

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTE DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNEE : 2021

N° : 292

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
Diplôme d'État  
Mention D.E.S Biologie Médicale

PAR

HILT Marion

Née le 16/04/1993 à Nancy

**ISSUES DE GROSSESSES PAR TRANSFERT D'EMBRYONS CONGELÉS A J5  
ET J6 DANS LE CENTRE D'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION DES  
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS)**

Président de thèse : Philippe DERUELLE, Professeur

Directrice de thèse : Isabelle LICHTBLAU, Docteur

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTE DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNEE : 2021

N° : 292

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Mention D.E.S Biologie Médicale

PAR

HILT Marion

Née le 16/04/1993 à Nancy

**ISSUES DE GROSSESSES PAR TRANSFERT D'EMBRYONS CONGELÉS A J5  
ET J6 DANS LE CENTRE D'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION DES  
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS)**

Président de thèse : Philippe DERUELLE, Professeur

Directrice de thèse : Isabelle LICHTBLAU, Docteur

## FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition SEPTEMBRE 2021  
Année universitaire 2021-2022



- **Président de l'Université**
  - **Doyen de la Faculté**
  - **Assesseur du Doyen**
  - **Doyens honoraires :** (1976-1983) (1983-1989) (1989-1994) (1994-2001) (2001-2011)
  - **Charge de mission auprès du Doyen**
  - **Responsable Administratif**
- M. DENEKEN Michel  
M. SIBLIA Jean  
M. DERUELLE Philippe  
M. DORNER Marc  
M. MANTZ Jean-Marc  
M. VINCENDON Guy  
M. GERLINGER Pierre  
M. LUDÉS Bertrand  
M. VICENTE Gilbert  
M. STEEGMANN Geoffrey



HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS)  
Directeur général : M. GALY Michaël

### A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANOËL Jean-Louis : Chimie "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

### A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Sélimak : Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)  
DOLLFUS Héloïse : Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2018)

### A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO224	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	ADAM Philippe PO001	NRP5 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
	AKLADIOS Cherif PO001	NRP5 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
	ANDRÉS Emmanuel PO002	RP5 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/NIC	53.01 Option : médecine interne
	ANHEM Mathieu PO003	NRP5 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETO - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepiere	49.01 Neurologie
	Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / PO219	NRP5 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepiere + Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
	ARNAUD Laurent PO006	NRP5 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepiere	50.01 Rhumatologie
	BACHELLIER Philippe PO004	RP5 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
	BAHRAM Sélimak PO005	NRP5 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
	BALMERT Thomas PO007	NRP5 CS	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
	Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRP5 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
	BEAUJEUUX Rémy PO006	NRP5 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hautepiere	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
	BECMEUR François PO009	NRP5 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepiere	54.02 Chirurgie infantile
	BERNA Fabrice PO102	NRP5 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
	BERTSCHY Gilles PO013	RP5 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
	BENRY Guillaume PO179	NRP5 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéocarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepiere	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
	BILBAULT Pascal PO014	RP5 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
	BLANC Frédéric PO213	NRP5 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau.	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
	BODIN Frédéric PO187	NRP5 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
	BONNEMAINS Laurent M0009 / PO21E	NRP5 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepiere	54.01 Pédiatrie
	BONNOMET François PO017	NRP5 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BOURCIER Tristan PO018	NRP5 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
	BOURGIN Patrice PO020	NRP5 CS	• Pôle Tête et Cou - CETO - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
	Mme BRIGAND Cécile PO022	NRP5 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	BRUANT-RODIER Catherine PO023	NRP5 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
	Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie PO171	NRP5 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison • Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHARFE Nabil P0029	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire : médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur • Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0026	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique • Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD • Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	35.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Françoise P0041	NRP0 CS	• Pôle de Biologie • Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur • Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0192	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR • Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0230	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD • Centre d'Investigation Clinique (CIC) et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0046	NRP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie • Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAUX Frédéric P0048	RP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique • Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD • Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXIS / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD • Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	35.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0136	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique • Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique, gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	• Pôle de Biologie • Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Mathieu P0188	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur • Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0053	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sylvie P0173	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur • Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0058	NRP0 CS	• Pôle de Biologie • Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation • Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emanuel P0052	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique • Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP0 NCS	• Pôle d'Oncologie-Hématologie • Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoît P0214	NCS	• IRIJ - Institut Hospitalier-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Ashim P0062	RP0 CS	• Pôle d'Imagerie • Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie • Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO • Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique • Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GÉORGIS Yannick P0206	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire : médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GIOQUEL Philippe P0066	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) • Service de Médecine Interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail • Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) • Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service des Maladies Infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0200	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison • Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD • Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie • Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Evr P0186	RP0 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation • Institut Universitaire de Réadaptation / Géranceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAILHAC Benoît P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie • Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) • Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOÏREL Laurence P0201	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie • Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau • Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0064	NRPs NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd BHC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Roman P0065	NRPs NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPs NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0067	NRPs CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphanie M0336 / P0174	NRPs CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neurosciences Ostéo-articulaire - Pédiatrie / HF	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRPs CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0068	NRPs NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0302	NRPs CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	48.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0069	NRPs NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie II / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRPs NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPs NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéo-articulaire et Interventionnelle/ Hôpital de Haute-pierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Haute-pierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRPs NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0303	NRPs NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
MARK Manuel P0095	NRPs NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0096	NRPs NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCALUX Céline P0218	NRPs NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRPs CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Génologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MALVIEUX Laurent P0102	NRPs CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion (option Hématologie Biologique)
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRPs CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRPs NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RP0 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type II/III)
MEYER Alain M0081 / P0223	NRPs NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRPs NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIASI Ferhat P0106	NRPs CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPs CS	• Pôle de Pharmaco-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EATZ95 / Fac	48.03 Option / Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPs NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOKLIN Bruno P0109	NRPs CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NABER Izzi Jacques P0112	NRPs CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOËL Georges P0114	NRPs NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option Radiothérapie biologique)
NOLL Eric M0111 / P0216	NRPs NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
CHANA Mickael P0211	NRPs NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie vasculaire et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0304	NRPs NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPs CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCA Thierry P0305	NRPs NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence (option : Médecine d'urgences)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Biviana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 - Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 - Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancerologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancerologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Haute-pierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0162	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 - Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0126	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REYLAND Jean-Marc P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr ROCI Raméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 - Chirurgie générale
RÔMAIN Benoît M0591 / P0204	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 - Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
RÔLLÉ Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 - Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> : gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Amaud P0163	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 - Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 - Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 - Réanimation
Mme SCHROEDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0148	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatologie-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie - Hépatologie ; Option : Hépatologie
SEBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option - Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0162	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 - Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VELLON Francis P0158	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil - Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0167	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDALHET Pierre P0159	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0156	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRP0 NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multigames / HP - Coordinateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 - Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP0 CS	- Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01 - Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Csp : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P0 : Pôle RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable -> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) -> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) -> 31.08.2017

#### A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP0 CS	- Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / BRD - Service de Soins palliatifs / NHC	46.01 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	- Pôle Hépato-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	- Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

<b>B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)</b>				
MD142	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	AGIN Arnaud M001		• Pôle d'imagerie - Service de Médecins nucléaires et Imagers Moléculaires / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
	Mme ANTONI Delphine M0103		• Pôle d'imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b>
	Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 <b>Pharmacologie fondamentale</b> ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
	Mme BIANCALANA Valérie M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	BLONDET Cyrille M0081		• Pôle d'imagerie - Service de Médecins nucléaires et Imagers Moléculaires / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
	BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	48.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	Mme BUND Caroline M0126		• Pôle d'imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
	CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'imagerie - Service d'Imagerie A intervenonnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
	Mme CEBULA Hélène M0104		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
	CERLINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale intégrative / IGIMC	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
	CHERRIER Thomas M0136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
	CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'imagerie - UFE237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CLERE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
	Mme CORDEANU Elena Mihaela M0158		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Centre-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	31.04 Option : Médecine vasculaire
	DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme DINKELACKER Vera M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
	DOLLE Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme ENACHE Ima M0204		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGIMC	44.02 Physiologie
	Mme FARFUGIA-JACARDIN Audrey M0104		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
	FELTEN Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXIS / Hôpital de Haute-pierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
	FILSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	48.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
	GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	46.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
	GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	46.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
	GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
	GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	HUBELE Fabrice M0053		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	KASTNER Philippe M0083		• Pôle de Biologie - Département Géomique fonctionnelle et cancer / IGIMC	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme KEMMEL Véronique M0056		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	KOCH Guillaume M0128		• Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
	Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Readaptation - Institut Universitaire de Readaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
	Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme LANNES Bénédicte M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
	LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire



NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LEORMAND Céline M0103		- Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît M0115		- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeirre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0048		- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent M0047		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepeirre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ex. GUNTNER M0063	CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0590		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alma M0127		- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeirre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOLIRRY Nathalie M0011		- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/MHC	48.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Ewan M0052		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PYAFF Alexander M0093		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0034		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0136		- Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepeirre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0068		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne M0141		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrice (et. AZ) M0060		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepeirre	47.01 <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte / Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		- Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	48.01 Neurologie
Mme SABOU Alma M0098		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0064		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
Mme SOLIG Morgane M0123		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepeirre	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; hygiène hospitalière Option <b>Bactériologie-Virologie</b>
Mme SORDET Christèle M0069		- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepeirre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emée M0142		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
TALHA Samy M0070		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0099		- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepeirre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Manus M0071		- Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepeirre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option <b>Hématologie Biologique</b>
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0129		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- <b>Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
Mme VILLARD Odie M0078		- Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac.	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		- Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ex. MARCANTONI M0118		- Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Hautepeirre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Jeffrey M0077		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Dr BONAH Christian René

Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

### B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IM5 / Faculté de Médecine	89	Neurosciences
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianne Jussieu	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

### C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

#### C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr. Ass. GRIES Jean-Luc	M0384	Médecine générale (01.08.2017)
Pr. GROB-BERTHOUD Anne	M0108	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2016)
Pr. GULLOU Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr. HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr. ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

#### C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

#### C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2016)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

### D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

#### D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSELER Pia	M0095	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0096	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme BIEBENDORF Marie-Noëlle	M0097	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0098	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.08)
Mme MARTEN Susanne	M0099	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

## E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique subaiguë et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	- Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOUVEUX Bénédicte	- Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	- Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Roberteau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	- Pôle Urgences - SAMUET - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussolle (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	- Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	- Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCQ de Schœlcher
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	- Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Roberteau
Dr NISAND Gabriel	- Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Fiane	- Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELO Olivier	- Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	- Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	- Pôle Locomoteur - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	- Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinco Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	- Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	- Pôle Urgences - SAMUET - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o de droit et à vie (membre de l'Institut)  
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)  
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o pour trois ans (1<sup>er</sup> avril 2019 au 31 mars 2022)  
Mme STEB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o pour trois ans (1<sup>er</sup> septembre 2019 au 31 août 2022)  
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)  
NISAND Israel (Gynécologie-obstétrique)  
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)  
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o pour trois ans (1<sup>er</sup> septembre 2020 au 31 août 2023)  
BELLÔCQ Jean-François (Service de Pathologie)  
DANON Jean-Marie (Psychiatrie)  
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)  
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- o pour trois ans (1<sup>er</sup> septembre 2021 au 31 août 2024)  
DANON Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)  
DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)  
HERBRECHT Raoul (Hématologie)  
STEB Jean-Paul (Chirurgie du tibia)

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.08.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLE Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pr RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(\* 4 années au maximum)

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.96
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.88
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSCORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGÉLAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MALLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MANDÉL Jean-Louis (Génétiologie) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Christian (Pneurologie) / 01.09.10
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneurologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.11
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.99
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.10	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.99
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PATRIE Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.09	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.19
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DOFFOËL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.15	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Rés.Chir.) / 01.09.13	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.09.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRALB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.97
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUY Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.16	STOLL Claude (Génétiologie) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.05	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03
HBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.05
WLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACOMIN Didier (Urologie) / 09.09.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.98
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESSEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDORF Guy (Biochimie) / 01.09.01
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie-Pathologique) / 01.09.09
KÉHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WATTEZ Arnaud (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.21
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KRENER Michel / 01.09.98	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

## Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.85.35.20 - Fax : 03.88.85.35.18 ou 03.88.85.34.67

## HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- HIC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.55.07.08
- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.88
- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Mokée - B.P. 45 - F - 67096 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- *Hôpital de La Robertsau* : 82, rue Hemmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- *Hôpital de l'Erasme* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO : Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.02.83.00

C.C.O.M. : Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Kirch-Graff-entzheim Cedex - Tél. : 03.88.55.30.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.29.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" : 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67088 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC : Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU  
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ  
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admise à 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 les crimes.*

*Respectueuse et reconnaissante 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 restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

## REMERCIEMENTS

### **A Monsieur le Professeur Philippe Deruelle,**

Qui m'a fait l'honneur de présider ma thèse et de juger mon travail. Je vous remercie pour votre disponibilité lors de nos échanges. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

### **A Madame le Docteur Isabelle Lichtblau,**

Pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour votre soutien pendant toute la réalisation de ce travail. Merci de m'avoir permis de découvrir cette spécialité vers laquelle je souhaite m'orienter à l'avenir. Merci de votre confiance envers mon travail, pour vos conseils tout au long de mon internat, j'en suis profondément reconnaissante.

### **A Monsieur le Docteur Olivier Pirrello,**

Vous me faites un grand honneur en faisant partie de mon jury. Merci pour votre aide tout au long de ce travail notamment pour l'extraction des données ainsi que pour vos conseils du point de vue clinique. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon estime et de ma considération.

### **A Monsieur le Professeur Jean-Marc Lessinger,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci pour votre accueil durant mon stage au sein du laboratoire de Biochimie ainsi que votre enseignement. J'ai beaucoup aimé travailler au sein de votre service. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance.

### **A Monsieur le Docteur Marius Teletin,**

Tu me fais un honneur de faire partie de mon jury. Merci pour ta confiance durant mes semestres passés auprès de toi. Merci également de ton aide en tant que directeur de mon mémoire. Merci pour ta bonne humeur de tous les jours.

Mes remerciements s'adressent également à ma famille, mes amis qui m'ont soutenue depuis le début de mes études. Je peux être fière de vous avoir à mes côtés aujourd'hui pour fêter ces dix (longues) années de travail.

A **mes chers parents**, je suis très émue d'écrire ces lignes. Votre accompagnement durant ces années m'a profondément aidé à avancer que ce soit dans ma vie professionnelle et personnelle. Je me souviens encore du jour où je suis entrée au collège, c'était hier, et maintenant me voilà bientôt Docteur. Votre confiance, votre amour, votre soutien m'a permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui et j'en suis fière. Papa, maman, je vous aime.

Merci à ma mamie **Françoise**, ton soutien sans faille durant toutes ces années me fait verser quelques larmes. Tes précieux conseils, l'amour que tu me portes me touche profondément. Je suis fière d'avoir une grand-mère si aimante envers sa petite-fille. Je t'aime si fort.

Merci à ma sœur **Charlotte**, ma chachou, pour ton soutien durant toutes ces années. Nous avons traversé beaucoup de chemin ensemble, je suis fière de notre parcours et surtout du tien. Maintenant le meilleur est à venir, j'ai hâte de pouvoir continuer à partager de bons moments ensemble.

Merci à mon frère **Maxime**, mon doudou, de m'avoir supporté à te dire tout le temps « je ne peux pas jouer avec toi je travaille... ». Maintenant je compte bien me rattraper de ces longues années d'études. J'ai hâte que tu viennes passer des week-ends et vacances chez ta grande sœur.

Merci à demi-sœur, **Margot**, pour ton soutien depuis presque 20 ans (cela ne nous rajeunit pas). A nos rigolades en piscine, à nos fous rires des blagues de ton père. On rigole toujours autant.

Merci à **Agnès**, ton soutien depuis maintenant 16 ans. Tes conseils m'ont grandement aidée à devenir qui je suis aujourd'hui. Merci de ton aide pour le passage de ma première année, de la préparation au concours de sixième année mais également pour ces très bons moments partagés en famille.

Merci à **Didier**, pour ton soutien. Tes conseils de docteur m'ont beaucoup aidée à la réalisation de ma thèse. A tes blagues « pourries » mais que l'on adore, à tes imitations de la « grenouille à la grande bouche.. » qui me font toujours autant rire.

Merci à **mes oncles et à ma tante, à mon cousin** qui m'ont toujours soutenu durant ces longues années.

Merci à **Aurélien**, mon amour, de m'avoir épaulé durant ce travail. Merci pour tes conseils si précieux quand j'étais sous l'eau, merci de m'avoir remonté le moral quand je baissais les bras. Merci pour tes nombreuses relectures. Merci pour ta capacité à gérer mon stress et de continuer à croire en moi. Je suis très heureuse de partager ces moments à tes côtés. A nos fous rires, à nos vacances, à nos week-ends en amoureux, à nos restaurants et à nos balades. J'ai hâte de réaliser nos futurs projets ensemble, je t'aime.

Merci à ma **belle-famille**, Marie-Claire et Didier, l'attention que vous portez envers moi me touche profondément. Amandine, Jordane, Elisa et Juliette, merci pour votre soutien et vos encouragements, vous êtes un beau modèle de famille. Merci à Antonin pour ton soutien, a très vite sous le soleil de Madrid. Merci à mamie Bernadette pour vos encouragements.

Merci à tous mes amis Nancéiens pour ces années d'études ensemble. Cela a commencé par les bancs de la fac au cours de la première année, pour passer ce fichu concours. A nos soirées médecine au McCarthy, puis ensuite au Berthom sans compter les innombrables litres de chouffe.

Merci à **Lucas** pour tes soirées anniversaires chaque année qui nous permettent de tous se retrouver. Merci à **Matthias** pour tes vocalises endiablées aux soirées. Merci à **Valentin** pour tes talents intellectuels et musicaux, garde ton grain de folie. Merci à mon **Philou**, sors de ta cachette (certains auront la référence) ! Merci à **Clément**, pour ta jovialité, toujours partant pour les soirées. Merci à ma belle **Marie**, nos années d'externat ensemble nous ont aidées à surmonter ces années et surtout la sixième année des ECNi. On se souviendra de ces heures interminables à la bibliothèque. Vivement que je vienne te voir à Besançon. Je te souhaite une belle carrière de cardiologue. Merci à **Diane et Manon** pour nos soirées entre filles à regarder Koh-Lanta ou encore Brice de Nice. Merci à **Alex**, pour ta bonne humeur et à nos discussions en soirée à refaire le monde. Merci à ma belle **Camille** pour ton soutien, ta bienveillance. Merci à **Nicolas**, ton humour me fait toujours autant rire. Merci à **Anne**, pour tous ces moments de révisions partagés ensemble et à nos innombrables fou rires. Merci à **Dania et Marina** avec qui j'ai passé de très bons moments ensemble, surtout à la bibliothèque.

