

Année 2020/2021

N°

## Thèse

Pour le  
**DOCTORAT EN MEDECINE**  
Diplôme d'État  
Par

**Sarah NICOLAS**

Née le 29 Septembre 1991 à QUIMPER (29)

**« Recherche de facteurs associés à la survenue d'une naissance  
après Procréation Médicalement Assistée :  
Étude rétrospective mono centrique »**

Présentée et soutenue publiquement le **29 Septembre 2021** date devant un jury composé de :

Président du Jury : **Professeur François MAILLOT, Médecine interne et immunologie clinique -  
PU, Faculté de Médecine -Tours**

Membres du Jury :

**Professeur Henri MARRET, Gynécologie – Obstétrique, Faculté de Médecine – Tours**

**Docteur Marion CORNUAU, Gynécologie – Obstétrique, PH – Tours**

**Docteur Alexandra AUDEMARD- VERGER, Médecine interne et immunologie  
clinique, MCU-PH, Faculté de Médecine, Tours**

**Docteur Nicole FERREIRA MALDENT, Médecine interne et immunologie clinique, PH  
- Tours**

UNIVERSITE DE TOURS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Pr Patrice DIOT**

**VICE-DOYEN**

Pr Henri MARRET

**ASSESEURS**

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 VOURC'H, *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 Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – 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 – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| ANDRES Christian.....                 | Biochimie et biologie moléculaire                               |
| ANGOULVANT Denis .....                | Cardiologie   |
| APETOH Lionel.....                    | Immunologie   |
| 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  |
| BERHOUEZ Julien.....                  | Chirurgie orthopédique et traumatologique                       |
| 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   |
| BOURGUIGNON Thierry .....             | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire                        |
| 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   |
| CORCIA Philippe.....                  | Neurologie  |
| COTTIER Jean-Philippe .....           | Radiologie et imagerie médicale                                 |
| 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                      |
| EL HAGE Wissam.....                   | Psychiatrie adultes   |
| EHRMANN Stephan .....                 | Médecine intensive – 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                              |
| GATAULT Philippe.....                 | Néphrologie   |
| 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     |
| GUILLOIN Antoine.....                 | Médecine intensive – réanimation                                |
| GUYETANT Serge .....                  | Anatomie et cytologie pathologiques                             |
| GYAN Emmanuel.....                    | Hématologie, transfusion  |
| HALIMI Jean-Michel.....               | Thérapeutique   |
| HANKARD Régis.....                    | Pédiatrie   |
| HERAULT Olivier .....                 | Hématologie, transfusion  |
| HERBRETEAU Denis .....                | Radiologie et imagerie médicale                                 |
| HOURIOUX Christophe.....              | Biologie cellulaire   |
| IVANES Fabrice .....                  | Physiologie   |
| 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-vénérologie                           |
| 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                                |
| OUAISSI Mehdi .....           | Chirurgie digestive                                |
| OULDAMER Lobna .....          | Gynécologie-obstétrique                            |
| PAINTAUD Gilles .....         | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| PATAT Frédéric .....          | Biophysique et médecine nucléaire                  |
| 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-vénérologie                           |
| SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....  | Biophysique et médecine nucléaire                  |
| THOMAS-CASTELNAU Pierre ..... | Pédiatrie  |
| TOUTAIN Annick .....          | Génétique  |
| VAILLANT Loïc .....           | Dermato-vénérologie                                |
| VELUT Stéphane .....          | Anatomie   |
| VOURC'H Patrick .....         | Biochimie et biologie moléculaire                  |
| WATIER Hervé .....            | Immunologie  |
| ZEMMOURA Ilyess .....         | Neurochirurgie                                     |

#### **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 2<sup>ND</sup> DEGRE**

---

MC CARTHY Catherine.....Anglais

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| AUDEMARD-VERGER Alexandra .....   | Médecine interne  |
| BARBIER Louise .....              | Chirurgie digestive   |
| BINET Aurélien .....              | Chirurgie infantile   |
| BISSON Arnaud .....               | Cardiologie (CHRO)  |
| BRUNAUT Paul .....                | Psychiatrie d'adultes, addictologie                             |
| CAILLE Agnès .....                | Biostat., informatique médical et technologies de communication |
| CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo ..... | Rhumatologie (au 01/10/2021)                                    |
| 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                             |
| GOUILLEUX Valérie .....           | Immunologie   |
| GUILLON-GRAMMATICO Leslie .....   | Epidémiologie, économie de la santé et prévention               |

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| HOARAU Cyrille .....                 | Immunologie  |
| 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                             |
| PARE Arnaud.....                     | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie          |
| PIVER Éric.....                      | Biochimie et biologie moléculaire                  |
| REROLLE Camille.....                 | Médecine légale                                    |
| ROUMY Jérôme .....                   | Biophysique et médecine nucléaire                  |
| SAUTENET Bénédicte .....             | Thérapeutique                                      |
| STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie ..... | Anatomie et cytologie pathologiques                |
| STEFIC Karl.....                     | Bactériologie                                      |
| TERNANT David.....                   | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....    | Génétique  |

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| AGUILLON-HERNANDEZ Nadia..... | Neurosciences   |
| NICOGLOU 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 |
| ETTORI-AJASSE Isabelle..... | Médecine Générale |
| PAUTRAT Maxime .....        | Médecine Générale |
| RUIZ Christophe.....        | Médecine Générale |
| SAMKO Boris.....            | Médecine Générale |

### **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE**

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| BECKER Jérôme.....            | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253           |
| BOUAKAZ Ayache .....          | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253        |
| BRIARD Benoit.....            | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100           |
| CHALON Sylvie .....           | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253        |
| DE ROCQUIGNY Hugues .....     | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259           |
| ESCOFFRE Jean-Michel .....    | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253           |
| GILOT Philippe.....           | Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282             |
| GOUILLEUX Fabrice .....       | Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001  |
| GOMOT Marie.....              | Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253          |
| HEUZE-VOURCH Nathalie.....    | Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100       |
| KORKMAZ Brice.....            | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100           |
| LATINUS Marianne.....         | Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253          |
| LAUMONNIER Frédéric .....     | Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253           |
| LE MERREUR Julie.....         | Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253         |
| MAMMANO Fabrizio.....         | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259        |
| 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 1069             |
| SI TAHAR Mustapha .....       | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100        |
| SUREAU Camille .....          | Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259 |
| 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***

|                        |             |
|------------------------|-------------|
| BOULNOIS Sandrine..... | Orthoptiste |
| SALAME Najwa.....      | Orthoptiste |

#### ***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

**Monsieur le Professeur MAILLOT,**

Vous me faites l'honneur d'assurer la présidence de ce jury de thèse, merci de m'avoir accompagnée tout au long de mon internat et transmis avec bienveillance une partie de vos connaissances.

