



Faculté de médecine

Année 2019/2020

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

Par

Camille ROVIRA

Né(e) le 28/09/1989 à POITIERS (86)

**Devenir des couples après échec total de fécondation en FIV et FIV ICSI, au
CHRU de Tours, de 2014 à 2018.**

Présentée et soutenue publiquement le 08 avril 2020 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Henri MARRET, Gynécologie-obstétrique, Vice-Doyen de la Faculté de Médecine – Tours.

Membres du Jury :

Professeur Fabrice GUERIF, Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction, Faculté de Médecine – Tours.

Professeur Thomas FREOUR, Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction, Faculté de Médecine – Nantes.

Docteur Jennifer CARRIERE, Gynécologie-obstétrique, Médecine et Biologie de la Reproduction, PH, CHU – Bordeaux.

**Directrice de thèse : Docteur Marion CORNUAU, Gynécologie-obstétrique, Médecine et
Biologie de la Reproduction, PH, CHU – Tours.**

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

Par

Camille ROVIRA

Né(e) le 28/09/1989 à POITIERS (86)

Devenir des couples après échec total de fécondation en FIV et FIV ICSI, au CHRU de Tours, de 2014 à 2018.

Présentée et soutenue publiquement le 08 avril 2020 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Henri MARRET, Gynécologie-obstétrique, Vice-Doyen de la Faculté de Médecine – Tours.

Membres du Jury :

Professeur Fabrice GUERIF, Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction, Faculté de Médecine – Tours.

Professeur Thomas FREOUR, Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction, Faculté de Médecine – Nantes.

Docteur Jennifer CARRIERE, Gynécologie-obstétrique, Médecine et Biologie de la Reproduction, PH, CHU – Bordeaux.

Directrice de thèse : Docteur Marion CORNUAU, Gynécologie-obstétrique, Médecine et Biologie de la Reproduction, PH, CHU – Tours.

RESUME

Introduction : On estime entre 5 et 20% les échecs complets de fécondation en FIV contre moins de 3% en ICSI. On a pensé que l'ICSI pouvait tout, à partir du moment où elle ne nécessitait qu'un seul spermatozoïde vivant par ovocyte qu'il soit éjaculé ou prélevé chirurgicalement cryopréservé ou non.

L'ICSI est une bonne indication en cas de caractéristiques spermatiques altérées. Cependant, l'ICSI ne peut pas réparer les anomalies ovocytaires. Les échecs de fécondation en ICSI sont multifactoriels et peuvent être liés à un trop faible nombre d'ovocytes matures ou à une altération des ovocytes par la technique, mais la cause principale semble être un défaut d'activation ovocytaire.

Matériel et méthodes : Cette étude rétrospective a été réalisée chez 128 couples soit 137 tentatives avec un échec total de fécondation, entre janvier 2014 et décembre 2018, au centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Tours. Nous avons recensé tous les couples qui ont eu un échec de fécondation que ce soit en FIV ou FIV ICSI et nous avons analysé la tentative suivante.

Nous avons exclu les tentatives de FIV avec don d'ovocytes ou don de sperme.

Le critère de jugement principal était le taux de grossesse. Nous avons également recueilli le nombre d'ovocytes matures, le nombre d'embryons, ainsi que le taux de naissance vivante.

Résultats : Il y a eu 45 grossesses dont 29 naissances vivantes uniques et 4 naissances de jumeaux. Comparativement à la tentative avec échec total de fécondation que ce soit en FIV ou en ICSI, le nombre total d'ovocytes était significativement plus élevé dans la tentative suivante.

Conclusion : Un échec de fécondation n'est pas nécessairement reproductible, nos résultats pour la tentative suivant cet échec sont assez encourageants.

Mots clés : échec total de fécondation, FIV, FIV ICSI, pronostic

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

Par

Camille ROVIRA

Né(e) le 28/09/1989 à POITIERS (86)

Devenir des couples après échec total de fécondation en FIV et FIV ICSI, au CHRU de Tours, de 2014 à 2018.

Outcomes for couples after total fertilization failure in IVF and IVF ICSI, at the centre hospitalier régional universitaire of Tours from 2014 to 2018.

Présentée et soutenue publiquement le 08 avril 2020 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Henri MARRET, Gynécologie-obstétrique, Vice-Doyen de la Faculté de Médecine – Tours.

Membres du Jury :

Professeur Fabrice GUERIF, Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction, Faculté de Médecine – Tours.

Professeur Thomas FREOUR, Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction, Faculté de Médecine – Nantes.

Docteur Jennifer CARRIERE, Gynécologie-obstétrique, Médecine et Biologie de la Reproduction, PH, CHU – Bordeaux.

Directrice de thèse : Docteur Marion CORNUAU, Gynécologie-obstétrique, Médecine et Biologie de la Reproduction, PH, CHU – Tours.

ABSTRACT

Background: It is estimated that between 5 and 20% of complete fertilization failures occur in IVF compared to less than 3% in ICSI. It was thought that ICSI could solve it all, since it required only one live sperm per oocyte, whether ejaculated or surgically retrieved, cryopreserved or not.

ICSI is indicated when sperm characteristics are altered. However, ICSI cannot repair egg abnormalities. Fertilization failures in ICSI are multifactorial and may be related to few mature oocytes or to oocyte alteration by the technique itself, but the main cause seems to be a defect in oocyte activation.

Methods: This retrospective study was carried out on 128 couples, i.e. 137 attempts with total fertilization failure, between january 2014 and december 2018, at the centre hospitalier régional universitaire (CHRU) of Tours. We counted all the couples who had a fertilization failure, whether in IVF or IVF-ICSI, and we analyzed the next attempt.

We have excluded IVF attempts with oocyte donation or sperm donation.

The main criteria of judgment was the pregnancy rate. We also collected the number of mature oocytes, the number of embryos, and the live birth rate.

Results: There was 45 pregnancy including 29 single live births and 4 births of twins. Compared to the attempt with total fertilization failure in either IVF or ICSI, the total number of oocytes was significantly higher in the next attempt.

Conclusion: A fertilization failure is not necessarily reproducible, our results for the attempt following this failure are encouraging.

Key words: total fertilization failure, IVF, ICSI, prognosis.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSEESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOUREH, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Philippe ARBEILLE
Pr Catherine BARTHELEMY
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Pierre COSNAY
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Dominique GOGA
Pr Alain GOUDEAU
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ
Pr Gérard LORETTE
Pr Roland QUENTIN
Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique

MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAÏSSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs || POTIER Alain | Médecine Générale |
| ROBERT Jean | Médecine Générale |

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAULT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON Antoine	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie

IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PIVER Eric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BOREL Stéphanie.....	Orthophonie
NICOGLLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILLOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure 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 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 et reconnaissant 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 d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Au président du Jury, Monsieur le Professeur Henri Marret, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Merci pour vos qualités humaines, votre disponibilité, votre écoute et votre bienveillance à mon égard. Veuillez croire en l'expression de ma plus haute considération et de mon profond respect.

Au Professeur Thomas Fréour, merci de m'honorer de ta présence en ce jour si particulier. Merci pour ta disponibilité, ton temps, et de m'avoir toujours écouté et encouragé dans mes choix. Trouve ici l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Au Professeur Fabrice Guérif, d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour votre enseignement bienveillant et votre professionnalisme. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon plus sincère respect.

A Madame le Docteur Jennifer Carrière, merci de m'honorer de ta présence en ce jour. Je suis très émue et touchée de t'avoir à mes côtés pour clôturer mon internat. Merci, pour avoir toujours cru en moi, tes encouragements, ta présence, ton écoute. Merci, de m'avoir donné goût à cette belle spécialité, pour m'avoir tant appris. Ta motivation et ton parcours sont un exemple pour moi.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Marion Cornuau, merci d'avoir accepté de diriger ce travail avec assiduité, merci de ta disponibilité et de ta réactivité. Merci d'avoir su trouver l'équilibre fin entre autonomie et soutien appuyé quand cela s'est avéré nécessaire. Trouve ici l'expression de mon respect.

A Madame le Docteur Tiphaine Lefebvre, qui n'est pas présente ce jour mais que je souhaitais remercier personnellement pour son dévouement et sa disponibilité. Merci pour tous tes précieux conseils, et tes encouragements. Crois en l'expression de mon profond respect.

**

A l'équipe du service de Gynécologie-obstétrique du CHRU de Tours. Merci au Dr Jérôme Potin, pour sa pédagogie et son enthousiasme. Merci au Dr Christelle Denis, pour son enseignement et sa rigueur. Merci au Dr Carine Arlicot, pour sa bienveillance et sa patience. Merci au Dr Caroline Diguisto, pour son écoute et sa disponibilité. Merci au Dr Vanda Mendes et au Dr Emilie Serre, pour votre gentillesse.

A toutes les sages-femmes, pour votre soutien, votre empathie, merci à Carine, Mélanche, Arya, Rosalie, Soline, Claire G, Emmanuelle H, Christophe, Pauline, Manon, Isaline vous avez été des piliers pour moi ! Toujours présents surtout dans les moments les plus durs. Merci aux aides-soignantes et aux puéricultrices.

A l'équipe du service de Diagnostic Anté-Natal, merci au Dr Georges Haddad et à Mme Viviane Himily pour votre enseignement de l'échographie obstétricale. Merci à Laeti pour sa bonne humeur, et ses qualités culinaires !

A toute l'équipe du service de Gynécologie, et tout particulièrement aux aides-soignantes des urgences gynécologiques. Merci à Joëlle, Marielle et Stéphanie, vous avez été des mères pour moi !

A l'équipe du service de Médecine et Biologie de la Reproduction du CHRU de Tours et en particulier au Dr Marie-Laure Couet, pour ses qualités humaines et relationnelles, son enseignement, j'ai énormément appris à tes côtés. Merci au Dr Olivia Gervereau, au Dr Michel Lanoue, et au Dr Véronique Ract, pour votre sympathie et votre encadrement. Merci aux infirmières et aux sages-femmes. Merci aux secrétaires et en particulier à Séverine pour ta disponibilité et ton efficacité. Merci aussi à

Charlotte ma co-interne côté labo, pour nos discussions existentielles et nos sessions sportives. Merci à Olivier, Rachel pour votre bienveillance, merci à toute l'équipe du laboratoire.

A l'équipe du service de Médecine et Biologie de la Reproduction du CHU de Nantes et en particulier au Dr Stéphanie Pellerin merci pour ton sourire, ton écoute. Merci au Dr Mélanie Lobert et au Dr Agnès Colombel pour votre bienveillance. Merci au Dr Arnaud Reignier et au Dr Sophie Loubersac pour votre joie de vivre. Merci à Mme Jenna Lammers pour sa disponibilité et sa réactivité.

A l'équipe du service de Gynécologie-obstétrique du CH de Bourges. Merci au Dr Salim Biaou, pour son encadrement très rigoureux et sa gentillesse. Merci au Dr Nazem Jabbour, au Dr Carine Nicolas, au Dr Bruno Combes. Merci à toute l'équipe des sages-femmes, les infirmières, les aides-soignantes, et les secrétaires pour m'avoir encadré et formé pour mon premier semestre.

**

A mes cointernes, mes amis, merci pour votre solidarité, et votre bonne humeur.

Merci en particulier :

A Pierre, pour ton dévouement, ta gentillesse. Tu as toujours répondu présent pour me soutenir, je sais que nous pourrons toujours compter l'un sur l'autre. Ne change pas, reste tel que tu es !

A Marion pour ta bienveillance, ton soutien. Tu es une personne entière et très fidèle, je sais que nous répondrons toujours présente l'une pour l'autre.

A Floriane pour notre complicité et notre solidarité. Tu seras toujours la bienvenue chez moi, pour de nouvelles soirées vins et fromages !

A Adèle même si notre relation n'a jamais été un long fleuve tranquille, tu es quelqu'un qui compte beaucoup pour moi.

Je remercie aussi :

Merci à Lacasse et Ramdani pour ces soirées mythiques passées en votre compagnie, votre bonne humeur et votre enthousiasme ! Merci à Dior ma colocataire de Bourges pour ta jovialité. Merci à Juliette notre rencontre a été une belle surprise et une autre belle aventure nous attend. Merci à Cyrielle pour ta bonne humeur et ton optimisme !

