



HAL
open science

Facteurs pronostiques des chances de naissance vivante enfécondation in vitro pour infertilité inexpliquée : étude de cohorte

H. Bosselut, O. Paulmyer-Lacroix, A. Gnisci, F. Bretelle, J. Perrin, B.
Courbiere

► To cite this version:

H. Bosselut, O. Paulmyer-Lacroix, A. Gnisci, F. Bretelle, J. Perrin, et al.. Facteurs pronostiques des chances de naissance vivante enfécondation in vitro pour infertilité inexpliquée : étude de cohorte. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2021, 49 (7-8), pp.601-607. 10.1016/j.gofs.2021.01.002 . hal-03116422

HAL Id: hal-03116422

<https://hal.science/hal-03116422>

Submitted on 13 Jan 2022

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 - NoDerivatives 4.0
International License

Facteurs pronostiques des chances de naissances vivantes en fécondation in vitro dans les infertilités inexplicées : étude de cohorte

Prognostic factors of live-birth in in vitro fertilization for unexplained infertility: A cohort study

H. Bosselut^{a,*}, O. Paulmyer-Lacroix^{a,b}, A. Gnisci^a, F. Bretelle^{a,c}, J. Perrin^{a,d}, B. Courbiere^{a,d}

^a Pôle femmes-parents-enfants, centre clinico-biologique d'AMP-CECOS, AP-HM La Conception, 147, boulevard Baille, 13005 Marseille, France

^b Aix Marseille université, département d'histologie et embryologie, Marseille, France

^c Aix Marseille université, unité de recherche sur les maladies infectieuses tropicales et émergentes, UM 63, CNRS 7278, IRD 198, Inserm 1095, Marseille, France

^d Aix Marseille université, CNRS, IRD, Avignon université, IMBE UMR 7263, Marseille, France

R É S U M É

Objectifs

Chez 15 à 30 % des couples infertiles, aucune cause n'est retrouvée et conduit au diagnostic « d'infertilité inexplicée ». Le but de notre étude a été de rechercher des facteurs pronostiques de naissances vivantes après fécondation in vitro (FIV) chez ces couples.

Méthodes

Étude de cohorte rétrospective, monocentrique, des couples pris en charge par FIV pour une infertilité inexplicée avec un âge de la femme \leq à 40 ans. L'analyse principale a comparé les couples ayant eu une naissance vivante après FIV versus les couples restant sans enfant après FIV.

Résultats

Entre janvier 2014 et décembre 2018, 104 couples ont été inclus, 196 ponctions ovariennes ont été effectuées, suivies de 234 transferts d'embryons (frais et congelés), ayant permis l'obtention de 43 accouchements. Le taux cumulatif de naissances vivantes par couple était de 40,4 %. Aucun facteur pronostique clinique ou paraclinique entre les deux groupes n'a pu être identifié préalablement à la tentative de FIV. Cependant, l'analyse multivariée a montré plusieurs facteurs biologiques de bon pronostic en cours de traitement, tels qu'un nombre plus élevé d'ovocytes fécondables et d'embryons obtenus, de meilleure qualité, dans le groupe « naissance vivante ».

Conclusions

En cas d'infertilité inexplicée, les chances pour un couple d'avoir un enfant après FIV sont de 40,4 %. Aucune caractéristique clinique ne nous a permis d'identifier des éléments pronostiques favorables ou défavorables chez ces couples avant leur prise en charge en AMP. En revanche, les facteurs pronostiques identifiés en cours de tentative sont intéressants pour conseiller ou non la poursuite des FIV.

A B S T R A C T

Objectives

For 15 to 30% of infertile couples, no etiology can be found, leading to the diagnosis of "unexplained infertility". The aim of our study was to identify prognostic factors for live birth following in vitro fertilization (IVF) for these couples.

Methods

A retrospective, monocentric study on a cohort of couples undergoing IVF for unexplained infertility with the woman aged \leq 40 years old. Primary analysis compared couples with a live birth following IVF versus childless couples following IVF.

Results

Between January 2014 and December 2018, 104 couples were included, 196 ovarian punctures were performed, followed by 234 embryo transfers (fresh or cryopreserved) which resulted in 43 deliveries. The cumulative live birth rate was 40.4% per couple. Before IVF attempts, no clinical or paraclinical prognostic factors between the two groups was observed. However, multivariate analysis showed several biological fac-

Mots clés:

Infertilité inexplicée
FIV
Facteurs pronostiques
Grossesse
Naissance vivante

Keywords:

Unexplained infertility
IVF
Prognostic factors
Pregnancy
Live birth

tors of good prognosis in course of treatment, such as a higher number of mature oocytes and better quality embryos in "live birth" group.

Conclusions

For a couple, the chances of having a child following IVF unexplained infertility are 40.4%. However, no clinical characteristic enabled us to identify favourable or unfavourable prognosis factors before starting ART. The prognostic factors identified during the attempt are interesting to advise the pursue of the IVF or not.

1. Introduction

Il a été estimé que 186 millions de couples dans le monde étaient infertiles [1]. En France, un couple sur cinq consulte pour infertilité [2]. L'infertilité est définie comme l'incapacité à obtenir une grossesse après un an de rapports sexuels réguliers non protégés [3,4]. Chez 15 à 30 % des couples infertiles, aucune cause n'est retrouvée, et l'infertilité est alors en général qualifiée d'inexpliquée ou d'idiopathique [5,6]. Le terme « infertilité inexpliquée » ne correspond cependant à aucune définition consensuelle, car la nature des examens à réaliser pour poser ce diagnostic n'est pas unanimement définie [6,7].

Le diagnostic d'infertilité inexpliquée sera d'autant plus souvent posé que le bilan étiologique sera minimal [7]. Cependant, notre incapacité à trouver une cause à l'infertilité des couples ne signifie pas qu'il n'y en a pas. En effet, le bilan étiologique initial standard est loin d'être exhaustif et n'explore pas l'ensemble du processus de reproduction. Malgré l'amélioration des outils diagnostiques en médecine de la reproduction, plusieurs étapes cruciales du processus de fécondation ne peuvent pas être étudiées avec précision comme la capacitation des spermatozoïdes, leur capacité à se lier à la zone pellucide de l'ovocyte ainsi que la réaction acrosomique. Certains auteurs ont, en effet, suggéré que l'un des mécanismes sous-jacent à l'infertilité inexpliquée serait un échec de fécondation par anomalies du sperme ou de l'ovocyte non révélées par les examens standards [8,9].

Dans une de nos études précédentes, Ohannessian et al., n'avaient pas retrouvé de facteur prédictif de naissance vivante pour les couples pris en charge par insémination intra-utérine en cas d'infertilité inexpliquée [10]. Dans notre centre, en cas d'infertilité inexpliquée, la stratégie de prise en charge des couples ayant une infertilité inexpliquée débute par deux inséminations intra-utérines avant passage en fécondation in vitro classique.

L'objectif de notre étude a été de rechercher des facteurs pronostiques des chances de naissances vivantes après fécondation in vitro (FIV) chez des couples pris en charge pour une infertilité « inexpliquée ».

2. Matériels et méthodes

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

2.1. Patients

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective monocentrique au Centre clinico-biologique d'Assistance Médicale à la Procréation à Marseille. Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux informatisés des couples. Nous avons inclus tous les couples infertiles dont l'âge de la femme était compris entre 18 et 40 ans, présentant une infertilité inexpliquée et pris en charge par FIV entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2018. Seules la ou les ten-

tatives de FIV réalisées durant cette période pour les couples inclus ont été prises en compte.

L'infertilité était définie par l'absence de grossesse après un an de rapports sexuels réguliers non protégés. L'origine inexpliquée était définie par l'absence d'anomalie au bilan initial du couple. Ce bilan comprenait pour l'homme une analyse de sperme : spermogramme et spermocytogramme analysés avec les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé établis en 2010. Si une seule valeur du spermogramme ou du spermocytogramme était anormale, le couple n'était pas inclus dans l'étude. Pour la femme, une analyse des trompes et de la cavité utérine était réalisée par hystérosalpingographie et échographie pelvienne par voie endovaginale. La réserve ovarienne était évaluée par le CFA en échographie en début de cycle, le taux d'AMH (ng/ml, Kit Beckman-Coulter, Immunotech) et/ou le taux de Follicle Stimulating Hormone (FSH) (UI/L) au 3^e jour du cycle. En cas de suspicion de diminution de la réserve ovarienne (AMH < 1,1 ng/ml selon les critères de Bologne), le couple n'était pas inclus. En cas de suspicion de pathologie tubaire ou de signes cliniques évocateurs d'endométriose, une coelioscopie était proposée aux femmes. Si une anomalie était retrouvée lors de la coelioscopie, le couple n'était pas inclus.

2.2. Protocoles de stimulation ovarienne

Les protocoles de stimulation ovarienne étaient choisis selon l'habitude du prescripteur : soit un protocole long (agoniste de la gonadotropin releasing hormone (GnRH) en phase lutéale du cycle précédent), soit un protocole court (administration quotidienne d'un agoniste de la GnRH à partir du 2^e jour du cycle), soit un protocole antagoniste. Les gonadotrophines utilisées étaient soit de la FSH recombinante plus au moins associée à de la luteinizing hormone (LH) recombinante soit de l'human menopausal gonadotropin (hMG). La dose quotidienne initiale de gonadotrophines était individualisée en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC), de l'âge de la patiente, du taux d'AMH, et du nombre de follicules antraux. Le monitoring du cycle de stimulation ovarienne reposait sur l'échographie endovaginale et le dosage sérique de la LH et de l'œstradiol. Le déclenchement de l'ovulation était réalisé par injection de human chorionic gonadotropin (HCG) 10 000 UI (Gonadotrophine Chorionique Endo®, MSD France) en intramusculaire ou HCG recombinante (Ovitrelle®, Merck Serono, France) en sous-cutanée dès lors qu'au moins trois follicules avaient atteint 16 mm de diamètre (c'est-à-dire follicules matures). Le recueil ovocytaire était réalisé par ponction folliculaire transvaginale écho-guidée sous anesthésie locale ou générale 36 heures après l'administration d'HCG. Le soutien de la phase lutéale était réalisé par administration per os de dihydrogestérone (30 mg/j) débutée le jour de la ponction ovocytaire jusqu'à la réalisation du test de grossesse 14 jours plus tard.

La mise en contact des gamètes était réalisée par FIV classique en première intention. Une FIV-ICSI était réalisée, en seconde intention, en cas d'échec de fécondation en FIV classique. La présence des 2 pronuclei 18 h après la mise en fécondation attestait d'une fécondation normale (zygotes diploïdes). La qualité embryonnaire (« top » ou « non top ») était évaluée à 48 heures (J2), 72 heures (J3)

ou 5 jours (J5) selon la classification d'Istanbul (ASEBIR consensus) de 2011 [11], les embryons tops présentant le meilleur potentiel implantatoire. Seuls les embryons diploïdes (issus de zygotes diploïdes) étaient éligibles pour le transfert ou la congélation. Le transfert embryonnaire était réalisé sous contrôle échographique deux, trois ou cinq jours après la ponction ovocytaire. Les embryons surnuméraires de qualité compatible avec une congélation (selon la classification d'Istanbul) étaient congelés en utilisant le kit de congélation lente Embryo Freezing Pack® (Origio) ou le kit de vitrification Vit Kit®-Freeze (Irvine scientifique). En cas de transfert d'embryon congelé (TEC), les embryons étaient décongelés le matin même du transfert en utilisant le kit de décongélation Embryo Thawing Pack® (Origio) ou le kit de dévitrification Vit Kit®-Thaw (Irvine scientifique). Seuls les embryons ayant au moins 50 % de cellules intactes après décongélation étaient transférés. Les TEC étaient réalisés en cycle spontané dans la majorité des cas.

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

2.3. Facteurs pronostiques

Les différents facteurs pronostiques étudiés ont été : l'âge, le statut tabagique et l'IMC de chacun des deux membres du couple lors du premier cycle de FIV, le type d'infertilité (primaire ou secondaire) du couple et de chacun hors couple, la durée d'infertilité avant le premier cycle de FIV, le CFA et le taux de FSH en début de cycle (UI/L), le taux d'AMH (Kit Beckman-Coulter, ng/ml), le statut sérologique de la femme pour Chlamydiae trachomatis, la réalisation d'une cœlioscopie diagnostique dans le bilan initial, la réalisation d'un ou plusieurs cycles d'inséminations intra-utérines (IIU) avant la prise en charge en FIV. Concernant les protocoles de FIV, nous avons évalué : le rang de la tentative de FIV, le type de protocole de stimulation ovarienne (antagoniste, agoniste long ou agoniste court), le type de gonadotrophines (FSHr ou hMG), la dose totale de gonadotrophines utilisée, la durée de stimulation ovarienne, les paramètres échographiques et biologiques au déclenchement (épaisseur et type de l'endomètre, taux d'œstradiol, nombre de follicules matures), le nombre d'ovocytes recueillis et fécondables, le nombre total d'embryons obtenu et d'embryons diploïdes, le taux de fécondation diploïde (nombre d'embryons diploïdes obtenus/nombre d'ovocytes fécondables), le nombre d'embryons transférés et leur qualité ainsi que le nombre d'embryons congelés.

2.4. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le taux cumulatif de naissances vivantes par couple, (nombre de couples ayant eu au moins une naissance vivante après FIV/nombre de couples pris en charge en FIV). L'analyse principale a porté sur la comparaison de deux

groupes de couples : le groupe ayant obtenu une naissance vivante après FIV et le groupe restant sans enfant après les cycles de FIV.

2.5. Analyses statistiques

La saisie des données à partir des dossiers des patients a été faite sur Excel et l'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS. L'analyse descriptive des variables a été faite par le calcul des fréquences, des caractéristiques de tendance centrale ou de dispersion : la moyenne (m), l'écart type (σ) ainsi que la détermination des intervalles de confiance (IC95 %) autour de la moyenne pour les variables quantitatives et la détermination des fréquences pour les variables qualitatives. L'analyse univariée a été utilisée pour la recherche de l'association entre deux variables indépendantes, ou encore entre une variable dépendante et d'autres variables indépendantes. Les tests utilisés ont été le test χ^2 d'indépendance ou d'homogénéité et le test exact de FISHER avec la détermination des seuils de significativité à 0,05. Le test t de Student pour deux groupes indépendants a été utilisé pour la comparaison des variables continues. La comparaison des variables discontinues entre groupes à petit effectifs a été effectuée par les tests non paramétriques, le test de Wilcoxon-Mann-Whitney pour la recherche d'association statistique entre deux ou plusieurs groupes. Une relation était considérée comme significative si le p était $< 0,05$. Afin de neutraliser d'éventuels facteurs de confusion une analyse multivariée par un modèle linéaire généralisé a été réalisée avec la détermination du seuil de significativité à 0,05.

3. Résultats

Entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2018, 205 couples ont été pris en charge par FIV au Centre clinico-biologique d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) pour une infertilité jugée inexplicable. Après ré-analyse a posteriori des dossiers médicaux, 104 couples ont finalement été inclus.

Les 104 couples retenus ont bénéficié de 202 cycles de stimulation ovarienne pour FIV, suivies de 196 ponctions folliculaires, de 165 transferts frais et de 62 congélations embryonnaires ayant permis par la suite la réalisation de 69 TEC (Fig. 1).

Au total, 50 enfants sont nés vivants dont sept jumeaux. Sur l'ensemble des tentatives de FIV, le taux cumulatif de naissances vivantes par couple était de 40,4 %. Le taux de naissances vivantes en fonction du rang de la tentative de FIV n'était pas statistiquement différent (20,8 % au cycle 1, 25 % au cycle 2, 17,2 % au cycle 3 et de 16,6 % au cycle 4, $p > 0,05$).

Sur les 234 transferts, 60 grossesses débutantes et 43 accouchements ont été obtenus (41 femmes ayant eu un accouchement et une femme ayant eu deux accouchements), soit un taux global de grossesse par transfert de 25,6 % et un taux d'accouchement par transfert de 18,4 % (Fig. 1). Les taux d'accouchement par transfert frais et par TEC étaient comparables (respectivement 18,8 % vs 17,4 %). Concernant les 31 annulations de transfert frais (15,8 % des tentatives), seuls 9 cas (4,6 %) étaient dus à un échec de fécondation (Fig. 1). Les taux d'échecs de fécondation étaient comparables en FIV classique (8/179 soit 4,4 % des FIV) et en ICSI (1/17 soit 5,8 % des ICSI).

Concernant l'évolution des grossesses, nous avons observé quatre grossesses débutantes arrêtées (6,7 %), une grossesse extra-utérine (1,7 %), sept fausses couches spontanées du premier trimestre (11,7 %), deux fausses couches tardives (3,3 %), trois interruptions médicales de grossesse (5 %), dix accouchements prématurés (16,7 %) et 33 accouchements à terme (55 %).

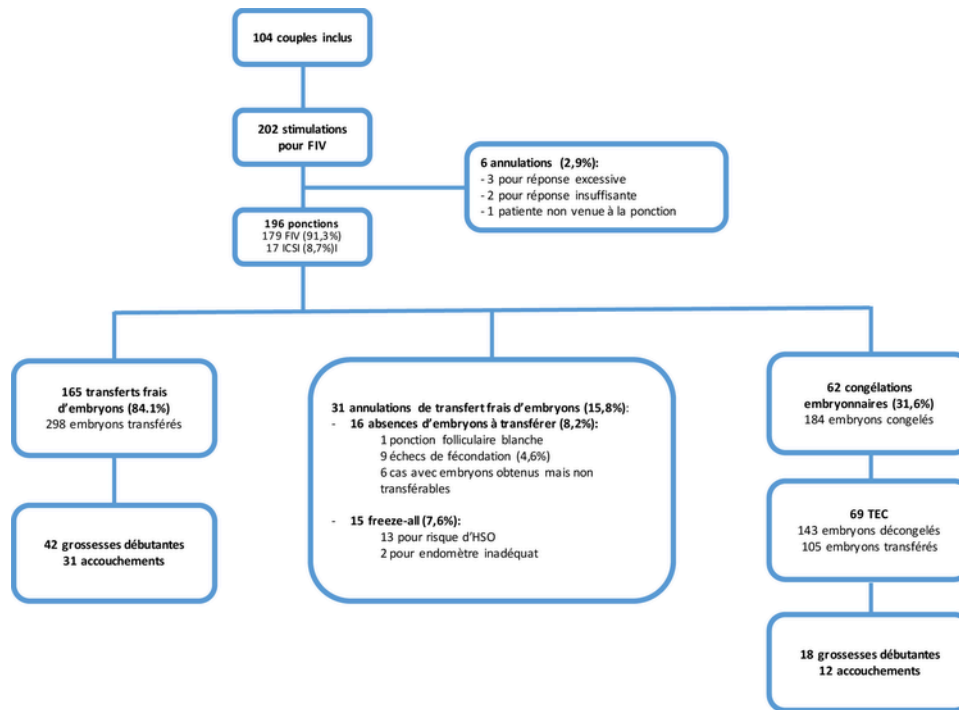


Fig. 1. Devenir des tentatives de FIV pour les couples inclus.

Au moment de l'étude, 18 couples n'avaient pas transféré l'ensemble de leurs embryons congelés restants (soit un total de 41 embryons congelés restants). Sur ces 18 couples, 16 ont eu au moins un enfant né vivant après FIV, un a eu deux grossesses spontanées avec deux enfants nés vivants et le dernier a été perdu de vue. Au total, six couples sur les 104 inclus dans notre étude ont obtenu au moins une grossesse spontanée avec naissance vivante après leur parcours en FIV (5,8 %).

Les FIV classiques représentaient 91,3 % des tentatives. Il y a eu, en moyenne, $1,9 \pm 0,5$ ponctions par femme. Le nombre moyen d'ovocytes fécondables recueillis par ponction était de $8,2 \pm 5,2$ avec un taux de fécondation diploïde de $58,8 \% \pm 24,5$. Concernant les transferts d'embryons (frais et congelés), 2 embryons ont été transférés dans 67,1 % des cas avec au moins un embryon top dans 19,2 % des cas. Il y a eu en moyenne, $2,2 \pm 1,3$ transferts par couple avec $1,7 \pm 0,5$ embryons transférés par transfert et $3,9 \pm 2,4$ embryons transférés par couple.

3.1. Analyse univariée

L'âge, l'IMC et le statut tabagique de la femme et son conjoint n'étaient pas statistiquement différents entre les couples ayant obtenu une naissance vivante après FIV et ceux restant sans enfant (Tableau 1). Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes n'a été retrouvée concernant la durée d'infertilité, les antécédents d'accouchement ou de grossesse antérieure, les antécédents d'échec de prise en charge par IIU, le CFA, le taux de FSH en début de cycle et l'AMH. L'analyse univariée des caractéristiques biologiques des cycles de FIV en fonction de leur issue est présentée dans le Tableau 2.

Tableau 1

FIV pour infertilité inexpliquée. Analyse univariée des caractéristiques cliniques des couples ayant obtenu une naissance vivante par FIV versus les couples restant sans enfant après FIV.

Facteurs pronostiques	Naissance vivante	Pas de naissance vivante	Valeur de <i>p</i>
Âge femme le jour de la FIV (ans), M ± ET	33,4 ± 4,2	34,5 ± 4,3	NS
Âge homme le jour de la FIV (ans), M ± ET	36,8 ± 7,4	37,4 ± 5,8	NS
IMC femme (kg/m ²), M ± ET	24,5 ± 5,8	22,3 ± 4,5	NS
IMC homme (kg/m ²), M ± ET	25,8 ± 4,4	25,6 ± 3,9	NS
Tabagisme actif femme, % (n)	18,6 (8)	21,3 (13)	NS
Tabagisme actif homme, % (n)	46,3 (19)	45,6 (26)	NS
Infertilité primaire femme hors couple, % (n)	79,1 (34)	88,5 (54)	NS
Infertilité primaire homme hors couple, % (n)	81,4 (35)	77 (47)	NS
Infertilité primaire du couple, % (n)	72,1 (31)	72,1 (44)	NS
Durée d'infertilité (ans), M ± ET	4,2 ± 2	4,2 ± 1,8	NS
FSH (IU/L), M ± ET	6,9 ± 2,1	6,9 ± 1,6	NS
CFA, M ± ET	16,1 ± 7,1	15,4 ± 6,6	NS
AMH (ng/ml), M ± ET	3,6 ± 2,4	3,5 ± 1,9	NS

Différence statistiquement significative si $p < 0,05$. NS : non significatif.

3.2. Analyse multivariée

Les résultats de l'analyse multivariée sont présentés dans le Tableau 3 et mettent en évidence, en cours de traitement, des facteurs biologiques de bon pronostic de naissances vivantes, tels qu'un plus grand nombre d'ovocytes fécondables et d'embryons obtenus, avec

Tableau 2

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

Facteurs pronostiques	Naissance vivante	Pas de naissance vivante	Valeur de p
Dose totale de gonadotrophines (UI)	2197 ± 1042	2283 ± 974	NS
Durée de la stimulation ovarienne (jours)	10,9 ± 2	10,6 ± 2,1	NS
Taux d'E2 au déclenchement (pg/mL)	2067,7 ± 1618,8	2006,7 ± 1427,4	NS
Nombre de follicules matures au déclenchement	7,3 ± 4,9	7,1 ± 4,8	NS
Nombre d'ovocytes recueillis	12,2 ± 4,7	8,9 ± 5	$p = 0,001$
Nombre d'ovocytes fécondables	8,9 ± 3,7	6,5 ± 4,2	$p = 0,004$
Nombre total d'embryons	7,2 ± 3,7	5,3 ± 4	$p = 0,017$
Nombre d'embryons diploïdes	5,8 ± 3	3,7 ± 3,2	$p = 0,001$
Taux de fécondation diploïde (%)	67,2 ± 19,9	52,7 ± 25,4	$p = 0,005$
Nombre d'embryons transférés	1,9 ± 0,5	1,7 ± 0,5	$p = 0,032$
Transfert d'au moins un embryon top	57,1 %	42,9 %	$p < 0,0001$

Différence statistiquement significative si $p < 0,05$. Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart-type. NS : non significatif.

Tableau 3

Facteurs pronostiques associés à une augmentation du taux de naissance vivante après FIV dans le cadre d'une infertilité jugée inexplicée : analyse multivariée.

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

Différence statistiquement significative si $p < 0,05$. Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart-type. NS : non significatif.

une meilleure qualité embryonnaire, retrouvés dans le groupe « naissance vivante ».

4. Discussion

Malgré l'amélioration des outils diagnostiques chez les couples infertiles, un grand nombre d'infertilité reste sans explication à l'issue du bilan de première intention. Notre étude a eu pour objectif de rechercher des facteurs pronostiques corrélés au taux de naissances vivantes après FIV dans le cadre des infertilités jugées inexplicées afin d'informer au mieux les couples s'engageant dans un parcours d'AMP.

Notre étude a montré, de façon non surprenante, que le taux de naissances vivantes après FIV chez ces couples augmentait de façon

significative avec le nombre d'ovocytes fécondables, le nombre total d'embryons, le nombre d'embryons diploïdes, la qualité embryonnaire et le nombre d'embryons transférés. Ces facteurs biologiques de bon pronostic sont comparables à ceux classiquement observés en FIV quelle que soit l'étiologie de l'infertilité.

Concernant la qualité embryonnaire, nos résultats montrent que le taux de naissances vivantes est plus élevé si au moins un embryon top a été transféré, ce qui représente dans notre série 20 % des transferts. Dans une étude prospective multicentrique, Verberg et al. ont confirmé que la disponibilité d'embryons de top-qualité était corrélée au taux de grossesses évolutives [12]. Check et al. ont, quant à eux, examiné les effets de la qualité embryonnaire sur les résultats en FIV chez les patientes ayant une diminution de la réserve ovarienne. Dans cette étude, les taux de naissances vivantes par transfert à J3 étaient augmentés lorsque les embryons étaient en phase dans leur développement comparés à des transferts avec des embryons en retard dans leur développement (14,8 % pour des embryons à 6-8 cellules versus 12,8 % pour des embryons à 4-5 cellules) [13]. Dans la littérature, chez les couples infertiles, la qualité embryonnaire semble corrélée de façon positive au taux de naissances vivantes après FIV. Nous retrouvons cette association de façon significative dans la sous-population que représentent les couples dont l'infertilité est inexplicée.

Par ailleurs, nous avons observé un échec de fécondation dans 4,6 % des tentatives réalisées pour infertilité inexplicée. Dans une méta-analyse incluant 11 études, Johnson et al. ont rapporté un taux d'échec de fécondation par cycle après FIV classique variant de 6 à 43 % en cas d'infertilité inexplicée. Le risque relatif d'échec de fécondation était significativement plus élevé après FIV classique qu'après FIV-ICSI (RR : 8,2 IC95 % : 4,4-15,2) [14]. Ainsi, de plus en plus d'auteurs préconisent, en cas d'infertilité inexplicée, de répartir les ovocytes ponctionnés entre FIV et FIV-ICSI dès le premier cycle pour réduire le taux d'échec de fécondation [14-16]. Par ailleurs, dans notre étude, le taux d'absence de transfert d'embryons hors freeze-all était de 8,2 %. Pour notre période d'étude, dans la population générale, le taux d'absence de transfert hors freeze-all était de 12 % dans notre centre et de 18 % dans les résultats nationaux de l'Agence de biomédecine. Ainsi, chez les couples présentant une infertilité inexplicée, le risque d'absence de transfert embryonnaire est présent mais n'est pas plus élevé que dans la population générale, voire même un peu plus faible. Ces données suggèrent, qu'à priori, il n'y a pas de cause masculine cachée dans ces infertilités inexplicées. L'information, actuellement, donnée à ces couples concernant l'absence de transfert semble donc suffisante et appropriée. Dans notre étude, le taux de fécondation diploïde était de l'ordre de 60 %, similaire à celui de la population des couples suivis dans notre centre, sans différence significative entre les deux groupes étudiés. L'ensemble de ces résultats confortent notre pratique de ne pas indiquer une ICSI en première intention dans les infertilités inexplicées. De plus, il existe des chances non négligeables de grossesses spontanées pour ces couples (5,8 % dans notre étude), pourcentage probablement sous-évalué car nous n'avons pas effectué de suivi longitudinal à long terme de cette cohorte.

Une diminution de la qualité ovocytaire sous-jacente pourrait aussi être une cause d'infertilité difficile à évaluer. En effet, une ovulation apparemment normale ne préjuge pas de la qualité ovocytaire. L'ovocyte est le principal élément déterminant dans la qualité du développement embryonnaire [16]. L'ensemble de nos résultats ne nous ont pas permis de montrer que les infertilités inexplicées étaient dues à une mauvaise qualité ovocytaire ou embryonnaire avec un nombre satisfaisant d'ovocytes fécondables supérieur à 6 par ponction, un taux de fécondation satisfaisant, une congélation embry-

onnaire possible dans 30 % des tentatives et un taux de FCS précoces comparable à celui de la population générale. Cependant, une mauvaise qualité ovocytaire ne peut pas être totalement exclue dans l'origine de certaines infertilités inexplicées.

Notre étude n'a pas mis en évidence de facteurs pronostiques de chances de naissances vivantes à partir des données cliniques ou paracliniques du bilan initial, tels que l'âge féminin, l'IMC, le taux d'AMH ou le nombre de follicules antraux.

Le fait que nous n'ayons pas retrouvé le tabac comme facteur pronostique est probablement expliqué par le manque de puissance de notre étude. En effet, l'ensemble des études s'accordent sur la baisse significative des taux de grossesse en FIV chez les femmes fumeuses [17,18].

Il est actuellement admis que le taux de fécondité n'est pas constant mais diminue avec l'âge. Cependant, faire la distinction entre infertilité liée à l'âge et infertilité inexplicée est de plus en plus difficile au fur et à mesure que l'âge de la femme augmente. Somigliana et al. ont publié un modèle mathématique montrant que le taux de faux positifs de diagnostic d'infertilité inexplicée après 2 ans de rapports sexuels réguliers passait de 10 % avant 35 ans à plus de 80 % après 40 ans [19]. Une distinction entre infertilité inexplicée et infertilité liée à l'âge est cependant actuellement impossible [20]. Pour minimiser au maximum ce biais diagnostique, nous n'avons pas inclus les femmes de plus de 40 ans. Dans notre étude, l'âge de la femme n'était pas statistiquement différent entre les femmes ayant obtenu une naissance vivante et celles restant sans enfant (33,4 versus 34,5 ans respectivement). Ces résultats sont en contradiction avec l'étude de Lintsen et al. qui retrouvait une diminution significative des naissances vivantes avec l'augmentation de l'âge féminin ($p < 0,0001$) dans les infertilités jugées inexplicées [21]. Cependant, dans cette étude le fait que l'infertilité de femmes entre 40 et 44 ans était étiquetée inexplicée rend ces résultats discutables.

Nos critères d'inclusion ont été le plus restrictif possible. En effet, nous n'avons pas inclus les couples pour lesquels il existait des anomalies mineures du spermogramme ni les femmes qui présentaient un bilan hormonal faisant suspecter une diminution de la réserve ovarienne (AMH $< 1,1$ ng/mL) [22]. Ainsi, nous avons obtenu une population très homogène de couples dont l'infertilité semblait réellement inexplicée après le bilan étiologique initial. Ceci explique notre faible effectif de couples pris en charge pour une infertilité inexplicée pouvant entraîner de ce fait un manque de puissance de l'étude pour certaines données. On peut également critiquer le caractère rétrospectif de l'étude posant le problème de certaines données manquantes.

Actuellement, d'autres paramètres, qui pourraient améliorer l'analyse diagnostique et pronostique de ces couples dont l'infertilité est dite inexplicée, sont en cours d'évaluation. Marci et al. ont suggéré que l'infection de l'endomètre par le virus HHV-6 (Herpes Human Virus) avec une modification du profil immunitaire des cellules Natural Killer endométriales pourrait être une des causes à l'infertilité inexplicée [23]. D'autres auteurs ont étudié la perfusion utérine dans les infertilités inexplicées en évaluant les index de résistance et de pulsatilité des artères ovariennes et utérines [24]. Une augmentation significative de la concentration endométriale en certains métaux lourds pourrait également être une explication à l'infertilité inexplicée [25]. De nombreuses pistes restent donc encore à évaluer pour expliquer « l'inexpliqué ».

5. Conclusion

En cas d'infertilité inexplicée chez une femme de moins de 40 ans, les chances pour un couple d'avoir un enfant après leur prise

en charge en FIV sont de 40,4 % avec une moyenne de 1,9 ponctions par femme. Cette donnée est importante dans l'information que nous devons apporter aux couples s'engageant dans un parcours d'AMP. Aucune caractéristique clinique chez ces couples ne nous permet, cependant, de leur fournir des éléments pronostiques favorables ou défavorables avant la tentative. Nous avons, cependant, observé des facteurs pronostiques biologiques corrélés au succès des FIV. En effet, le taux de naissances vivantes après FIV augmente de façon significative avec le nombre d'ovocytes fécondables, le nombre d'embryons diploïdes obtenus et d'embryons transférés ainsi que la qualité des embryons transférés. Ces résultats pourraient être utilisés en pratique courante pour informer et conseiller au mieux ces couples après un premier cycle de FIV. Par ailleurs, dans notre expérience et avec nos critères diagnostiques d'infertilité inexplicée, l'infertilité inexplicée n'est pas dans notre centre une indication d'ICSI en première intention car le taux d'échec de fécondation est faible. Des séries multicentriques avec des effectifs plus importants sont, cependant, nécessaires pour essayer de mieux caractériser les facteurs pronostiques ayant un impact sur les chances de grossesses et de naissances vivantes en cas d'infertilité inexplicée chez des femmes de moins de 40 ans.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] M.C. Inhorn, P. Patrizio, Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century, *Hum Reprod Update* 21 (4) (2015) 411–426.
- [2] A. Ohannessian, M. Gamorre, A. Agostini, *Épidémiologie de la fertilité*, *EMC Gynecol* 9 (2) (2014) 1–7.
- [3] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss, *Fertil Steril* 90 (5 Suppl) (2008) S60.
- [4] F. Zegers-Hochschild, G.D. Adamson, S. Dyer, C. Racowsky, J. de Mouzon, R. Sokol, et al., The international glossary on infertility and fertility care, 2017, *Hum Reprod Oxf Engl* 32 (9) (2017) 1786–1801.
- [5] M.S. Kamath, S. Bhattacharya, Demographics of infertility and management of unexplained infertility, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 26 (6) (2012) 729–738.
- [6] T.A. Gelbaya, N. Potdar, Y.B. Jevé, L.G. Nardo, Definition and epidemiology of unexplained infertility, *Obstet Gynecol Surv* 69 (2) (2014) 109–115.
- [7] N. Gleicher, D. Barad, Unexplained infertility: does it really exist?, *Hum Reprod Oxf Engl* 21 (8) (2006) 1951–1955.
- [8] Y. Ezra, A. Simon, N. Laufer, Defective oocytes: a new subgroup of unexplained infertility, *Fertil Steril* 58 (1) (1992) 24–27.
- [9] A. Kamal, R. Mansour, I. Fahmy, G. Serour, C. Rhodes, M. Aboulghar, Easily decapitated spermatozoa defect: a possible cause of unexplained infertility, *Hum Reprod Oxf Engl* 14 (11) (1999) 2791–2795.
- [10] A. Ohannessian, A. Loundou, A. Gnisci, O. Paulmyer-Lacroix, J. Perrin, B. Courbiere, Unexplained infertility: live-birth's prognostic factors to determine the ART management, *Minerva Ginecol* 69 (6) (2017) 526–532.
- [11] Alpha Scientists in Reproductive Medicine ESHRE Special Interest Group of Embryology, The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting, *Hum Reprod Oxf Engl* 26 (6) (2011) 1270–1283.
- [12] M.F.G. Verberg, M.J.C. Eijkemans, N.S. Macklon, E.M.E.W. Heijnen, B.C.J.M. Fauser, F.J. Broekmans, Predictors of ongoing pregnancy after single-embryo transfer following mild ovarian stimulation for IVF, *Fertil Steril* 89 (5) (2008) 1159–1165.
- [13] J.H. Check, D. Summers-Chase, W. Yuan, D. Horwath, C. Wilson, Effect of embryo quality on pregnancy outcome following single embryo transfer in women with a diminished egg reserve, *Fertil Steril* 87 (4) (2007) 749–756.
- [14] L.N.C. Johnson, I.E. Sasson, M.D. Sammel, A. Dokras, Does intracytoplasmic sperm injection improve the fertilization rate and decrease the total fertilization failure rate in couples with well-defined unexplained infertility? A systematic review and meta-analysis, *Fertil Steril* 100 (3) (2013) 704–711.

- [15] A. Hershlag, T. Paine, G. Kvapil, H. Feng, B. Napolitano, In vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection split: an insemination method to prevent fertilization failure, *Fertil Steril* 77 (2) (2002) 229–232.
- [16] A. Larbuisson, D. Raick, S. Demellenne, A. Delvigne, ICSI diagnostic: a way to prevent total fertilization failure after 4 unsuccessful IUI, *Basic Clin Androl* 27 (2017) 18.
- [17] H. Klonoff-Cohen, L. Natarajan, R. Marrs, B. Yee, Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-Fallopian transfer, *Hum Reprod Oxf Engl* 16 (7) (2001) 1382–1390.
- [18] A.L. Waylen, M. Metwally, G.L. Jones, A.J. Wilkinson, W.L. Ledger, Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis, *Hum Reprod Update* 15 (1) (2009) 31–44.
- [19] E. Somigliana, A. Paffoni, A. Busnelli, F. Filippi, L. Pagliardini, P. Vigano, et al., Age-related infertility and unexplained infertility: an intricate clinical dilemma, *Hum Reprod Oxf Engl* 31 (7) (2016) 1390–1396.
- [20] Capri Workshop ESHRE Group, A prognosis-based approach to infertility: understanding the role of time, *Hum Reprod Oxf Engl* 32 (8) (2017) 1556–1559.
- [21] A.M.E. Lintsen, P.C.M. Pasker-de Jong, E.J. de Boer, C.W. Burger, C.A.M. Jansen, D.D.M. Braat, et al., Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF, *Hum Reprod Oxf Engl* 20 (7) (2005) 1867–1875.
- [22] A.P. Ferraretti, A. La Marca, B.C.J.M. Fauser, B. Tarlatzis, G. Nargund, L. Gianaroli, et al., ESHRE consensus on the definition of « poor response » to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria, *Hum Reprod Oxf Engl* 26 (7) (2011) 1616–1624.
- [23] R. Marci, V. Gentili, D. Bortolotti, G. Lo Monte, E. Caselli, S. Bolzani, et al., Presence of HHV-6A in endometrial epithelial cells from women with primary unexplained infertility, *PLoS One* 11 (7) (2016) e0158304.
- [24] A.G. Zebitay, M. Tutumlu, F.F. Verit, G.K. Ilhan, E.S. Gungor, O. Cetin, et al., A comparative analysis of arterial blood flow in unexplained infertility, tubal infertility and fertile groups, *Gynecol Endocrinol* 32 (6) (2016) 442–445.
- [25] E. Tanrikut, A. Karaer, O. Celik, E. Celik, B. Otlu, E. Yilmaz, et al., Role of endometrial concentrations of heavy metals (cadmium, lead, mercury and arsenic) in the aetiology of unexplained infertility, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 179 (2014) 187–190.