**Monsieur le Professeur MARRET,**

Vous avez accepté immédiatement de faire partie de mon jury et de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

**Madame le Docteur CORNUAU,**

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse.

**Madame le Docteur AUDEMARD-VERGER,**

Merci de m'avoir fait découvrir le monde des statistiques, tu me fais l'honneur de juger ce travail et d'y apporter ton savoir. Je te prie d'accepter mes sincères remerciements.

**Madame le Docteur FERREIRA MALDENT,**

Merci de m'avoir encadrée tout au long de ce travail, de tes encouragements, de ta patience et tes réassurances.

Merci de m'avoir suivie tout au long de mon internat, ta sérénité et bonne humeur sont des modèles de travail.

## REMERCIEMENTS

A tous les médecins que j'ai rencontré au cours de mes études et en particulier aux **Dr HENIQUE, Dr JOURNAUD, Dr KERAEN, Dr DIOT, Dr BIGOT, Dr JOBARD, Dr BEURIER, Dr LEMAIGNAN, Dr MACHET, Dr KAYSI, Dr LIOGER, Dr STANKOVIC** – Qui m'ont permis de m'épanouir au cours de ces années.

A tous mes Co internes qui ont rendu ces semestres inoubliables : **Chacha, Maxime** (*my glass is empty*), **Mathilde, Chloé, Anaëlle, Estelle, Laurène, Axelle, Suzy** ( pour ces innombrables cafés), **Arnaud, Mathieu, MC, Antonin, Simon, Alexis, Léa L, Maëllenn, Adriana, Jonathan, Olivier** (pour ces apéros confinés) , **Thomas, Léa J, Pauline, Justine, Aude** ( le convoit de l'amour) , **Charlotte et Marie** (mes formidables Colocs), **Jordan, Antoine, Diane et Diane**.

A Tous les copains Tourangeaux !

A toutes les équipes paramédicales que j'ai croisé tout aux longs de mes divers semestres.

A mes amies de toujours **Charlotte, Sandra, Fatou et Manon**.

A **Maud et Jean-Marie**, pour m'avoir accueillie à Tours et pour tous ces dimanches.

Aux **meilleurs parents du monde**, pour leur confiance et leur soutien tout au long de mes études.

A **Maël et Nathan**, mes frères, mes modèles, pour tout ce que vous m'apportez au quotidien.

A **Benjamin**, mon amour, pour ta patience et la sérénité que tu m'apportes tous les jours.

## **ABBREVIATIONS:**

|       |  |
|-------|--|
| AAN   | Anticorps anti nucléaires                              |
| Ac    | Anticorps  |
| ACC   | Anticoagulant circulant                                |
| APL   | Anticorps Anti-phospholipide                           |
| ATG   | Anticorps anti-thyroglobulines                         |
| ATPO  | Anticorps Anti-thyroperoxydase                         |
| CHU   | Centre hospitalier universitaire                       |
| CNIL  | Commission nationale de l'informatique et des libertés |
| ESHRE | European Society of Human Reproduction and Embryology  |
| FCP   | Fausse couche précoce                                  |
| FCR   | Fausses couches répétées                               |
| FIV   | Fécondation in vitro                                   |
| GEU   | Grossesse extra utérine                                |
| HBPM  | Héparine de bas poids moléculaire                      |
| ICSI  | Injection intra cytoplasmique de spermatozoïde         |
| IMC   | Indice de masse corporelle                             |
| IL    | Interleukine   |
| N+    | Grossesse avec naissance                               |
| N-    | Absence de naissance                                   |
| PMA   | Procréation médicalement assistée                      |
| SAPL  | Syndrome des anti-phospholipides                       |

## **Table des matières :**

### **Recherche de facteurs associés à la survenue d'une naissance après**

#### **Procréation Médicalement Assistée :**

#### **Étude rétrospective mono centrique**

#### **I. Introduction**

#### **II. Matériel et méthode**

#### **III. Résultats**

- Bilan de première intention
- Bilan immunologique, thrombophilie et hormonale
- Traitement introduit
- Impact des explorations biologiques
- Morbidité des grossesses

#### **IV. Discussion**

- Comparaison des deux groupes
- Anti-Phospholipides et Infertilité :
- Ac anti-nucléaires et Infertilité :
- Thrombophilie héréditaire et infertilité :
- Thyroïdite et Infertilité :
- Traitement immuno- modulateur :
- Immunité endométriale

#### **V. Conclusion**

# **Recherche de facteurs associés à la survenue d'une naissance après**

## **Procréation Médicalement assistée :**

### **Étude rétrospective mono centrique**

#### **I. Introduction :**

L'infertilité est définie par l'absence de grossesse après 12 mois de rapports non protégés, elle touche 8 à 12 % de couples au niveau mondial<sup>(1)</sup>.

Les causes d'infertilités les plus fréquentes sont le syndrome des ovaires polykystiques, l'insuffisance ovarienne, les causes anatomiques comme l'infertilité tubaire ou les anomalies utérines, l'endométriose, les causes masculines (spermatogénèse, insuffisance testiculaire) ou encore les causes iatrogéniques et environnementales. L'infertilité peut être primaire (absence de conception d'un enfant) ou secondaire (le couple a déjà eu une grossesse permettant d'avoir un enfant).

Les explorations d'un couple présentant une infertilité comprennent pour la femme : un bilan hormonal, une exploration utérine, pour l'homme un spermogramme et les caryotypes du couple. La part d'infertilité inexplicée après le bilan de première intention est de 10 à 25 %.<sup>(2)</sup>

Après un délai de 6 à 12 mois de tentatives avec échecs ou en cas d'anomalie spermatique, hormonale ou anatomique les couples peuvent être orientés vers la procréation médicalement assistée (PMA).

Selon le rapport de l'Agence de Biomédecine de 2018<sup>(3)</sup>, le taux d'accouchements après tentative de PMA était de 19,5 % pour la Fécondation in vitro (FIV) et 20,1% avec injection intra cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI), en intraconjugal.

Les échecs d'implantations sont définis par l'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) par l'absence de grossesse après transfert de 6-8 embryons de bonne qualité, ils peuvent être dus à des anomalies embryonnaire, anatomique ou endométriale.

Dans les situations d'échecs d'implantations, il n'existe pas de recommandation sur les explorations à réaliser. Par analogie aux situations de fausses couches répétées, dans plusieurs centres de PMA les explorations sont complétées de manière empirique par un bilan auto-immun et de thrombophilie. Ce bilan comporte <sup>(4)</sup> : la recherche de diabète, d'anticorps (Ac) anti-phospholipides, le dosage de la TSH et des Ac anti TPO et anti-Thyroglobuline, les carences en vitamines B9, B12 et D, la recherche d'hyperhomocystéinémie et d'hyper-prolactinémie.

La place de l'auto-immunité sérique dans l'infertilité est débattue dans la littérature. En effet, certaines pathologies auto-immunes ont un rôle connu dans l'infertilité, comme le lupus systémique, le syndrome des anti-phospholipides ou encore le diabète insulino-requérant, les dysthyroïdies ou la maladie coeliaque<sup>(5)</sup>. Pour la plupart de ces pathologies, il existe des recommandations sur la prise en charge thérapeutique<sup>(6)</sup> en péri conceptionnel.

Dans le lupus ou le Syndrome des anti-phospholipides, la prise en charge thérapeutique est consensuelle et recommande l'introduction d'un traitement antiagrégant/ anticoagulant ou de l'hydroxy-chloroquine en pré conceptionnel ou lors d'une grossesse, cette prise en charge a montré un bénéfice sur le pronostic et la sécurité des grossesses.<sup>(7)</sup>

Dans des situations d'échecs d'implantations, avec ou sans auto-immunité sérique, il est parfois introduit des traitements empiriques, immuno-modulateurs ou anticoagulant/agrégant, hors recommandation et en l'absence de preuves d'efficacité.

**Dans cette étude, nous avons étudié les facteurs associés à l'obtention d'une naissance chez les femmes suivies en PMA au CHU de Tours. Nous avons secondairement étudié l'impact des résultats du bilan sur la prise en charge thérapeutique.**

## **II. Matériels et Méthodes :**

Il s'agissait d'une étude rétrospective, mono centrique, observationnelle, réalisée au CHU de Tours, de janvier 2016 à mars 2021.

Nous avons collecté les dossiers de femmes ayant consultées dans les services de gynécologie-obstétrique et biologie de la reproduction du CHU de Tours.

Les dossiers informatiques ont été sélectionnés par mots clés avec le logiciel eHOP. Les mots clés étaient : "échec d'implantation » ou « implantation », « bilan conceptionnel », « bilan pré-conceptionnel », « bilan de thrombophilie » recherchés dans l'ensemble des documents.

Les femmes incluses étaient celles ayant consulté, en vue d'une prise en charge en PMA (Fécondation In Vitro FIV avec ou sans ICSI), au cours de la période de 2016 à mars 2021.

Les critères d'exclusions étaient : les antécédents de néoplasie ou néoplasie en cours de traitement, les femmes âgées de plus de 40ans, les anomalies caryotypiques connues, les couples consultant pour don d'ovocytes, les femmes n'ayant pas eu d'exploration immunologique/thrombophilie et les dossiers vierges/incomplets.

**Recueil Données :**

Les données ont été relevées à partir de dossiers médicaux informatisés. Les informations recueillies pour chaque couple comprenaient :

- Pour la femme comprenaient : âge, index de masse corporel (IMC), tabagisme, antécédents pouvant interférer avec la fertilité (GEU, infections, endométriose), antécédents de thromboses veineuses et artérielles, le nombre de fausses couches préalable, la fonction hormonale et ovarienne, les résultats de l'hystérocopie et des biopsies de l'endomètre.
- Pour l'homme : le spermogramme.
- Pour le couple : le type d'infertilité primaire ou secondaire, les résultats du caryotype, la méthode de PMA et le nombre de tentatives préalables.

**Les données biologiques comportaient :**

Le taux d'Anticorps antinucléaire, considéré positif si  $>$  ou égal 1/160 et leur spécificité.

Les taux d'Ac anti Beta2GP1, considéré positif si supérieur à 5U/ml en IgG et à 8 U/ml en IgM

Les taux d'Ac anti-cardiolipides, considéré positif si  $>10$  GPL/U en IgG et  $> 7$  GPL/U en IgM

L'anticoagulant circulant type lupique était positif si détecté au moins une fois.

Les Ac anti-thyroglobulines (ATT) était positifs si  $> 115$ kUI/L, les Ac anti TPO était positifs si  $> 34$  kUI/L. la présence d'un polymorphisme du facteur V de Leiden ou d'un polymorphisme G2021 0A du facteur II.

**Les traitements relevés étaient :** aspirine, corticoïdes, héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose curative ou préventive, l'hydroxychloroquine et le Levothyrox.

**Statistiques :**

L'analyse descriptive a été réalisée par l'estimation des moyennes et écarts-types pour les variables quantitatives et en pourcentage pour les variables qualitatives.

La comparaison de variable a été réalisée par un test de Fischer adapté aux petits effectifs.

Les différences étaient considérées comme significatives si  $p < 0,05$ .

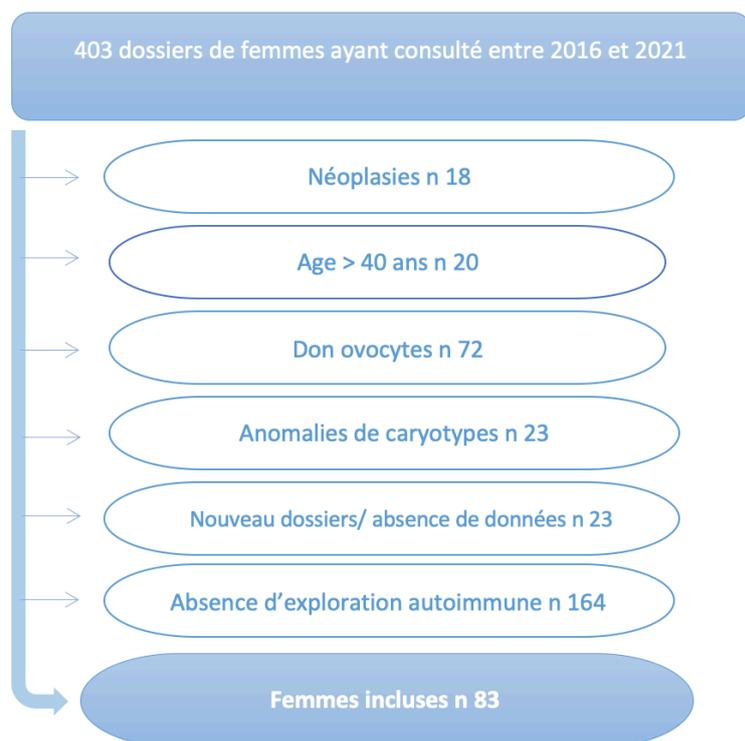
**Législation :**

Cette étude a été réalisée avec l'accord de la CNIL.

### III. Résultats :

Au total 403 dossiers ont été recueillis sur la période de janvier 2016 à Mars 2021.

Parmi eux 83 dossiers ont été inclus pour lesquelles les femmes avaient consulté en PMA pour infertilité et avaient eu des explorations biologiques auto-immunes et recherche de thrombophilies (Figure 1).



**Figure 1 Diagramme de flux**

La cohorte a été séparée en 2 groupes (Tableau 1) : Groupe « Grossesse avec naissance » comprenant 30 femmes et Groupe « absence de naissance » comprenant 48 échecs d'implantation et 5 fausses couches précoces (FCP) soit 53 femmes. Le taux d'implantation était de 36%, n'incluant pas les fausses couches précoces.

La moyenne d'âge était de 32,3 ans. L'IMC moyen était de 24 kg/m<sup>2</sup>. 86% présentaient une infertilité primaire. Le taux de tabagisme était plus important dans le groupe « absence de naissance » *p* 0,0824.

Il n'existait pas de différences significatives entre les deux groupes sur les variables démographiques.

Tableau 1 Description de la population

|                                   | Absence de naissance<br>n 53 | Grossesse avec<br>naissance<br>n 30 | P value       |
|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| Age (ans)                         | 32 ± 4,41                    | 33 ± 4,19                           | 0,7885        |
| IMC (Kg/m2)                       | 24,6 ± 5,31                  | 24,1 ± 5,01                         | 0,6568        |
| Tabac                             | <b>6 soit 11,3 %</b>         | <b>0</b>                            | <b>0,0824</b> |
| Infertilité primaire              | 46 soit 86,8 %               | 26 soit 86,3 %                      | >0,999        |
| Infertilité secondaire            | 7 soit 13%                   | 4 soit 13,33%                       | >0,999        |
| <b>Fausses couches précoces</b>   |                              |                                     | 0,8231        |
| <b>0</b>                          | 28 soit 52 %                 | 15 soit 50%                         | 0,8180        |
| <b>1-2</b>                        | 18 soit 33%                  | 11 soit 36%                         | 0,8150        |
| <b>3 ou &gt;</b>                  | 7 soit 13%                   | 4 soit 13%                          | >0,999        |
| <b>Fausses couches &gt; 12 SA</b> | 3 soit 5,6%                  | 2 soit 6,6 %                        | >0,999        |
| <b>ICSI</b>                       | 16 soit 30 %                 | 7 soit 23%                          | 0,6130        |
| <b>FIV</b>                        | 32 soit 60 %                 | 23 soit 76 %                        | 0,1532        |
| <b>Grossesse spontanée</b>        | 1 soit 1,8 %                 | 0                                   |               |
| <b>En attente de PMA</b>          | 4 soit 7 %                   | 0                                   |               |
| <b>Atcd de GEU</b>                | 6 soit 11,3 %                | 3 soit 10 %                         | >0,999        |
| <b>Atcd infectieux</b>            | 3 soit 5,6 %                 | 1 soit 3 %                          | >0,999        |
| <b>Endométriose</b>               | 11 soit 20%                  | 4 soit 13%                          | 0,5553        |
| <b>Atcd de thrombose</b>          | 2 soit 1,8 %                 | 1 soit 3%                           | >0,999        |

40 femmes avaient fait au moins 1 fausse couche. 11 avaient eu des fausses couches à répétitions (> ou égal à 3) soit 13%. 92% des couples avaient recours à la FIV sans ou avec ICSI avec en moyenne 3,3 et 3,1 tentatives respectivement. 4 femmes étaient en attente de procédure. 1 femme a eu une grossesse spontanée, compliquée d'une FCP.

41 % des femmes avaient une naissance après FIV et 30 % des femmes après ICSI (*p* 0,4465)

20% des femmes dans le groupe absence de naissance présentaient une endométriose contre 13 % dans le groupe avec naissance (*p* 0,5553).

## **Bilan de première intention :**

Tableau 2 Résultat du bilan de première intention

|   | Absence de naissance<br>n 53 |             | Grossesse avec naissance<br>n 30 |             | P value |
|---|------------------------------|-------------|----------------------------------|-------------|---------|
| <b>Anomalie caryotype</b>                   | 1/47                         | soit 2%     | 0/ 23                            |             | >0,999  |
| <b>Insuffisance hormonale</b>               | 7/53                         | soit 13,2 % | 3 /30                            | soit 10 %   | 0,7413  |
| <b>Biopsie endomètre<br/>(Scratching)</b>   | 36/51                        | soit 70,5%  | 26/29                            | soit 89,65% | 0,6025  |
| <b>Anomalie du MatriceLab</b>               | 3/5                          | soit 60%    | 2/3                              | soit 66,6%  | 0,5455  |
| <b>Anomalie à l'exploration<br/>utérine</b> | 8/49                         | soit 16,3%  | 5/29                             | soit 17,2%  | >0,999  |
| <b>Anomalie du<br/>spermogramme</b>         | 14/53                        | soit 26,4%  | 7/30                             | soit 23,3%  | 0,7993  |
| <b>Mixte</b>                                | 3/53                         | soit 5,6%   | 2 /30                            | soit 6,6%   | >0,999  |
| <b>Inexpliquée</b>                          | 27 /53                       | soit 50,1%  | 16 /30                           | soit 53 %   | >0,9999 |

95% avaient eu une hystéroscopie avec 16,3 % et 17,2 % d'anomalies retrouvées dans les deux groupes. Une seule anomalie caryotypique (translocation p1q15) a été mise en évidence lors de ce bilan. 62 des patientes ont eu des biopsies d'endomètre précédant le geste de PMA, aucunes n'étaient anormales. Sur les 8 MatriceLab réalisés, 5 retrouvaient un désordre immunitaire.

Après ce bilan, une cause d'infertilité était identifiée chez 40 couples (49 % dans le groupe absence de naissance et 46 % Grossesse avec naissance), dont 6% étaient mixtes.

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les causes d'infertilités. 51,8 % des couples présentaient une infertilité inexpliquée.

## Bilan immunologique, thrombophilie et hormonale :

Tableau 3 Résultats des explorations Biologique :

|                            | Absence de naissance<br>n 53 | Grossesse avec<br>naissance<br>n 30 | <i>P value</i> |
|----------------------------|------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| <b>Anomalie biologique</b> | 32/53 soit 60,3%             | 20/30 soit 66,6%                    | 0,6411         |
| <b>AAN</b>                 | 19/49 soit 38,7%             | 12 /27 soit 44%                     | 0,6358         |
| 1/160-1/320                | 16/49 soit 32%               | 8/27 soit 29%                       | >0,9999        |
| >1/320                     | 3/ 49 soit 6%                | 4/27 soit 14%                       | 0,2377         |
| <b>Anti DNA</b>            | 3/48 soit 6,25%              | 1/27 soit 3,7%                      | >0,9999        |
| <b>Anti SSA</b>            | 2 /48 soit 4,1%              | 0                                   | 0,5330         |
| <b>Anti ScL70</b>          | 1/48 soit 2%                 | 1/27 soit 3,7%                      | >0,9999        |
| <b>ACL</b>                 | 3/48 soit 6,25%              | 2 /26 soit 7,69%                    | >0,9999        |
| <b>ACC</b>                 | 5/49 soit 10,2%%             | 1/27 soit 3,7%                      | 0,4133         |
| <b>B2GP1</b>               | 1/48 soit 2,08%              | 1/26 soit 3,8 %                     | >0,9999        |
| <b>Carence Vit D</b>       | 9/29 soit 31%                | 7/14 soit 50%                       | 0,3161         |
| <b>Anti TPO</b>            | 9/49 soit 18,3%              | 5/24 soit 20,8%                     | >0,9999        |
| <b>Mutation FV Leiden</b>  | 3/34 soit 8,8%               | 4/19 soit 21%                       | 0,1842         |
| <b>Mutation G2021 OA</b>   | 3/35 soit 8,5%               | 1/19 soit 5,2%                      | >0,9999        |

52 femmes sur 83 présentaient une anomalie au bilan d'exploration biologique (Tableau 3), soit 60,3% dans le groupe « absence de naissance » et 66,6% dans le groupe « grossesse avec naissance ».

Les bilans dit « positifs » sont ceux présentant une anomalie auto-immune (AAN), un APL (ACC, anti-phospholipide ou anti B2GP1), un polymorphisme du facteur V ou du facteur II, ou un anticorps anti thyroïdien (ATG, TPO).

L'anomalie la plus fréquemment retrouvée était les anticorps anti-nucléaires, 38,7 et 44% des femmes avaient des AAN > 1/160 (*p* 0,6358). Les anticoagulants circulants ont été retrouvés chez 5 patientes du groupe « absence de naissance » et 1 fois dans le groupe « Grossesse avec naissance ».

Il n'existait pas de différence significative sur les anomalies biologiques entre les deux groupes.

## Traitement introduit :

Tableau 4- Traitements initiés

|                              | Absence de naissance<br>n 53 | Grossesse avec naissance<br>n 30 | P value |
|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|---------|
| <b>Traitement introduit</b>  | 25/53 soit 47,17%            | 16/30 soit 53,33%                | 0,6514  |
| <b>Absence de traitement</b> | 28/53 soit 52,8%             | 14/30 soit 46,67%                | 0,4949  |
| <b>Aspirine</b>              | 14/53 soit 26,1%             | 10/30 soit 33 %                  | 0,6155  |
| <b>HBPM préventif</b>        | 5/53 soit 10%                | 4/30 soit 13%                    | 0,7164  |
| <b>Hydroxy chloroquine</b>   | 6/53 soit 11,3%              | 6/30 soit 20 %                   | 0,3366  |
| <b>Corticoïdes</b>           | 5/53 soit 9,4 %              | 6/30 soit 20%                    | 0,1933  |
| <b>Levothyrox</b>            | 3 /53 soit 6,25 %            | 4/30 soit 13%                    | 0,2471  |

Un traitement était introduit dans près de la moitié des cas dans les deux groupes (47,1 % groupe « absence de naissance » (N-) et 53,3 % groupe « grossesse avec naissance » (N+)).

Les traitements introduits étaient comparables entre les deux groupes. La molécule la plus utilisée était l'aspirine (26,1% N- et 33% N+). La proportion de femmes ayant reçu de l'hydroxychloroquine, des corticoïdes ou du levothyrox était plus importante dans le groupe N+ (différences non significatives).

## Impact des explorations biologiques :

Tableau 5- Détails des traitements introduits en fonction de l'anomalie biologique.

| Traitement                        | Aucun | Aspirine | Corticoïde | Hydroxy chloroquine | HBPM | Levothyrox | Grossesse avec naissance    |
|-----------------------------------|-------|----------|------------|---------------------|------|------------|-----------------------------|
| <b>Exploration biologique</b>     |       |          |            |                     |      |            |                             |
| <b>Aucune anomalie 31</b>         | 26    | 3        | 2          | 0                   | 0    | 0          | 10 (dont 2 avec traitement) |
| <b>AAN n 31</b>                   | 6     | 16       | 8          | 10                  | 4    | 0          | 12 (dont 9 avec traitement) |
| <b>B2GP1 n 2</b>                  | 0     | 2        | 0          | 0                   | 1    | 0          | 1 (avec traitement)         |
| <b>ACL n 5</b>                    | 2     | 3        | 0          | 2                   | 2    | 0          | 2 (avec traitement)         |
| <b>ACC n 6</b>                    | 1     | 3        | 1          | 3                   | 1    | 0          | 1 (avec traitement)         |
| <b>Mutation FV n 7</b>            | 4     | 1        | 1          | 0                   | 3    | 0          | 4 (dont 1 avec traitement)  |
| <b>Mutation G2021 0A n 4</b>      | 2     | 0        | 0          | 0                   | 2    | 0          | 1 (avec traitement)         |
| <b>Thyroïdite (ATG, TPO) n 19</b> | 12    | 0        | 0          | 0                   | 0    | 7          | 7 (dont 1 traité)           |

31 femmes n'avaient aucune anomalie biologique, un traitement avait été introduit chez 5 d'entre elles soit 16%.

Les AAN étaient retrouvés 31 fois, un traitement était introduit dans 25 des cas soit 80 %. Les molécules utilisées sont décrites dans le tableau 4.

Les APL étaient retrouvés dans 13 cas, un traitement était introduit dans 76% des cas.

Dans les polymorphismes du facteur II G2021 0A et Facteur V – un traitement était introduit dans 50 et 42% des cas.

Au total quand le bilan biologique était positif, un traitement était introduit dans 75% des cas contre 16% dans les bilans négatifs –  $p < 0,0001$ .

**Tableau 6- Impact des explorations biologiques**

|                                 | Exploration biologique positif<br>n 52 |          | Exploration biologique négatif<br>n 31 |          |
|---------------------------------|--|----------|--|----------|
|                                 | Oui n 37                               | Non n 15 | Oui n 4                                | Non n 27 |
| Traitement introduit            |  |          |  |          |
| Grossesse à terme<br>n=30       | 15                                     | 5        | 1                                      | 9        |
| Échec implantation<br>N=48      | 20                                     | 9        | 3                                      | 16       |
| Fausse couche<br>précoce<br>N=5 | 2                                      | 1        | 0                                      | 2        |

Parmi les grossesses menées à terme, deux tiers avaient un bilan AI positif dont 50% avaient reçu un traitement.

Les patientes ayant eu des échecs d'implantation avaient un bilan AI positif dans 60%, un traitement avait été introduit dans 47% des cas.

L'introduction d'un traitement chez les femmes présentant une anomalie au bilan biologique (APL, AAN, TPO, ATG, polymorphismes des FV ou FII) ne modifiait pas l'incidence des naissances ( $p 0,7574$ ).

Chez 5 femmes, il y a eu des fausses couches précoces ayant suivi la FIV/ICSI. 3 d'entre elles avaient un bilan auto immun positif (1 ACC et 2 AAN), dont 2 ayant eu un traitement immuno- modulateur par corticoïdes et aspirine en pré-conceptionnel.

### **Morbidité des grossesses :**

Chez les 30 patientes ayant eu des grossesses avec naissances, 11 d'entre elles ont eu des accouchements dans notre centre sans complication, 15 ont accouché dans d'autres maternités. A notre connaissance il y a eu 4 complications :

- 1 menace d'accouchement prématuré chez une patiente porteuse d'un polymorphisme du FV
- 1 pré éclampsie chez une patiente porteuse d'AAN, n'ayant reçu aucun traitement
- 1 césarienne en urgence pour absence d'engagement chez une patiente au bilan négatif,
- 1 hémorragie du post-partum chez une patiente porteuse d'un polymorphisme du FV avec un traitement par antiagrégant et HBPM.

### **IV. Discussion :**

#### **Comparaison des deux groupes**

Dans cette cohorte de 83 femmes consultant en PMA pour infertilité, le taux de naissances était de 36,1%. 6 % ont eu des fausses couches précoces et 57,8% des échecs d'implantations.

L'âge moyen était de 32,5 ans ce qui correspond à la période où la fertilité commence à décroître<sup>(8)</sup>.

Nos deux groupes étaient comparables sur les variables démographiques (âge, IMC, antécédents obstétricaux et types de PMA). Cependant le tabagisme, connu comme facteur d'infertilité<sup>(9)</sup> était plus fréquemment retrouvé dans le groupe absence de naissance ( $p < 0,0824$ ).

Les causes d'infertilités identifiées étaient similaires entre les deux groupes. 92% des femmes avaient recours à des FIV avec ou sans ICSI, et plus de 80% d'entre elles avaient eu au moins 3 tentatives. La méthode de PMA n'influe pas sur l'incidence des grossesses (41 % FIV et 30% ICSI,  $p 0,4465$ ).

Le bilan auto-immun et de thrombophilie retrouvait une anomalie dans 62% des cas. Or la présence d'auto-immunité sérique pourrait avoir un effet délétère à des étapes importantes de la conception comme la production ovarienne ou l'implantation<sup>(10)(11)</sup>. Il a en effet été décrit dans la littérature une proportion d'auto-immunité plus importante chez les femmes présentant une infertilité que dans la population générale<sup>(12)</sup>.

#### **Anticorps anti-phospholipides et Infertilité :**

La découverte d'un Syndrome des anti-phospholipides (Critères de Sapporo) permet une prise en charge ayant montré des bénéfices, la présence d'un APL avec échec d'implantation ne rentre pas dans un cadre nosologique et il n'existe pas de recommandations quant à sa prise en charge. Dans notre étude 13 femmes présentaient des APL sans critères de SAPL (16% dans le groupe N - et 13% dans le groupe N +), 10 d'entre elles ont reçu un traitement et 4 grossesses étaient obtenues.

Ces résultats sont accord avec la littérature, MA.Birdsall et al retrouvait une prévalence de 15% d'APL dans un cohorte de 240 femmes en cours de FIV, ces chiffres n'étaient pas associés à un échec du cycle de FIV<sup>(13)</sup>. Une méta analyse avait recherché l'impact des APL sur les succès de FIV, sur les 7 études incluses, le taux d'APL étaient de 34%, aucune étude n'avait retrouvé de différences significatives sur la prévalence de grossesse chez les femmes ayant des APL<sup>(14)</sup>. Dans la Méta analyse de Di Nisio and al<sup>(15)</sup> chez 5270 femmes, la présence d'au moins un APL était associée à un risque 3 fois plus élevé d'échec de grossesse.

Si la proportion d'APL semble plus importante chez les femmes présentant une infertilité, la place et l'efficacité d'un traitement sont aussi débattue dans la littérature. *WH Kutteh and al*<sup>(16)</sup> dans leur étude prospective avait comparé une cohorte de 191 femmes, testées pour les APL et avait comparé l'impact de l'héparine et l'aspirine sur le taux d'implantations, le taux d'APL chez les femmes présentant une infertilité était plus élevé (18,8% contre 5,5% des contrôles) mais les traitements introduit ne modifiaient pas le taux d'implantations (52,6 vs 47%). Une revue Cochrane systématique ne retrouvait pas de bénéfique à un traitement par aspirine avec/ou sans HPBM chez les femmes présentant des FCR<sup>(17)</sup>.

#### **Anticorps anti-nucléaires et Infertilité :**

Les anticorps anti-nucléaires sont retrouvés chez environ 15% de la population générale, sans pathologie associée. Dans notre étude le taux d'AAN est de 38,7 et 44% dans les deux groupes N-/N+. 80 % des femmes ayant un AAN positif avait eu un traitement initié. Le taux d'implantation des femmes avec des AAN positifs était de 38% et de 33% chez les femmes sans AAN.

Plusieurs études retrouvent une association entre présence d'AAN et infertilité, en 2003 Kikuchi *and al* retrouvaient une diminution du taux d'implantation chez les patientes avec des AAN positifs (14,8 vs 32,4%)<sup>(18)</sup>. Une méta analyse récente, reprenant 11 articles retrouvaient un taux de grossesses et un taux d'implantation inférieur ainsi qu'un plus grand nombre de fausses couches dans les groupes AAN positifs comparé à des groupes AAN négatifs chez des femmes en cours de FIV<sup>(19)</sup>. Une étude cas-témoins Italienne, retrouve un taux d'anticorps anti nucléaires 3 fois plus important chez les patientes présentant des fausses couches à répétitions (50%) que dans le groupe contrôle (16%)<sup>(20)</sup>, sans différences significatives quant à l'incidence des grossesses dans ces deux groupes.

Notre étude est en accord avec la littérature, les femmes suivies pour infertilité présentent une prévalence d'auto-immunité sérique plus importante que la population générale. Leur présence pourrait altérer la qualité embryonnaire et de l'implantation comme la montré *Ying and al*, où les femmes présentant des AAN avaient un taux d'implantation de 15% vs 25,7% pour les femmes AAN négatif<sup>(21)</sup>.

Certaines études ont trouvé un effet bénéfique des traitements, dans la cohorte de Fan et al<sup>(22)</sup>, chez 133 femmes suivies en FIV et présentant des AAN positifs, un traitement par corticoïdes 10mg associé à de l'aspirine avait été introduit chez la moitié d'entre elles, le taux de grossesses était de 53,3% vs 30% (p 0.007) et le taux de fausses couches précoces de 9,4% vs 36,4%. Dans la cohorte de Geva and al<sup>(23)</sup>, 52 femmes étaient suivies en PMA et présentaient une auto immunité biologique (AAN, ACL et anti DNA), 22 patientes étaient traitées par une association de corticoïdes et Aspirine, le taux de grossesse étaient de 32,7% contre 12,5% dans le groupe contrôle ( p 0,002).

Même si ces études suggèrent un effet positif d'un traitement, il manque des études prospectives de forte puissance pour confirmer l'efficacité d'un traitement dans les échecs d'implantations à répétitions.

### **Thrombophilie héréditaire et infertilité :**

Dans notre cohorte nous avons retrouvé 8% de polymorphisme du facteur V et 3,6 % de polymorphisme G2021 0A du facteur II sans aucun évènement thrombotique associé. Leurs associations à l'infertilité n'a pas été démontrée. Actuellement même en cas de Fausses couches à répétitions il n'est pas recommandé de rechercher une thrombophilie héréditaire.

Une méta analyse<sup>(15)</sup> retrouvaient des résultats discordants concernant la mutation du FV Leiden, 8 études cas-témoin retrouvaient un risque d'échec de PMA multiplié par 3 chez les femmes porteuses de mutations alors que 3 études prospectives ne retrouvaient pas de différence concernant la prévalence des grossesses. Aucune association n'était retrouvée concernant la mutation du gène G2021 0A du facteur II. Dans la cohorte israélienne de *Steinvil, Raz and al*<sup>(24)</sup>, 594 femmes étaient incluses, une mutation du FV de Leiden était retrouvée dans 7,9% des cas et la mutation G20210A dans 3,1% des cas. Leurs présences n'étaient pas associées avec des échecs de FIV.

### **Thyroïdite et Infertilité :**

Nous avons étudié les paramètres thyroïdiens car il existe des recommandations concernant leur prise en charge. Les dysthyroïdies ont un effet connu sur la fertilité. Les dernières recommandations en France en 2014 proposaient, en cas de FC à répétitions, de traiter par L-Thyroxine une femme présentant une hypothyroïdie et/ou porteuse d'Ac antithyroïdiens (anti-TPO, ou anti-TG), que la patiente soit en euthyroïdie, hypothyroïdie ou hypothyroïdie sub-clinique<sup>(25)</sup>.

### **Traitement immuno- modulateur :**

Dans les situations d'échecs implantations (avec ou sans auto-immunité sérique), où il existe à ce jour peu de recommandation, plusieurs études s'intéressent à l'effet de l'introduction d'un traitement.

Dans notre étude, des traitements antiagrégant ou immuno-modulateur était introduit chez 49% des femmes, nous ne retrouvions pas de différence significative sur la survenue d'une naissance après traitement.

Dans une étude de 2013, une cohorte de 148 femmes prises en charge en PMA était traitées par corticoïdes et HBPM et comparées à un groupe de 147 femmes non traitées, le taux de grossesses étaient de 42,8 vs 30,3% (p 0,028) <sup>(26)</sup>. Dans une étude de Ando and al <sup>(27)</sup> un traitement par corticoïdes était introduit chez un groupe de 51 femmes avec auto-immunité sérique (AAN, anticoagulant circulant lupique et anti ADN) et un groupe de 29 femmes sans auto-immunité, avant un cycle de FIV, le taux d'accouchements étaient de 10,4% dans le groupe AI positif non traité et 35% avec traitement, et 28% dans le groupe AI négatif non traité vs 41 % pour les femmes avec un bilan négatif traitées.

Au contraire dans l'étude de Siristatidis and al <sup>(28)</sup> chez 115 femmes présentant des échecs d'implantations, pour les 57 traitées par HBPM et corticoïdes le taux de grossesses n'étaient pas différent ( 29 % vs 19% *p ns* ).

A notre connaissance, dans notre étude, les traitements introduits chez les 30 patientes ayant eu un enfant, n'induisaient pas d'effets indésirables chez les femmes au cours des grossesses et des accouchements. Nous ne retrouvons pas d'effet délétère des traitements utilisés chez ces femmes.

### **Immunité endométriale**

Par ailleurs la présence d'une auto-immunité sérique pourrait être le reflet d'une réaction immunitaire excessive impliquée dans les échecs d'implantations. Un profil immunitaire endométrial (MatriceLab) a été réalisé chez 8 femmes, 5 retrouvées des anomalies. 1 femme présentait une mutation du Facteur V associé. Un traitement était introduit dans 3 des cas, permettant 1 grossesse.

Le profil immunitaire endométrial utilisé dans certain centre permet de rechercher des désordres immunologiques supposé en lien avec un défaut d'implantation. Une étude prospective a suivi 1737 femmes infertiles pendant 5 ans et classé leur biopsies endométriales selon le profil immunologique en les classant selon le taux d'IL18,IL15 et CD56+ <sup>(29)</sup> le taux de grossesses étaient significativement plus élevés pour les patientes présentant des échecs d'implantations répétées si une dysimmunité était identifié et un traitement personnalisé était appliqué 38,4 % vs 57,6%(p< 0,002).

### **V. Conclusion :**

Cette étude n'a pas mis en évidence de différences significatives sur les caractéristiques démographiques, la présence d'auto-immunité sérique et l'obtention d'une naissance chez les femmes prises en charge en PMA dans notre centre. La proportion d'auto-immunité sérique était élevée, 62 % parmi les 83 femmes. Les traitements étaient introduits étaient comparables chez les femmes ayant eu une naissance et celles qui n'en ont pas eue.

Ce travail avait pour but d'étudier l'intérêt des explorations biologiques réalisées chez les femmes présentant une infertilité. Un traitement était introduit dans 75% des cas face à une anomalie biologique, plus fréquemment qu'en cas de bilan négatif, avec une bonne tolérance. Cependant, il est nécessaire de se questionner sur l'exhaustivité des explorations réalisées. Par exemple la recherche de polymorphisme des facteur V et II, ne semble pas justifiée dans ce contexte. Même si notre cohorte était de petit effectif, nos résultats étaient en accord avec la littérature.

L'objectif, à présent, serait de définir un bilan biologique standardisé utile, destiné à l'ensemble des femmes suivies pour infertilité, FC à répétition ou échec d'implantation puis d'établir un algorithme de prise en charge thérapeutique en fonctions des résultats de ce bilan à valider prospectivement.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 1 déc 2018;62:2-10.
2. Infertilité · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 4 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/infertilite/>
3. Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 4 sept 2021]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/principaux-chiffres-de-lactivite>
4. Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Capmas P, Carcopino X, Costedoat-Chalumeau N, et al. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* juin 2016;201:18-26.
5. Carp HJA, Selmi C, Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *J Autoimmun.* mai 2012;38(2-3):J266-74.
6. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1 mars 2017;76(3):476-85.
7. [pnds\\_-\\_lupus\\_systemique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_lupus_systemique.pdf) [Internet]. [cité 4 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds\\_-\\_lupus\\_systemique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_lupus_systemique.pdf)
8. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril.* mars 2014;101(3):633-4.
9. Benedict MD, Missmer SA, Vahratian A, Berry KF, Vitonis AF, Cramer DW, et al. Secondhand tobacco smoke exposure is associated with increased risk of failed implantation and reduced IVF success. *Hum Reprod.* 1 sept 2011;26(9):2525-31.
10. Carp HJA, Selmi C, Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *J Autoimmun.* mai 2012;38(2-3):J266-274.
11. D'Ippolito S, Ticconi C, Tersigni C, Garofalo S, Martino C, Lanzone A, et al. The pathogenic role of autoantibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. 2020;83(1):e13200.
12. Cline AM, Kutteh WH. Is there a role of autoimmunity in implantation failure after in-vitro fertilization? *Curr Opin Obstet Gynecol.* juin 2009;21(3):291-5.
13. Birdsall MA, Lockwood GM, Ledger WL, Johnson PM, Chamley LW. Antiphospholipid antibodies in women having in-vitro fertilization. *Hum Reprod Oxf Engl.* juin 1996;11(6):1185-9.
14. Hornstein MD, Davis OK, Massey JB, Paulson RJ, Collins JA. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1 févr 2000;73(2):330-3.
15. Di Nisio M, Rutjes AWS, Ferrante N, Tiboni GM, Cuccurullo F, Porreca E. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 8 sept 2011;118(10):2670-8.

16. Kutteh WH, Yetman DL, Chantilis SJ, Crain J. Effect of antiphospholipid antibodies in women undergoing in-vitro fertilization: role of heparin and aspirin. *Hum Reprod Oxf Engl.* juin 1997;12(6):1171-5.
17. Jong PG de, Kaandorp S, Nisio MD, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2014 [cité 5 sept 2021];(7). Disponible sur: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.CD004734.pub4>
18. Kikuchi K, Shibahara H, Hirano Y, Kohno T, Hirashima C, Suzuki T, et al. Antinuclear antibody reduces the pregnancy rate in the first IVF-ET treatment cycle but not the cumulative pregnancy rate without specific medication. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. oct 2003;50(4):363-7.
19. Zeng M, Wen P, Duan J. Association of antinuclear antibody with clinical outcome of patients undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment: A meta-analysis. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. sept 2019;82(3):e13158.
20. Ticconi C, Pietropolli A, Borelli B, Bruno V, Piccione E, Bernardini S, et al. Antinuclear autoantibodies and pregnancy outcome in women with unexplained recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol.* 2016;76(5):396-9.
21. Ying Y, Zhong Y, Zhou C, Xu Y, Wang Q, Li J, et al. Antinuclear Antibodies Predicts a Poor IVF-ET Outcome: Impaired Egg and Embryo Development and Reduced Pregnancy Rate. *Immunol Invest.* 1 juill 2012;41(5):458-68.
22. Fan J, Zhong Y, Chen C. Combined treatment of prednisone and aspirin, starting before ovulation induction, may improve reproductive outcomes in ANA-positive patients. *Am J Reprod Immunol.* 2016;76(5):391-5.
23. Geva E, Amit A, Lerner-Geva L, Yaron Y, Daniel Y, Schwartz T, et al. Prednisone and aspirin improve pregnancy rate in patients with reproductive failure and autoimmune antibodies: a prospective study. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. janv 2000;43(1):36-40.
24. Steinvil A, Raz R, Berliner S, Steinberg DM, Zeltser D, Levran D, et al. Association of common thrombophilias and antiphospholipid antibodies with success rate of in vitro fertilisation. *Thromb Haemost.* déc 2012;108(6):1192-7.
25. Gallot V, Nedellec S, Capmas P, Legendre G, Lejeune-Saada V, Subtil D, et al. Fausses couches précoces « à répétition » : bilan et prise en charge. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* déc 2014;43(10):812-41.
26. Fawzy M, El-Refaeey A-AA. Does combined prednisolone and low molecular weight heparin have a role in unexplained implantation failure? *Arch Gynecol Obstet.* 1 mars 2014;289(3):677-80.
27. Ando T, Suganuma N, Furuhashi M, Asada Y, Kondo I, Tomoda Y. Successful glucocorticoid treatment for patients with abnormal autoimmunity on in vitro fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet.* nov 1996;13(10):776-81.
28. Siristatidis C, Dafopoulos K, El-Khayat W, Salamalekis G, Anifandis G, Vrantza T, et al. Administration of prednisolone and low molecular weight heparin in patients with repeated implantation failures: a cohort study. *Gynecol Endocrinol.* 1 févr 2018;34(2):136-9.
29. Lédée N, Petitbarat M, Prat-Ellenberg L, Dray G, Cassuto GN, Chevrier L, et al. Endometrial Immune Profiling: A Method to Design Personalized Care in Assisted Reproductive Medicine. *Front Immunol.* 4 juin 2020;11:1032.

**Vu, le Directeur de Thèse**

A handwritten signature in black ink, appearing to be the initials 'LH'.

**Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de Tours**

**Tours, le**

## NICOLAS Sarah

Pages 29

Tableaux 6

Figure 1

### Résumé :

**INTRODUCTION** l'infertilité touche 8 à 12% de la population dans le monde. La cause d'infertilité reste indéterminée dans 20 à 30% des cas. Le rôle de l'auto-immunité sérique dans l'infertilité inexplicée et les échecs d'implantation est débattu dans la littérature.

L'objectif de cette étude est de rechercher des facteurs associés à une naissance après Procréation Médicalement Assistée (PMA).

**METHODE** il s'agissait d'une étude rétrospective menée de 2016 à 2021, au CHU de TOURS. Les femmes incluses étaient des femmes suivies en PMA pour infertilité. Les femmes ont été classées en deux groupes : Absence de naissance et Grossesse avec naissance. Les données démographiques, biologiques et thérapeutiques des 2 groupes ont été comparées.

**RESULTAT** 83 femmes ont été incluses. Les deux groupes étaient comparables sur les données démographiques (âge, IMC, antécédents obstétricaux). 51,5 % des couples avaient une infertilité inexplicée à l'issue du bilan de première intention. Parmi les 83 procédures de PMA étudiées, il y a eu 30 naissances, 5 fausses couches précoces et 48 échecs d'implantation. La présence d'anticorps anti-nucléaires était de 38,7 % dans le groupe « absence de naissance » et 44% dans le groupe « Grossesse avec naissances » ( $p 0,6358$ ). Devant un bilan positif, un traitement était introduit dans 75% des cas contre 16% dans les bilans négatifs ( $p < 0,0001$ ). Les traitements utilisés étaient comparables dans les 2 groupes.

**CONCLUSION** Dans cette étude, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux groupes en termes d'auto-immunité. La présence d'auto-immunité sérique sans pathologie associée chez les femmes de cette cohorte ne modifie pas les chances de survenues d'une grossesse après PMA.

### Mots clés :

Infertilité, bilan d'implantation, Échec d'implantation

### Jury :

Président du Jury : Professeur François MAILLOT

Directeur de thèse : Docteur Nicole FERREIRA MALDENT

Membres du Jury : Professeur Henri MARRET,  
Docteur Marion CORNUAU,  
Docteur Alexandra AUDEMARD- VERGER,

Date de soutenance : le 29 Septembre 2021