Merci à Alexia avec qui j'ai passé toutes mes études de Médecine, que de bons souvenirs ! A nos soirées vins dans le bordelais ! Merci d'avoir toujours répondu présente, je sais que nous pourrons toujours compter mutuellement l'une sur l'autre ! Je suis très fière d'être ta témoin et c'est une évidence que tu seras très prochainement la mienne ! Mais aussi à Noëlle, Margaux et Claire, merci pour votre présence et votre soutien.

**

A ma famille,

A mes parents, pour tout l'amour et l'attention que vous me portez depuis toujours. Merci d'avoir été là dans les échecs et les victoires.

Maman, pour n'avoir jamais douté de moi, pour ta tendresse et ton amour inconditionnel.

Papa, pour ta tendresse, ton amour, comme tu le dis toujours si bien il faut savoir « profiter de la vie », merci également d'avoir fait partie du comité de relecture ^^.

Barbara, pour ta présence, tes qualités d'écoute. Tu as toujours su trouver les mots dans les moments difficiles, tu m'as toujours épaulé, soutenue, ta présence m'est très précieuse. Merci pour ta contribution majeure à ce travail de thèse. Je suis contente de pouvoir échanger avec toi sur cette belle spécialité que nous partageons même si ce n'est pas toujours facile, il faut rester fier de ce que nous faisons !

Philippe, pour ta présence et nos sessions footing. Merci de ta bienveillance à mon égard.

Grand-mère, merci d'avoir répondu présente pour clôturer mon parcours que j'avais initié avec toi. Merci d'avoir toujours été là, de m'avoir soutenu et encouragé au cours de mes multiples examens. Merci pour ces bons moments passés ensemble à regarder de vieux films ou encore à discuter shopping !

Claire, Blondie, ma sœur, ma jumelle, pour notre relation fusionnelle, nos fous rires, nos sessions shopping, nos discussions et nos secrets de sœurs, merci pour tous ces bons moments passés ensemble et ceux à venir !

Pierre, mon petit Rachidou, mon petit frère, pour notre complicité, nos fous rires, nos sessions Netflix, nos discussions existentielles, pour notre bienveillance réciproque !

Joséphine, ma petite sœur, pour ta présence, ta force, la grande maturité dont tu fais preuve. Tu grandis si vite, je suis très fière de toi !

François, pour ton amour, ton grand sens de l'humour ! Tu sais toujours me faire rire même quand mon moral est au plus bas. Merci, pour ta grande participation à ce travail de thèse, merci pour ta patience. Merci de toujours croire en moi. Je suis très fière d'être (bientôt) ta femme.

**

TABLE DES MATIERES

RESUME	2
ABSTRACT	4
SERMENT D'HIPPOCRATE	9
REMERCIEMENTS	10
TABLE DES TABLEAUX, FIGURE ET ILLUSTRATION	14
ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION	16
1. AMP : généralités.....	16
2. Procédure de FIV	18
3. ICSI : traitement miracle de l'infertilité masculine mais pas seulement	21
4. Les 6 étapes de la fécondation.....	22
5. FIV+/-ICSI et échec total de fécondation	23
6. Objectif de l'étude	23
MATERIEL ET METHODES	24
1. Population	24
2. Critère de jugement principal	25
3. Analyse statistique	25
RESULTATS	26
1. Caractéristiques de base de la population	26
2. Caractéristiques des tentatives suivant l'échec total de fécondation	29
a) ETF FIV versus tentative suivante	29
b). ETF ICSI versus tentative suivante	31
3. Résultats des tentatives suivant l'échec total de fécondation	33
a). Résultats de la tentative faisant suite à l'ETF en FIV.....	33
b). Résultats de la tentative faisant suite à l'ETF en ICSI.....	33
c). Caractéristiques embryonnaires et stratégies de transfert	34
d). Caractéristiques des 45 grossesses obtenues	35
DISCUSSION	38
CONCLUSION	41
BIBLIOGRAPHIE	42

TABLE DES TABLEAUX, FIGURE ET ILLUSTRATION

Tableau 1- Normes spermatiques selon l’OMS.....	17
Tableau 2- ETF en FIV et FIV ICSI de 2014 à 2018, au CHRU de Tours, en comparaison avec nombre de PO, nombre de transferts et nombre de grossesses.	24
Tableau 3- Caractéristiques démographiques de la population ETF FIV (n= 59) versus ETF ICSI (n= 78).....	27
Tableau 4- Marqueurs de la réserve ovarienne ETF FIV (n= 59) versus ETF ICSI (n= 78).....	28
Tableau 5- Caractéristiques spermatiques ETF FIV (n= 59) versus ETF ICSI (n= 78).	28
Tableau 6- Type et durée d'infertilité ETF FIV (n= 59) versus ETF ICSI (n= 78).	29
Tableau 7- Caractéristiques des tentatives : tentative avec ETF FIV (n= 59) versus tentative suivante (n= 48).	30
Tableau 8- Caractéristiques des tentatives : tentative avec ETF ICSI (n= 78) versus tentative suivante (n= 51).	32
Tableau 9- Issues de la tentative suivant l'ETF en FIV (n= 48).	33
Tableau 10- Issues de la tentative suivant l'ETF en ICSI (n= 51).	34
Tableau 11- Caractéristiques embryonnaires, tentative suivant ETF FIV versus tentative suivant ETF ICSI.	35
Tableau 12- Caractéristiques de la population ayant eu une grossesse après un ETF en FIV et en ICSI, n= 45.....	36
Tableau 13- comparaison TEF versus TEC, n= 45 grossesses.....	37
 Illustration 1- Document extrait de l’article de Durand et al. complete fertilization failure following conventional IVF or ICSI : is it predictable ? How to manage ?(17).	 22
 Figure 1- Flow Chart	 26

ABREVIATIONS

AMH : hormone antimüllérienne

AMP : aide médicale à la procréation

AE : accueil d'embryons

βHCG : beta human chorionic gonadotropin

CFA : compte des follicules antraux

DO : don d'ovocytes

ETF : échec total de fécondation

FIV: fécondation in vitro

FSH: follicle stimulating hormone

GnRH: gonadotrophin releasing hormone

HCG: hormone chorionique gonadotrophique

HMG: human menopausal gonadotrophin

IAC: insémination intra-conjugale

IAD: insémination avec sperme de donneur

ICSI: intra-cytoplasmic sperm injection

LH: luteinizing hormone

TMC : total mobile count = numération totale de spermatozoïdes mobiles

TMS: test de migration survie

TSH: thyroid stimulating hormone

INTRODUCTION

1. AMP : généralités

La première naissance vivante issue de la FIV classique a été celle de Louise Brown, obtenue en 1978 à l'hôpital d'Oldham en Angleterre grâce aux travaux de Robert Edwards (prix Nobel de médecine et de physiologie en 2010) et Patrick Steptoe (1). Il faut attendre 1982, pour qu'Amandine, première enfant née par FIV classique en France, voie le jour. Devant des échecs de FIV classique en lien avec des altérations spermatiques, des progrès constants ont permis la mise au point d'une nouvelle technique, l'injection intra-cytoplasmique d'un spermatozoïde, dont le procédé consiste à réaliser in vitro la fécondation d'un ovocyte en sélectionnant puis en injectant un spermatozoïde directement dans le cytoplasme ovocytaire. La première grossesse obtenue après ICSI a été publiée en 1992 en Belgique, à l'université libre de Bruxelles (2). De nos jours, l'ICSI est utilisée dans plus de 60% des cas, elle est le traitement de référence de l'infertilité masculine.

L'aide médicale à la procréation (AMP) en France est régie par la loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique et a été révisée le 7 juillet 2011 par la loi de bioéthique n°2011-814. Le recours à l'AMP est autorisé dans deux situations :

- Les couples dont un membre est victime d'infertilité médicalement constatée. L'infertilité est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme étant « l'incapacité à concevoir après 1 an de rapports réguliers ».
- Les couples avec risque de transmission d'une maladie d'une particulière gravité, à l'enfant ou à un membre du couple.

Plus de 25000 enfants naissent chaque année en France des différentes techniques d'AMP soit environ 3% des naissances (3). Il faut noter que seules 4 tentatives avec obtention d'embryon(s) transférable(s) peuvent être prises en charge par la Sécurité Sociale en France et cela jusqu'au 43^e anniversaire de la patiente. Pour l'heure, la loi n'impose pas d'âge limite pour l'homme.

Les causes d'infertilité masculine représentent 20 à 40% des cas, les causes féminines 30 à 55%, les causes mixtes 35% et l'infertilité inexpliquée 5 à 15% des cas (4,5).

Devant toute infertilité, un bilan clinique et paraclinique doit être initié pour déterminer la cause de l'infertilité et permettre de poser l'indication d'un passage en AMP.

Le bilan féminin comporte:

- Des dosages hormonaux entre J2 et J5 du cycle: FSH, LH, œstradiol, hormone antimüllérienne (AMH).
- Un dosage de la TSH.
- Une échographie pelvienne réalisée également en début de cycle pour évaluer la réserve ovarienne en déterminant le compte des follicules antraux (CFA). Cette échographie a également pour but d'explorer la cavité utérine pour éliminer une pathologie cavitaire (polype, fibrome...) et/ou une malformation (cloison, utérus bicorne...).
- Une hystérosalpingographie réalisée en première partie de cycle pour vérifier la perméabilité tubaire. Cet examen peut être remplacé par l'HYFOSY (hysterosalpingo-foam-sonography).

Le bilan masculin comprend :

- Un spermogramme avec spermocytogramme et test de migration survie (TMS): ces examens sont à réaliser dans un laboratoire de référence après un délai d'abstinence de 2 à 5 jours. Le spermogramme mesure le volume, le pH, la viscosité, la numération (nombre de spermatozoïdes par ml d'éjaculat), la mobilité et la vitalité des spermatozoïdes. Le spermocytogramme regarde la morphologie des spermatozoïdes (tableau 1).

Le TMS ou test de sélection survie permet de déterminer la technique d'AMP la plus adaptée, de manière générale on utilise pour limite :

- TMS supérieur à 1 million/0,3 ml : indication d'insémination avec sperme de conjoint (IAC).
- TMS entre 500000 et 1 million/0,3 ml : indication de FIV classique.
- TMS inférieur à 500000/0,3 ml : indication d'ICSI.

Ces seuils sont ceux retrouvés les plus fréquemment, mais ils sont susceptibles de varier en fonction des centres d'AMP, puisque nous ne les utilisons pas à Tours, nos seuils sont plus stricts et nous nous servons de plusieurs critères :

- TMS supérieur à 2 millions/préparation finale : indication d'insémination avec sperme de conjoint (IAC). Paramètres spermatiques mesurés au SCA® (Sperm Class Analyser : spermogramme automatisé): $\geq 60\%$ de spermatozoïdes mobiles progressifs.
 - Pour la discrimination entre FIV classique et ICSI, nous n'utilisons pas les seuils cités précédemment. Nous nous basons sur les mobilités automatisées du SCA® le jour de la tentative.
- La spermoculture permet d'éliminer une infection en cours qui sera à traiter avant de débiter toute AMP.

Tableau 1- Normes spermatiques selon l'OMS

Volume	$\geq 1,5$ ml
Numération	≥ 15 millions/ml ≥ 39 millions/éjaculat
Leucocytes	≤ 1 million/ml
Vitalité	≥ 58 %
Forme typique	≥ 4 %
Mobilité	À 1 h : $a + b \geq 32$ % À 3 h : $a + b + c \geq 40$ %

Enfin un bilan du couple qui comprend:

Les sérologies: VIH 1 et 2, VHB : AgHbs, Ac anti-Hbc, Ac anti-Hbs, Ac anti VHC, TPHA VDRL qui sont obligatoires avant toute AMP, devant dater de moins de 3 mois si première AMP, sinon 1 an. Nous devons également réaliser une sérologie Zika si le couple a voyagé dans une zone à risque.

Nous pouvons également rajouter comme bilan pré-conceptionnel : la sérologie toxoplasmose et rubéole.

La technique de FIV avec ou sans ICSI peut être proposée en cas :

- D'infertilité tubaire : altération tubaire suite à une chirurgie et/ou une infection toutes deux pourvoyeuses d'adhérences. Par exemple, dans un contexte d'hydrosalpinx, une salpingectomie sera réalisée.
- D'endométriose : il s'agit d'une pathologie chronique, de symptomatologie variée et difficile à diagnostiquer, définie par la présence de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine. L'endométriose est retrouvée chez 25 à 50% des infécondités inexplicables comparée à 5% retrouvée chez les femmes fertiles (6,7).
- D'infertilité masculine : on retrouve toutes les étiologies qui peuvent causer des troubles de la spermatogenèse (cryptorchidie, torsion testiculaire, varicocèle...). Mais aussi des causes génétiques (anomalies chromosomiques : translocation, microdéletion du chromosome Y...), et des causes endocriniennes qui peuvent provoquer un hypogonadisme hypogonadotrope.
- D'échec d'une prise en charge par induction de l'ovulation éventuellement associée à une insémination intra utérine (réalisée pour trouble de l'ovulation notamment), dans ce cas, on peut aussi parler d'infertilité idiopathique.

2. Procédure de FIV

La FIV avec ou sans ICSI débute par une hyperstimulation ovarienne contrôlée. Cette stimulation multi-folliculaire est toujours réalisée avec de la FSH exogène (follicle stimulating hormone), qui peut être ou non associée à de la LH (luteinizing hormone) (8). Il existe plusieurs types de FSH en fonction de leur origine :

- Les gonadotrophines humaines purifiées à partir d'urine de femmes ménopausées : elles peuvent avoir une activité *human menopausal gonadotrophin* (HMG) (mélange d'activité FSH et LH) ou bien avoir une activité exclusivement FSH.
- Les gonadotrophines humaines d'origine recombinante produites par génie génétique, qui ont soit une activité exclusivement FSH, soit exclusivement LH, ou bien une association de FSH et de LH.

L'ajout de LH exogène est nécessaire en cas d'anovulation hypogonadotrope. En dehors de cette indication, l'ajout de LH recombinante en phase folliculaire n'a pas démontré de bénéfice significatif comparativement à une stimulation par FSH seule (9,10).

Pour rappel, au niveau physiologique, en fin de phase folliculaire, le pic de LH responsable du déclenchement de l'ovulation se produit lorsque la concentration sérique d'œstradiol dépasse un certain seuil (qui varie selon les femmes et les cycles) pendant une durée suffisante.

Au cours d'une stimulation ovarienne multi-folliculaire pour FIV : les injections de gonadotrophines quotidiennes entraînent une concentration en œstradiol plasmatique qui dépasse largement le seuil et risque d'aboutir à une ovulation prématurée. Il est donc nécessaire de bloquer l'axe hypothalamo-hypophysaire grâce à l'utilisation d'analogues de la GnRH (gonadotrophin releasing hormone). Deux grands types de blocage sont utilisés : les agonistes de la GnRH et les antagonistes de la GnRH.

Le protocole agoniste (Décapeptyl® 0,1mg ou Synarel®) consiste en la désensibilisation des récepteurs de la GnRH situés au niveau de l'hypophyse, à l'aide de l'administration continue d'un agoniste de la GnRH, permettant la suppression de la sécrétion de LH et de FSH. Lors de l'introduction

de l'agoniste de la GnRH, on observe un effet « flare up » qui se caractérise par une libération importante mais transitoire de LH et de FSH. Puis les récepteurs se désensibilisent secondairement.

Le protocole antagoniste (Cétrotide® 0,25mg ou Orgalutran® 0,25mg) consiste en la suppression de sécrétion de LH et de FSH par inhibition compétitive du récepteur de la GnRH par des antagonistes. Il diffère donc des protocoles agonistes par l'absence d'effet « flare up » et permet un blocage immédiat sans risquer de déclenchement involontaire de l'ovulation. Il permet de diminuer la durée de la stimulation et réduit le risque d'hyperstimulation ovarienne.

Le choix des différents protocoles est multifactoriel. Il dépend de l'évaluation de la réserve ovarienne, de l'âge de la patiente et des réponses aux précédentes tentatives.

Le monitoring repose sur une surveillance échographique (évaluation du nombre et de la taille des follicules en mm) et biologique (dosages hormonaux : œstradiol, progestérone/ le dosage de LH fait uniquement en cas de protocole antagoniste). Il a pour objectifs de déterminer le nombre de follicules en croissance, d'apprécier l'évolution de la muqueuse utérine, ainsi que de déterminer le moment optimal pour déclencher l'ovulation, dans le but d'obtenir le plus d'ovocytes matures possibles.

Pour les deux types de protocole, agoniste ou antagoniste, les critères de déclenchement de l'ovulation sont:

- Au moins trois follicules supérieurs ou égaux à 17-18 mm de diamètre.
- Un taux d'œstradiol d'environ 250 pg/ml par follicule mature.
- Un endomètre supérieur à 7 mm.

Plusieurs molécules sont utilisables pour déclencher l'ovulation :

- L'Ovitrelle® (choriogonadotrophine alpha).
- Les agonistes de la GnRH seulement utilisables en cas de protocole antagoniste.
- Dans le but d'améliorer la maturité ovocytaire, il est possible de réaliser un double déclenchement (Ovitrelle® et agoniste de la GnRH) (11).

La ponction ovocytaire est réalisée 35h après l'heure du déclenchement, ce qui permet d'obtenir une maturité ovocytaire satisfaisante. Elle s'effectue au bloc opératoire, sous anesthésie locale ou générale, par voie vaginale sous contrôle échographique. Le liquide folliculaire contenant les ovocytes est recueilli par aspiration et collecté dans les tubes à essais avant d'être confié au laboratoire. Lors d'une ICSI, les cellules du cumulus ovocytaires sont observées à la loupe binoculaire puis dissociées chimiquement (incubation des ovocytes dans un milieu de culture contenant de la Hyaluronidase) et mécaniquement (les cellules du cumulus sont retirées par aspiration-refoulement des ovocytes dans une micropipette en verre). Enfin, les ovocytes sont abondamment rincés dans du milieu de culture.

Le recueil des spermatozoïdes peut être effectué par différents procédés. Ainsi lors d'une tentative, le recueil de sperme peut être obtenu dans la majorité des cas par masturbation et être utilisé à l'état frais, ou provenir de paillettes congelées (autologues) ou être extrait de manière chirurgicale (par biopsie testiculaire ou épидидymaire). Une préparation du sperme in vitro va ensuite avoir lieu au laboratoire avec pour but de sélectionner les spermatozoïdes aptes à féconder l'ovocyte et d'éliminer le plasma séminal, les débris cellulaires et bactéries. En effet, on reproduit in vitro les étapes de capacitation des spermatozoïdes qui les rendent féconds. Cela consiste en une centrifugation du recueil sur un gradient de densité permettant une première sélection des spermatozoïdes en fonction de leur morphologie. Puis lorsqu'il s'agit d'une FIV classique, une épreuve de migration ascendante permet le recueil des spermatozoïdes les plus mobiles et féconds.

En cas de réalisation de FIV classique, les ovocytes et les spermatozoïdes après préparation sont directement mis en contact pour permettre la fécondation. La FIV ICSI nécessite des manipulations

supplémentaires. Seuls les ovocytes matures (métaphase II) ayant émis leur premier globule polaire seront micro-injectés avec un spermatozoïde sélectionné.

La confirmation d'une fécondation est observée après 16 à 18h de culture par l'apparition des deux pronucléi et de l'émission du deuxième globule polaire. L'ovocyte fécondé devient zygote après fusion et disparition des pronucléi. Puis débutent les étapes de division cellulaire. L'évaluation de la qualité embryonnaire repose sur la classification des BLEFCO qui évalue plusieurs critères dans le but de définir un score morphologique. Ce score comprend trois critères représentés par trois chiffres :

- Le premier chiffre correspond au nombre de cellules de l'embryon.
- Le deuxième chiffre représente la régularité de ces cellules. Si les cellules sont de tailles équivalentes l'embryon sera qualifié du chiffre 1, dans le cas contraire ce sera le chiffre 2.
- Le troisième chiffre correspond à la proportion de fragments cytoplasmiques de l'embryon, elle est exprimée en pourcentage. Si le taux de fragmentation est de moins de 10%, l'embryon sera qualifié du chiffre 1, entre 10 et 50% il sera qualifié du chiffre 2, au-delà de 50% il sera qualifié du chiffre 3.

Ainsi, un embryon 411 à J2 est considéré comme « un embryon top qualité » car il possède quatre cellules régulières avec moins de 10% de fragmentation.

Le phénomène de compaction au 4^e jour définit le stade morula pour arriver finalement au 5^e jour au stade blastocyste. L'évaluation du blastocyste repose sur les critères morphologiques de la classification de Gardner. Cette classification apprécie la qualité du développement du blastocèle, du trophoctoderme et du bouton embryonnaire.

Après l'obtention d'un ou plusieurs embryons, le choix peut être soit un transfert frais, immédiat, (TEF) soit un transfert différé, cryoconservé (TEC). Là encore, le nombre d'embryons à transférer varie selon les centres d'AMP, il dépendra de l'appréciation du biologiste, après discussion avec le clinicien. En France, il n'existe pas de réglementation quant au nombre d'embryon à transférer. Dans notre centre, les patientes de moins de 37 ans bénéficient d'un transfert unique (embryon ou blastocyste) pour les tentatives de rang 1 et 2. A partir de la troisième tentative, ou bien dès la première si la patiente est âgée de 37 ans ou plus, nous réalisons des transferts doubles (2 embryons ou 2 blastocystes). Le transfert embryonnaire peut s'effectuer soit au stade précoce (J2 J3) soit au stade blastocyste (J5 J6). Cela dépend de la politique de transfert propre à chaque centre d'AMP. Il consiste à replacer l'embryon à environ 1 cm du fond de la cavité utérine à l'aide d'un cathéter souple, le plus souvent sous contrôle échographique. Ce geste rapide et indolore, est effectué au cours d'un examen gynécologique au spéculum, où l'embryon est déposé in utero, après avoir franchi l'orifice cervical.

La phase lutéale est primordiale car elle conditionne « la fenêtre d'implantation », moment propice où l'interaction entre endomètre et embryon rend possible le début d'une grossesse. Cette interaction est rendue possible par une bonne synchronisation entre l'embryon et l'endomètre, grâce à la sécrétion de progestérone par le corps jaune. Au cours d'une stimulation multi-folliculaire par FIV, les doses supra-physiologiques d'œstradiol et le blocage par agoniste ou antagoniste inhibent la sécrétion de LH et altèrent la réceptivité endométriale (12,13). Ainsi, les sociétés scientifiques recommandent un soutien artificiel de cette phase lutéale, le plus souvent par administration de progestérone micronisée ou bien par dydrogestérone jusqu'au test de grossesse, qui sera réalisé 10 jours après le transfert en cas de transfert au stade précoce et 7 jours après en cas de transfert au stade blastocyste (14). En cas de β HCG positifs, un contrôle biologique est réalisé 48h après.

Les embryons surnuméraires sous réserve de critères de qualité satisfaisants pourront être cryoconservés et être utilisés en cas d'échec ou pour une deuxième demande. En cas de transfert d'embryon congelé (TEC) il existe trois types de protocoles :

- Le cycle artificiel : un traitement hormonal substitutif par œstrogènes est initié en début de cycle, la progestérone sera débutée uniquement sur prescription médicale 5 jours avant le transfert (si transfert de blastocyste), 3 jours avant (si transfert d'embryon) ce protocole reste le plus utilisé. Le but étant de mimer un cycle naturel. Le monitoring repose sur une surveillance échographique (les ovaires doivent être « au repos », l'endomètre doit être supérieur ou égal à 7 mm) et biologique (dosages hormonaux : œstradiol, LH, progestérone) il a pour but d'apprécier l'évolution de la muqueuse utérine (aspect en triple feuillet, vascularisation au doppler), ainsi que de déterminer le moment propice pour l'implantation et donc le transfert.
- Le cycle stimulé : le plus souvent en seconde intention, notamment après échec d'implantation en cycle artificiel. Une stimulation ovarienne par FSH à faibles doses est initiée en début de cycle, le monitoring est identique, dès lors que l'épaisseur de l'endomètre est satisfaisante, l'ovulation sera déclenchée et un traitement par progestérone sera débuté. Là encore le nombre de jour de traitement par progestatif dépendra du stade auquel l'embryon sera transféré.
- Le cycle naturel : uniquement chez des femmes jeunes avec des cycles ovulatoires, le monitoring est identique, après l'ovulation, la progestérone sera débutée.

Le transfert embryonnaire sera réalisé dans les mêmes conditions qu'en transfert frais, le nombre d'embryons à transférer restera à l'appréciation du clinicien et du biologiste après discussion avec le couple. Un soutien de la phase lutéale par progestatifs est également requis. Les β HCG seront dosés 10 après le transfert en cas de transfert au stade précoce et 7 jours après en cas de transfert au stade blastocyste. En cas de β HCG positifs, un contrôle biologique sera réalisé 48h après.

3. ICSI : traitement miracle de l'infertilité masculine mais pas seulement...

On a pensé que l'ICSI pourrait tout, à partir du moment où elle ne nécessitait qu'un seul spermatozoïde vivant par ovocyte qu'il soit éjaculé ou prélevé chirurgicalement cryopréservé ou non. Des dizaines d'années après, on sait que l'ICSI échoue aussi dans certains cas (15).

Comme nous l'avons dit précédemment, l'ICSI est utilisée dans plus de 60% des indications de FIV, majoritairement pour des infertilités masculines. En effet, l'indication principale de l'ICSI est l'oligo-asthéo-téatospermie sévère (OATS) où la réalisation d'une FIV classique est impossible. Secondairement, en cas d'échec de fécondation, ou de pauci-fécondation (taux de fécondation inférieur ou égal à 33% pour le CHRU de Tours). Pour certains centres d'AMP, l'ICSI ne se limite plus aux infertilités masculines, ses indications sont élargies, notamment en cas de faible réponse à la stimulation ovarienne, d'infertilité inexplicée, de réserve ovarienne altérée, d'âge maternel avancé...

Or l'essai contrôlé randomisé multicentrique de Bhattacharya et al. (16) publié en 2001 dans le Lancet, comparant les résultats de la prise en charge en FIV et en ICSI des infertilités non masculines, démontre que l'ICSI n'est pas supérieure à la FIV. Dans son étude, qui regroupait 415 couples assignés aléatoirement en FIV ou en ICSI, le taux d'échec total de fécondation était moindre dans le groupe ICSI, sans que cette différence soit significative. De plus, les taux d'implantation et de grossesse étaient plus élevés en FIV classique. Il en conclut que l'ICSI n'offre pas de meilleurs résultats que la FIV dans ce contexte, ainsi l'ICSI doit être réservée aux altérations sévères du sperme.

4. Les 6 étapes de la fécondation

La fécondation d'un ovocyte par un spermatozoïde se déroule en 6 étapes (17) :

1. Le spermatozoïde pénètre le cumulus ovocytaire, dont l'expansion est permise grâce à la sécrétion ovocytaire de molécules telles que GDF-9 et BMP-15.
2. La reconnaissance du spermatozoïde par la zone pellucide met en jeu 4 glycoprotéines ovocytaires (ZP1-4), avec fixation du spermatozoïde à ZP3, puis ZP2, puis déclenchement de la réaction acrosomique.
3. Les membranes plasmiques spermatiques et ovocytaires fusionnent impliquant notamment le récepteur de la membrane plasmique ovocytaire CD9.
4. La libération intra-ovocytaire de facteurs spermatiques, dont la PLC zéta, déclenche le processus d'activation ovocytaire, par une cascade d'oscillations calciques, concomitante de la réaction corticale ovocytaire entraînant un blocage de la polyspermie.
5. Un ensemble de processus incluant l'intervention de la phosphokinase C et des gamma-tubulines ovocytaires, permettant la formation des fuseaux méiotiques, aboutit à la modification du noyau ovocytaire.
6. Enfin, c'est la formation de deux pronucléi avant la syngamie, mettant en jeu les protéines nucléaires ovocytaires telles que la lamine B.

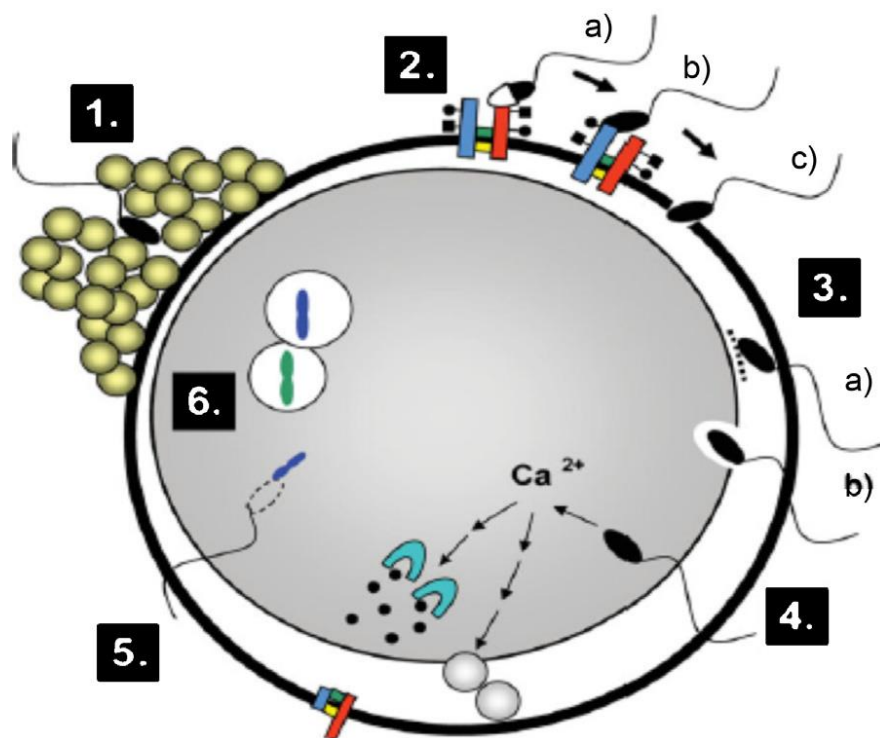


Illustration 1- Document extrait de l'article de Durand et al. complete fertilization failure following conventional IVF or ICSI : is it predictable ? How to manage ?(17).

5. FIV+/-ICSI et échec total de fécondation

Un échec total de fécondation est une expérience frustrante pour le couple, mais aussi pour le clinicien et le biologiste. Comprendre la raison de cet échec est essentiel, pour pouvoir accompagner, conseiller le couple, et optimiser la prochaine tentative.

Les taux de fécondation en FIV classique sont situés entre 60 et 70% (18), on retrouve de 5% (16) jusqu'à 15-20% (19,20) d'échecs totaux de fécondation. L'ICSI a permis une révolution dans la prise en charge des échecs de fécondation en FIV, et de la prise en charge des infertilités masculines, en permettant de faire diminuer les taux d'échecs de fécondation à 1-3% (21,22). Les étiologies sont multiples et complexes, elles peuvent être liées à la qualité ovocytaire ou à des anomalies spermatiques. Les échecs totaux de fécondation en ICSI sont potentiellement dus à un défaut d'activation ovocytaire (19,23).

Si on reprend les 6 étapes de la fécondation, chacune peut être défaillante et expliquer un échec complet de fécondation en AMP. La responsabilité peut être spermatique ou ovocytaire. Parmi les causes les plus fréquentes d'échec total de fécondation, on retrouve une absence de pénétration du spermatozoïde dans l'ovocyte et un défaut d'activation ovocytaire.

En FIV, la responsabilité spermatique est liée à l'incapacité du spermatozoïde à pénétrer l'ovocyte, les causes ovocytaires sont essentiellement liées à un défaut des trois premières phases de la fécondation.

En ICSI, la qualité du sperme (absence de spermatozoïdes mobiles), et la globozoospermie qui est une forme sévère de tératospermie caractérisée par une forme ronde de la tête du spermatozoïde associée à une absence d'acrosome, peuvent favoriser les échecs de fécondation (15). Quant aux causes ovocytaires, du fait de la technique de micro-injection du spermatozoïde certifiant la pénétration dans l'ovocyte du spermatozoïde, ce sont les trois dernières phases de la fécondation qui seront incriminées. Il a été retrouvé que plus de 85% des échecs complets de fécondation en FIV étaient associés à une absence de pénétration du spermatozoïde alors que seulement 15% d'ovocytes montraient la présence d'une tête spermatique en leur sein, mais soit avec un défaut de décondensation de la chromatine spermatique, soit avec une condensation prématurée des chromatides sœurs (24).

En ICSI, la survenue d'un échec total de fécondation est un événement rare, on retrouve souvent un nombre faible d'ovocyte mature en métaphase II (< 3), on retrouve aussi mais moins souvent un facteur masculin (globozoospermie, absence de spermatozoïdes mobiles) (22,25).

Dans la littérature, les taux de récurrence d'un échec total de fécondation en FIV varient selon les auteurs de 45 à 70% (25–28). De même après un ETF, les taux de grossesses seraient moindres également en ICSI (27,29–32).

6. Objectif de l'étude

L'échec total de fécondation reste une expérience traumatisante, et coûteuse, pour les couples avec un taux de récurrence très variable.

Nous avons cherché à évaluer le pronostic des couples après un échec total de fécondation en FIV et en ICSI, en nous intéressant à l'issue de la tentative suivant cet échec, pour voir si une amélioration était possible. Nous avons recueilli le taux de grossesse, le taux de naissance vivante, le nombre d'ovocytes matures et le nombre d'embryons.

MATERIEL ET METHODES

1. Population

Nous avons réalisé dans le service de Médecine et Biologie de la Reproduction du CHRU de Tours une étude rétrospective dans laquelle ont été inclus les 128 couples ayant présenté un échec total de fécondation sur la période du 01 janvier 2014 au 31 décembre 2018. Au total, sur ces 128 couples, nous avons recensé 137 échecs de fécondation en FIV (n= 59) et FIV ICSI (n= 78) de 2014 à 2018, neuf couples ont présenté des échecs de fécondation à répétition. Le tableau 2 répertorie les échecs totaux de fécondation de 2014 à 2018 en comparaison avec le nombre de ponctions ovocytaires, le nombre de transferts embryonnaires réalisés dans notre centre au cours de la même période, ainsi que le nombre de grossesses obtenues.

Nous avons ainsi analysé la tentative suivant cet échec. Nous avons exclu les tentatives de FIV avec don d'ovocytes ou don de sperme. Les couples ayant présenté une ponction blanche ou aucun ovocyte mature n'ont pas été inclus.

Tableau 2- ETF en FIV et FIV ICSI de 2014 à 2018, au CHRU de Tours, en comparaison avec nombre de PO, nombre de transferts et nombre de grossesses.

Année	Nombre de PO	Nombre de transferts	Nombre de grossesses	ETF en FIV N= 59	ETF en FIV ICSI N= 78
2014	789	927	365	13	20
2015	782	944	364	12	16
2016	798	920	366	5	9
2017	814	950	373	11	9
2018	775	907	381	18	24

Les résultats sont exprimés en nombre de cas. PO : ponction d'ovocytes, ETF : échec total de fécondation. Le nombre de transferts comprend les transferts frais et congelés.

2. Critère de jugement principal

Le but de notre étude était d'évaluer le pronostic de ces couples ayant présenté un échec total de fécondation en FIV ou en FIV ICSI, en analysant la tentative faisant suite à cet échec. Le critère de jugement principal était le taux de grossesse. Nous avons également recueilli le nombre d'ovocytes matures, le nombre d'embryons, et le taux de naissance vivante.

3. Analyse statistique

Les données concernant les couples et les tentatives ont été recueillies manuellement à l'aide des dossiers papiers et du logiciel info FIV.

Les tests statistiques ont été réalisés avec le logiciel Prism.

Pour les variables quantitatives, les moyennes et leur écart-type ont été rapportés, un test de Student a été réalisé.

Les variables qualitatives ont été décrites par leurs effectifs et pourcentages, un test de CHI-2 d'indépendance a été réalisé, en cas d'effectif insuffisant nous avons effectué un test exact de Fisher.

Une différence était statistiquement significative pour une valeur de $p < 0,05$.

RESULTATS

Entre le 01 janvier 2014 et le 31 décembre 2018, un total de 137 tentatives avec échec total de fécondation en FIV et FIV ICSI, ont été recensées dans le service de Médecine et Biologie de la Reproduction au CHRU de Tours (figure 2).

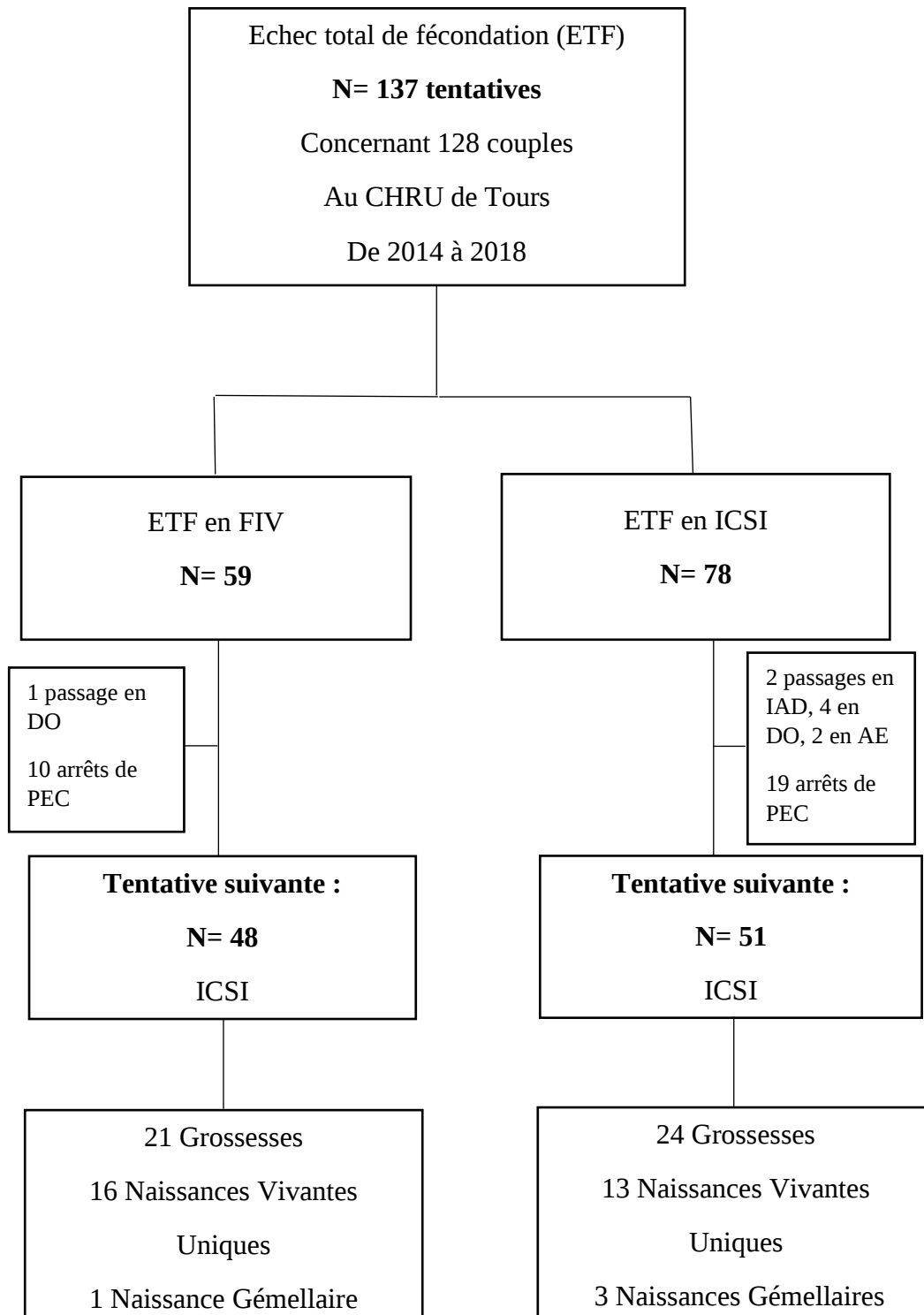


Figure 1- Flow Chart

DO : don d'ovocytes, IAD : insémination avec sperme de donneur, AE : accueil d'embryons.

1. Caractéristiques de base de la population

Pour analyser nos différents résultats, nous avons choisi de séparer nos 137 tentatives en deux groupes en fonction du type d'échec de fécondation : échec total de fécondation en FIV n= 59 (ETF FIV) versus échec total de fécondation en ICSI n= 78 (ETF ICSI). Concernant les différentes caractéristiques démographiques, (âge des couples, IMC, statut tabagique, gestité/parité), les deux groupes étaient comparables (tableau 3).

Concernant le statut tabagique, on constate que les hommes fumaient davantage que les femmes, dans les deux groupes : 27% d'hommes avec un tabagisme actif pour le groupe ETF en FIV et 35% pour le groupe ETF en ICSI versus 17% des femmes pour le groupe ETF en FIV et 24% pour le groupe ETF en ICSI. Nous remarquons que la gestité et la parité des femmes étaient basses. En effet, on retrouvait une majorité d'infertilité primaire dans notre étude (tableau 6).

Tableau 3- Caractéristiques démographiques de la population ETF FIV (n= 59) versus ETF ICSI (n= 78).

	ETF FIV N= 59	ETF ICSI N= 78	p
Age femme (ans) :	32,37 ($\pm$ 4,19)	34,31 ($\pm$ 4,52)	0,06
Age homme (ans) :	33,76 ($\pm$ 5,21)	36,22 ($\pm$ 5,82)	0,30
IMC femme (kg/m2) :	24,58 ($\pm$ 5,1)	24,92 ($\pm$ 5,7)	0,43
IMC homme (kg/m2) :	25,81 ($\pm$ 4,9)	25,12 ($\pm$ 3,8)	0,29
TABAC femme :			
Jamais	41 (69,5)	55 (70,5)	0,9
Active	10 (16,9)	19 (24,4)	0,39
Sevrée	8 (13,6)	4 (5,1)	0,14
TABAC homme :			
Jamais	31 (52,6)	44 (56,4)	0,88
Actif	16 (27,1)	27 (34,6)	0,59
Sevré	12 (20,3)	7 (9)	0,14
Gestité/Parité :			
Gestité femme :	0,8 ($\pm$ 1,3)	0,6 ($\pm$ 0,9)	0,30
Parité femme :	0,3 ($\pm$ 0,6)	0,3 ($\pm$ 0,6)	0,05

Les résultats sont présentés en nombre de cas : effectif (pourcentage) ou moyenne ($\pm$ écart-type). ETF : échec total de fécondation, IMC : indice de masse corporelle.

Pour les marqueurs de la réserve ovarienne, les valeurs de l'AMH étaient correctes et comparables dans nos deux groupes (tableau 4).

Tableau 4- Marqueurs de la réserve ovarienne ETF FIV (n= 59) versus ETF ICSI (n= 78).

	ETF FIV N= 59	ETF ICSI N= 78	p
AMH (ng/ml) :	3,96 (+/- 4,57)	3,38 (+/- 2,77)	0,48
FSH (mUI/ml) :	7,4 ($\pm$ 2,9)	7,4 ($\pm$ 2,5)	0,16
CFA :	18,4 ($\pm$ 14,01)	15,6 ($\pm$ 9,9)	0,23

Les résultats sont présentés en moyenne ($\pm$ écart-type). ETF : échec total de fécondation, AMH : hormone antimüllérienne, FSH : follicle stimulating hormone, CFA : compte des follicules antraux.

Les caractéristiques spermatiques étaient plus altérées dans le groupe ETF ICSI, avec une différence statistiquement significative concernant la morphologie des spermatozoïdes (les formes typiques), (p= 0,036). La numération, la mobilité, la vitalité, et le TMS présentaient des valeurs plus basses également dans le groupe ICSI, sans que nous ne parvenions à mettre en évidence une différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Tableau 5- Caractéristiques spermatiques ETF FIV (n= 59) versus ETF ICSI (n= 78).

	ETF FIV N= 59	ETF ICSI N= 78	p
Numération sperme (M/ml) :	47,9 ($\pm$ 46,3)	20,2 ($\pm$ 30,4)	0,17
Mobilité (a+b) (%) :	33,4 ($\pm$ 8,8)	20,9 ($\pm$ 15,7)	0,17
Formes typiques (%) :	4,2 ($\pm$ 4,4)	1,6 ($\pm$ 2,8)	0,036
Vitalité (%) :	77 ($\pm$ 10,6)	59 ($\pm$ 28,6)	0,36
TMS (M) :	16,6 ($\pm$ 27,8)	4,9 ($\pm$ 9,6)	0,30

Les résultats sont présentés en moyenne ($\pm$ écart-type). ETF : échec total de fécondation, TMS : test de migration survie.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, il y avait une majorité de couple avec une infertilité primaire dans notre étude : plus de la moitié des couples pour les deux groupes (tableau 6). Concernant les causes d'infertilité, comme attendu, on retrouvait davantage de causes masculines dans le groupe ETF ICSI avec une différence statistiquement significative, (p= 0,0006). Les causes d'infertilités inexpliquées et ovulatoires étaient significativement plus élevées dans le groupe ETF FIV, respectivement, p= 0,018 et p= 0,007. Les deux groupes étaient comparables pour la durée d'infertilité.

Tableau 6- Type et durée d'infertilité ETF FIV (n= 59) versus ETF ICSI (n= 78).

	ETF FIV N= 59	ETF ICSI N= 78	p
Primaire :	33 (55,9)	43 (55,1)	0,96
Secondaire :	16 (27,1)	21 (26,9)	0,98
Primo-secondaire :	10 (17)	14 (18)	0,90
Endométriose pure :	2 (3,4)	3 (5,1)	NR
Inexpliquée :	18 (30,5)	8 (13,6)	0,018
Masculine :	4 (6,8)	30 (50,8)	0,0006
Mixte :	10 (16,9)	28 (47,5)	0,09
Ovulatoire :	17 (28,8)	6 (10,2)	0,007
Tubaire pure :	8 (13,6)	3 (5,1)	0,07
Durée infertilité (ans) :	3,6 ($\pm$ 2,04)	3,6 ($\pm$ 2,3)	0,44

Les résultats sont présentés en nombre de cas : effectif (pourcentage) ou moyenne ($\pm$ écart-type). ETF : échec total de fécondation, NR : test statistique non réalisable, effectif trop faible.

2. Caractéristiques des tentatives suivant l'échec total de fécondation

D'après notre Flow Chart (figure 1), sur les 137 tentatives avec un ETF en FIV et en ICSI, tous les couples n'ont pas bénéficié d'une nouvelle tentative après cet échec. En effet, sur les 59 tentatives avec un ETF en FIV, il y a eu 1 passage en don d'ovocytes (DO) et 10 arrêts de prise en charge. De même, concernant les 78 tentatives avec un ETF en ICSI, il y a eu 2 passages en insémination avec sperme de donneur (IAD), 4 passages en DO, 2 inscriptions pour accueil d'embryons (AE), ainsi, que 19 arrêts de prise en charge. Au total, il y a eu 48 tentatives analysées, après un ETF en FIV et 51 tentatives étudiées, après un ETF en ICSI.

a) ETF FIV versus tentative suivante

Là encore, nous avons choisi de séparer nos résultats en deux groupes, en fonction du type d'échec de fécondation. Pour commencer, nous avons analysé la tentative avec un ETF en FIV, puis la tentative suivante (tableau 7), et nous avons fait de même, pour les tentatives avec un ETF en ICSI (tableau 8). Ainsi, chaque patiente était son propre témoin.

Nous pouvons noter que la dose initiale et la dose totale de gonadotrophines, étaient plus élevées pour la tentative suivant l'ETF en FIV, avec une différence statistiquement significative, ($p < 0,0001$). De même, on observait davantage de double déclenchement ($p = 0,013$). Enfin, le nombre total d'ovocytes et le nombre d'ovocytes matures étaient également significativement plus élevés, respectivement, $p = 0,0008$, $p = 0,004$.

Tableau 7- Caractéristiques des tentatives : tentative avec ETF FIV (n= 59) versus tentative suivante (n= 48).

	ETF en FIV N= 59	Tentative suivante N= 48	p
Dose initiale gonadotrophines :	230,3 ($\pm$ 119,6)	267,6 ($\pm$ 139,2)	<0,0001
Dose totale gonadotrophines :	2772 ($\pm$ 1442)	3070 ($\pm$ 1602)	<0,0001
PROTOCOLES :			
Agoniste :	26 (44,1)	18 (37,5)	0,72
Antagoniste :	33 (55,9)	30 (62,5)	0,75
DECLENCHEMENT :			
Ovitrelle® :	53 (89,8)	29 (64,4)	0,29
Décapeptyl® :	1 (1,7)	1 (2,2)	NR
Double:	5 (8,5)	15 (33,4)	0,013
Durée stimulation (jours) :	10,85 ($\pm$ 1,5)	10,83 ($\pm$ 1,5)	0,27
Dernier résultat taux d'œstradiol (pmol/L) :	5055 ($\pm$ 2307)	5479 ($\pm$ 2312)	0,064
Dernier résultat taux de progestérone (nmol/L) :	1,66 ($\pm$ 0,94)	1,75 ($\pm$ 1,01)	0,26
Nombre total d'ovocytes :	7,3 ($\pm$ 4,2)	8,9 ($\pm$ 5,7)	0,0008
Nombre d'ovocytes matures :	4,9 ($\pm$ 3,5)	6,1 ($\pm$ 4,6)	0,004

Les résultats sont présentés en nombre de cas : effectif (pourcentage) ou moyenne ($\pm$ écart-type). ETF : échec total de fécondation, NR : test statistique non réalisable, effectif trop faible.

b). ETF ICSI versus tentative suivante

Concernant la tentative faisant suite à un ETF en ICSI, les données sont affichées dans le tableau 8. Là encore, la dose initiale et la dose totale de gonadotrophines étaient plus élevées, cette différence était statistiquement significative ($p < 0,0001$). Le nombre total d'ovocytes, était significativement plus élevé, ($p = 0,0049$). Le nombre d'ovocytes matures avait lui aussi tendance à être supérieur sans atteindre la significativité ($p = 0,34$).

Tableau 8-Caractéristiques des tentatives : tentative avec ETF ICSI (n= 78) versus tentative suivante (n= 51).

	ETF en ICSI N= 78	Tentative suivante N= 51	p
Dose initiale gonadotrophines :	259,6 ($\pm$ 134,7)	260,4 ($\pm$ 125,8)	<0,0001
Dose totale gonadotrophines :	2994 ($\pm$ 1583)	3057 ($\pm$ 1482)	<0,0001
PROTOCOLES :			
Agoniste :	35 (44,9)	20 (39,2)	0,68
Antagoniste :	43 (55,1)	31 (60,8)	0,74
DECLENCHEMENT :			
Ovitrelle® :	64 (82)	37 (74)	0,71
Décapeptyl® :	0	0	
Double:	14 (18)	13 (26)	0,38
Durée stimulation (jours) :	10,77 ($\pm$ 1,22)	10,7 ($\pm$ 1,77)	0,0058
Dernier résultat taux d'œstradiol (pmol/L) :	4782 ($\pm$ 1873)	5423 ($\pm$ 2141)	0,06
Dernier résultat taux de progestérone (nmol/L) :	1,77 ($\pm$ 1,12)	1,72 ($\pm$ 1,16)	0,022
Nombre total d'ovocytes :	5,4 ($\pm$ 3,8)	8,6 ($\pm$ 4,1)	0,0049
Nombre d'ovocytes matures :	3,01 ($\pm$ 1,98)	5,9 ($\pm$ 2,9)	0,34

Les résultats sont présentés en nombre de cas : effectif (pourcentage) ou moyenne ($\pm$ écart-type). ETF : échec total de fécondation.

3. Résultats des tentatives suivant l'échec total de fécondation

a). Résultats de la tentative faisant suite à l'ETF en FIV

Suite à un ETF en FIV, nous avons recensé 21 grossesses (43,8%), dont 16 naissances vivantes uniques (33,3%) et 1 naissance gémellaire (2,1%). Nous pouvons noter qu'il y avait aussi 1 grossesse débutante dont nous ne connaissons pas l'évolution, le couple a été perdu de vue. Il n'y a pas eu de grossesse spontanée. Dans 12,4% des cas il n'y a pas eu de transfert, nous avons retrouvé 3 arrêts en cours de stimulation et 3 récurrences de l'échec de fécondation.

Tableau 9- Issues de la tentative suivant l'ETF en FIV (n= 48).

Grossesse :	21 (43,8)
- Fausse couche :	2 (4,2)
- Grossesse extra-utérine :	1 (2,1)
- Grossesse débutante, PDV :	1 (2,1)
- Naissance vivante singleton :	16 (33,3)
- Naissance vivante gémellaire :	1 (2,1)
Pas de grossesse :	21 (43,8)
Pas de transfert :	6 (12,4)
- Embryons anormaux :	0
- Arrêt en cours de stimulation :	3 (6,2)
- Echec de fécondation :	3 (6,2)

Les résultats sont présentés en nombre de cas: effectif (pourcentage), PDV : perdus de vue.

b). Résultats de la tentative faisant suite à l'ETF en ICSI

Suite à un ETF en ICSI, nous avons recensé 24 grossesses (47%), dont 13 naissances vivantes uniques (25,5%) et 3 naissances gémellaires (5,9%). Là encore, il y avait aussi 1 grossesse débutante dont nous ne connaissons pas l'évolution, le couple a été perdu de vue. Il n'y a pas eu de grossesse spontanée. Dans 17,6% des cas il n'y a pas eu de transfert. En effet, dans 6% des cas, les transferts n'ont pas été réalisés car les embryons étaient anormaux. Nous avons également retrouvé, 1 arrêt en cours de stimulation et 5 récurrences de l'échec de fécondation.

Tableau 10- Issues de la tentative suivant l'ETF en ICSI (n= 51).

Grossesse :	24 (47)
- Fausse couche :	7 (13,7)
- Grossesse extra-utérine :	0
- Grossesse débutante, PDV :	1 (1,9)
- Naissance vivante singleton :	13 (25,5)
- Naissance vivante gémellaire :	3 (5,9)
Pas de grossesse :	18 (35,3)
Pas de transfert :	9 (17,6)
- Embryons anormaux :	3 (6)
- Arrêt en cours de stimulation :	1 (1,8)
- Echec de fécondation :	5 (9,8)

Les résultats sont présentés en nombre de cas: effectif (pourcentage). PDV : perdus de vue.

c). Caractéristiques embryonnaires et stratégies de transfert

Dans le tableau 11, nous avons comparé la tentative suivant un ETF en FIV versus la tentative suivant un ETF en ICSI concernant les caractéristiques embryonnaires, le nombre d'embryons transférés, le nombre d'embryons mis en culture prolongée ainsi que le nombre de blastocystes congelés. Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative concernant ces paramètres, entre les deux tentatives. Nous pouvons constater que pour ces deux tentatives, le nombre d'embryons de type 411 était relativement faible ainsi que le nombre de blastocystes congelés.

Tableau 11- Caractéristiques embryonnaires, tentative suivant ETF FIV versus tentative suivant ETF ICSI.

	Tentative après ETF En FIV	Tentative après ETF En ICSI	p
Nombre total d'embryons à J2 :	4,4 ($\pm$ 3,4)	3,6 ($\pm$ 2,6)	0,41
Nombre total d'embryons 411 :	0,68 ($\pm$ 1,1)	0,74 ($\pm$ 0,9)	0,48
Nombre d'embryons transférés :	0,98 ($\pm$ 0,64)	1,08 ($\pm$ 0,69)	0,37
Nombre d'embryons mis en culture prolongée :	2,7 ($\pm$ 3,2)	1,6 ($\pm$ 2,1)	0,16
Nombre de blastocystes congelés :	0,76 ($\pm$ 1,4)	0,66 ($\pm$ 1,1)	0,27

Les résultats sont présentés en moyenne ($\pm$ écart-type). ETF : échec total de fécondation.

d). Caractéristiques des 45 grossesses obtenues

Concernant les différentes caractéristiques (âge, réserve ovarienne, spermogramme, type et durée d'infertilité) des couples qui ont eu une grossesse après un ETF que ce soit en FIV ou en ICSI, les données sont affichées dans le tableau 12. Nous constatons qu'il y avait une majorité d'infertilité primaire. Les causes d'infertilité prédominantes étaient les causes masculines et inexplicables. En moyenne, le rang de la tentative était le rang 3.

Tableau 12- Caractéristiques de la population ayant eu une grossesse après un ETF en FIV et en ICSI, n= 45.

Age femme (ans) :	32,5 ($\pm$ 4,3)
Age homme (ans) :	34,5 ($\pm$ 5,3)
Réserve ovarienne :	
- AMH (ng/ml) :	3,6 ($\pm$ 3,5)
Spermogramme :	
- numération (M/ml) :	35,7 ($\pm$ 49,8)
- mobilité (a+b) (%) :	27,3 ($\pm$ 10,4)
Type d'infertilité :	
- primaire	22 (49)
- secondaire	13 (29)
- primo-secondaire	10 (22)
Cause d'infertilité :	
- Endométriose pure	1 (2,2)
- Inexpliquée	12 (26,6)
- Masculine	13 (29)
- Mixte	9 (20)
- Ovulatoire	6 (13,2)
- Tubaire pure	4 (9)
Durée d'infertilité (ans) :	3,6 ($\pm$ 2,1)
Rang de la tentative :	3 ($\pm$ 1,5)

Les résultats sont présentés en nombre de cas : effectif (pourcentage) ou moyenne ($\pm$ écart-type). AMH : hormone antimüllérienne.

Concernant les 45 grossesses obtenues (21 grossesses après ETF en FIV et 24 grossesses après ETF en ICSI), dans le tableau 13, nous avons comparé les grossesses obtenues, en fonction du type de transfert : transfert frais versus transfert congelé. Il y avait davantage de transferts à l'état frais donc on retrouve un nombre de grossesse et de naissance vivante plus important en frais.

Tableau 13- comparaison TEF versus TEC, n= 45 grossesses.

	TEF N= 32	TEC N= 13	p
Fausse couche :	7 (21,9)	2 (15,4)	NR
Grossesse extra-utérine :	1 (3,1)	0	NR
Grossesse débutante, PDV :	2 (6,2)	0	NR
Naissance vivante singleton :	19 (59,4)	10 (76,9)	0,62
Naissance vivante gémellaire :	3 (9,4)	1 (7,7)	NR

Les résultats sont présentés en nombre de cas: effectif (pourcentage). TEF : transferts d'embryons frais, TEC : transferts d'embryons congelés, PDV : perdus de vue, NR : test statistique non réalisable, effectif trop faible.

DISCUSSION

D'après notre travail, nous pouvons en conclure qu'à la suite d'un échec total de fécondation, les chances de grossesses et donc de naissances vivantes sont non négligeables, nos résultats sont assez encourageants pour la tentative faisant suite à cet échec. En effet, que ce soit après un ETF en FIV, ou en ICSI, nous avons remarqué que le nombre total d'ovocytes et le nombre d'ovocytes matures étaient plus élevés pour la tentative suivante. Comme explication potentielle, nous pouvons évoquer une meilleure optimisation du traitement de stimulation ovarienne, les doses initiales et totales de gonadotrophines étant supérieures, et donc une meilleure réponse ovarienne au traitement.

L'étude rétrospective de Kinzer et al. (27) publiée en 2008, avait comparé les cycles avec échec de fécondation en FIV avec les cycles précédents et ultérieurs en FIV et en ICSI. Chaque patient étant son propre témoin. Il est retrouvé une différence significative en termes de nombre de follicules, de nombre total d'ovocytes ponctionnés, et de nombre d'ovocytes matures, avec des chiffres plus faibles en cas d'échec de fécondation.

Cette étude conclut qu'une réponse ovarienne insuffisante est le facteur explicatif de l'échec complet de fécondation. Que l'échec total de fécondation se soit produit en FIV ou en ICSI, un grand nombre de couples qui ont poursuivi les tentatives de FIV, ont pu obtenir une grossesse après un ou deux cycles supplémentaires. Les résultats obtenus à partir de cette population de patients, sont encourageants, pour les chances de grossesse après un échec complet de fécondation. Leurs résultats suggèrent également que l'échec total de fécondation n'est pas lié aux paramètres spermatiques, mais résulte plutôt d'une réponse non optimale aux traitements de stimulation ovarienne.

Dans la littérature, les taux de récurrence d'un échec total de fécondation en FIV varient selon les auteurs de 45 à 70% (25–28). De même après un ETF, les taux de grossesses seraient moindres également en ICSI (27,29–32). Par ailleurs, en ICSI, les couples avec un antécédent d'échec total de fécondation sans infertilité masculine associée, présentent un pronostic plus péjoratif, que les couples qui n'ont pas d'antécédent d'échec complet de fécondation et une infertilité masculine (26,29,33,34).

Les étiologies sont multiples et complexes, elles peuvent être liées aux paramètres de la stimulation ovarienne, au rendement et à la qualité des ovocytes, comme au nombre, à la mobilité et à la morphologie des spermatozoïdes (19).

En 2014, l'étude de Peultier et al. (35), réalisée au CHU de Nantes, avait pour objectif de comparer les couples avec un échec de total de fécondation à un groupe « témoins » qui regroupait des couples avec au moins un embryon. L'objectif de ce travail était de déterminer les facteurs impliqués en cas d'échec de fécondation. Leur travail leur a permis de conclure qu'une altération des paramètres spermatiques était principalement en cause en cas d'échec complet de fécondation en FIV, et une moindre qualité ovocytaire en ICSI. Ces données sont en accord avec celles retrouvées dans la littérature (19,23).

En FIV, la responsabilité spermatique est liée à l'inaptitude du spermatozoïde à pénétrer l'ovocyte. En ICSI, la survenue d'un échec total de fécondation est un événement rare, il peut être lié à un trop faible nombre d'ovocytes matures (< 3), ou encore à une altération des ovocytes par la technique, mais la cause principale resterait un défaut d'activation ovocytaire. En effet, d'après Baltaci et al. (36), plus de la moitié des ovocytes en métaphase II non fécondés après ICSI contiendraient un noyau spermatique décondensé, confirmant que le spermatozoïde a été correctement injecté mais que l'ovocyte bloqué en métaphase n'a pas réactivé sa deuxième division méiotique.

Dans notre travail, il y avait une majorité de couple avec une infertilité primaire que ce soit après un ETF en FIV ou en ICSI. Concernant les causes d'infertilité, on retrouvait logiquement davantage de causes masculines pour les couples avec un ETF en ICSI. Les causes d'infertilités inexplicées et ovulatoires étaient plus fréquentes dans le cas d'un ETF en FIV.

Les couples avec infertilité inexplicée présenteraient davantage d'échec de fécondation (22,37–40). Là encore, un défaut d'activation ovocytaire serait en cause. En effet, l'étude de Ezra et al. (38) a démontré qu'en cas d'infertilité idiopathique, les ovocytes qui ne présentaient pas de signe de fécondation avec les spermatozoïdes du conjoint, n'entraient pas plus en fécondation avec des spermatozoïdes issus du don. Alors que la mise en fécondation des spermatozoïdes du conjoint avec des ovocytes issus du don, permettait d'obtenir des embryons, ceci révélerait qu'en cas d'infertilité inexplicée il y aurait un défaut d'interaction gamétique.

En 2013, l'étude de Durand et al. (17) avait pour objectif de déterminer si la survenue des échecs complets de fécondation en FIV ou en ICSI était prédictible, et de définir la stratégie ultérieure pour les tentatives à venir.

Parmi l'ensemble des tests spermiologiques, le test de la réaction acrosomique est prédictif d'un échec complet de fécondation en FIV. La réaction acrosomique, prérequis nécessaire à la pénétration du spermatozoïde à travers la zone pellucide ovocytaire, a été étudiée par un test au ionophore calcique permettant de l'induire in vitro, établissant le score Acrosome Reaction at Ionophore Challenge (ARIC). La littérature rapporte une corrélation entre le taux de survenue de la réaction acrosomique induite par ionophore et la survenue d'échec complet de fécondation en FIV. Il a été démontré que plus la réaction acrosomique induite était élevée, plus le taux de fécondation était important (41,42).

Concernant les examens fonctionnels permettant d'évaluer l'aptitude spermatique à féconder l'ovocyte en FIV, le test de fixation à la zone pellucide (Zona Binding Test) pourrait prédire les taux de fécondation en FIV (20,43–45). En effet, comme nous l'avons vu précédemment au cours des six étapes de la fécondation, la reconnaissance puis la fixation du spermatozoïde à la zone pellucide est une étape cruciale qui permettra par la suite le déclenchement de la réaction acrosomique. En revanche, à ce jour la littérature ne rapporte pas de tests pouvant prédire une responsabilité ovocytaire lors d'un échec de fécondation en FIV.

Toujours d'après le travail de Durand et al. (17), après un échec complet de fécondation en FIV classique, il semble légitime d'avoir recours à l'ICSI pour la tentative suivante surtout si cet échec est survenu au rang 1 de la tentative, et que le nombre d'ovocytes matures est suffisant. En revanche, si l'ETF survient pour la première fois au rang n+1 de la tentative de FIV, ou bien lorsque le nombre d'ovocytes matures est faible, il est possible de proposer à nouveau une FIV classique, en améliorant les paramètres de la stimulation ovarienne.

En cas d'échec complet de fécondation en ICSI, on retrouve souvent un faible nombre d'ovocytes micro-injectés. Ainsi, il peut être proposé une nouvelle tentative d'ICSI après amélioration du traitement de stimulation ovarienne. En cas de responsabilité spermatique avérée, notamment en cas d'anomalies morphologiques sévères comme la globozoospermie, il peut être tenté une « ICSI modifiée », c'est-à-dire avec amélioration des paramètres spermatiques, en ayant recours à l'IMSI (46,47) (injection intracytoplasmique de spermatozoïdes, après les avoir sélectionnés sous microscope au fort grossissement).

Au CHRU de Tours, après un ETF en FIV, la tentative suivante sera une ICSI, en optimisant le traitement de stimulation ovarienne. Après un ETF en ICSI, en fonction de la réponse ovarienne au traitement, et après discussion avec le couple au cours d'une consultation, nous pouvons proposer une autre tentative en ICSI. Dans notre pratique, nous n'avons pas recours à l'IMSI.

Enfin, après échec de ces stratégies, le recours au don d'ovocytes représente une ultime solution potentiellement efficace.

Comme nous l'avons vu précédemment, il a été démontré que l'ICSI permettait de réduire les échecs complets de fécondation (21,22,28,48), mais ce n'est pas pour autant, que nous devons avoir recours à l'ICSI de manière systématique. En effet, l'ICSI n'est pas supérieure à FIV surtout en cas de caractéristiques spermatiques normales (16). De plus, même si les taux de fécondation sont meilleurs en ICSI, les taux d'implantation et de grossesses ne sont par la suite pas significativement différents entre les deux techniques (40,49,50). En revanche, il peut être intéressant de réaliser une FIV mixte : mi-FIV mi-ICSI (diviser les ovocytes d'une même cohorte entre FIV et ICSI) afin de diminuer le risque d'ETF, surtout en cas d'antécédent d'ETF et d'infertilité idiopathique (51,52).

Notre travail comporte plusieurs biais. Le premier est le caractère rétrospectif de l'étude ainsi que son caractère monocentrique, qui ne permet pas d'appliquer nos résultats à l'ensemble de la population. De plus, bien que notre travail s'étende sur une période de 4 ans, notre effectif reste modéré.

En revanche, notre étude présente plusieurs forces, notre recueil a été effectué manuellement à l'aide des dossiers papiers et du logiciel info FIV, il est ainsi exhaustif. Chaque patient était son propre témoin. Nous avons analysé beaucoup de paramètres sur le déroulement de la FIV et nous disposions des détails concernant les caractéristiques embryonnaires (nombre total d'embryons, nombre d'embryons 411, nombre d'embryons mis en culture prolongée, nombre de blastocystes congelés). Nous avons également analysé le nombre de grossesse et de naissance vivante en fonction du type de transfert (frais/congelé). Concernant les couples qui ont eu une grossesse après un ETF que ce soit en FIV ou en ICSI, nous avons regardé le rang de la tentative, l'âge des couples, la réserve ovarienne, le spermogramme, les causes et la durée d'infertilité.

CONCLUSION

L'échec total de fécondation demeure une expérience traumatisante pour les couples avec un taux de récurrence variable. Même si son pronostic est réservé pour les tentatives ultérieures, on constate des chances de grossesse non négligeables.

En effet, dans notre travail, la tentative suivant un ETF que ce soit en FIV ou en ICSI a permis d'obtenir un total de 45 grossesses dont 29 naissances vivantes uniques et 4 naissances de jumeaux. Comparativement à la tentative avec échec total de fécondation, le nombre total d'ovocytes était significativement plus élevé dans la tentative suivante. Un échec de fécondation n'est donc pas nécessairement reproductible, nos résultats pour la tentative suivant cet échec sont assez encourageants.

L'ultime stratégie à proposer après persistance d'échec complet de fécondation en ICSI, malgré l'optimisation de la stimulation ovarienne, resterait donc le recours au don d'ovocytes.

Par ailleurs, nous disposons actuellement de deux tests qui peuvent être prédictifs d'une paucifécondation ou d'un échec complet de fécondation en FIV lié à une cause spermatique : le test de fixation à la zone pellucide (zona binding test) et le test dynamique évaluant la réaction acrosomique induite mais, à ce jour, nous ne disposons pas de tests pouvant prédire une responsabilité ovocytaire lors d'un échec total de fécondation (17).

Dans la littérature, des études ont démontré que l'activation ovocytaire assistée à l'aide de calcium ionophore (53–56) permettrait d'augmenter le taux de fécondation. Cependant, cette pratique reste encore marginale, et nous n'avons pas assez de recul, notamment sur l'innocuité de cette technique sur l'embryon et l'enfant à naître.

BIBLIOGRAPHIE

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet Lond Engl*. 1978 Aug 12;2(8085):366.
2. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet Lond Engl*. 1992 Jul 4;340(8810):17–8.
3. Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique [Internet]. [cited 2020 Feb 13]. Available from: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>
4. Masoumi SZ, Parsa P, Darvish N, Mokhtari S, Yavangi M, Roshanaei G. An epidemiologic survey on the causes of infertility in patients referred to infertility center in Fatemieh Hospital in Hamadan. *Iran J Reprod Med*. 2015 Aug;13(8):513–6.
5. Bellver J, Donnez J. Introduction: Infertility etiology and offspring health. *Fertil Steril*. 2019;111(6):1033–5.
6. Littman E, Giudice L, Lathi R, Berker B, Milki A, Nezhat C. Role of laparoscopic treatment of endometriosis in patients with failed in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2005 Dec;84(6):1574–8.
7. Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, Ballester M, Bolze PA, Borghese B, et al. Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines - Short version. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018 Sep;47(7):265–74.
8. Belaisch-Allart J. [Concerning the recommendations for good practice by the Afssaps. Medicines that induce ovulation: gonadotrophins (update, April 2007)]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2007 Sep;35(9):917–22.
9. Fan W, Li S, Chen Q, Huang Z, Ma Q, Wang Y. Recombinant Luteinizing Hormone supplementation in poor responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2013 Apr;29(4):278–84.
10. Xiong Y, Bu Z, Dai W, Zhang M, Bao X, Sun Y. Recombinant luteinizing hormone supplementation in women undergoing in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection with gonadotropin releasing hormone antagonist protocol: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2014 Nov 24;12:109.
11. Griffin D, Feinn R, Engmann L, Nulsen J, Budinetz T, Benadiva C. Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and standard dose human chorionic gonadotropin to improve oocyte maturity rates. *Fertil Steril*. 2014 Aug;102(2):405–9.
12. Macklon NS, Fauser BC. Impact of ovarian hyperstimulation on the luteal phase. *J Reprod Fertil Suppl*. 2000;55:101–8.
13. Kolibianakis EM, Bourgain C, Platteau P, Albano C, Van Steirteghem AC, Devroey P. Abnormal endometrial development occurs during the luteal phase of nonsupplemented donor cycles treated with recombinant follicle-stimulating hormone and gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Fertil Steril*. 2003 Aug;80(2):464–6.
14. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems [Internet]. London (UK): RCOG Press; 2004

[cited 2020 Feb 13]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45935/>

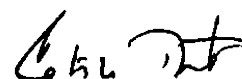
15. Barrière P. Les limites spermio logiques à l'amp. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2005 Nov 1;34(7, Part 2):34–7.
16. Bhattacharya S, Hamilton MP, Shaaban M, Khalaf Y, Seddler M, Ghobara T, et al. Conventional in-vitro fertilisation versus intracytoplasmic sperm injection for the treatment of non-male-factor infertility: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2001 Jun 30;357(9274):2075–9.
17. Durand M, Sifer C. [Complete fertilization failure following conventional IVF or ICSI: is it predictable? How to manage?]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2013 Dec;41(12):727–34.
18. Nagy ZP, Joris H, Liu J, Staessen C, Devroey P, Van Steirteghem AC. Intracytoplasmic single sperm injection of 1-day-old unfertilized human oocytes. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1993 Dec;8(12):2180–4.
19. Combelles CMH, Morozumi K, Yanagimachi R, Zhu L, Fox JH, Racowsky C. Diagnosing cellular defects in an unexplained case of total fertilization failure. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2010 Jul;25(7):1666–71.
20. Liu DY, Baker HW. Defective sperm-zona pellucida interaction: a major cause of failure of fertilization in clinical in-vitro fertilization. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2000 Mar;15(3):702–8.
21. Flaherty SP, Payne D, Matthews CD. Fertilization failures and abnormal fertilization after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1998 Apr;13 Suppl 1:155–64.
22. Esfandiari N, Javed MH, Gotlieb L, Casper RF. Complete failed fertilization after intracytoplasmic sperm injection--analysis of 10 years' data. *Int J Fertil Womens Med*. 2005 Aug;50(4):187–92.
23. Mahutte NG, Arici A. Failed fertilization: is it predictable? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003 Jun;15(3):211–8.
24. Miyara F, Aubriot F-X, Glissant A, Nathan C, Douard S, Stanovici A, et al. Multiparameter analysis of human oocytes at metaphase II stage after IVF failure in non-male infertility. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2003 Jul;18(7):1494–503.
25. Roest J, Van Heusden AM, Zeilmaker GH, Verhoeff A. Treatment policy after poor fertilization in the first IVF cycle. *J Assist Reprod Genet*. 1998 Jan;15(1):18–21.
26. Barlow P, Englert Y, Puissant F, Lejeune B, Delvigne A, Van Rysselberge M, et al. Fertilization failure in IVF: why and what next? *Hum Reprod Oxf Engl*. 1990 May;5(4):451–6.
27. Kinzer DR, Barrett CB, Powers RD. Prognosis for clinical pregnancy and delivery after total fertilization failure during conventional in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2008 Aug;90(2):284–8.
28. Van der Westerlaken L, Helmerhorst F, Dieben S, Naaktgeboren N. Intracytoplasmic sperm injection as a treatment for unexplained total fertilization failure or low fertilization after conventional in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2005 Mar;83(3):612–7.
29. Tomás C, Orava M, Tuomivaara L, Martikainen H. Low pregnancy rate is achieved in patients treated with intracytoplasmic sperm injection due to previous low or failed fertilization in in-vitro fertilization. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1998 Jan;13(1):65–70.

30. Kahyaoglu I, Demir B, Turkkanı A, Cınar O, Dilbaz S, Dilbaz B, et al. Total fertilization failure: is it the end of the story? *J Assist Reprod Genet.* 2014 Sep;31(9):1155–60.
31. Miller KF, Falcone T, Goldberg JM, Attaran M. Previous fertilization failure with conventional in vitro fertilization is associated with poor outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 1998 Feb;69(2):242–5.
32. Krog M, Prior M, Carlsen E, Loft A, Forman J, Pinborg A, et al. Fertilization failure after IVF in 304 couples--a case-control study on predictors and long-term prognosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Jan;184:32–7.
33. Gabrielsen A, Petersen K, Mikkelsen AL, Lindenberg S. Intracytoplasmic sperm injection does not overcome an oocyte defect in previous fertilization failure with conventional in-vitro fertilization and normal spermatozoa. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1996 Sep;11(9):1963–5.
34. Li Z-L, Lin H, Zhang X-N, Xiao W-F. Intracytoplasmic sperm injection in cases with history of in vitro fertilization failure. *Asian J Androl.* 2003 Mar;5(1):69–72.
35. Peultier A-S, Fréour T, Cazenave N, Barrière P. [Fertilization failure in IVF and ICSI]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2015 Apr;44(4):380–6.
36. Baltacı V, Ayvaz OU, Unsal E, Aktaş Y, Baltacı A, Turhan F, et al. The effectiveness of intracytoplasmic sperm injection combined with piezoelectric stimulation in infertile couples with total fertilization failure. *Fertil Steril.* 2010 Aug;94(3):900–4.
37. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Sattar MA, Amin YM. Intracytoplasmic sperm injection and conventional in vitro fertilization for sibling oocytes in cases of unexplained infertility and borderline semen. *J Assist Reprod Genet.* 1996 Jan;13(1):38–42.
38. Ezra Y, Simon A, Laufer N. Defective oocytes: a new subgroup of unexplained infertility. *Fertil Steril.* 1992 Jul;58(1):24–7.
39. Lipitz S, Rabinovici J, Ben-Shlomo I, Bider D, Ben-Rafael Z, Mashiach S, et al. Complete failure of fertilization in couples with unexplained infertility: implications for subsequent in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 1993 Feb;59(2):348–52.
40. Johnson LNC, Sasson IE, Sammel MD, Dokras A. Does intracytoplasmic sperm injection improve the fertilization rate and decrease the total fertilization failure rate in couples with well-defined unexplained infertility? A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013 Sep;100(3):704–11.
41. Katsuki T, Hara T, Ueda K, Tanaka J, Ohama K. Prediction of outcomes of assisted reproduction treatment using the calcium ionophore-induced acrosome reaction. *Hum Reprod.* 2005 Feb 1;20(2):469–75.
42. Liu DY, Baker HW. Calcium ionophore-induced acrosome reaction correlates with fertilization rates in vitro in patients with teratozoospermic semen. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1998 Apr;13(4):905–10.
43. Liu DY, Baker HW. Sperm nuclear chromatin normality: relationship with sperm morphology, sperm-zona pellucida binding, and fertilization rates in vitro. *Fertil Steril.* 1992 Dec;58(6):1178–84.
44. Liu DY, Baker HWG. High frequency of defective sperm-zona pellucida interaction in oligozoospermic infertile men. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2004 Feb;19(2):228–33.

45. Sifer C, Sasportes T, Barraud V, Poncelet C, Rudant J, Porcher R, et al. World Health Organization grade “a” motility and zona-binding test accurately predict IVF outcome for mild male factor and unexplained infertilities. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2005 Oct;20(10):2769–75.
46. Kashir J, Sermondade N, Sifer C, Oo SL, Jones C, Mounce G, et al. Motile sperm organelle morphology evaluation-selected globozoospermic human sperm with an acrosomal bud exhibits novel patterns and higher levels of phospholipase C zeta. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012 Nov;27(11):3150–60.
47. Sermondade N, Hafhouf E, Dupont C, Bechoua S, Palacios C, Eustache F, et al. Successful childbirth after intracytoplasmic morphologically selected sperm injection without assisted oocyte activation in a patient with globozoospermia. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2011 Nov;26(11):2944–9.
48. Fishel S, Aslam I, Lisi F, Rinaldi L, Timson J, Jacobson M, et al. Should ICSI be the treatment of choice for all cases of in-vitro conception? *Hum Reprod Oxf Engl*. 2000 Jun;15(6):1278–83.
49. Foong SC, Fleetham JA, O’Keane JA, Scott SG, Tough SC, Greene CA. A prospective randomized trial of conventional in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in unexplained infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2006 Mar;23(3):137–40.
50. Lee SH, Lee JH, Park Y-S, Yang KM, Lim CK. Comparison of clinical outcomes between in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in IVF-ICSI split insemination cycles. *Clin Exp Reprod Med*. 2017 Jun;44(2):96–104.
51. Lucas H, Lammers J, Pfeffer J, Akinin I, Carré-Pigeon F, Jafou N, et al. [Conventional IVF versus ICSI in sibling oocytes: a French experience analysis for BLEFCO]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2010 Sep;38(9):515–20.
52. Shveiky D, Simon A, Gino H, Safran A, Lewin A, Reubinoff B, et al. Sibling oocyte submission to IVF and ICSI in unexplained infertility patients: a potential assay for gamete quality. *Reprod Biomed Online*. 2006 Mar;12(3):371–4.
53. Eftekhari M, Mohammadian F, Yousefnejad F, Khani P, Aflatoonian A. Effect of calcium ionophore on unfertilized oocytes after ICSI cycles. *Iran J Reprod Med*. 2012 Mar;10(2):83–6.
54. Tesarik J, Sousa M. More than 90% fertilization rates after intracytoplasmic sperm injection and artificial induction of oocyte activation with calcium ionophore. *Fertil Steril*. 1995 Feb;63(2):343–9.
55. Vanden Meerschaut F, Nikiforaki D, Heindryckx B, De Sutter P. Assisted oocyte activation following ICSI fertilization failure. *Reprod Biomed Online*. 2014 May 1;28(5):560–71.
56. Heindryckx B, Van der Elst J, De Sutter P, Dhont M. Treatment option for sperm- or oocyte-related fertilization failure: assisted oocyte activation following diagnostic heterologous ICSI. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2005 Aug;20(8):2237–41.

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le
24 mars 2020**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'C. L. D.' followed by a stylized flourish.

Rovira Camille

47 pages – 13 tableaux – 1 illustration – 1 figure

Résumé:

Introduction: On estime entre 5 et 20% les échecs complets de fécondation en FIV contre moins de 3% en ICSI. On a pensé que l'ICSI pouvait tout, à partir du moment où elle ne nécessitait qu'un seul spermatozoïde vivant par ovocyte qu'il soit éjaculé ou prélevé chirurgicalement cryopréservé ou non.

L'ICSI est une bonne indication en cas de caractéristiques spermatiques altérées. Cependant, l'ICSI ne peut pas réparer les anomalies ovocytaires. Les échecs de fécondation en ICSI sont multifactoriels et peuvent être liés à un trop faible nombre d'ovocytes matures ou à une altération des ovocytes par la technique, mais la cause principale semble être un défaut d'activation ovocytaire.

Matériel et méthodes: Cette étude rétrospective a été réalisée chez 128 couples soit 137 tentatives avec un échec total de fécondation, entre janvier 2014 et décembre 2018, au CHRU de Tours. Nous avons recensé tous les couples qui ont eu un échec de fécondation que ce soit en FIV ou FIV ICSI et nous avons analysé la tentative suivante. Nous avons exclu les tentatives de FIV avec don d'ovocytes ou don de sperme. Le critère de jugement principal était le taux de grossesse. Nous avons également recueilli le nombre d'ovocytes matures, le nombre d'embryons, ainsi que le taux de naissance vivante.

Résultats: Il y a eu 45 grossesses dont 29 naissances vivantes uniques et 4 naissances de jumeaux. Comparativement à la tentative avec échec total de fécondation que ce soit en FIV ou en ICSI, le nombre total d'ovocytes était significativement plus élevé dans la tentative suivante.

Conclusion: Un échec de fécondation n'est pas nécessairement reproductible, nos résultats pour la tentative suivant cet échec sont assez encourageants.

Mots clés: échec total de fécondation, FIV, FIV ICSI, pronostic.

Jury:

Président du Jury : Professeur Henri MARRET

Directrice de thèse : Docteur Marion CORNUAU

Membres du Jury : Professeur Fabrice GUERIF
Professeur Thomas FREOUR
Docteur Jennifer CARRIERE

Date de soutenance : le 08 avril 2020