Merci à ma **Ninon**, on se connaît depuis maintenant 13 ans, ton soutien a été incroyable depuis la première année jusqu'à maintenant. Tu as été un de mes piliers forts de cette aventure, à mon tour de t'accompagner durant ton internat. Mille mercis pour tes nombreuses relectures.

Merci à tous mes amis de Strasbourg de m'avoir encouragé aussi fort durant la préparation de ma thèse et également de mon mémoire. A nos soirées notamment au Bunny's pour défouler nos cordes vocales, les soirées Tonus à se déhancher sur le dance-floor, le Club'Oeno pour déguster les bons vins, les vacances en Corse, les balades, les brunchs... Merci aux filles, **Lorane, Caroline, Marie-Laurence, Marion, Pauline, Martine, Lucile, Stessy, Amélie** pour vos petits mots d'encouragements et votre soutien sans faille. Merci aux garçons **Vinh, Cyril, Louis, Arne, Pierre-Antoine**, je vous attends pour faire le chant du coq tous ensemble.

Merci à mes amis que j'ai rencontré durant mon internat de bio, **Guilaine**, garde ta pêche tu es la meilleure. Tu as toujours de bons conseils. **Adrien**, pour nos petites boulettes en stage, heureusement que l'on n'a fait qu'un seul stage ensemble. Merci à **Sarah**, de m'avoir appris les bases en hématologie durant notre stage, merci à **Thomas** pour tes fous rires. Merci à **Abel, Arthur, Axel, Fanny**, sans vous le stage en microbiologie n'aurait jamais été pareil. A nos petites pauses cafés, à nos blagues piratages de sessions et sans oublier l'anecdote du sanglier. Merci à **Morgane et Margaux** pour nos fous rires partagés en stage, en soirées (je retiens surtout celle aux Aviateurs,



merci le rodéo). J'ai hâte de pouvoir se retrouver et fêter nos soutenances ensemble. Merci à **Baptiste, Laurent, Lucie, Antoine B et Antoine K, Louise, Léa**. Merci à mes co-internes en AMP, **Sarah, Eve, Madeleine, Louise, Hélène, Anna**, nos pauses thés et cafés me manquent, on était une belle équipe.

Merci aux biologistes de Biologie de la Reproduction qui m'ont accompagnée durant mon internat et qui m'ont transmis leurs connaissances et leurs pratiques en AMP. **Laetitia, Cécile, Françoise, Julia, Céline C et Céline M, Jean-Baptiste, Arthur, Philippe** merci à vous. Je tiens également à remercier l'équipe de gynécologie d'AMP, **Catherine, Olivier, Jeanine, Karima** pour votre disponibilité, c'était très agréable de travailler auprès de vous. Merci à **Emilie**, ta bonne humeur au quotidien était très agréable, merci pour ton aide et tes précieux conseils pour la réalisation de ce travail.

Merci à tous les techniciens que j'ai eu la chance de rencontrer durant mon internat. La team hématologie, **Aurélie, Marie, Ming, Laure, Emilie, Charlotte, Sarah, Lise, Christine** où j'ai beaucoup appris avec vous mais également beaucoup rigolé (merci à la fée clochette). Je garde de très bons souvenirs à vos côtés. La team biochimie, **Nicolas, Willy, Marilyne, Hajer, Samantha, Matthieu, Laura**, merci à vous. La team AMP, **Nathalie, Magali, Chloé, Estelle, Claudia, Marine, Sandra, Déborah, Laurent, Jennifer**, Angélique, merci à vous du fond du cœur. Votre bienveillance envers moi me touche énormément, c'est un réel plaisir de travailler tous les jours avec vous, j'ai hâte de vous retrouver. Vous êtes une merveilleuse équipe.

Merci à l'équipe de génétique à Mulhouse pour votre accueil durant mon internat, surtout en pleine période de thèse. Merci de votre compréhension, le caryotype n'a plus de secret pour moi. Vive les chromosomes (je m'en FISH pas du tout)! Merci à **Emmanuelle, Marguerite et Éric** pour votre formation, et également aux techniciennes (**Martine, Nadège, Amandine, Caroline**), conseillers en génétiques (**Amandine, Pauline et Jean-Philippe**) et secrétaires (**Ana, Muriel et Sabine**) avec qui j'ai pu partager de très bons moments et évacuer le stress des derniers préparatifs pour la thèse !

Merci à **Lucile Haumesser**, sans qui les statistiques de cette thèse n'existeraient pas. Merci infiniment pour ta patience, tes conseils durant ces mois de dur labeur. On l'a fait. Je sais que les macarons ont grandement aidés.

## **TABLE DES MATIERES**

1. INTRODUCTION .....	21
1.1 L'HISTOIRE DE LA FECONDATION <i>IN VITRO</i> (FIV) .....	21
1.2 LES ETAPES DE DEVELOPPEMENT DE L'EMBRYON.....	22
1.3 LA CULTURE EMBRYONNAIRE.....	24
1.4 CONGELATION EMBRYONNAIRE.....	28
1.5 LEGISLATION ET QUELQUES CHIFFRES EN FRANCE.....	30
1.6 LES ETUDES A J5 VERSUS J6.....	31
2. METHODOLOGIE .....	33
2.1 POPULATION ET TYPE DE L'ETUDE .....	33
2.2 COLLECTE DES DONNEES.....	33
2.3 STIMULATION HORMONALE ET RECUEIL DES OVOCYTES.....	34
2.4 CULTURE EMBRYONNAIRE ET SELECTION.....	35
2.5 PREPARATION ENDOMETRIALE EN TEC .....	39
2.6 PROTOCOLE DE VITRIFICATION .....	40
2.7 PROTOCOLE DE DEVITRIFICATION.....	40
3. ANALYSES STATISTIQUES .....	42
4. RESULTATS .....	43
4.1 CARACTERISTIQUES DES PATIENTES .....	43
4.2 CARACTERISTIQUES EMBRYONNAIRES.....	44
4.3 ISSUES DES TRANSFERTS EMBRYONNAIRES J5 <i>VERSUS</i> J6 .....	45
4.4 ISSUES NEONATALES DES TEC J5 <i>VERSUS</i> J6 .....	47

4.5	COMPARAISON DE LA MORPHOLOGIE DES BLASTOCYSTES J5 <i>VERSUS</i> J6.....	49
4.6	COMPARAISON DES ISSUES DE GROSSESSE SELON LE JOUR DE CONGELATION ET LA MORPHOLOGIE .....	49
4.7	TAUX D'IMPLANTATION.....	53
4.8	PROFIL MORPHOLOGIQUE DES BLASTOCYSTES LYES J5 <i>VERSUS</i> J6.....	53
5.	DISCUSSION .....	55
5.1	TAUX DE NAISSANCES VIVANTES J5 <i>VERSUS</i> J6 .....	55
5.2	CARACTERISTIQUES DES PATIENTES .....	57
5.3	QUALITES MORPHOLOGIQUES DES BLASTOCYSTES ET ISSUES DE GROSSESSES .....	57
5.4	SURVIE A LA DECONGELATION .....	59
5.5	DUREE DE CRYOCONSERVATION DES BLASTOCYSTES .....	60
5.6	ISSUES NEONATALES .....	61
5.7	AMELIORATION DE L'EVALUATION MORPHOLOGIQUE DES BLASTOCYSTES .....	61
5.8	EN PERSPECTIVE, DE NOUVELLES AVANCEES POUR AMELIORER LES RESULTATS EN AMP .....	62
6.	CONCLUSION .....	66
	ANNEXES .....	67
	BIBLIOGRAPHIE .....	72

**TABLE DES ILLUSTRATIONS**

---

Figure 1. De l'ovocyte mature au blastocyste.....	23
Figure 2. Classification de Gardner et Schoolcraft, 1999.....	37
Figure 3. Infertilités féminines.....	44
Figure 4. Infertilités masculines.....	44
Graphique 1. Taux de naissances vivantes selon la morphologie J5 vs J6.....	50
Graphique 2. Taux de grossesses cliniques selon la morphologie J5 vs J6.....	51
Graphique 3. Taux de fausses couches selon la morphologie J5 vs J6.....	51
Graphique 4. Taux de $\beta$ HCG négatif selon la morphologie J5 versus J6.....	52
Graphique 5. Taux de lyse selon la morphologie J5 versus J6.....	54

**TABLE DES TABLEAUX**

---

Tableau 1. Caractéristiques cliniques des TEC J5 <i>versus</i> J6.....	67
Tableau 2. Lyse à la décongélation.....	45
Tableau 3. Issues de grossesses TEC J5 <i>versus</i> J6.....	46
Tableau 4. Analyse multivariée de la population des naissances vivantes.....	68
Tableau 5. Analyse multivariée de la population des grossesses cliniques.....	69
Tableau 6. Issues néonatales TEC J5 <i>versus</i> J6.....	48
Tableau 7. Morphologie des embryons selon leur jour de congélation.....	49
Tableau 8. Analyse multivariée de la population des naissances vivantes.....	70
Tableau 9. Analyse multivariée de la population des grossesses cliniques.....	71

**TABLE DES ABBREVIATIONS**

---

FIV : Fécondation In Vitro

ICSI : Intra-Cytoplasmic Sperm Injection

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

LBDR : Laboratoire de Biologie de la Reproduction

TEC : Transfert d'Embryon Congelé

DPI : Diagnostic Pré-Implantatoire

LH : Hormone Lutéinisante

THS : Traitement Hormonal Substitutif

TE : trophoctoderme

MCI : Masse cellulaire interne

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

SOPK : Syndrome des Ovaires Polykystiques

HSO : HyperStimulation Ovarienne

IMC : Indice de Masse Corporelle

GEU : Grossesse Extra-Utérine

MFIU : Mort Fœtale In Utero

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

SA : Semaine d'Aménorrhée

COV : Composés Organiques Volatils

HEPA : filtre à air à haute efficacité (high-efficiency particulate air)

## 1. INTRODUCTION

### 1.1 L'histoire de la fécondation *in vitro* (FIV)

Les techniques de fécondation *in vitro* (FIV) ont considérablement évolué depuis la naissance de Louise Brown le 25 juillet 1978. Le biologiste Robert Edwards et le gynécologue-obstétricien Patrick Steptoe ont démontré que les travaux réalisés depuis plus de 20 ans chez les mammifères étaient possibles chez l'espèce humaine. Les premiers essais de culture *in vitro* sur des embryons de mammifères ont été publiés en 1880 à Vienne, sans succès. C'est alors en 1930 aux Etats-Unis que les premières cultures *in vitro* ont été réalisées chez le lapin par Gregory Pincus, un chercheur américain. Plus tard, le gynécologue-obstétricien John Rock et sa collaboratrice de recherche, Miriam Menkin, ont réalisé des expériences sur des centaines d'ovocytes prélevés en peropératoire, en 1944 (1). Ils ont revendiqué la fécondation et le clivage *in vitro* de trois ovules humains mais sans aller jusqu'au transfert *in utero* et cela malheureusement sans preuves évidentes. C'est alors en 1954 par le scientifique français Charles Thibault et ses collègues qu'apparaît le premier succès de la fécondation *in vitro* chez le lapin (2).

La maturation de l'ovocyte dans l'espèce humaine intéressait Robert Edwards. Avec Patrick Steptoe, son collaborateur, ils ont collecté les ovocytes par coéloscopie. La fécondation de l'ovocyte humain était enfin reproductible et efficace (3). Ces derniers ont perfectionné leurs travaux : leurs patientes, à cycle normal, recevaient deux à trois injections de gonadotrophines hMG (*human Menopausal Gonadotrophins*) afin de déclencher la maturation des ovocytes. Pour induire l'ovulation, une injection d'hCG (*human Chorionic Gonadotrophin*) était réalisée au 10<sup>ème</sup> jour environ. Les patientes étaient au bloc opératoire le surlendemain pour le recueil des ovocytes par coéloscopie (4). Enfin l'étude de développement embryonnaire *in vitro* (stade de clivage précoce au blastocyste) devient réalisable.

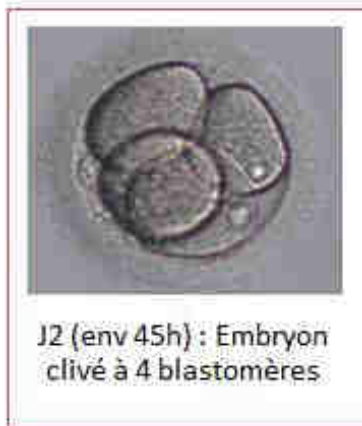
## 1.2 Les étapes de développement de l'embryon

La culture embryonnaire *in vitro* commence avec la fécondation de l'ovocyte et se termine avec la formation du blastocyste (Figure 1). Un recueil des ovocytes par ponction endo-vaginale au jour 0 est réalisé avec une évaluation de la maturation ovocytaire. Différents stades de maturations ovocytaires peuvent être observés. Il peut être bloqué en prophase I, visible au microscope par la présence d'une vésicule germinative dans le noyau. On dit alors qu'il est immature et non fécondable. Il peut être au stade de métaphase I, avant l'expulsion du premier globule polaire dans l'espace séparant la zone pellucide de l'ovocyte (espace péri-vitellin). Et enfin quelques heures avant l'ovulation, l'ovocyte est mature, en métaphase II quand il a expulsé son globule polaire dans l'espace péri-vitellin. Certains ovocytes en métaphase I peuvent continuer leur maturation *in vitro*. Seuls les ovocytes matures seront sélectionnés pour la fécondation. La fécondation est la formation d'un embryon par fusion d'un ovocyte en métaphase II et d'un spermatozoïde capacité. Dix-huit heures après la fécondation, on peut observer les pronoyaux du stade zygote, issus de la fusion des deux pronuclei (mâle et femelle) et de l'émission du deuxième globule polaire dans l'espace péri-vitellin. Le zygote, diploïde, possède désormais 23 paires de chromosomes.

Trente heures après la fécondation, la division cellulaire commence. On peut ainsi parler d'embryons constitués de plusieurs cellules appelées blastomères. C'est le stade d'embryon clivé, du jour deux au jour trois. Chronologiquement le stade de deux blastomères apparaît après 25h (clivage précoce), puis environ quatre blastomères au deuxième jour puis environ huit blastomères au troisième jour. Au quatrième jour de développement il y a environ 16 blastomères, sous la forme d'une masse cellulaire pleine dont les jonctions cellulaires s'unissent entre elles. On parle alors du stade morula (stade aussi appelé « compaction »). Au cinquième jour, les cellules s'organisent en une couche périphérique, trophoctoderme, qui sera à l'origine des annexes extra-embryonnaires telle que le placenta. D'autres cellules s'organisent en une masse cellulaire interne appelée aussi le bouton embryonnaire, qui sera à l'origine du fœtus. L'embryon se remplit de liquide formant une cavité appelée blastocèle. C'est le stade blastocyste. A partir du sixième jour de développement, le blastocèle s'agrandit entraînant une expansion progressive jusqu'à parfois la rupture de la zone pellucide. Cela entraîne l'éclosion permettant l'accolement de l'embryon à l'endomètre.



Figure 1 - De l'ovocyte mature au blastocyste (images issues de Biologie prospective)



### 1.3 La culture embryonnaire

#### 1.3.1 L'amélioration des conditions de culture

Durant ces 40 dernières années, les efforts ont été orientés vers l'amélioration des conditions de culture pour optimiser le développement embryonnaire et augmenter le nombre d'embryons de bonne qualité disponibles pour le transfert (5). L'amélioration est le fruit de nombreuses études de recherche chez l'animal. L'utilisation d'un milieu de culture contenant du bicarbonate de Krebs-Ringer, du glucose et de l'albumine de sérum bovin a permis la naissance d'une souris après culture d'embryons en 1958 (6). La recherche sur des milliers de souris a permis d'optimiser les paramètres de base des milieux tels que le pH, les substrats énergétiques, les acides aminés et l'albumine (7). Brinster a également démontré l'évolution des besoins de l'embryon selon son stade de développement comme le pyruvate au stade de deux blastomères, le glucose pour le stade de huit blastomères. Le but est de se rapprocher de l'homéostasie de l'appareil reproducteur féminin. Au début, les milieux de culture étaient composés de solutions salines équilibrées avec des glucides comme le pyruvate, le lactate et le glucose mais malheureusement les taux d'implantation et de grossesse étaient décevants (8).

Biggers et al. en 1962 ont donc mis au point la co-culture d'embryons de souris et de cellules issues de trompes de Fallope (9). La mise au point de la co-culture d'embryons humains sur des lignées cellulaires nourricières (cellules tubaires et endométriales bovines, cellules rénales de singe, lignées de cellules cancéreuses tubaires...) a montré une augmentation du nombre de blastomères dans les embryons et un meilleur taux d'implantation et de grossesse clinique (10). Cependant les lignées cellulaires d'origine animale étaient considérées comme techniquement difficiles et trop risquées.

La composition des milieux a été améliorée pour répondre au mieux aux besoins de l'embryon (11,12). C'est ainsi que des milieux séquentiels ont été mis sur le marché. Ils contiennent les nutriments spécifiques à chaque stade de développement embryonnaire. L'embryon est déposé dans un premier milieu de J0 à J3 (avant la compaction) puis dans un second milieu jusqu'au stade de blastocyste. Les milieux étaient changés toutes les 24-48 heures ce qui nécessitait des manipulations d'embryons entraînant une dégradation temporaire des conditions de culture (variations de pH, température...) à l'origine de stress cellulaire (13).

Il existe également des milieux dit « uniques » qui sont utilisés du premier jour de culture jusqu'au dernier jour. Ils peuvent être utilisés en changeant le milieu à J3 (milieu unique renouvelé) ou en continu sans renouvellement du milieu (milieu unique non renouvelé). L'avantage est de limiter le stress lié à l'exposition à un changement brusque de leur environnement de culture. Ce milieu contient d'emblée tous les nutriments nécessaires au développement de l'embryon quel que soit son stade. Ce dernier « choisit » les métabolites nécessaires aux différents stades de son évolution. Ces deux concepts de milieux possèdent chacun des avantages et des inconvénients. Chaque laboratoire de Biologie de la Reproduction (LBDR) choisi son milieu selon ses pratiques et ses conditions de culture.

Le plus souvent les embryons étaient transférés au stade clivé (jour deux et trois) puisque les conditions de culture n'étaient pas idéales pour obtenir des blastocystes (14), d'autant plus que durant de nombreuses années les LBDR fabriquaient leurs propres milieux de culture. Le développement et la commercialisation de milieux de culture a permis une standardisation et une homogénéisation des pratiques entre les différents laboratoires (15).

Les conditions de culture atmosphériques ont aussi connu des améliorations comme le maintien de la teneur en oxygène dans les incubateurs, le traitement de l'air dans un LBDR, le contrôle du pH, de la température et l'exposition à la lumière.

Les niveaux d'oxygène *in vivo* varient de 1,5 à 8,7% dans les trompes de Fallope et l'utérus de plusieurs espèces (16). Dans la plupart des LBDR, la culture *in vitro* d'embryons était traditionnellement réalisée avec des concentrations d'oxygène atmosphérique (environ 20%). Des installations d'incubateurs bi-gaz à 37°C utilisaient alors l'air atmosphérique (20% d'oxygène et 6% de dioxyde de carbone). Au tournant du siècle dernier, des incubateurs plus avancés capables de créer un environnement à 5% d'oxygène ont été développés. Ils ressemblent davantage à l'environnement des ovocytes et des embryons. Ce sont des incubateurs tri-gaz (5% d'oxygène, 6% de dioxyde carbone et 89% d'azote). Ils ont montré leurs preuves par un nombre plus élevé d'embryons de bonne qualité avec un clivage moins retardé, une augmentation de blastocystes et l'amélioration des taux de grossesses cliniques et de naissances vivantes (17,18).

D'autres paramètres sont importants en culture embryonnaire tels que la température et le pH. C'est un défi techniquement exigeant de minimiser les variations de ces deux paramètres. Une température

de 37°C mime les conditions physiologiques de l'appareil reproducteur féminin. Une diminution de la température, qu'elle soit majeure ou légère a le potentiel d'affecter la stabilité du fuseau mitotique de l'ovocyte (19). Les variations de température à l'extérieur des incubateurs sont minimisées à l'aide de platines chauffantes pour limiter le stress des embryons. Pour assurer un bon développement des embryons il est recommandé de maintenir un pH entre 7,2 et 7,4 (20). Les capteurs de mesure de dioxyde de carbone et d'oxygène dans les étuves permettent de limiter ainsi ces variations. Lors des manipulations en dehors des incubateurs, le maintien du pH est permis par l'utilisation de milieux contenant des solutions tamponnées. Une couche d'huile déposée dans le puit de culture offre une stabilité pour le pH, réduisant l'amplitude des oscillations, et permet également d'éviter l'évaporation.

Les conditions idéales pour les incubateurs sont donc une température à 37°C, un pH entre 7,2 et 7,4 ainsi qu'un maintien de l'humidité. Cette dernière est essentielle afin de respecter les conditions *in vivo* de l'appareil reproducteur féminin mais aussi d'éviter l'évaporation des milieux de culture. Des incubateurs sans humidité montrent une diminution statistiquement significative du taux de développement d'embryons au troisième jour et *in fine* une diminution du nombre de blastocystes (21).

Dans l'appareil reproducteur féminin, la fécondation et le développement de l'embryon se produisent en l'absence totale de lumière. Lors des procédures d'assistance médicale à la procréation, les gamètes, les zygotes et les embryons sont soumis à un spectre lumineux variable provenant de différentes sources : la lumière ambiante, la lumière émise par le microscope. L'effet dommageable se concentre pour la gamme de 400-500 nm (lumière bleue) par génération de peroxyde d'hydrogène connu pour causer des dommages cellulaires (22). Les LBDR adoptent une approche de précaution en minimisant l'exposition à la lumière. La proximité étroite entre les incubateurs et les microscopes permet de réduire l'exposition aux conditions ambiantes du laboratoire (20).

La qualité de l'air dans les LBDR est considérée comme essentielle pour les taux de réussite. Au cours des années 1990, deux approches ont émergées dans les LBDR. La première a été d'obtenir des conditions de filtration d'air similaire à celles d'un bloc opératoire. Les particules d'air sont éliminées à l'aide de filtres à air de haute efficacité (HEPA). L'autre approche était la filtration chimique, afin d'éliminer les composés organiques volatils (COV) (23). Cette filtration chimique contient du charbon actif jouant son rôle de « colle » induisant les contaminants chimiques à se fixer

au carbone. Une industrie naissante d'équipements de traitement d'air spécialisés et coûteux a émergée pour fournir des solutions de qualité de l'air. L'environnement ne doit pas provoquer des niveaux de stress physico-chimiques sur les gamètes et les embryons. L'utilisation d'une pression positive au sein du laboratoire permet de réduire le risque d'infiltrations de contaminants provenant de l'extérieur. Les composés organiques volatils, les substances toxiques ou des composés chimiques en suspension dans l'air doivent être évités (24). Il est important pour un LBDR de limiter l'ensemble de ces paramètres afin de respecter au mieux les conditions de culture des embryons.

Les Laboratoires de Biologie de la Reproduction ont amélioré la culture embryonnaire et ainsi favorisé la culture jusqu'au stade blastocyste, au 5<sup>ème</sup> jour après la mise en fécondation (J5) (i.e. culture prolongée). L'objectif de la culture prolongée est de sélectionner le ou les embryons ayant le meilleur potentiel implantatoire. En effet, le transfert d'un seul embryon permet de limiter les grossesses multiples. De plus le transfert au stade blastocyste est physiologiquement le plus approprié car il respecte la fenêtre implantatoire (25,26).

### 1.3.2 Culture au stade blastocyste

L'amélioration des conditions de culture (incubateurs tri-gaz, pH, température, contrôles environnementaux...) a permis la culture au stade blastocyste. Le transfert électif d'un embryon au stade blastocyste possède des avantages : un meilleur taux d'implantation qu'un embryon au jour 2 ou 3 après la mise en fécondation (embryon clivé), une diminution des complications des grossesses multiples et une diminution du délai à concevoir par rapport au transfert d'un embryon clivé (27–29).

Les embryons cultivés *in vitro* atteignent généralement le stade blastocyste au 5<sup>ème</sup> jour voire au 6<sup>ème</sup> jour. Cette culture prolongée permet une sélection de blastocystes avec une probabilité plus élevée d'euploïdie (30).

#### 1.4 Congélation embryonnaire

Au cours d'une tentative de fécondation *in vitro*, le couple peut disposer de plusieurs embryons de bonne qualité. Un transfert d'un embryon en cycle frais, lorsque les conditions de transfert sont optimales, est réalisé en privilégiant le transfert unique. Les autres embryons obtenus sur la même tentative sont alors qualifiés d'embryons surnuméraires. L'avènement de la congélation permet de les conserver afin de pouvoir les transférer lors de futures tentatives. Cela a permis d'encourager les centres d'Assistance Médicale à la Procréation d'opter pour le transfert électif d'un seul embryon. Il est parfois nécessaire de congeler d'emblée les embryons car les conditions de transferts ne sont pas favorables (hyperstimulation ovarienne, progestérone inadaptée, muqueuse utérine impropre à l'implantation...). On parle alors de « freeze-all ». Les méthodes de congélation durant ces dernières décennies ont considérablement évolués, passant d'une méthode de congélation dite lente à une congélation ultra-rapide, appelée la vitrification.

La cryoconservation consiste à conserver les embryons, avec une activité biologique suspendue, à température très basse, moins 196°C, dans de l'azote liquide. Pour cela, et pour protéger les cellules, des cryoprotecteurs sont utilisés. Les embryons sont placés dans des contenants appelées paillettes. Il existe deux types de cryoprotecteurs :

- Les cryoprotecteurs pénétrants

Ils ont un rôle antigel et sont caractérisés par une viscosité élevée et une forte hydrophilie. Ce sont des solvants organiques de faible poids moléculaire qui traversent les membranes cellulaires et remplacent l'eau intracellulaire entraînant la déshydratation cellulaire. Ainsi, ils protègent des traumatismes mécaniques et biochimiques de la cellule en limitant la formation de micro-cristaux de glace intra et extracellulaire. Les cryoprotecteurs pénétrants les plus couramment utilisés sont l'éthylène glycol, le DMSO (diméthylsulfoxyde) et le Propanediol.

- Les cryoprotecteurs non pénétrants

Les cryoprotecteurs non-pénétrants ont un fort pouvoir osmotique et entraînent une déshydratation intracellulaire. Ils renforcent l'effet de prévention des cristaux lors du refroidissement. Parmi eux, les sucres et polymères sont utilisés pour protéger la membrane cellulaire par leur interaction avec elle en

limitant la concentration intracellulaire du cryoprotecteur pénétrant (31). Les cryoprotecteurs non-pénétrants les plus couramment utilisés sont le sucrose et le tréhalose.

Une combinaison de différents cryoprotecteurs, pénétrants et non-pénétrants, est souvent utilisée pour augmenter la viscosité du milieu et réduire le niveau de toxicité des cryoprotecteurs.

#### 1.4.1 Congélation lente

La première méthode de congélation efficace fut la congélation lente. Elle a été étudiée en Australie en 1981 en utilisant un cryoprotecteur, le DMSO (32). La première grossesse humaine à partir d'un embryon congelé et décongelé a été publiée en 1983 (33) puis la première naissance en 1984 (34).

L'embryon est déposé dans différents bains composés de concentrations croissantes de cryoprotecteurs (environ 30 min) avant la mise en paillette. C'est une méthode assez lourde avec l'utilisation d'un appareil à congélation programmable qui permet une descente en température lente. La première phase est relativement rapide avec une descente de moins deux degrés par minute jusqu'à environ moins sept degrés. Cette étape est suivie d'un seeding. Il consiste à refroidir la zone de la paillette la moins exposée à l'embryon pour passer de l'état liquide à l'état solide. Ensuite une vitesse de refroidissement lente et contrôlée (0,3°C par minute) jusqu'à une température d'au moins - 150°C avant d'être plongé dans l'azote liquide à moins 196 °C (35,36). Au total, cette méthode dure environ deux heures.

#### 1.4.2 La vitrification

Masashige Kuwayama, embryologiste japonais, est à l'origine de la vitrification. Il a plus de vingt ans de recherche en vitrification et il a commencé la vitrification des blastocystes chez les bovins en 1991, des ovocytes porcins en 1998 puis des ovocytes et embryons humains en 1999 (37).

La vitrification est une technique de refroidissement ultra rapide des embryons, à environ 2 000 degrés par minutes, permettant d'atteindre l'état amorphe des cellules afin de les conserver dans

l'azote liquide, à moins 196°C. La durée totale de la technique est de seulement quinze minutes par embryon. Les méthodes de vitrification nécessitent des concentrations élevées de cryoprotecteurs pour empêcher la cristallisation des composants liquides afin que le système forme un état amorphe. Cet état évite les effets dommageables causés par le refroidissement-réchauffement lent conventionnel (38). Ces concentrations supérieures à celles de la méthode de congélation lente sont potentiellement nocives (39). L'optimisation de la technique a permis d'avoir des concentrations non toxiques permettant de protéger des effets de la déshydratation et ainsi d'éviter la formation de micro-cristaux qui pourraient endommager les constituants cellulaires (40,41).

La vitrification de tous les embryons ou « freeze-all » permet d'éviter un transfert frais dans de mauvaises conditions comme par exemple lors d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO) ou une épaisseur d'endomètre inadéquate (42). Par ailleurs, afin de limiter les grossesses multiples et leurs complications, le transfert électif d'un seul embryon est devenu la priorité dans les centres et les taux de grossesses cumulés ont été considérablement améliorés (43–45).

Les laboratoires de Biologie de la Reproduction ont adopté la méthode de congélation par vitrification du fait de l'amélioration de la survie à la décongélation et de l'amélioration des résultats cliniques (35,46) par rapport à la congélation lente. En effet, il a été observé une survie des embryons d'environ 60% en congélation lente et jusqu'à 80 à 100% par vitrification.

### 1.5 Législation et quelques chiffres en France

La vitrification est autorisée en France seulement depuis 2011 (loi relative à la bioéthique du 7 juillet 2011). L'avènement de la technique de la vitrification a permis d'optimiser la prise en charge des couples. Elle a permis de grandes avancées dans les pratiques cliniques notamment la congélation des ovocytes matures en l'absence de spermatozoïdes lors d'une tentative d'AMP, la préservation de la fertilité féminine mais aussi la création d'une « banque d'ovocytes » destinée au don.

Selon les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation de l'arrêté du 30 juin 2017, « Tous les couples pour lesquels des embryons sont conservés sont interrogés annuellement sur le maintien de leur projet parental et, le cas échéant, sur le devenir des embryons ». Le couple peut alors décider soit de continuer la conservation, soit de donner à un autre



couple, soit de donner à la recherche ou bien arrêter la conservation. Il est nécessaire que le couple confirme son choix après un délai de réflexion d'au moins trois mois après le consentement initial.

En 2018, l'Agence de Biomédecine indique une forte progression de transferts d'embryons congelés depuis 2015 (augmentation de 34% entre 2015 et 2018). Cette évolution est marquée par une augmentation des chances de procréer tout en observant une diminution du taux de grossesse multiple. Le taux d'accouchement par décongélation est passé de 16,5% en 2015 à 20,3% en 2018, alors que le taux de grossesse multiple était de 8,6% en 2015 (absence de grossesses multiples au centre d'AMP des HUS) et de 6,7% en 2018 (0,7% au centre d'AMP des HUS). Les décongélation d'embryons en vue de TEC réalisées en intraconjugal en 2018 ont permis la naissance de 8 693 enfants soit 36,4% des enfants nés après AMP.

#### 1.6 Les études à J5 *versus* J6

Plusieurs études ont comparé les taux de grossesses des blastocystes au jour 5 *versus* jour 6 et montrent des résultats significativement plus élevés en faveur des blastocystes au jour 5 en cycle frais (47,48). La principale hypothèse émise serait une réceptivité endométriale réduite en défaveur des jours 6 (49). Afin d'optimiser une meilleure synchronisation entre l'endomètre et le blastocyste à développement retardé (au jour 6), la vitrification permet de s'affranchir de cet effet délétère (47). Plusieurs études ont alors comparé les résultats de grossesses et de naissances selon les blastocystes congelés à J5 par rapport aux blastocystes congelés à J6. Ils ont démontré des taux significativement plus élevés à J5 (47,50–53). Les critères morphologiques sont aussi utilisés pour la sélection de l'embryon. Certaines études démontrent des taux de naissances similaires entre les TEC à J5 et les TEC à J6 pour les morphologies de bonnes qualités (54–56) mais ces résultats ne sont pas partagés par d'autres études où les taux de naissances à J5 d'un blastocyste de bonne qualité sont supérieurs à un blastocyste J6 de bonne qualité (53,57).

### Objectif de l'étude

Beaucoup d'études se sont interrogées sur les issues de grossesses selon J5 versus J6 en cycle frais et en cycle congelés. Notre travail est alors d'analyser nos résultats en terme de grossesses des transferts d'embryons congelés à J5 *versus* J6 aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS).

Afin de traiter le sujet et de répondre aux interrogations, nous avons d'abord réalisé l'extraction de données clinico-biologiques des couples suivis dans le centre d'AMP des HUS de mars 2012 à août 2020 en vue d'un transfert d'embryon congelé.

L'objectif principal de cette étude est de comparer les taux de grossesses incluant les naissances vivantes, grossesses cliniques, fausses couches, absences de grossesses issus des TEC à J5 *versus* J6.

En objectifs secondaires, nous avons comparé les qualités embryonnaires des blastocystes congelés à J5 *versus* J6 et leurs impacts sur les issues des tentatives. Le but de notre étude est de pouvoir optimiser le choix du blastocyste à transférer selon son jour de vitrification et sa morphologie.

## 2. Méthodologie

### 2.1 Population et type de l'étude

Cette étude est rétrospective (mars 2012 à août 2020) et uni-centrique, au Laboratoire de Biologie de la Reproduction du centre d'AMP des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS). Le début d'inclusion des patients a été choisi au moment où la vitrification embryonnaire a été mise en place au laboratoire et a remplacé la technique de congélation lente.

L'utilisation des données clinico-biologiques a pu être réalisée grâce aux logiciels Médifirst et Diamm. Ce travail s'inscrit dans le cadre réglementaire de la recherche interne des HUS. Un accord par la cellule de Protection des données a été validée afin d'utiliser les données pendant toute la durée de l'étude.

Au total l'étude inclut 2 763 blastocystes congelés-décongelés au stade J5 ou J6 sur cette période pour 1 535 couples. Les critères de prise en charge dans les centres d'AMP étant soumis à la législation française, la sécurité sociale prend en charge les couples dont l'âge maternel est compris entre 18 ans et 42 ans révolus. L'âge des femmes dans notre étude était compris entre 22 ans et 43,3 ans. Ont été exclus les transferts d'embryons clivés, les tentatives avec don (don de sperme, don d'ovocytes, accueil d'embryons), avec gamètes provenant d'autres centres, les diagnostics pré-implantatoires (DPI), les tentatives utilisant la congélation lente (avant 2012) et les transferts de deux embryons.

### 2.2 Collecte des données

Les blastocystes dévitrifiés ont été répartis en deux groupes selon leur jour de vitrification (jour 5 ou jour 6) et selon leur morphologie (top, moyenne, faible, B1 et B2). Le critère principal de jugement était l'issue de grossesse en fonction du jour de congélation. Cela comprend la survenue d'une naissance vivante (après 24 semaines d'aménorrhées), d'une fausse couche précoce (<12 semaines d'aménorrhées), d'une fausse couche tardive (entre 12 et 21 semaines d'aménorrhées), d'une

interruption médicale de grossesse (IMG), d'une grossesse extra-utérine (GEU), d'une mort fœtale *in utero* (MFIU) et absence de grossesse. Toutes les patientes ayant eu un taux de  $\beta$ HCG négatif, 14 jours après le transfert embryonnaire, étaient incluses dans le groupe « absence de grossesse ». Une grossesse clinique a été définie par un résultat de  $\beta$ HCG supérieur à 100 UI/L. Les patientes n'ayant pas pu avoir de transfert embryonnaire en raison d'une absence d'embryon transférable ont été exclues. Seules les patientes ayant eu un transfert ont été analysées.

La prématurité a été définie par le terme inférieur à 37 semaines d'aménorrhées et la prématurité sévère inférieure à 34 semaines d'aménorrhées. Nous avons également étudié le poids des enfants. Ils étaient classés selon un poids normal, un faible poids (si le poids de naissance était inférieur à 2 500g), ou un grand poids (si le poids de naissance était supérieur à 4 000g).

### 2.3 Stimulation hormonale et recueil des ovocytes

La stimulation ovarienne a été réalisée, dans notre centre, au cours d'un protocole antagoniste dans la majorité des cas ou plus rarement agoniste. L'objectif de la stimulation ovarienne était double: favoriser le développement simultané de plusieurs follicules tout en évitant une ovulation spontanée. Le traitement commençait par une première phase de blocage du recrutement folliculaire qui débutait en fin du cycle précédent la stimulation. Elle correspondait à une mise au repos des ovaires pour éviter toute ovulation spontanée par une prise d'œstrogènes quotidienne. Au moment des règles, la stimulation s'initiait par un traitement par gonadotrophines. Ensuite, le monitoring de l'ovulation était réalisé par échographie (comptage des follicules en fonction de leur taille et évaluation de l'endomètre) et dosages sanguins (l'œstradiolémie, progestéronémie et LH sérique) au 6<sup>ième</sup> jour de stimulation ovarienne.

Pour le protocole antagoniste, l'antagoniste de la GnRH était introduit lorsqu'il y avait au moins 2 follicules de plus de 12 mm ou lorsque l'œstradiol était supérieur à 200 pg/mL. Le suivi du traitement se répétait tous les 2 à 3 jours par contrôles échographiques et biologiques. Lorsque l'on observait au moins 3 follicules atteignant une taille de 18 mm à l'échographie, le déclenchement de l'ovulation était réalisé soit avec une injection d'hCG recombinante soit une injection d'agoniste de la GnRH.

Pour le protocole agoniste, l'agoniste de la GnRH pouvait être introduit de façon quotidienne (agoniste quotidien) dès le 1<sup>er</sup> jour du cycle puis ensuite démarrer la stimulation par les gonadotrophines ou de façon longue (agoniste retard) environ 3 semaines avant le début du cycle.

La ponction ovocytaire par voie trans-vaginale était programmée 36h à 40h après le déclenchement de l'ovulation. Le traitement de sperme (frais ou congelé) était réalisé le jour même du recueil des complexes cumulo-ovocytaires afin de réaliser les techniques de Fécondation in-vitro (FIV) ou Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI). En FIV, le spermatozoïde parvient lui-même à entrer dans l'ovocyte après avoir traversé les barrières qui l'entourent (le cumulus et la zone pellucide) tandis qu'en ICSI le spermatozoïde est placé directement à l'intérieur du cytoplasme de l'ovocyte.

#### 2.4 Culture embryonnaire et sélection

Les signes de fécondation (deux pronuclei) doivent être recherchés environ 18h après la mise en présence des gamètes. A J2, on peut parler d'embryon dans lequel les premières divisions vont donner environ deux à quatre blastomères. Au 3<sup>ème</sup> jour l'embryon possède environ huit blastomères puis au 4<sup>ème</sup> jour, les contacts cellulaires vont apparaître et permettre une compaction (stade morula) avec une polarisation cellulaire. Au 5<sup>ème</sup> jour une cavitation se forme (blastocèle) permettant la formation du trophoblaste et de la masse cellulaire interne.

Les critères de la classification de Gardner et Schoolcraft (58,59) sont basés sur les paramètres morphologiques du stade d'expansion et d'éclosion du blastocyste (de B1 (début de formation du blastocèle) à B6 (éclosion totale)) ainsi que sur la qualité de la masse cellulaire interne et du trophectoderme (Figure 2). Ces critères permettent de choisir quel est l'embryon à transférer préférentiellement lors d'un cycle. Les blastocystes ont été observés et gradés au microscope inversé au grossissement x200. Le blastocyste a été défini par son degré d'expansion, sa masse cellulaire interne (MCI) et son trophectoderme (TE) en 3 catégories (A, B, C).

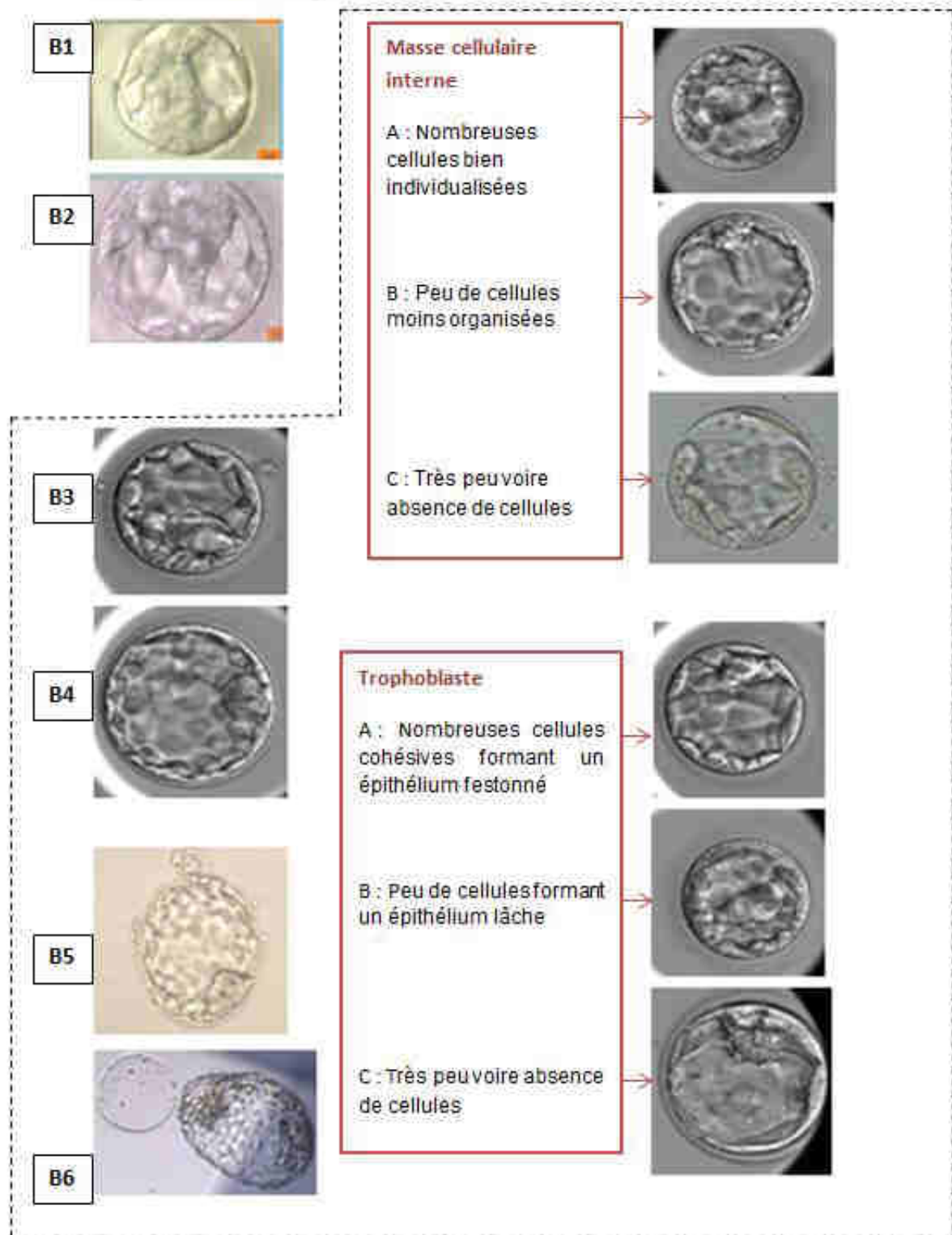
Le grade B1 est celui dont la cavité du blastocèle représente moins de la moitié du volume de l'embryon. Le grade B2 est celui dont la cavité est à la moitié ou plus du volume de l'embryon.

Le grade B3 correspond au stade où la cavité remplit complètement l'embryon, le grade B4 où la cavité du blastocyste est supérieure au volume d'origine (blastocyste expansé) avec une zone pellucide (ZP) amincie, le grade B5 où une brèche dans la ZP permet une hernie du trophoctoderme. Le grade B6 ou éclos correspond au blastocyste complètement échappé de sa ZP (Figure 2).

A partir du grade B3, on établit un critère morphologique de la MCI et du TE en trois catégories. Pour la MCI, la catégorie A correspond à de nombreuses cellules bien individualisées, B en peu de cellules moins organisées, C très peu voire absence de cellules. Pour le TE, la catégorie A correspond à de nombreuses cellules cohésives formant un épithélium festonné, B en peu de cellules formant un épithélium lâche et enfin C en très peu voire absence de cellules.

Dans notre étude, nous avons regroupé des classifications : dans le groupe « top », les blastocystes étaient au moins gradés B3, leur MCI était composée de nombreuses cellules (A) ou peu de cellules (B) et leur TE également (A ou B). Dans le groupe « moyen » les blastocystes étaient au moins gradés B3 et leur MCI et TE en catégorie B. Et enfin le groupe « faible » était ceux qui ne remplissaient pas ces critères. Les blastocystes qui étaient de catégorie CC n'ont pas été congelés. Les blastocystes non expansés étaient soit au stade B1 soit B2. Les transferts au stade morula (amas de plusieurs blastomères de petites tailles) ont été exclus de l'étude en raison d'un très faible effectif durant notre période d'étude.

Figure 2- Classification de Gardner et Schoolcraft, 1999  
 Images issues de Biologie Prospective et du livre « mémoire de l'image » de Pierre BOYER



Les conditions de culture doivent se rapprocher de l'environnement des voies génitales féminines, c'est-à-dire une température à 37 degrés, à l'abri de la lumière, sous 5% d'oxygène, 6% de dioxyde de carbone et 89% d'azote (incubateur tri-gaz). La culture des embryons a été réalisée dans des microgouttes (30µl) de milieu de culture déposées au fond d'une boîte de Pétri et recouverte d'huile pour éviter l'évaporation, limiter les échanges gazeux et protéger des contaminations. Avant 2017, dans notre étude, le milieu de culture était un milieu unique avec un renouvellement au troisième jour (Global 7,5%, LifeGlobal®). Depuis 2017, nous avons utilisé un milieu unique sans renouvellement de J1 à J6 (Continuous Single Culture Media, Irvine Scientific®) afin d'éviter les effets délétères sur les embryons. Une première observation a été réalisée à J1 (au stade zygote, observation de deux pronuclei), puis au stade J2 (embryon clivé) puis au stade J5 (blastocyste) et parfois au jour 6 pour les blastocystes à retard de développement.

L'amélioration des milieux et des conditions de culture permet de promouvoir la culture prolongée au stade blastocyste qui présente un fort potentiel d'implantation (26). Une sélection naturelle lors de la culture prolongée permet ainsi de privilégier un seul embryon à transférer et de pouvoir vitrifier les embryons surnuméraires issus de cette même tentative. L'arrêt du développement embryonnaire serait lié la plupart du temps à une aneuploïdie, correspondant à un déséquilibre chromosomique qui augmente avec l'âge de la femme (60).

Le transfert d'un blastocyste frais était réalisé au 5<sup>ème</sup> jour de culture sous réserve d'un bon développement embryonnaire. Dans certains cas un transfert plus tôt était réalisé au stade clivé (J3), par exemple pour des couples ayant eu des antécédents d'échecs de culture au stade blastocyste. Dans notre centre, la plupart des transferts étaient réalisés au stade blastocyste expansé (à partir du stade B2). Lorsqu'à J5, nous avons observé un retard de blastulation, 24h de culture supplémentaire ont permis de réévaluer son développement et sa qualité.

Les chances de réussite sont diminuées lors du transfert de blastocyste au sixième jour en cycle frais par une fenêtre implantatoire réduite (47). Dans ce cas une vitrification était effectuée afin de pouvoir les utiliser lors de cycles ultérieurs.

L'apport de la vitrification a permis de congeler d'une part les embryons surnuméraires lors d'une tentative, mais également de pouvoir vitrifier directement tous les embryons de bonnes qualités



lorsque les conditions de transferts n'étaient pas favorables (syndrome d'hyperstimulation ovarienne, épaisseur endométriale inadéquate, progestérone inadaptée).

## 2.5 Préparation endométriale en TEC

Lors d'un transfert d'un embryon congelé, la préparation endométriale était réalisée soit par un cycle naturel, soit par un cycle stimulé, soit par un traitement hormonal substitutif (THS). Le protocole était choisi par le gynécologue en fonction du profil clinique de la patiente.

Le cycle naturel était choisi pour des patientes qui ont des cycles réguliers. Un monitoring de l'ovulation était effectué à la fois par contrôle échographique et biologique avec un premier contrôle au 9<sup>ème</sup> jour du cycle. Du point de vue échographique, la présence de un ou deux follicules de 16 à 18 mm avec une épaisseur de la muqueuse endométriale appropriée (plus de 7 mm) étaient en faveur d'un déclenchement. Du côté biologique, l'oestradiolémie devait être supérieure à 100 ng/L avec une LH en hausse et une progestéronémie basse inférieure à 1.5 ng/mL. Lorsque ces critères étaient réunis, une injection d'hCG était réalisée afin de déclencher l'ovulation. Dans certains cas, les dosages fréquents de la LH, progestérone et de l'oestradiol permettaient de déterminer le pic physiologique de la LH sans déclenchement par hCG. Le transfert était réalisé 5 jours après l'ovulation. Pour certaines patientes, un soutien de la phase lutéale par progestérone vaginale à la dose de 400 mg par jour était démarré le lendemain de l'ovulation.

En cycle stimulé, des injections quotidiennes de gonadotrophines étaient débutées le 4<sup>ème</sup> jour du cycle. Un monitoring de l'ovulation était également réalisé avec contrôle échographique et biologique. La suite du protocole suivait le même schéma que le cycle naturel.

Les cycles sous THS concernaient les patientes qui présentaient une dysovulation ou une aménorrhée. Une mise au repos des ovaires était réalisée par des patchs d'oestrogènes au 1<sup>er</sup> jour des règles avec un contrôle échographique et biologique au bout de 12 jours environ. Si les conditions étaient adéquates (épaisseur endométriale supérieure à 7 mm, LH sérique et progestéronémie basses), la progestérone vaginale était débutée de 400 à 800 mg par jour selon les patientes. Le transfert d'un blastocyste était réalisable 5 jours après introduction de la progestérone. Le soutien de la phase lutéale était continué jusqu'à 8 semaines d'aménorrhée s'il y avait une grossesse.

Afin d'éviter les risques de complications obstétricales et néonatales des grossesses gémellaires par transfert de plusieurs embryons, la politique du centre d'AMP était de transférer un seul embryon depuis 2015 quel que soit le nombre d'embryons obtenus. Dans notre étude, seuls les transferts uniques étaient inclus.

## 2.6 Protocole de vitrification

Dans notre centre, nous utilisons le Freeze Kit (Irvine Scientific® Fujifilm). Les blastocystes ont été déposés dans 50µl de solution d'équilibration (Equilibration Solution ES) pendant 10 min à l'abri de la lumière. Puis l'embryon a été déposé dans une solution de vitrification (Vitrification Solution VS) pendant 30 secondes. L'embryon était placé dans la gouttière de la paillette qui était soudée hermétiquement puis plongée immédiatement dans l'azote liquide à moins 196°C. Chaque blastocyste était vitrifié individuellement dans un système fermé (Paillette CBS™ Haute Sécurité, Cryobiosystem). Les blastocystes sont identifiés au moyen d'un code unique présent sur la paillette qui garantit l'identification et la traçabilité de chaque embryon. Ensuite, les embryons étaient stockés dans des récipients cryogéniques équipés de sondes qui contrôlent en continu la température.

## 2.7 Protocole de dévitrification

Le réchauffement embryonnaire par le Vit Kit-Thaw (Irvine Scientific® Fujifilm) a été réalisé le matin même du transfert, environ 2 heures avant, afin de permettre la ré-expansion de l'embryon. La décongélation a été effectuée en plongeant immédiatement la paillette préalablement ouverte dans 250µL de solution de décongélation (Thawing-Solution TS) maintenue à 37°C dans une boîte de Pétri pendant 1 minute avec une vitesse de réchauffement de 24 000°C/min. Puis successivement dans 50µl de solution de dilution (Dilution Solution DS) et dans les 2 gouttes de solution de lavage (Washing Solution WS) pendant 4 minutes pour chaque bain. Ces différents bains permettaient une réhydratation progressive ainsi qu'une élimination des cryoprotecteurs. Il pouvait arriver que l'embryon ne survive pas à la décongélation. On a pu être amené (dans le cas où d'autres embryons étaient disponibles pour le couple) à décongeler un autre embryon et procéder à la même procédure de décongélation pour permettre d'assurer un transfert le jour même.

Au moment de la décongélation, la survie des blastocystes a été réalisée par observation au microscope inversé. La viabilité des blastocystes a été définie par un pourcentage de lyse cellulaire inférieur à 50%. Les cellules viables étaient caractérisées par une membrane cellulaire nette et à contenu homogène. A l'inverse les cellules lysées apparaissaient sombres et granuleuses. Le transfert de l'embryon n'était réalisé que si le pourcentage de cellules viables était supérieur à 50%.

Après évaluation de la viabilité, l'embryon a été plongé dans un milieu de culture pendant environ 2 heures. Celui-ci était ensuite placé dans la boîte prévue pour son transfert.

### 3. Analyses statistiques

Les données qualitatives sont présentées par l'effectif et la proportion. Les données quantitatives quant à elles sont présentées par la médiane et l'espace interquartile au vu du critère normal de leurs distributions non respecté.

Les comparaisons par jour de congélation pour les variables cliniques, la qualité des embryons, les lysés, les issues de grossesse et les informations néonatales sont réalisées par le test du Chi-2 à 5% de risque d'erreur.

La comparaison par qualité d'embryon a été faite par un test du Chi-2 à 5% de risque d'erreur.

De par la nature binaire des variables à étudier, les analyses statistiques sont des régressions logistiques dont les résultats sont exprimés selon l'odds-ratio, son intervalle de confiance à 95% ainsi que la p-valeur associée par variable d'intérêt.

Une analyse multivariée faite par une régression logistique sur les mêmes critères que l'analyse univariée a été faite, en prenant les variables ayant eu une p-valeur  $<0.2$  à l'analyse univariée ou ayant une pertinence médicale. Les résultats sont exprimés de la même manière que pour l'analyse univariée.

## 4. Résultats

### 4.1 Caractéristiques des patientes

Le tableau 1 (annexes) illustre ces données. L'âge médian des patientes était comparable dans les deux groupes avec une médiane de 32,9 ans dans le groupe J5 et 33 ans dans le groupe J6 ( $p=0.792$ ). La consommation active du tabac chez les patientes était comparable pour les deux groupes, 15,3% pour le groupe J5 et 14,3% pour le groupe J6 ( $p=0.580$ ). L'Indice de Masse Corporelle (IMC) était également comparable avec une médiane de 22,7 kg/m<sup>2</sup> pour le groupe à J5 et de 22,5 kg/m<sup>2</sup> pour le groupe à J6 ( $p=0.673$ ). L'IMC est défini selon 4 classes comprenant : un poids insuffisant si l'IMC est inférieur à 18,5 kg/m<sup>2</sup>, un poids normal si l'IMC est compris entre 18,5 et 24,9 kg/m<sup>2</sup>, un surpoids si l'IMC est compris entre 25 et 29,9 kg/m<sup>2</sup> et une obésité si l'IMC est supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>.

L'AMH était comparable dans les deux groupes ( $p=0.396$ ). Le type de technique utilisée en AMP était similaire dans les deux groupes dont plus de 60% des tentatives étaient issues d'ICSI ( $p=0.184$ ). Le protocole de traitement pour le transfert était comparable ( $p=0.644$ ) avec une utilisation légèrement prédominante du traitement hormonal substitutif pour les deux groupes. L'épaisseur endométriale était comparable entre les deux groupes avec une médiane de 9 mm ( $p=0.470$ ) pour les deux groupes.

L'analyse des causes d'infertilités était statistiquement significative pour les deux groupes ( $p=0.020$ ). L'infertilité féminine était majoritaire dans les deux groupes (45,4% pour le groupe à J5 et 38,6% pour le groupe à J6). En illustration (Figure 3) les causes d'infertilités féminines ont été regroupées en : âge maternel/insuffisance ovarienne précoce (IOP), endométriose, syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et tubaire. L'endométriose était la cause la plus répandue chez les patientes représentant 32,4% des cas suivi d'une infertilité d'origine tubaire (28,4%) et SOPK (23,9%).

Figure 2-Infertilités féminines

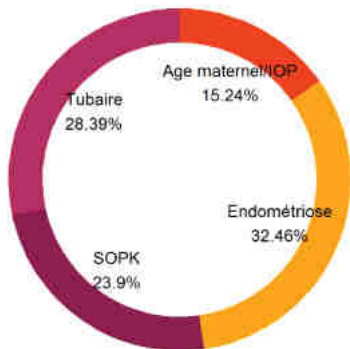
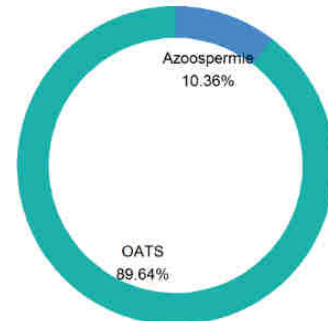


Figure 3- Infertilités masculines



Pour l'infertilité d'origine masculine (Figure 4), les causes d'infertilités étaient regroupées en : oligo-asthéo-tératozoospermie (OATS) et azoospermie. L'OATS représentait 89,6% des infertilités masculines. Elle est définie par une altération du spermogramme portant sur la concentration des spermatozoïdes inférieure à 15 millions/mL (oligospermie), la mobilité progressive inférieure à 35% (asthénospermie) et la morphologie typique inférieure à 4% (tératozoospermie). Le plus souvent les trois types d'anomalies sont associés. L'azoospermie (absence de spermatozoïde) représentait 10,4% des infertilités masculines.

Nous avons eu 37 patientes perdues de vue (1,34%) dont l'issue de grossesse n'a pas pu être recueillie.

#### 4.2 Caractéristiques embryonnaires

Le tableau 1 (annexe) illustre ces données. Le nombre de blastocystes transférés était au total de 2 627 dont 2 024 pour les transferts d'embryons congelés (TEC) à J5 (77%) et 603 pour les TEC à J6 (23%).

La qualité morphologique des blastocystes était statistiquement différente dans les deux groupes ( $p < 0.001$ ). En effet il y a eu 960 blastocystes « top » transférés pour le groupe J5 (48,1%) et 226 à J6 (38,2%). Pour la catégorie « moyenne » il y a eu 570 blastocystes transférés à J5 (28,6%) et 249 à J6

(42,1%). Pour la catégorie « faible » il y a eu 71 blastocystes transférés à J5 (3,6%) et 91 blastocystes à J6 (15,4%). Pour le stade B2 il y a eu 328 blastocystes transférés à J5 (16,4%) et 22 blastocystes à J6 (3,7%) et le stade B1 a compté 66 blastocystes à J5 (3,3%) et 4 à J6 (0,7%).

L'âge (durée de cryoconservation) des blastocystes au moment de la décongélation était comparable dans les deux groupes ( $p=0.611$ ) avec une médiane de 163 jours pour les blastocystes à J5 et de 176 jours pour les blastocystes à J6. L'analyse des blastocystes lysés était statistiquement significative ( $p=0.032$ ) pour les deux groupes (tableau 2). En effet, il y a eu 116 blastocystes lysés pour les blastocystes J5 (5,4%) et 20 pour les blastocystes à J6 (3,3%). Le taux de survie était donc de 94,6% pour les TEC à J5 et 96,8% pour les TEC à J6.

**Tableau 2 - Lyse à la décongélation**

	J5	J6	p
<b>Total N(%)</b>	2140 (77,5%)	623 (22,5%)	
<b>Lysés</b>	116 (5,4%)	20 (3,2%)	0.032

#### 4.3 Issues des transferts embryonnaires J5 *versus* J6

Le tableau 3 résume ces données. Le taux de grossesse clinique était significativement différent avec 826 grossesses cliniques pour les TEC à J5 (40,8%) et 172 grossesses cliniques pour les TEC à J6 (28,5%) ( $p<0.001$ ). Pour les grossesses multiples et simples il n'y avait pas de différence significative ( $p=0.986$ ), le taux de grossesse multiple était très faible dans les deux groupes (1,4% des TEC à J5 et 0,9% des TEC à J6). Le taux de naissance était significativement différent dans les deux groupes avec 625 naissances vivantes pour les TEC à J5 (30,9%) et 112 naissances vivantes pour les TEC à J6 ( $n=18,6%$ ) ( $p<0.001$ ). Le taux de  $\beta$ HCG négatif était aussi statistiquement significatif pour les deux groupes, 1 166 tests négatifs (57,6%) pour les TEC à J5 et 426 (70,6%) pour les TEC à J6 ( $p<0.001$ ). Le taux de fausses couches précoces et tardives était comparable dans les deux groupes ( $p=0.396$ ). Les grossesses extra-utérines (GEU) et interruption médicale de grossesse (IMG) étaient comparables dans les deux groupes avec 6 GEU pour les TEC J5 (0,3 %) et 4 pour les TEC J6 (0,7%)

( $p=0.364$ ) ainsi que 10 IMG (0,5%) et 3 IMG (0,5%) respectivement dans les deux groupes ( $p=1,00$ ). Les morts-fœtales *in utero* (MFIU) étaient également comparables dans les deux groupes avec 2 MFIU pour les TEC J5 (0,3%) et 1 MFIU pour les TEC J6 (0,9%) ( $p=0.946$ ).

Tableau 3 - Issues de grossesses TEC J5 *versus* J6

	J5	J6	p
<b>Total N(%)</b>	2024 (77%)	603 (23%)	
<b>Grossesses cliniques</b>	826 (40,8%)	172 (28,5%)	<0.001
<b>Grossesses</b>			0.986
Simples	616 (98,6%)	111 (99,1%)	
Gémellaires	9 (1,4%)	1 (0,9%)	
<b>Naissances vivantes</b>	625 (30,9%)	112 (18,6%)	<0.001
<b>βHCG négatifs</b>	1 166 (57,6%)	426 (70,6%)	<0.001
<b>Fausse couches</b>			0.396
Précoces	179 (8,8%)	49 (8,1%)	
Tardives	4 (0,2%)	3 (0,5%)	
<b>Grossesses extra-utérines</b>	6 (0,3%)	4 (0,7%)	0.364
<b>Interruption médicale de grossesse</b>	10 (0,5%)	3 (0,5%)	1.000
<b>Mort-fœtale <i>in utero</i></b>	2 (0,3%)	1 (0,9%)	0.946

Des analyses de régressions logistiques univariées et multivariées ont été réalisées dans notre étude pour les variables naissances vivantes et grossesses cliniques.

Une analyse univariée a été réalisée afin de mettre en évidence les facteurs pouvant influencer la variable à expliquer (par exemple la variable naissance vivante ou grossesse clinique). Pour l'analyse



univariée des naissances vivantes, plusieurs facteurs d'intérêt ont été retenus : l'âge maternel, le tabac maternel, l'IMC maternel, l'AMH, la cause d'infertilité et le jour de congélation. Une analyse multivariée a ensuite été effectuée sur ces potentiels facteurs confondants. Seuls l'âge maternel et le jour de congélation étaient statistiquement significatifs (Tableau 4 en annexe)

Lorsque l'âge maternel est avancé, les résultats étaient en défaveur d'une naissance vivante par rapport aux femmes âgées de moins de 35 ans. En effet pour les femmes âgées entre 35 à 40 ans, leurs chances d'obtenir une naissance vivante diminuaient par rapport aux femmes de moins de 35 ans (OR 0.78, IC 95% 0.61 ; 1.00,  $p= 0.049$ ). L'écart était d'autant plus important pour les femmes âgées de plus de 40 ans (OR 0.33, IC 95% 0.19 ; 0.53,  $p<0.001$ ). Le jour de vitrification était également statistiquement significatif avec des chances diminuées par deux pour les TEC à J6 (OR 0.52, IC 95% 0.39 ; 0.68,  $p<0.001$ ) par rapport aux TEC à J5. Le tabac maternel, l'IMC maternel, l'AMH et la cause d'infertilité n'étaient statistiquement pas significatifs.

Par le même procédé que pour la variable naissance vivante, un modèle de régression logistique univariée a été réalisé pour la variable grossesse clinique. Une analyse multivariée a été réalisée en prenant en compte les mêmes facteurs influençant que pour l'analyse des naissances vivantes. Seuls l'âge maternel et le jour de congélation étaient statistiquement significatifs (Tableau 5 en annexe). Le tabac maternel, l'IMC maternel, l'AMH, la cause d'infertilité n'étaient pas statistiquement significatifs.

#### 4.4 Issues néonatales des TEC J5 *versus* J6

Le tableau 6 illustre ses données. Sur un total de 747 nouveau-nés (727 singletons et 10 grossesses gémellaires), le poids de naissance était connu pour 710 d'entre eux. Le poids était comparable dans les deux groupes ( $p=0.076$ ). Le poids médian est de 3 371 g pour les TEC J5 et 3 275 g pour les TEC J6. Il n'y avait pas de différence significative pour les faibles et grands poids. Le terme était comparable dans les deux groupes avec une médiane de 39,5 semaines d'aménorrhées pour les deux groupes ( $p=0.582$ ). Il n'y avait pas de différence significative concernant la prématurité dans les deux groupes. Il y a eu 32 naissances prématurées (5,2%) dans le groupe J5 et 9 dans le groupe J6

(8,2%). Pour les prématurités sévères il y a eu 11 naissances (1,8%) pour les TEC J5 et 1 naissance (0,9%) chez les TEC J6.

Un travail non publié a été réalisé au sein du centre d'AMP aux HUS portant sur le même sujet sur la période de janvier 2018 à août 2020. Les issues néonatales ont été réalisées et il n'y avait pas de différence significative sur les poids ajustés selon l'âge gestationnel ( $p=0.665$ ). Il avait été défini un petit poids pour l'âge gestationnel  $< 10^{\text{ème}}$  percentile (PAG), un grand poids pour l'âge  $> 90^{\text{ème}}$  percentile (GAG) et un poids normal entre les deux.

La répartition des sexes des enfants nés entre les deux groupes était également comparable avec un sexe ratio presque égale à la moitié ( $p=0.981$ ). En effet il y a eu 303 enfants de sexe féminin pour les TEC J5 (49.3%) et 56 pour les TEC J6 (50%). Comparativement, nous avons eu 311 naissances de sexe masculin dans le groupe J5 (50.7%) et 56 dans le groupe J6 (50%).

Tableau 6 - Issues néonatales TEC J5 *versus* J6

	TEC J5	TEC J6	p
<b>Total n(%)</b>	612 (30,4%)	109 (18,1%)	
<b>Terme (SA) médiane [Q1-Q3]</b>	39,5 [39 ; 41]	39,5 [39 ; 40,8]	0.582
Prématurité	32 (5,2%)	9 (8,2%)	
Prématurité sévère	11 (1,8%)	1 (0,9%)	
<b>Poids nouveau-né (g)</b>			0.076
Médiane [Q1-Q3]	3371 [3000 ; 3700]	3275 [2970 ; 3637,5]	
Faible poids (inférieur à 2 500g)	45 (7,5%)	10 (9,1%)	
Grand poids (supérieur à 4 000 g)	58 (9,6%)	5 (4,5%)	
<b>Sexe du nouveau-né</b>			0.981
Féminin	303 (49,3%)	56 (50%)	
Masculin	311 (50,7%)	56 (50%)	

#### 4.5 Comparaison de la morphologie des blastocystes J5 versus J6

Notre objectif secondaire était de comparer les issues de grossesses selon le jour de congélation et la qualité morphologique du blastocyste. Ainsi nous nous sommes intéressées aux naissances vivantes, aux grossesses cliniques, aux fausses couches ainsi qu'aux absences de grossesse pour les deux populations étudiées.

Le tableau 7 illustre la répartition des blastocystes selon leur morphologie et leur jour de congélation. La différence est statistiquement significative entre les différentes morphologies selon le jour de congélation ( $p < 0.001$ ). En effet, il y a eu 960 blastocystes « top » congelés à J5 (48,1%) et 226 blastocystes « top » congelés à J6 (38,2%). Pour les morphologies « moyenne » il y a 570 blastocystes congelés à J5 (28,6%) et 249 blastocystes congelés à J6 (41,1%). Pour la catégorie « faible » il y a eu 71 blastocystes congelés à J5 (3,6%) et 91 blastocystes à J6 (15,4%). Pour les blastocystes B1, il y a 66 blastocystes congelés à J5 (3,3%) et 4 blastocystes congelés à J6 (0,7%). Pour les blastocystes B2, il y a 328 blastocystes congelés à J5 (16,4%) et 22 blastocystes congelés à J6 (3,7%).

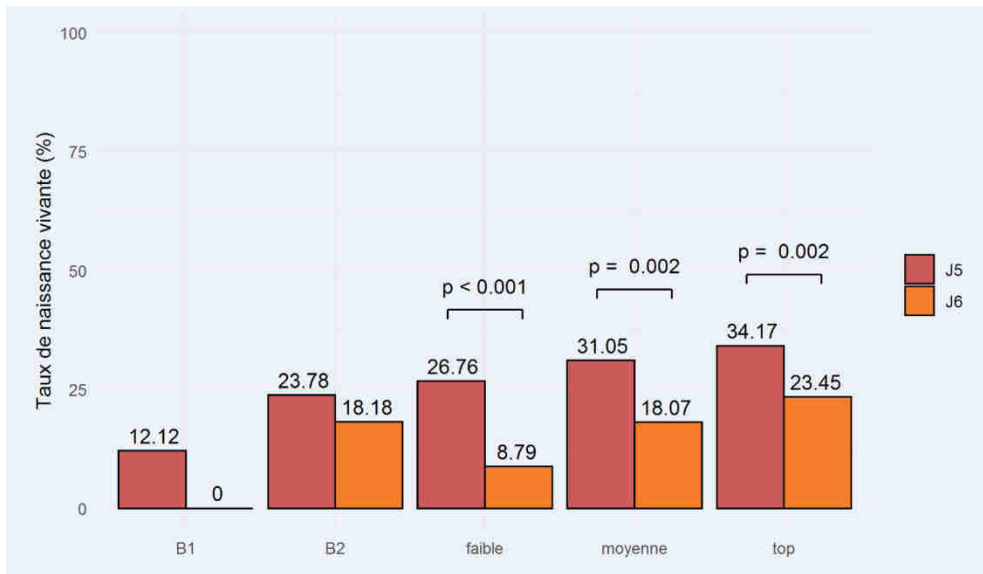
Tableau 7 - Morphologie des embryons selon leur jour de congélation

	<b>B1</b>	<b>B2</b>	<b>Faible</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Top</b>	<b>p</b>
<b>Total n(%)</b>	70 (2,7%)	350 (13,5%)	162 (6,3%)	819 (31,7%)	1186 (45,8%)	
<b>Jour</b>						<b>&lt;0.001</b>
<b>congélation</b>						
Jour 5	66 (3,3%)	328 (16,4%)	71 (3,6%)	570 (28,6%)	960 (48,1%)	
(n=1995)						
Jour 6 (n=592)	4 (0,7%)	22 (3,7%)	91 (15,4%)	249 (41,1%)	226 (38,2%)	

#### 4.6 Comparaison des issues de grossesse selon le jour de congélation et la morphologie

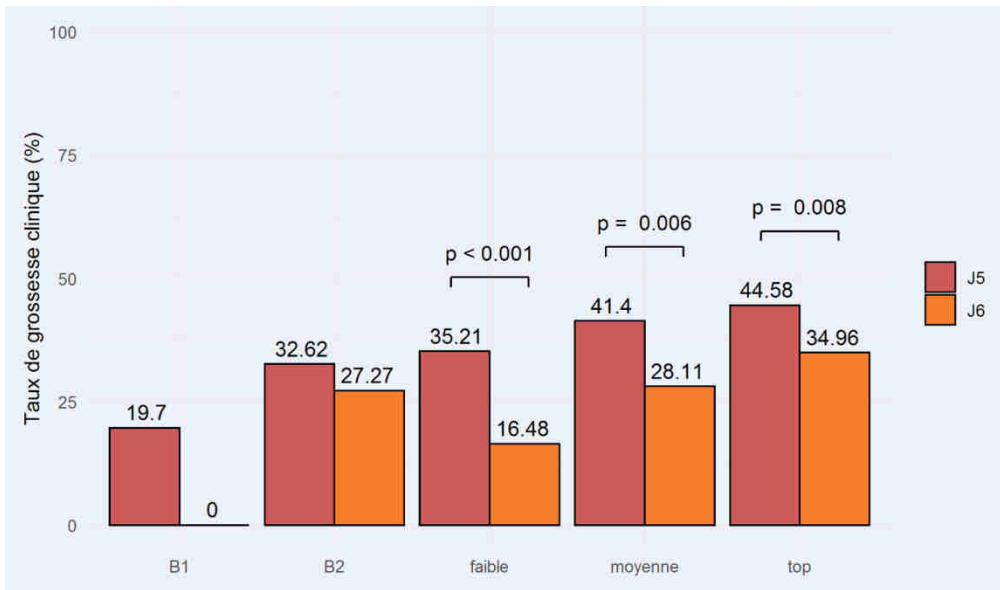
Le graphique 1 illustre le taux de naissances vivantes selon le jour de congélation et la qualité morphologique des blastocystes. Les résultats étaient statistiquement significatifs pour les catégories « top », « moyenne », « faible ». En effet, le taux de naissance d'un J5 « top » était de 34,2%

comparé à un J6 « top » de 23,5%. Pour la classe « moyenne » le taux de naissance était de 31,1% à J5 et de 18,1% à J6. La différence était plus marquée pour la catégorie « faible » où le taux de naissance était de 26,8% à J5 et de 8,8% à J6. En revanche, les résultats des naissances vivantes pour les stades B1 et B2 n'étaient statistiquement pas significatifs ( $p=0.459$  et  $0.548$  respectivement). Il n'y a eu aucune naissance de blastocystes B1 décongelés au jour 6.



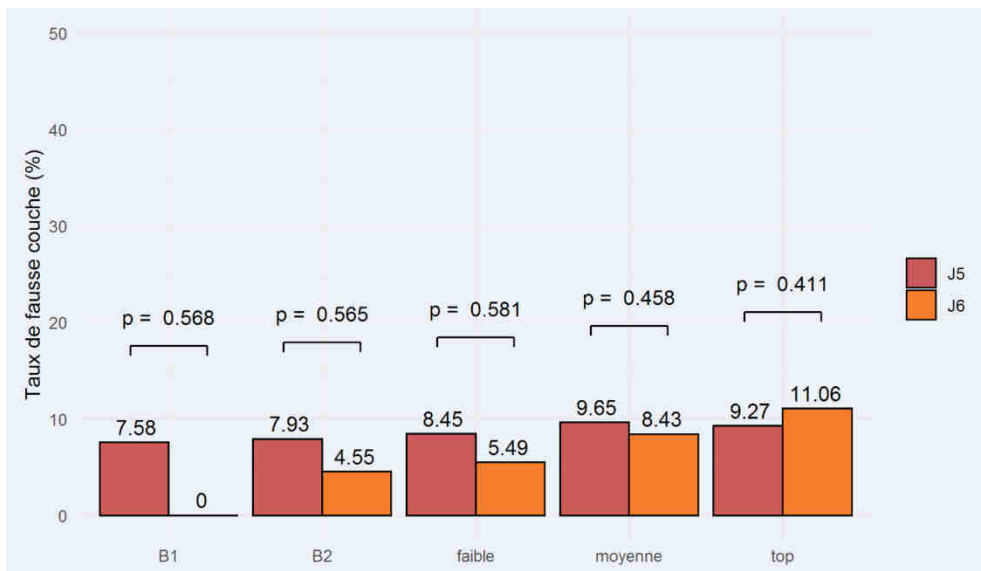
Graphique 1- Taux de naissances vivantes selon la morphologie J5 vs J6

Le graphique 2 illustre les résultats pour les grossesses cliniques. Les résultats étaient similaires à la population des naissances vivantes pour les catégories « top », « moyenne » et « faible ». Les résultats pour les classes B1 et B2 n'étaient également pas statistiquement significatifs ( $p=0.325$  et  $p=0.603$  respectivement). Il n'y a eu aucune grossesse clinique pour les blastocystes B1 décongelés au jour 6.



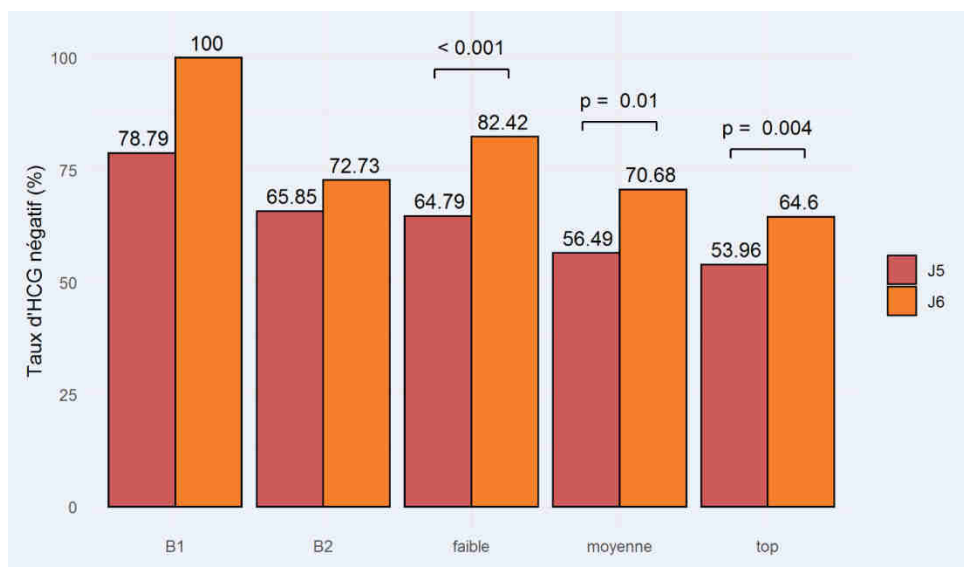
Graphique 2- Taux de grossesses cliniques selon la morphologie J5 vs J6

Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative pour les patientes ayant eu des fausses couches précoces et tardives selon le jour de congélation et la morphologie des blastocystes ( $p > 0.05$ ). Nous n'avons pas pu conclure avec nos résultats, pour cette population (graphique 3).



Graphique 3- Taux de fausses couches selon la morphologie J5 vs J6

Le graphique 4 illustre les résultats des patientes ayant obtenu des  $\beta$ HCG négatifs. Le test statistique a démontré qu'il y avait une différence significative entre J5 et J6 pour la morphologie « top » ( $p=0.004$ ). En effet, il y a eu 64,6% de  $\beta$ HCG négatifs pour les TEC à J6 « top » et 53,9% pour les TEC à J5 « top ». Il en était de même pour la morphologie « moyenne » et « faible » dont l'écart le plus important était pour les blastocystes « faible ». De plus, 82,4% des J6 « faible » ont obtenu un résultat HCG négatif comparé à 64,8% des J5 ( $p=0.01$ ). Les taux de  $\beta$ HCG négatifs pour les blastocystes B1 et B2 à J5 et J6 n'ont pas obtenus de résultats significatifs ( $p=0.303$  et  $p=0.509$  respectivement). Les transferts de B1 à J6 n'ont jamais donné de grossesse.



Graphique 4-Taux de  $\beta$ HCG négatif selon la morphologie J5 versus J6

Des analyses de régressions logistiques univariées et multivariées ont été réalisées pour les variables naissances vivantes (tableau 8, en annexe) et grossesses cliniques (tableau 9, en annexe) de la même façon que pour celles réalisées dans notre objectif primaire. L'ajout d'un facteur pouvant impacter ces variables était la morphologie du blastocyste selon son jour de congélation

Les chances d'obtenir une naissance vivante diminuent avec l'âge maternel avancé (après 35 ans). En effet, les résultats étaient statistiquement significatifs. Pour les patientes âgées de 35 à 40 ans, l'OR était de 0,78 (IC 95%, 0.61 ; 1.00,  $p=0.048$ ) et de 0.35 (IC 95%, 0.20 ; 0.58,  $p<0.001$ ) pour les patientes de plus de 40 ans. Les B1 n'ont pas pu être inclus dans l'analyse univariée et multivariée du

fait de leur faible effectif. L'analyse des naissances vivantes selon le jour de congélation et la morphologie du blastocyste était statistiquement significative pour les J5 de catégorie « top », « moyenne » et « faible » par rapport aux blastocystes de même morphologie à J6. En effet, les blastocystes J5 « top » avaient un résultat statistiquement significatif avec un OR de 1,62 (IC 95%, 1.10 ; 2.45,  $p=0.018$ ). Ces résultats étaient également significatifs pour les J5 de catégorie « moyenne » (OR 1.96, IC 95%, 1.26 ; 3.13,  $p=0.004$ ) et pour les J5 « faible » (OR 3.89, IC 95%, 1.32 ; 13.1,  $p=0.018$ ). Les résultats n'étaient statistiquement pas significatifs pour le stade B2 ( $p=0.3$ ).

Les analyses univariées et multivariées pour les grossesses cliniques ont montré les mêmes résultats que pour les naissances vivantes (tableau 9, en annexe).

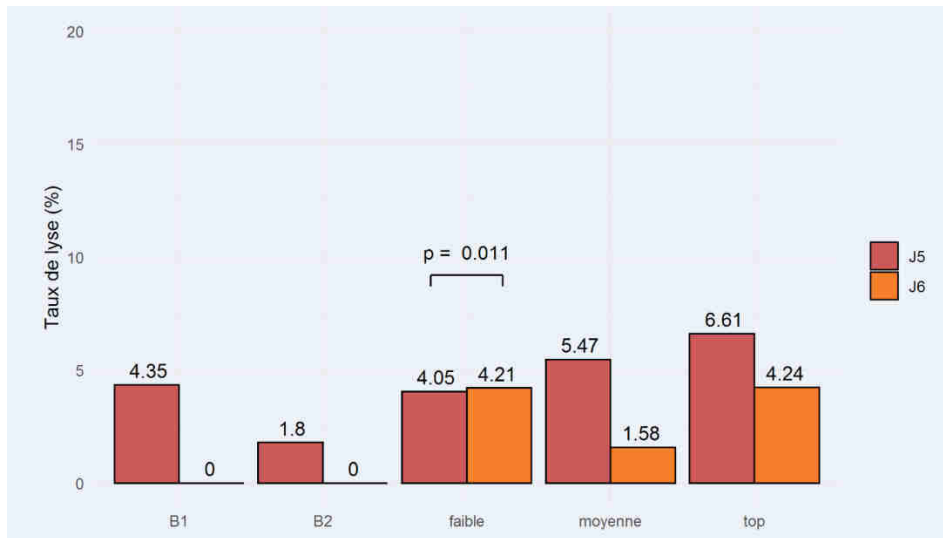
#### 4.7 Taux d'implantation

Au total, il y a eu 2 627 transferts uniques. Ces transferts ont abouti à 747 naissances vivantes dont 10 grossesses gémellaires et 727 singletons. Le taux d'implantation total était défini par un taux d'HCG supérieur à 100 UI/L rapporté à l'ensemble des transferts. Il était donc de 38 %.

Il y a eu 2 024 transferts à J5 avec un total de 634 naissances vivantes (9 grossesses gémellaires et 616 singletons). Le taux d'implantation pour les TEC J5 était de 40,8%. Il y a eu 603 transferts à J6 conduisant à un total de 113 naissances vivantes (1 grossesse gémellaire et 111 singletons). Le taux d'implantation était de 28,5%. Cette différence était significative entre les deux groupes ( $p<0.001$ ).

#### 4.8 Profil morphologique des blastocystes lysés J5 *versus* J6

Au total, nous avons eu 136 blastocystes lysés dont 116 pour les J5 et 20 pour les J6. Le graphique 5 illustre les résultats des embryons lysés selon le jour de congélation et de leur morphologie. Aucune des catégories morphologiques n'avaient des résultats statistiquement significatifs hormis la catégorie « faible ». Il y a eu 4,1 % de lysés « faible » dans le groupe J5 et 4,2% « faible » pour le groupe à J6 avec une p-valeur égale à 0.011. Il n'y a eu aucun blastocyste lysé à J6 pour les catégories B1 et B2.



Graphique 5- Taux de lyse selon la morphologie J5 versus J6



## 5. Discussion

### 5.1 Taux de naissances vivantes J5 *versus* J6

Notre étude incluait les TEC réalisés sur la période de mars 2012 à août 2020 aux HUS. Nous avons retrouvé un taux de naissance significativement plus élevé pour les TEC à J5 que pour les TEC à J6. Le nombre d'embryons transférés à J5 était plus important que dans le groupe J6 et pourrait potentiellement biaiser nos résultats. En effet, 77% des transferts étaient issus de blastocystes vitrifiés au jour 5. Nos résultats sont en accord avec d'autres études issues de la littérature (47,50,52,61,62). Par exemple, la méta-analyse de l'équipe de Bourdon publiée en 2019 montre des résultats de naissances vivantes significativement plus élevées pour les TEC à J5 pour 13 des études utilisant la méthode de vitrification par rapport aux TEC à J6. L'équipe de Tubbing a montré des taux de naissances vivantes statistiquement significatifs avec des valeurs à 34% et 16% respectivement pour les TEC à J5 et à J6 (61). L'équipe de Ferreux a présenté quant à elle des taux de naissances vivantes de 29,6 % pour les J5 et de 17% pour les J6, ces valeurs étaient également significatives (53). Les résultats de notre étude rejoignent ceux d'un travail non publié au sein des HUS portant sur le même sujet. La période de l'étude s'étendait de janvier 2018 à août 2020. Les résultats étaient statistiquement significatifs pour les taux de naissances en faveur des TEC à J5 (27,8%) comparés aux J6 (15,7%).

Cet écart pourrait s'expliquer en partie par la moins bonne qualité des embryons (53,54,57) ainsi que par un taux d'aneuploïdie plus élevé des blastocystes J6 par rapport aux blastocystes J5 (63,64). L'équipe de Taylor a relevé l'hypothèse selon laquelle les blastocystes au jour 6 auraient des taux d'anomalies chromosomiques plus élevés que ceux développés au jour 5 dans les cycles de transferts congelés (63). Les blastocystes biopsiés au jour 5 avaient une probabilité significativement plus élevée d'être euploïde que ceux biopsiés au jour 6 (54,6% *versus* 42,8%). Ils ont également réalisé une seconde étude évaluant les taux d'implantation et de grossesse chez les patientes n'ayant que des blastocystes au jour 5 et au jour 6 euploïdes lors d'un transfert congelé. Aucune différences significatives n'ont été retrouvées. Cependant, il est difficile d'en tirer des conclusions du fait de leurs faibles effectifs.

L'étude de Majumdar a démontré également des taux d'euploïdie significativement plus élevés chez les blastocystes à J5 (70%) que chez les blastocystes à J6 (34,1%) (64). Une fréquence plus élevée de fuseaux mitotiques anormaux serait présente chez les blastocystes à développement retardé et impliquerait une mauvaise séparation chromosomique et un plus faible taux implantatoire que chez les blastocystes à développement normal (65). Ces fuseaux mitotiques peuvent être visualisés par un microscope à lumière polarisée au moment de la mise en fécondation par ICSI. Les ovocytes avec un fuseau mitotique normal sont significativement plus susceptibles de donner un blastocyste euploïde que les ovocytes avec un fuseau mitotique anormal (66). En France, il est interdit de pratiquer le dépistage génétique pré implantatoire d'aneuploïdie. Nous n'avons donc pas réalisé cette analyse sur les embryons.

Nos résultats montrent que l'âge maternel avancé (supérieur à 35 ans) réduit les chances de grossesse clinique et de naissance vivante, principalement après 40 ans. En effet, les patientes de plus de 35 ans ont deux fois moins de chance d'obtenir une naissance que les moins de 35 ans. La dégénérescence d'ovocytes est un phénomène continu qui démarre *in utero*. Au départ, il y a six à sept millions d'ovocytes à 20 semaines de grossesse, puis un à deux millions à la naissance et 500 000 à la puberté. Ce processus est continu jusqu'à la ménopause où il ne reste alors que quelques centaines d'ovocytes. L'aneuploïdie ovocytaire augmente avec l'âge de l'ordre de 30% à 40 ans contre 10% chez les femmes de moins de 35 ans.(67) En effet, le risque le plus faible est rencontré chez les femmes de 26 à 30 ans (68). L'aneuploïdie est le résultat d'erreurs méiotiques qui dépendent de l'âge maternel (69). Ces résultats sont cohérents avec la littérature où l'âge maternel impacte la qualité des blastocystes (70,71).

Nos études univariées et multivariées ont démontré que les blastocystes à J5 pour les catégories « top », « moyenne » et « faible » ont plus de chance d'aboutir à une grossesse clinique et une naissance que les autres blastocystes, avec des résultats significatifs. Ces résultats montrent que la priorité est de décongeler les blastocystes J5 mais également, si le couple possède des catégories « top » et/ou « moyenne », de les privilégier. Il serait intéressant dans une autre étude de pouvoir analyser les issues de grossesse, avec un effectif harmonieux entre les groupes, des blastocystes selon leur jour de congélation ainsi que leur morphologie. En effet, il existe une grande disparité d'effectif entre le groupe J5 et J6 pouvant affecter les résultats dans notre étude.

Il est à noter qu'aucune naissance vivante ni de grossesse clinique n'a été obtenue pour les blastocystes B1 au jour 6. Il est difficile de conclure pour cette population qui est très minoritaire dans notre étude (au nombre de quatre au total).

## 5.2 Caractéristiques des patientes

Le profil des patientes était comparable dans les deux groupes, notamment en ce qui concerne l'âge, le type d'infertilité, le protocole de traitement ainsi que la moyenne de l'épaisseur de l'endomètre. Par ailleurs, l'IMC était comparable entre les deux groupes et notre étude démontre que le taux de naissance n'était statistiquement pas significatif selon l'IMC. Ces résultats rejoignent ceux de l'étude de Prost (72).

L'utilisation de l'ICSI a évolué pendant notre étude. Au départ, l'indication principale était l'infertilité d'origine masculine pour les patients présentant une altération des paramètres spermatiques. Par la suite, l'ICSI s'est étendue pour les patientes dont le nombre d'ovocytes attendus était relativement faible ainsi que pour les patientes atteintes d'endométriose. Cela expliquerait le taux élevé d'ICSI dans notre centre d'AMP.

La médiane de l'endomètre était comparable dans les deux groupes avec une épaisseur de 9 mm. Dans notre étude, les blastocystes étaient transférés lorsque l'épaisseur endométriale était d'environ 7 mm. Cependant, cette mesure n'était pas très fiable car toutes les patientes n'avaient pas leur échographie au même jour de stimulation. Une standardisation des pratiques pourrait être proposée afin de mieux refléter l'épaisseur endométriale au moment du transfert.

## 5.3 Qualités morphologiques des blastocystes et issues de grossesses

Après analyse des effectifs, la catégorie « top » était majoritaire pour les blastocystes congelés à J5 alors que la catégorie « moyenne » prédominait pour les blastocystes congelés à J6. Cela pourrait s'expliquer par un retard de développement pour les blastocystes à J6. D'autant plus pour la

catégorie « faible » qui était sur-représentée par rapport aux blastocystes J5 « faible ». Ces résultats sembleraient rejoindre les études qui montrent un taux d'aneuploïdie plus élevé pour les blastocystes J6.

Notre étude permet de conclure que les blastocystes de bonnes qualités et congelés au cinquième jour donnent de meilleurs résultats de grossesses cliniques et de naissances vivantes par rapport aux blastocystes de bonnes qualités congelés au sixième jour. Il en est également de même pour les blastocystes de moyennes et faibles qualités. L'analyse des  $\beta$ HCG montre que les TEC J6 sont plutôt en faveur d'une absence de grossesse.

Nos résultats rejoignent ceux de nombreuses études portant sur le même sujet (55,64,73). L'équipe de Ji (73) a comparé les issues de grossesses des TEC à J5 *versus* J6 en fonction de leur morphologie et a montré des résultats comparables à ceux de notre étude. Les résultats des naissances étaient statistiquement significatifs avec un taux de 55,8% pour les J5 et de 33% pour les J6 de bonnes qualités. Cependant les auteurs n'ont pas précisé la qualité morphologique pour chaque catégorie selon la masse cellulaire interne et le trophoctoderme (good quality et low quality).

L'équipe de Wang a comparé les naissances vivantes des TEC à J5 et à J6 selon leur morphologie. Leurs résultats étaient significatifs pour le groupe « poor » (comprenant des blastocystes BC ou CB) avec 28% *versus* 12,5% et pour le groupe « fair » (grade BB) avec 33,5% *versus* 27,8% respectivement en faveur des J5. Les groupes « excellent » (grade AA) et « good » (grade AB ou BA) n'avaient pas de résultats significatifs. Cette étude démontre que les blastocystes de bonnes qualités n'influençaient pas les résultats de naissances vivantes que ce soit un J5 ou J6 (55).

L'équipe de Majumdar a étudié le profil morphologique des blastocystes et leur taux d'euploïdie. Ce dernier s'est avéré significativement plus élevé pour les blastocystes de bonne morphologie (catégorie AA, BA ou AB) par rapport à ceux dont la morphologie était faible (ICM ou TE de garde C). Cependant, d'autres études montrent que certains embryons euploïdes peuvent être également de moins bonnes qualités (74–76). Il est important de souligner l'évaluation très subjective de la morphologie des blastocystes selon les différents embryologistes. Il peut y avoir également une grande variabilité dans la notation des embryons puisque la morphologie peut fluctuer considérablement en quelques heures (77).

Notre étude n'a pas analysé le pouvoir prédictif sur les issues de grossesses, d'un des facteurs suivants pris indépendamment tels que l'ICM, le TE ou le stade d'expansion. Des études réalisées sur ce sujet sont controversées (55,78–83). L'équipe de Ahlström a analysé la capacité indépendante de chaque paramètre morphologique à prédire les naissances vivantes (79). Les trois paramètres ont eu des effets significatifs sur les taux de naissances vivantes, mais cependant le grade TE a montré un meilleur pouvoir prédictif par rapport aux deux autres paramètres. L'équipe de Zhao (78) quant à elle soutient l'utilisation des grades TE et ICM alors que l'équipe de Subira (81) a trouvé une forte corrélation entre l'ICM et le taux de natalité.

Au final, notre étude démontre la supériorité des TEC à J5 par rapport aux J6 pour les issues de grossesses mais également en fonction de leurs morphologies. Si possible, les blastocystes « top » sont à privilégier lors du choix du blastocyste à sélectionner avant le transfert. En effet, les blastocystes gradés AA, BA ou AB ont plus chance d'aboutir à une grossesse par rapport aux blastocystes ayant un TE ou ICM comprenant un grade C.

#### 5.4 Survie à la décongélation

Nous avons eu 136 blastocystes lysés à la dévitrification soit un taux de 4,92%. Notre étude démontre un taux de survie élevé de presque 95%. Ce dernier est comparable à ceux de la littérature (51,84).

Une différence était significative dans les deux groupes, cependant il est à noter qu'il y avait un plus faible effectif pour les TEC à J6 par rapport aux TEC à J5 et cela constitue un biais dans nos résultats. Seuls les blastocystes de la catégorie « faible » étaient significatifs. Ce résultat est à interpréter avec prudence du fait de l'effectif très réduit, seulement 3 blastocystes « faible » à J5 et 4 à J6 « faible » étaient inclus dans notre étude.

Afin d'améliorer les résultats de survie à la décongélation, des études se sont intéressées à l'intérêt du collapsing (84–89). Cette méthode consiste, avant la vitrification, à réduire la cavité du blastocèle des blastocystes expansés (au moins stade B3) en réalisant une brèche dans la zone pellucide à l'aide d'impulsions laser. L'élimination du liquide, contenu dans le blastocèle, permet de diminuer le volume du blastocyste. Ainsi cela réduit le risque de formation de cristaux et par la suite améliore le taux de survie du blastocyste (84). L'équipe de Van Landuyt a montré des résultats significativement

améliorés par le collapsing (85). Une revue de la littérature a étudié l'intérêt du collapsing artificiel pour huit études et démontre également une amélioration du taux de survie (84). Les taux de grossesses étaient significativement améliorés alors que le taux de naissance et d'implantation ne semblaient pas être impactés. Cependant ces analyses doivent être interprétées avec prudence car les différentes études présentaient divers biais. Des études cliniques randomisées sont justifiées pour améliorer le niveau de preuve.

Il serait judicieux d'analyser dans une autre étude, l'intérêt du collapsing, afin d'améliorer le taux de survie. Néanmoins, nous pouvons rassurer nos patients avec un taux de survie très élevé.

### 5.5 Durée de cryoconservation des blastocystes

Notre étude n'a pas retrouvé de différence significative sur la durée de cryoconservation des blastocystes entre les deux groupes. La politique du centre est de privilégier en priorité les transferts à J5. Cela explique que la durée de stockage est légèrement plus longue pour les blastocystes congelés à J6. Les durées de conservation les plus longues, dans notre étude, pour les blastocystes à J5 étaient de 2 496 jours (soit 6,8 ans) et de 2 178 jours pour un blastocyste à J6 (5,9 ans). Ces deux blastocystes ont été décongelés puis transférés et ont tous les deux pu aboutir à une naissance vivante. Bien que les blastocystes conservés en vitrification à long terme puissent donner lieu à une naissance vivante, la sécurité de la cryoconservation à long terme doit être prise en compte.

Selon la littérature, la durée de cryoconservation des blastocystes vitrifiés n'avait pas de relation significative avec la grossesse et les issues néonatales (90). Cependant il existait un biais de population dont l'inclusion était limitée aux patientes âgées de 35 à 39 ans avec une infertilité tubaire. L'effectif de certaines études était limité avec un faible effectif (91). Une étude de 24 698 patientes a été publiée récemment et a démontré quant à elle une diminution significative des résultats cliniques mais sans influence pour les résultats néonataux. Une des limitations de cette étude était la durée de cryoconservation maximal de 24 mois (92). Les études à ce sujet sont donc assez controversées. Il serait nécessaire de faire un suivi prospectif pour éliminer un éventuel risque à long terme de la durée de cryoconservation.

## 5.6 Issues néonatales

A propos des issues néonatales de notre étude, le poids à la naissance n'était pas significativement différent et ce résultat rejoint plusieurs études de la littérature (93–95). Cependant, ces données sont controversées. D'autres études rétrospectives ont mis en évidence une différence significative du poids de l'enfant entre les TEC à J5 et à J6 (53,62). Par exemple, la méta-analyse de l'équipe de Zeng (62) a révélé que les nouveau-nés avaient un poids de naissance supérieur de 80 g en moyenne après un TEC à J6 par rapport à un TEC à J5.

Concernant la morphologie des blastocystes et le poids à la naissance, une étude a montré que le poids de naissance était significativement plus faible (différence de 183,5g) dans le groupe blastocyste de mauvaise qualité (BC, CB ou CC) (96). Elle a montré également une diminution significative des grands poids pour l'âge gestationnel dans le groupe d'excellente qualité (AA). Cependant cette raison reste inconnue, l'hypothèse de modifications épigénétiques pourrait jouer un rôle avec des niveaux de méthylation variables pour les blastocystes de faible qualité (97).

En terme de prématurité, il n'y avait pas de différence significative pour les deux groupes (53,93). Il n'y avait également pas de différence significative pour le sexe de l'enfant.

Notre étude ne permettait pas de recueillir les données sur les malformations congénitales. Il serait alors intéressant de réaliser une étude prospective des suivis post néonataux des enfants issus de transferts de blastocystes congelés à J5 et J6.

## 5.7 Amélioration de l'évaluation morphologique des blastocystes

Les LBDR sont réglementés par la norme ISO 15189 qui spécifie les exigences de compétence et de qualité propres aux laboratoires de biologie médicale (LBM). Le laboratoire doit évaluer la compétence de l'ensemble du personnel. Il doit également assurer le maintien de la compétence du personnel sur l'ensemble des tâches qu'ils sont amenés à réaliser. Ces compétences sont suivies et tracées par une habilitation individuelle selon le poste de travail.

La garantie de la qualité des résultats au sein du laboratoire est appréciée par l'évaluation externe de la qualité (EEQ). Par exemple, dans notre étude, nous nous sommes intéressés à la morphologie des blastocystes. « L'EEQ correspond à l'évaluation, par un organisme extérieur, de la performance d'un laboratoire participant par rapport à des critères préétablis, à partir d'échantillons dont la composition n'est pas connue par avance par le laboratoire participant » (SH REF 02 révision 06). L'examen de la morphologie des embryons par EEQ est réalisé à partir de séries de photos d'embryons à différents stades (98). En cas de résultats insatisfaisants, le laboratoire doit examiner les causes et les conséquences éventuelles sur la validité de ses résultats, afin de prendre les mesures qui s'imposent. Ces EEQ permettent donc une évaluation constante des connaissances de l'équipe du laboratoire (biologistes et techniciens) et ainsi d'assurer une formation homogène.

Certes, il existe toujours des biais inter-individuels et intra-individuels pour la classification morphologique. Cependant, pour minimiser le risque, la politique de notre laboratoire est l'évaluation en binôme de la classification de l'embryon (biologiste et technicien).

Une des limites de notre étude était l'absence de réévaluation morphologique du blastocyste à la décongélation. Seule la survie y était évaluée tandis que la littérature figure l'évaluation de la survie et du degré de ré-expansion avant le transfert (51,54,55,99,100). Une mise en place de cette évaluation dans le futur permettrait d'obtenir des résultats plus précis quant à la survie et la morphologie du blastocyste.

#### 5.8 En perspective, de nouvelles avancées pour améliorer les résultats en AMP

Notre étude a évalué la qualité des blastocystes qui était une étape cruciale puisqu'elle influence les résultats de grossesse. La morphologie des embryons en culture dans un incubateur conventionnel est évaluée régulièrement afin de sélectionner le meilleur embryon pour le transfert. Cependant, il existe des limites à cette technique notamment au sujet de l'existence d'une variabilité de l'évaluation morphologique. De plus, la manipulation répétitive des embryons en dehors des incubateurs pendant la culture peut provoquer des effets délétères (101).



De même, la culture dans un incubateur conventionnel et l'observation à un instant T au microscope de l'embryon ne permet pas de visualiser certains phénomènes dont certains associés à une mauvaise « qualité » embryonnaire et à un faible potentiel d'implantation (102). C'est ainsi que le premier Time-lapse a été conçu en 1970 sur des modèles animaux (103) puis sur les embryons humains en 1997 (104). C'est un incubateur composé d'une caméra et d'un logiciel. La caméra prend des photos des embryons sur différents plans et à différents moments, constituant ainsi un « film » du développement embryonnaire (informations morphologiques et cinétiques) de manière non invasive (105,106).

Le suivi en continu permet, par exemple, d'observer le clivage défini comme le premier moment où les blastomères formés sont complètement séparés les uns des autres par une membrane cellulaire individuelle. Ainsi, les différents temps de clivage peuvent être observés comme le passage de deux à trois cellules. Ce dernier, inférieur à cinq heures entre le stade deux à trois cellules, réduit significativement le taux d'implantation (102).

De même, le temps de compaction complet (au stade morula), la durée entre le stade cinq blastomères à huit blastomères ou encore le temps de blastulation et d'autres paramètres cinétiques permettent de prédire le potentiel implantatoire et donc d'améliorer la sélection lors du transfert (107).

C'est ainsi que certains ont démontré que l'obésité maternelle et le surpoids sont associés à un développement embryonnaire plus lent (108). Les embryons de ces patientes avaient un temps de développement jusqu'à cinq blastomères plus ralenti que les embryons des patientes avec un IMC normal. En revanche, la morphologie embryonnaire était statistiquement non significative entre les différents groupes et n'était pas influencée par l'IMC. Les avantages de ces paramètres morpho-cinétiques ne sont pas retrouvés dans les paramètres morphologiques seuls et seraient une aide à la décision de l'embryon à transférer.

Certaines études montrent une corrélation entre le comportement cinétique de l'embryon et son risque d'aneuploïdie (109,110). D'autres études plus récentes ne semblent pas les confirmer (111,112). De plus, la technologie du time lapse est très coûteuse.

Pour justifier un tel surcoût, une amélioration mesurable des résultats semblerait nécessaire. Cependant, la technologie est encore nouvelle, en pleine évolution et en cours d'évaluation. La plupart des études sont observationnelles et mal contrôlées, et les résultats restent controversés (113). Une étude française a interrogé 210 laboratoires au sujet de l'utilisation du time-lapse et sur l'opinion des embryologistes (114). La moitié des non-utilisateurs envisageaient d'investir pour cette technologie. Les utilisateurs ont déclaré l'utiliser pour la sélection des embryons à transférer et pour l'exclusion d'embryons de très mauvais pronostics. La plupart des embryologistes utilisant le time-lapse étaient convaincus de la supériorité par rapport à la morphologie conventionnelle. Cependant, de nombreux répondants ont signalé qu'il manquait des preuves solides de la valeur clinique du time-lapse.

D'autres études proposent des innovations par intelligence artificielle (115–117). Des milliers d'images d'embryons ont été colligées et classées selon leurs qualités (bonne, passable ou mauvaise). Il a alors été proposé une méthode de calcul pour prédire la qualité morphologique des blastocystes avec une précision de 98% (116). Cependant, la qualité morphologique seule ne suffit pas à prédire une naissance vivante et doit prendre en compte les données cliniques de la patiente. Le développement d'un programme qui inclut de telles variables dépend de la disponibilité d'une grande base de données. Cette plateforme pourrait être intégrée dans une application qui facilite son utilisation clinique pour les embryologistes.

### Forces et limites de notre étude

Notre étude présente des limites notamment par son caractère rétrospectif et mono centrique. Il faut noter que l'effectif est de grande taille mais pas suffisamment homogène avec une population majoritaire pour les J5 ce qui constitue également un biais. L'étude n'a malheureusement pas pu conclure pour les B1 et B2 du fait de leur faible effectif.

Les facteurs de confusion pour les analyses statistiques ont été pris en compte. L'évaluation de la morphologie de l'embryon pourrait créer un biais du fait de la subjectivité inter-individuelle des opérateurs (techniciens, biologistes). Néanmoins, l'habilitation et la double lecture technicien/biologiste atténuent ce biais. L'intelligence artificielle pourrait à l'avenir diminuer ce biais.

Une autre limite à notre étude est l'absence de réévaluation de la morphologie du blastocyste avant le transfert. Cependant, l'éviction des facteurs délétères pour le blastocyste est à privilégier (variations de température, exposition à la lumière...).

## 6. Conclusion

Nous avons démontré que des blastocystes congelés à J5 ont des chances significativement plus élevées de conduire à une naissance vivante que des blastocystes congelés à J6. Le retard de développement des blastocystes aurait donc un impact négatif sur le taux de naissance vivante. Pour les couples qui n'ont que des blastocystes congelés à J6, les chances de grossesse sont certes diminuées mais elles persistent et ne sont pas négligeables. Ainsi selon notre étude, la poursuite de la vitrification des blastocystes à J6 est justifiée. Parmi les blastocystes de même morphologie, congelés à J5 *versus* J6, le blastocyste J5 n'en reste pas moins prioritaire.

De plus, nos résultats montrent l'intérêt de l'évaluation de la morphologie du blastocyste afin de sélectionner le meilleur embryon à transférer et ainsi de réduire le délai à concevoir. L'évaluation de la morphologie est basée sur le stade d'expansion et d'éclosion, le grade de la masse cellulaire interne et le grade du trophoctoderme. De nombreuses publications ont recherché un facteur prédictif parmi ces paramètres mais certaines conclusions sont contradictoires. Notre étude permet de montrer qu'un blastocyste avec un grade A et/ou B a plus de chance de donner une naissance vivante qu'un blastocyste avec un grade C. Ainsi à l'heure actuelle il est difficile de s'avancer sur le caractère prédictif d'une grossesse d'un seul paramètre morphologique.

Pour y répondre, des études prospectives et randomisées seraient nécessaires pour mieux appréhender les paramètres morphologiques. Il serait également intéressant d'explorer les paramètres morpho-cinétiques et pourquoi pas les paramètres moléculaires des milieux de culture (118,119) afin de parfaire la sélection de l'embryon à transférer.

VU  
Strasbourg, le... 18/09/2014  
Le président du jury de thèse  
Professeur.....

*(Signature)*



## ANNEXES :

Tableau 1 - Caractéristiques cliniques des TEC J5 versus J6

		TEC J5	TEC J6	p-valeur
<b>Total n(%)</b>		2024 (77%)	603 (23%)	
<b>Âge maternel (années)</b>	Médiane [Q1-Q3]	32,9 [29,9 ; 36,6]	33 [29,8 ; 37]	0.792
	<35 (%)	1330 (65,8)	385 (63,8)	
	35-40 (%)	533 (26,4)	168 (27,9)	
	>40 (%)	159 (7,9)	50 (8,3)	
<b>Tabagisme actif maternel n(%)</b>		305 (15,3)	84 (14,3)	0.580
<b>IMC maternel (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Médiane [Q1-Q3]	22,7 [20,3 ; 26]	22,5 (20,3 à 25,6)	0.673
	<18,5 (%)	135 (6,8)	40 (6,7)	
	18,5-24,9 (%)	1249 (62,5)	381 (64)	
	25-29,9 (%)	423 (21,2)	119 (20)	
	>30 (%)	190 (9,5)	5 (9,2)	
<b>AMH (ng/ml) n(%)</b>	<1,2	155 (9,9)	56 (11,4)	0.396
	>1,2	1408 (90,1)	436 (88,6)	
<b>Technique de fécondation n(%)</b>	FIV	419 (20,7)	117 (19,4)	0.184
	FIV+ICSI	362 (17,9)	92 (15,3)	
	ICSI	1243 (61,4)	394 (65,3)	
<b>Protocole TEC n(%)</b>	Cycle spontané	856 (42,3)	248 (41,1)	0.644
	THS	1168 (57,7)	355 (58,9)	
<b>Epaisseur endométriale (mm)</b>	Médiane [Q1-Q3]	9 [7,8 ; 10,1]	9 [8 ; 10]	0.470
<b>Cause infertilité n(%)</b>	Féminine	827 (45,4)	204 (38,6)	0.020
	Masculine	582 (32)	192 (36,3)	
	Inexpliquée	412 (22,6)	133 (25,1)	
<b>Qualité embryon n(%)</b>	B1	66 (3,3)	4 (0,7)	<0.001
	B2	328 (16,4)	22 (3,7)	
	Faible	71 (3,6)	91 (15,4)	
	Moyenne	570 (28,6)	249 (42,1)	
	Top	960 (48,1)	226 (38,2)	
<b>Age blastocyste (jours)</b>	Médiane [Q1-Q3]	163 [98 ; 342,2]	176 [99,5 ; 355]	0.611

Tableau 4 - Analyse multivariée de la population des naissances vivantes

	OR <sup>1</sup>	95% IC <sup>2</sup>	p-valeur
<b>Age maternel (années)</b>			
<35	–	–	
35-40	0.78	0.61 ; 1.00	<b>0.049</b>
>40	0.33	0.19 ; 0.53	<b>&lt;0.001</b>
<b>Tabagisme maternel</b>			
Non fumeuses	–	–	
Fumeuses	0.92	0.69 ; 1.23	0.6
<b>IMC maternel (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
<18,5	–	–	
18,5-24,9	1.21	0.78 ; 1.94	0.4
25-29,9	0.95	0.58 ; 1.57	0.8
>30	0.85	0.47 ; 1.55	0.6
<b>AMH (ng/ml)</b>			
<1,2	–	–	
>1,2	1.47	0.98 ; 2.24	0.068
<b>Cause infertilité</b>			
Féminine	–	–	
Masculine	1.17	0.92 ; 1.50	0.2
Inexpliquée	0.87	0.66 ; 1.15	0.3
<b>Jour de congélation</b>			
Jour 5	–	–	
Jour 6	0.52	0.39 ; 0.68	<b>&lt;0.001</b>
<sup>1</sup> OR= Odds ratio, <sup>2</sup> IC = intervalle de confiance			

Tableau 5 -Analyse multivariée de la population des grossesses cliniques

	OR <sup>1</sup>	95% IC <sup>2</sup>	p-valeur
<b>Age maternel (années)</b>			
<35	–	–	
35-40	0.76	0.60 ; 0.95	<b>0.016</b>
>40	0.56	0.38 ; 0.82	<b>0.004</b>
<b>Tabagisme maternel</b>			
Non fumeuses	–	–	
Fumeuses	0.96	0.73 ; 1.26	0.8
<b>IMC maternel (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
<18,5	–	–	
18,5-24,9	0.96	0.63 ; 1.46	0.8
25-29,9	0.80	0.51 ; 1.26	0.3
>30	0.77	0.45 ; 1.32	0.3
<b>AMH (ng/ml)</b>			
<1,2	–	–	
>1,2	1.32	0.93 ; 1.90	0.13
<b>Cause infertilité</b>			
Féminine	–	–	
Masculine	1.07	0.85 ; 1.34	0.6
Inexpliquée	0.83	0.64 ; 1.07	0.2
<b>Jour de congélation</b>			
Jour 5	–	–	
Jour 6	0.55	0.43 ; 0.70	<b>&lt;0.001</b>
<sup>1</sup> OR= Odds ratio, <sup>2</sup> IC = intervalle de confiance			

Tableau 8- Analyse multivariée de la population des naissances vivantes

	OR <sup>1</sup>	95% IC <sup>2</sup>	p-valeur
<b>Age maternel (années)</b>			
<35	–	–	
35-40	0.78	0.61 ; 1.00	<b>0.048</b>
>40	0.35	0.20 ; 0.58	<b>&lt;0.001</b>
<b>Tabagisme maternel</b>			
Non fumeuses	–	–	
Fumeuses	0.88	0.65 ; 1.17	0,4
<b>IMC maternel (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
<18,5	–	–	
18,5-24,9	1.26	0.80 ; 2.04	0.3
25-29,9	0.97	0.59 ; 1.63	> 0.9
>30	0.90	0,49 ; 1.66	0.7
<b>AMH (ng/ml)</b>			
<1,2	–	–	
>1,2	1.39	0.93 ; 2.13	0.12
<b>Cause infertilité</b>			
Féminine	–	–	
Masculine	1.17	0.92 ; 1.50	0.2
Inexpliquée	0.85	0.64 ; 1.14	0.3
<b>Morphologie selon jour de congélation</b>			
J6 B2	–	–	
J5 B2	2.20	0.58 ; 14.4	0.3
J6 faible	–	–	
J5 faible	3.89	1.32 ; 13,1	<b>0.018</b>
J6 moyenne	–	–	
J5 moyenne	1.96	1.26 ; 3.13	<b>0.004</b>
J6 top	–	–	
J5 top	1.62	1.10 ; 2.45	<b>0.018</b>

<sup>1</sup>OR= Odds ratio, <sup>2</sup>IC = intervalle de confiance



Tableau 9- Analyse multivariée de la population des grossesses cliniques

	OR <sup>1</sup>	95% IC <sup>2</sup>	p-valeur
<b>Age maternel (années)</b>			
<35	–	–	
35-40	0.76	0.60 ; 0.95	<b>0.018</b>
>40	0.60	0.40 ; 0.89	<b>0.013</b>
<b>Tabagisme maternel</b>			
Non fumeuses	–	–	
Fumeuses	0.92	0.70 ; 1.21	0.6
<b>IMC maternel (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
<18,5	–	–	
18,5-24,9	0.98	0.64 ; 1.50	> 0.9
25-29,9	0.82	0.52 ; 1.30	0.4
>30	0.84	0.49 ; 1.44	0.5
<b>AMH (ng/ml)</b>			
<1,2	–	–	
>1,2	1.28	0.90 ; 1.85	0.2
<b>Cause infertilité</b>			
Féminine	–	–	
Masculine	1.04	0.83 ; 1.31	0.7
Inexpliquée	0.79	0.60 ; 1.02	0.075
<b>Morphologie selon jour de congélation</b>			
J6 B2	–	–	
J5 B2	1.81	0.55 ; 8.17	0.4
J6 faible	–	–	
J5 faible	2.44	1.03 ; 5.98	<b>0.046</b>
J6 moyenne	–	–	
J5 moyenne	1.89	1.27 ; 2.84	<b>0.002</b>
J6 top	–	–	
J5 top	1.69	1.17 ; 2.46	<b>0.005</b>

<sup>1</sup>OR= Odds ratio, <sup>2</sup>IC = intervalle de confiance

BIBLIOGRAPHIE

1. Menkin MF, Rock J. In vitro fertilization and cleavage of human ovarian eggs. *Am J Obstet Gynecol.* mars 1948;55(3):440-52.
2. Dautier L, Thibault C, Wintenberger S. [Fecundation in vitro of rabbit egg]. *C R Hebd Seances Acad Sci.* 15 févr 1954;238(7):844-5.
3. Edwards RG, Bavister BD, Steptoe PC. Early stages of fertilization in vitro of human oocytes matured in vitro. *Nature.* 15 févr 1969;221(5181):632-5.
4. Steptoe PC, Edwards RG. Laparoscopic recovery of preovulatory human oocytes after priming of ovaries with gonadotrophins. *Lancet.* 4 avr 1970;1(7649):683-9.
5. Eskew AM, Jungheim ES. A History of Developments to Improve in vitro Fertilization. *Mo Med.* 2017;114(3):156-9.
6. McLAREN A, Biggers JD. Successful development and birth of mice cultivated in vitro as early as early embryos. *Nature.* 27 sept 1958;182(4639):877-8.
7. Brinster RL. A METHOD FOR IN VITRO CULTIVATION OF MOUSE OVA FROM TWO-CELL TO BLASTOCYST. *Exp Cell Res.* oct 1963;32:205-8.
8. Sfontouris IA, Martins WP, Nastri CO, Viana IGR, Navarro PA, Raine-Fenning N, et al. Blastocyst culture using single versus sequential media in clinical IVF: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Assist Reprod Genet.* oct 2016;33(10):1261-72.
9. Biggers JD, Gwatkin RB, Brinster RL. Development of mouse embryos in organ cultures of fallopian tubes on a chemically defined medium. *Nature.* 26 mai 1962;194:747-9.
10. Kattal N, Cohen J, Barmat LI. Role of coculture in human in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril.* oct 2008;90(4):1069-76.
11. Conaghan J, Handyside AH, Winston RM, Leese HJ. Effects of pyruvate and glucose on the development of human preimplantation embryos in vitro. *J Reprod Fertil.* sept 1993;99(1):87-95.
12. Chronopoulou E, Harper JC. IVF culture media: past, present and future. *Hum Reprod Update.* févr 2015;21(1):39-55.
13. Koscinski I, Merten M, Kazdar N, Guéant J-L. [Culture conditions for gametes and embryos: Which culture medium? Which impact on newborn?]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* mai 2018;46(5):474-80.
14. Glujovsky D, Farquhar C, Quinteiro Retamar AM, Alvarez Sedo CR, Blake D. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 30 juin 2016;(6):CD002118.

15. Swain JE, Carrell D, Cobo A, Meseguer M, Rubio C, Smith GD. Optimizing the culture environment and embryo manipulation to help maintain embryo developmental potential. *Fertil Steril.* mars 2016;105(3):571-87.
16. Fischer B, Bavister BD. Oxygen tension in the oviduct and uterus of rhesus monkeys, hamsters and rabbits. *J Reprod Fertil.* nov 1993;99(2):673-9.
17. Van Montfoort APA, Arts EGJM, Wijnandts L, Sluijmer A, Pelinck M-J, Land JA, et al. Reduced oxygen concentration during human IVF culture improves embryo utilization and cumulative pregnancy rates per cycle. *Hum Reprod Open.* 22 janv 2020;2020(1):hoz036.
18. Gelo N, Kirinec G, Baldani DP, Vrčić H, Ježek D, Milošević M, et al. Influence of human embryo cultivation in a classic CO2 incubator with 20% oxygen versus benchtop incubator with 5% oxygen on live births: the randomized prospective trial. *Zygote.* juin 2019;27(3):131-6.
19. Wale PL, Gardner DK. The effects of chemical and physical factors on mammalian embryo culture and their importance for the practice of assisted human reproduction. *Hum Reprod Update.* févr 2016;22(1):2-22.
20. Consensus Group C. « There is only one thing that is truly important in an IVF laboratory: everything » Cairo Consensus Guidelines on IVF Culture Conditions. *Reprod Biomed Online.* janv 2020;40(1):33-60.
21. Fawzy M, AbdelRahman MY, Zidan MH, Abdel Hafez FF, Abdelghafar H, Al-Inany H, et al. Humid versus dry incubator: a prospective, randomized, controlled trial. *Fertil Steril.* août 2017;108(2):277-83.
22. Ottosen LDM, Hindkjær J, Ingerslev J. Light exposure of the ovum and preimplantation embryo during ART procedures. *J Assist Reprod Genet.* mars 2007;24(2-3):99-103.
23. Morbeck DE. Air quality in the assisted reproduction laboratory: a mini-review. *J Assist Reprod Genet.* juill 2015;32(7):1019-24.
24. Mortimer D, Cohen J, Mortimer ST, Fawzy M, McCulloh DH, Morbeck DE, et al. Cairo consensus on the IVF laboratory environment and air quality: report of an expert meeting. *Reproductive BioMedicine Online.* 1 juin 2018;36(6):658-74.
25. Papanikolaou EG, Kolibianakis EM, Tournaye H, Venetis CA, Fatemi H, Tarlatzis B, et al. Live birth rates after transfer of equal number of blastocysts or cleavage-stage embryos in IVF. A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* janv 2008;23(1):91-9.
26. Gardner DK, Vella P, Lane M, Wagley L, Schlenker T, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts increases implantation rates and reduces the need for multiple embryo transfers. *Fertil Steril.* janv 1998;69(1):84-8.
27. Esinler I, Bozdogan G, Karakoc Sokmensuer L. Mandatory single embryo transfer policy dramatically decreases multiple pregnancy rates. *J Obstet Gynaecol Res.* janv 2014;40(1):75-9.

28. Leniaud L, Poncelet C, Porcher R, Martin-Pont B, Cédric-Durnerin I, Hugues J-N, et al. [Prospective evaluation of elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer following in vitro fertilization: a two-year French hospital experience]. *Gynecol Obstet Fertil*. févr 2008;36(2):159-65.
29. Cutting R. Single embryo transfer for all. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. nov 2018;53:30-7.
30. Kaing A, Kroener LL, Tassin R, Li M, Liu L, Buyalos R, et al. Earlier day of blastocyst development is predictive of embryonic euploidy across all ages: essential data for physician decision-making and counseling patients. *J Assist Reprod Genet*. janv 2018;35(1):119-25.
31. Griveau JF, Lopes M, Jouve G, Veau S, Ravel C, Morcel K. [Vitrification: Principles and results]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. juin 2015;44(6):485-95.
32. Freemann L, Trounson A, Kirby C. Cryopreservation of human embryos: progress on the clinical use of the technique in human in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transf*. févr 1986;3(1):53-61.
33. Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature*. 20 oct 1983;305(5936):707-9.
34. Zeilmaker GH, Alberda ATH, van Gent I, Rijkmans CMPM, Drogendijk AC. Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos. *Fertility and Sterility*. août 1984;42(2):293-6.
35. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update*. 1 mars 2017;23(2):139-55.
36. Zeilmaker GH, Alberda AT, van Gent I, Rijkmans CM, Drogendijk AC. Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos. *Fertil Steril*. août 1984;42(2):293-6.
37. Kuwayama M, Vajta G, Kato O, Leibo SP. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reprod Biomed Online*. sept 2005;11(3):300-8.
38. Vanderzwalmen P, Zech N, Prapas Y, Panagiotidis Y, Papatheodorou A, Lejeune B, et al. [Closed carrier device: a reality to vitrify oocytes and embryos in aseptic conditions]. *Gynecol Obstet Fertil*. sept 2010;38(9):541-6.
39. Aye M, Di Giorgio C, De Mo M, Botta A, Perrin J, Courbiere B. Assessment of the genotoxicity of three cryoprotectants used for human oocyte vitrification: dimethyl sulfoxide, ethylene glycol and propylene glycol. *Food Chem Toxicol*. juill 2010;48(7):1905-12.
40. Hunt CJ. Cryopreservation: Vitrification and Controlled Rate Cooling. *Methods Mol Biol*. 2017;1590:41-77.

41. Pegg DE. The role of vitrification techniques of cryopreservation in reproductive medicine. *Hum Fertil (Camb)*. déc 2005;8(4):231-9.
42. Sciorio R, Esteves SC. Clinical utility of freeze-all approach in ART treatment: A mini-review. *Cryobiology*. 1 févr 2020;92:9-14.
43. Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Human Reproduction Update*. 1 janv 2019;25(1):2-14.
44. Chen Z-J, Shi Y, Sun Y, Zhang B, Liang X, Cao Y, et al. Fresh versus Frozen Embryos for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 11 août 2016;375(6):523-33.
45. Blockeel C, Drakopoulos P, Santos-Ribeiro S, Polyzos NP, Tournaye H. A fresh look at the freeze-all protocol: a SWOT analysis. *Hum Reprod*. mars 2016;31(3):491-7.
46. Stehlik E, Stehlik J, Paul Katayama K, Kuwayama M, Jambor V, