d'implantation embryonnaire en fécondation in vitro. /data/revues/03682315/00300008/747/ [Internet]. 8 mars 2008 [cité 8 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/114287>
133. Li Z, Wang X, Guan Y, Yu X, Liu J, Zhang Z. Uterine artery blood flow and microvessel density by vaginal color Doppler ultrasonography in embryo implantation failure. *Exp Ther Med.* nov 2017;14(5):4797-800.
134. Barash A, Dekel N, Fieldust S, Segal I, Schechtman E, Granot I. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility.* 1 juin 2003;79(6):1317-22.
135. Nastri CO, Lensen SF, Gibreel A, Raine-Fenning N, Ferriani RA, Bhattacharya S,

et al. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 22 mars 2015 [cité 12 mars 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009517.pub3>

136. Sar-Shalom Nahshon C, Sagi-Dain L, Wiener-Megnazi Z, Dirnfeld M. The impact of intentional endometrial injury on reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 1 janv 2019;25(1):95-113.

137. van Hoogenhuijze NE, Kasius JC, Broekmans FJM, Bosteels J, Torrance HL. Endometrial scratching prior to IVF; does it help and for whom? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open*. 2019;2019(1):hoy025.

138. Vitagliano A, Andrisani A, Alviggi C, Vitale SG, Valenti G, Sapia F, et al. Endometrial scratching for infertile women undergoing a first embryo transfer: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data from randomized controlled trials. *Fertility and Sterility*. 1 avr 2019;111(4):734-746.e2.

139. Lensen S, Osavlyuk D, Armstrong S, Stadelmann C, Hennes A, Napier E, et al. A Randomized Trial of Endometrial Scratching before In Vitro Fertilization. *New England Journal of Medicine*. 24 janv 2019;380(4):325-34.

140. Should we stop offering endometrial scratching prior to in vitro fertilization? - *Fertility and Sterility* [Internet]. [cité 7 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(19\)30392-9/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(19)30392-9/fulltext)

141. Frantz S, Parinaud J, Kret M, Rocher-Escriva G, Papaxanthos-Roche A, Creux H, et al. Decrease in pregnancy rate after endometrial scratch in women undergoing a first or second in vitro fertilization. A multicenter randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 1 janv 2019;34(1):92-9.

142. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril*. mars 2014;101(3):656-663.e1.

143. Luke B, Brown MB, Wantman E, Lederman A, Gibbons W, Schattman GL, et al. Cumulative Birth Rates with Linked Assisted Reproductive Technology Cycles. *N Engl J Med*. 28 juin 2012;366(26):2483-91.

144. Liste des centres autorisés à réaliser le diagnostic pré-implantatoire en France (05/2019) [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/liste_cdpi_070519.pdf

145. Scott RT, Upham KM, Forman EJ, Zhao T, Treff NR. Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: a randomized and paired clinical trial. *Fertility and Sterility*. sept 2013;100(3):624-30.
146. Cimadomo D, Capalbo A, Ubaldi FM, Scarica C, Palagiano A, Canipari R, et al. The Impact of Biopsy on Human Embryo Developmental Potential during Preimplantation Genetic Diagnosis. *Biomed Res Int*. 2016;2016:7193075.
147. McArthur SJ, Leigh D, Marshall JT, de Boer KA, Jansen RPS. Pregnancies and live births after trophectoderm biopsy and preimplantation genetic testing of human blastocysts. *Fertil Steril*. déc 2005;84(6):1628-36.
148. Dahdouh EM, Balayla J, García-Velasco JA. Impact of blastocyst biopsy and comprehensive chromosome screening technology on preimplantation genetic screening: a systematic review of randomized controlled trials. *Reprod Biomed Online*. mars 2015;30(3):281-9.
149. Hosseini MA, Ebrahimi N, Mahdavi A, Aleyasin A, Safdarian L, Fallahi P, et al. Hysteroscopy in patients with repeated implantation failure improves the outcome of assisted reproductive technology in fresh and frozen cycles. *J Obstet Gynaecol Res*. mai 2014;40(5):1324-30.
150. Makrakis E, Hassiakos D, Stathis D, Vaxevanoglou T, Orfanoudaki E, Pantos K. Hysteroscopy in women with implantation failures after in vitro fertilization: findings and effect on subsequent pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol*. avr 2009;16(2):181-7.
151. Demiroglu A, Gurgan T. Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. *Reproductive BioMedicine Online*. 1 janv 2004;8(5):590-4.
152. Gao M, Sun Y, Xie H, Fang S, Zhao X. Hysteroscopy prior to repeat embryo transfer may improve pregnancy outcomes for asymptomatic women with repeated implantation failure. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2015;41(10):1569-76.
153. El-Toukhy T, Campo R, Khalaf Y, Tabanelli C, Gianaroli L, Gordts SS, et al. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 25 juin 2016;387(10038):2614-21.
154. Pabuccu E, Yalcin I, Bodur T, Caglar G, Pabuccu R. Impact of office hysteroscopy in repeated implantation failure: Experience of a single center. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 7 déc 2016;17:197-200.
155. Cao H, You D, Yuan M, Xi M. Hysteroscopy after repeated implantation failure of

assisted reproductive technology: A meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2018;44(3):365-73.

156. Mao X, Wu L, Chen Q, Kuang Y, Zhang S. Effect of hysteroscopy before starting in-vitro fertilization for women with recurrent implantation failure: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. févr 2019;98(7):e14075.

157. Fatemi HM, Kasius JC, Timmermans A, van Disseldorp J, Fauser BC, Devroey P, et al. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1 août 2010;25(8):1959-65.

158. El-Mazny A, Abou-Salem N, El-Sherbiny W, Saber W. Outpatient hysteroscopy: a routine investigation before assisted reproductive techniques? *Fertility and Sterility*. janv 2011;95(1):272-6.

159. Kitaya K, Matsubayashi H, Takaya Y, Nishiyama R, Yamaguchi K, Takeuchi T, et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2017;78(5):e12719.

160. Kling C, Schmutzler A, Wilke G, Hedderich J, Kabelitz D. Two-year outcome after recurrent implantation failure: prognostic factors and additional interventions. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;278(2):135-42.

161. Coughlan C, Yuan X, Nafee T, Yan J, Mariee N, Li T. The clinical characteristics of women with recurrent implantation failure. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. juill 2013;33(5):494-8.

162. Song D, Li T-C, Zhang Y, Feng X, Xia E, Huang X, et al. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. *Fertility and Sterility*. 1 avr 2019;111(4):772-9.

163. E. CLOUQUEUR. Que reste-t-il des indications de l'aspirine en cours de grossesse ? [Internet]. 2010. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2010_GO_039_clouqueur.pdf

164. Haapsamo M, Martikainen H, Räsänen J. Low-dose aspirin and uterine haemodynamics on the day of embryo transfer in women undergoing IVF/ICSI: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Hum Reprod*. avr 2009;24(4):861-6.

165. Sher G. Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVF. *Human Reproduction*. 1 avr 2000;15(4):806-9.

166. Letur-Könirsch H, Guis F, Delanian S. Uterine restoration by radiation sequelae

regression with combined pentoxifylline-tocopherol: a phase II study. *Fertil Steril.* juin 2002;77(6):1219-26.

167. Letur-Konirsch H, Delanian S. Successful pregnancies after combined pentoxifylline-tocopherol treatment in women with premature ovarian failure who are resistant to hormone replacement therapy. *Fertil Steril.* févr 2003;79(2):439-41.

168. Huissoud C, Hadj S, Bied-Damon V, Benchaïb M, Salle B. Acute efficacy of a sublingual dose of nifedipine on uterine arterial blood flow: preliminary data in prematurely menopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* déc 2004;24(7):781-6.

169. Haute Autorité de santé, Dépistage systématique de la thrombophilie avant une primoprescription de contraception hormonale combinée. 2015;20.

170. Middeldorp S. Thrombosis in women: what are the knowledge gaps in 2013? *J Thromb Haemost.* juin 2013;11 Suppl 1:180-91.

171. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The Antiphospholipid Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 7 mars 2002;346(10):752-63.

172. Potdar N, Gelbaya TA, Konje JC, Nardo LG. Adjunct low-molecular-weight heparin to improve live birth rate after recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update.* 1 nov 2013;19(6):674-84.

173. Qublan H, Amarin Z, Dabbas M, Farraj A-E, Beni-Merei Z, Al-Akash H, et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Hum Fertil (Camb).* déc 2008;11(4):246-53.

174. Nardo LG, El-Toukhy T, Stewart J, Balen AH, Potdar N. British Fertility Society Policy and Practice Committee: Adjuvants in IVF: Evidence for good clinical practice. *Human Fertility.* 2 janv 2015;18(1):2-15.

175. Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):775-90.

176. Wang H, Gao H, Chi H, Zeng L, Xiao W, Wang Y, et al. Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 12 2017;318(22):2190-8.

177. Sanlaville D, Turleau C. Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies chromosomiques. :23.

178. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N. Management of recurrent

miscarriage. *J Obstet Gynaecol Res.* mai 2014;40(5):1174-9.

179. Dobson SJA, Jayaprakasan KM. Aetiology of recurrent miscarriage and the role of adjuvant treatment in its management: a retrospective cohort review. *J Obstet Gynaecol.* oct 2018;38(7):967-74.

180. Elkarhat Z, Kindil Z, Zarouf L, Razoki L, Aboulfaraj J, Elbakay C, et al. Chromosomal abnormalities in couples with recurrent spontaneous miscarriage: a 21-year retrospective study, a report of a novel insertion, and a literature review. *J Assist Reprod Genet.* mars 2019;36(3):499-507.

181. Berkane S. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français ; Bilan à réaliser devant des fausses couches à répétition du premier trimestre. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* sept 2005;138.

182. Idowu D, Merrion K, Wemmer N, Mash JG, Pettersen B, Kijacic D, et al. Pregnancy outcomes following 24-chromosome preimplantation genetic diagnosis in couples with balanced reciprocal or Robertsonian translocations. *Fertil Steril.* avr 2015;103(4):1037-42.

183. Cacciatore B, Tiitinen A. Does ovarian stimulation affect uterine artery impedance? *J Assist Reprod Genet.* janv 1996;13(1):15-8.

184. Strigini FAL. Modifications in uterine and intraovarian artery impedance in cycles of treatment with exogenous gonadotropins: effects of luteal phase support. *Fertility and Sterility.* :5.

185. Devroey P, Bourgain C, Macklon NS, Fauser BCJM. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Trends Endocrinol Metab.* mars 2004;15(2):84-90.

186. Shapiro BS, Garner FC. Recurrent implantation failure is another indication for the freeze-all strategy. *Fertility and Sterility.* 1 juill 2017;108(1):44.

187. Wei D, Liu J-Y, Sun Y, Shi Y, Zhang B, Liu J-Q, et al. Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 30 2019;393(10178):1310-8.

188. Fresh versus Frozen Embryos for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome | *NEJM* [Internet]. [cité 22 août 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1513873>

189. Magdi Y, El-Damen A, Fathi AM, Abdelaziz AM, Abd-Elfatah Youssef M, Abd-Allah AA-E, et al. Revisiting the management of recurrent implantation failure through freeze-all policy. *Fertil Steril.* 2017;108(1):72-7.

190. Traub ML, Van Arsdale A, Pal L, Jindal S, Santoro N. Endometrial thickness, Caucasian ethnicity, and age predict clinical pregnancy following fresh blastocyst embryo transfer: a retrospective cohort. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 22 avr 2009;7(1):33.
191. Zhao J, Zhang Q, Li Y. The effect of endometrial thickness and pattern measured by ultrasonography on pregnancy outcomes during IVF-ET cycles. *Reprod Biol Endocrinol*. 28 nov 2012;10:100.
192. Momeni M, Rahbar MH, Kovanci E. A meta-analysis of the relationship between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization cycles. *J Hum Reprod Sci*. 2011;4(3):130-7.
193. Connell MT, Richter KS, Devine K, Hill MJ, DeCherney AH, Doyle JO, et al. Larger oocyte cohorts maximize fresh IVF cycle birth rates and availability of surplus high-quality blastocysts for cryopreservation. *Reprod Biomed Online*. mai 2019;38(5):711-23.
194. Loutradis D, Drakakis P, Dalianidis K, Bletsas SR, Milingos S, Doumplis N, et al. A double embryo transfer on days 2 and 4 or 5 improves pregnancy outcome in patients with good embryos but repeated failures in IVF or ICSI. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2004;31(1):63-6.
195. Ismail Madkour WA, Noah B, Zaheer H, Al-Bahr A, Abdelhamid AMS, Shaer M, et al. Does sequential embryo transfer improve pregnancy rate in patients with repeated implantation failure? A randomized control study. *Middle East Fertility Society Journal*. 1 déc 2015;20(4):255-61.
196. Ruiz-Alonso M, Galindo N, Pellicer A, Simón C. What a difference two days make: « personalized » embryo transfer (pET) paradigm: a case report and pilot study. *Hum Reprod*. juin 2014;29(6):1244-7.
197. Stamenov GS, Parvanov DA, Chaushev TA. Mixed double-embryo transfer: A promising approach for patients with repeated implantation failure. *Clin Exp Reprod Med*. juin 2017;44(2):105-10.
198. Machtinger R, Dor J, Margolin M, Levron J, Baum M, Ferber B, et al. Sequential transfer of day 3 embryos and blastocysts after previous IVF failures despite adequate ovarian response. *Reproductive biomedicine online*. 1 oct 2006;13:376-9.
199. Almog B, Levin I, Wagman I, Kapustiansky R, Schwartz T, Mey-Raz N, et al. Interval double transfer improves treatment success in patients with repeated IVF/ET failures. *J Assist Reprod Genet*. août 2008;25(8):353-7.
200. Tehraninejad ES, Raisi E, Bakhtiyari Ghaleh F, Hossein Rashidi B, Azimineko E, Kalantari V, et al. The sequential embryo transfer compared to blastocyst embryo transfer in in

vitro fertilization (IVF) cycle in patients with the three repeated consecutive IVF. A randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 15 mai 2019;1-5.

201. Ashkenazi J, Yoeli R, Orvieto R, Shalev J, Ben-Rafael Z, Bar-Hava I. Double (consecutive) transfer of early embryos and blastocysts: aims and results. *Fertility and Sterility.* 74(5):936-40.

202. Olson JL, Rebar RW, Schreiber JR, Vaitukaitis JL. Shortened luteal phase after ovulation induction with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin *. *Fertility and Sterility.* 1 mars 1983;39(3):284-91.

203. Garcia JE, Acosta AA, Hsiu J-G, Jones HW. Advanced endometrial maturation after ovulation induction with human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin for in vitro fertilization *. *Fertility and Sterility.* 1 janv 1984;41(1):31-5.

204. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Efficacy and safety of human menopausal gonadotrophins versus recombinant FSH: a meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online.* 1 janv 2008;16(1):81-8.

205. Devroey P, Pellicer A, Nyboe Andersen A, Arce J-C, Menopur in GnRH Antagonist Cycles with Single Embryo Transfer Trial Group. A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer. *Fertil Steril.* mars 2012;97(3):561-71.

206. Afnan M. Identifying real differences in live birth rates between HMG and rFSH in IVF. *Reprod Biomed Online.* 2009;18 Suppl 2:25-30.

207. Efficacy and safety of highly purified menotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized, comparative trial. *Fertility and Sterility.* 1 sept 2002;78(3):520-8.

208. Andersen AN, Devroey P, Arce J-C. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. *Hum Reprod.* 1 déc 2006;21(12):3217-27.

209. Platteau P, Nyboe Andersen A, Loft A, Smitz J, Danglas P, Devroey P. Highly purified HMG versus recombinant FSH for ovarian stimulation in IVF cycles. *Reprod Biomed Online.* août 2008;17(2):190-8.

210. Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, Veen F, Bossuyt P, Wely M. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: A systematic review and meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England).* 1 mars 2008;23:310-5.

211. Zygmunt M, Herr F, Keller-Schoenwetter S, Kunzi-Rapp K, Münstedt K, Rao CV, et al. Characterization of Human Chorionic Gonadotropin as a Novel Angiogenic Factor. *None*. 1 nov 2002;87(11):5290-6.
212. Makrigiannakis A, Vrekoussis T, Zoumakis E, Kalantaridou SN, Jeschke U. The Role of HCG in Implantation: A Mini-Review of Molecular and Clinical Evidence. *Int J Mol Sci*. 19 juin 2017;18(6).
213. Licht P, Fluhr H, Neuwinger J, Wallwiener D, Wildt L. Is human chorionic gonadotropin directly involved in the regulation of human implantation? *Molecular and Cellular Endocrinology*. 15 avr 2007;269(1):85-92.
214. van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. A Cochrane review. *Hum Reprod Update*. avr 2012;18(2):111.
215. Weiss NS, Kostova E, Nahuis M, Mol BWJ, van der Veen F, van Wely M. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 2019;1:CD010290.
216. Paulson RJ. Introduction: Endometrial receptivity: evaluation, induction and inhibition. *Fertility and Sterility*. 1 avr 2019;111(4):609-10.
217. Huang J, Qin H, Yang Y, Chen X, Zhang J, Laird S, et al. A comparison of transcriptomic profiles in endometrium during window of implantation between women with unexplained recurrent implantation failure and recurrent miscarriage. *Reproduction*. 2017;153(6):749-58.
218. Valdes CT, Schutt A, Simon C. Implantation failure of endometrial origin: it is not pathology, but our failure to synchronize the developing embryo with a receptive endometrium. *Fertility and Sterility*. 1 juill 2017;108(1):15-8.
219. Tan J, Kan A, Hitkari J, Taylor B, Tallon N, Warraich G, et al. The role of the endometrial receptivity array (ERA) in patients who have failed euploid embryo transfers. *J Assist Reprod Genet*. 1 avr 2018;35(4):683-92.
220. Koot YEM, van Hooff SR, Boomsma CM, van Leenen D, Groot Koerkamp MJA, Goddijn M, et al. An endometrial gene expression signature accurately predicts recurrent implantation failure after IVF. *Sci Rep*. 22 janv 2016;6:19411.
221. Haouzi D, Assou S, Mahmoud K, Tondeur S, Rème T, Hedon B, et al. Gene expression profile of human endometrial receptivity: comparison between natural and stimulated cycles for the same patients. *Hum Reprod*. 1 juin 2009;24(6):1436-45.

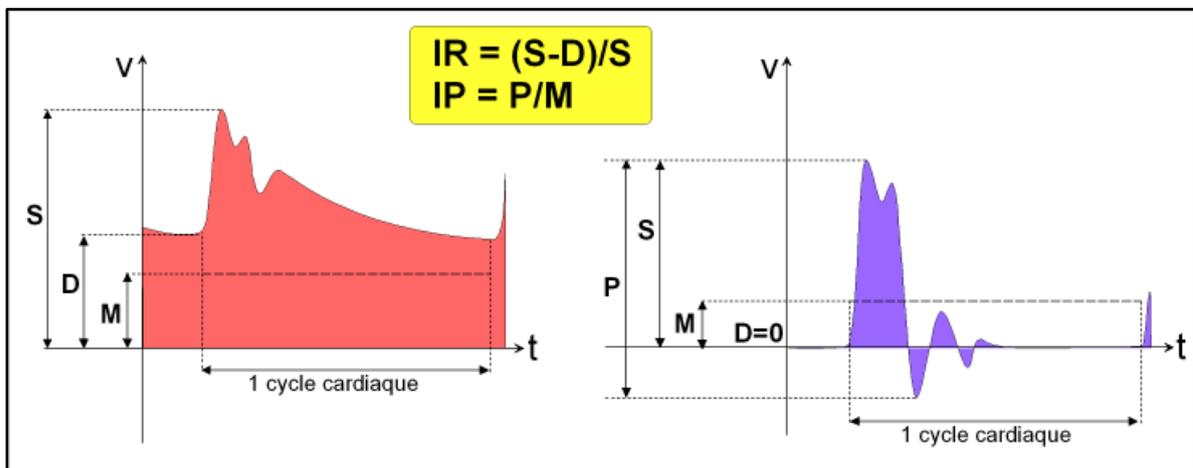
222. Díaz-Gimeno P, Horcajadas JA, Martínez-Conejero JA, Esteban FJ, Alamá P, Pellicer A, et al. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertil Steril*. janv 2011;95(1):50-60, 60.e1-15.
223. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Díaz-Gimeno P, Gómez E, Fernández-Sánchez M, Carranza F, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertility and Sterility*. sept 2013;100(3):818-24.
224. Bassil R, Casper R, Samara N, Hsieh T-B, Barzilay E, Orvieto R, et al. Does the endometrial receptivity array really provide personalized embryo transfer? *J Assist Reprod Genet*. juill 2018;35(7):1301-5.
225. Kliman HJ, Honig S, Walls D, Luna M, McSweet JC, Copperman AB. Optimization of endometrial preparation results in a normal endometrial function test® (EFT®) and good reproductive outcome in donor ovum recipients. *J Assist Reprod Genet*. 1 août 2006;23(7):299-303.
226. Lédée N, Petitbarat M, Chevrier L, Vitoux D, Vezmar K, Rahmati M, et al. The Uterine Immune Profile May Help Women With Repeated Unexplained Embryo Implantation Failure After In Vitro Fertilization. *Am J Reprod Immunol*. 11 févr 2016;75(3):388-401.
227. Lédée N, Prat-Ellenberg L, Chevrier L, Balet R, Simon C, Lenoble C, et al. Uterine immune profiling for increasing live birth rate: A one-to-one matched cohort study. *Journal of Reproductive Immunology*. 1 févr 2017;119:23-30.
228. Vagnini LD, Renzi A, Petersen B, Canas M do CT, Petersen CG, Mauri AL, et al. Association between estrogen receptor 1 (ESR1) and leukemia inhibitory factor (LIF) polymorphisms can help in the prediction of recurrent implantation failure. *Fertil Steril*. 2019;111(3):527-34.

VII. Annexes

Annexe 1

Méthode de calcul de l'index de pulsativité (IP) des artères utérines

L'IP se calcule selon la formule proposée par R.Gosling qui correspond au rapport de l'onde P sur l'onde M du tracé ondulatoire vasculaire visualisé en mode Doppler. L'onde P correspondant à l'amplitude maximale du tracé, c'est-à-dire l'aire sous la courbe entre la valeur maximale de l'onde (pic systolique) jusqu'à sa valeur minimale et l'onde M correspondant à la vitesse circulatoire moyenne de l'onde, calculée sur un cycle cardiaque à la fréquence cardiaque.



Annexe 2

- Classification BLEFCO « modifiée » pour les embryons au stade clivés :

| | Stade de développement | Type 1 | Type 2 | Type 3 | Type 4 |
|--------------------------|------------------------|--------------|-----------------|--------------------|--------------------|
| Nombre de cellules | J2 | 4 à 5 | | 4 à 5 <4 ou >5 | 4 à 5 <4 ou >5 |
| | J3 | 8 à 10 | | 8 à 10 <8 ou >10 | 8 à 10 <8 ou >10 |
| Pourcentage de fragments | | < ou = à 10% | Entre 10 et 25% | Entre 25 et 40% | >40% |

NB : Une autre classification pour les embryons au stade clivé est également en vigueur dans de nombreux centres à l'heure actuelle, c'est la classification issue du consensus d'Istanbul, qui, en plus du nombre de cellules et de la fragmentation prend en considération l'homogénéité de la taille des cellules.

Les embryons de type 1 ou 2 sont considérés comme des embryons de bonne qualité, c'est-à-dire ayant le nombre correct de cellules correspondant au stade de leur développement et peu de fragments.

Annexe 3

- Classification de Gardner et Schoolcraft pour les embryons au stade de blastocystes

Dans le cas de la sélection des embryons au stade de blastocyste, c'est la classification de *Gardner et Schoolcraft* qui est actuellement utilisée en pratique courante et qui permet aux biologistes de choisir les embryons de bonne qualité.

Elle consiste en une graduation de l'expansion et de l'éclosion du blastocyste par un chiffre allant de 1 à 6, et de deux lettres allant de A à C, évaluant la qualité des cellules et de leur agencement.

En ce qui concerne l'expansion :

- 1 : blastocyste précoce avec un blastocèle inférieur à la moitié du volume de l'embryon
- 2 : blastocyste dont le blastocèle est égal ou supérieur à la moitié du volume de l'embryon
- 3 : blastocyste dont le blastocèle remplit complètement l'embryon
- 4 : blastocyste expansé avec un volume de blastocèle plus grand que celui de l'embryon précoce, avec une zone pellucide amincie
- 5 : blastocyste en éclosion avec une partie du trophoctoderme commençant à sortir de la zone pellucide
- 6 : blastocyste totalement éclos de la zone pellucide

En ce qui concerne la qualité du blastocyste, la première lettre correspond à la qualité de la masse cellulaire interne (MCI) et la seconde correspond au trophoctoderme. A correspondant à un nombre de cellules important avec une bonne cohésion cellulaire, B un nombre de cellules suffisant et une cohésion satisfaisante et enfin C correspondant à un faible nombre de cellules faiblement liées entre elles.

Un blastocyste est considéré de « top qualité » lorsqu'il est d'un grade d'expansion est > ou = à 3 avec une MCI A ou B et un trophoctoderme A et de bonne qualité lorsque son grade d'expansion est > ou = à 3 et que son trophoctoderme est au moins de type B, quel que soit la MCI.

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

RESUME

Introduction : L'implantation embryonnaire peut être un facteur limitant en Assistance Médicale à la Procréation. Certains couples sont en situation d'échec d'implantation embryonnaire répété (RIF), défini par l'absence de grossesse clinique après au moins 3 transferts embryonnaires consécutifs (frais / congelés), d'au moins 4 embryons de bonne qualité, avant 40ans. Le bilan étiologique en cas de RIF n'est pas consensuel dans la littérature. On ne connaît à l'heure actuelle ni la prévalence du RIF ni les facteurs qui différencient les patientes de bons ou de mauvais pronostic au sein de cette population.

Matériel et méthodes : Etude rétrospective dont l'objectif principal est d'évaluer l'intérêt de la réalisation du bilan étiologique de RIF (hystérocopie et échographie avec mesure des IP à J21). Nous avons comparé l'incidence de grossesse dans chaque population en fonction de la réalisation du bilan et de son statut normal ou pathologique avec l'incidence de grossesse des patientes n'ayant bénéficié d'aucun bilan. Nous avons analysé les caractéristiques des patientes RIF ayant finalement eu une grossesse clinique pour identifier des facteurs de bon pronostic.

Résultats : 295 parmi les 4434 patientes étudiées remplissaient la définition de RIF, soit une prévalence de 6,65%. Dans les populations classique et DPI, l'incidence de grossesse est significativement plus élevée dans le groupe de patientes dont les deux examens du bilan sont normaux par rapport aux patientes n'ayant pas réalisé de bilan (respectivement 51,7% versus 31,3% ; $p=0,03$ IC95 (0,32-0,70) et 31,8% versus 18,2% ; $p=0,004$; IC95 (0,14-0,55)). Les facteurs significativement associés à l'obtention d'une grossesse sont : le nombre de transferts total, le transfert embryonnaire congelé (TEC), l'épaisseur endométriale en TEC, le double transfert embryonnaire, l'utilisation d'hMG, le nombre d'ovocytes et d'embryons J3 obtenus à la stimulation.

Conclusion : La prescription du bilan étiologique standard en cas de RIF est intéressante car elle permet d'identifier les patientes de meilleur pronostic. Toutefois, l'intérêt du traitement des anomalies retrouvées au bilan reste à démontrer. Cette étude permet d'identifier des éléments pronostiques dans la population RIF quant à l'obtention d'une grossesse future.

Mots clés : échec d'implantation embryonnaire répété / fécondation in vitro / index de pulsatilité / implantation embryonnaire / réceptivité endométriale / hystérocopie / assistance médicale à la procréation / transfert embryonnaire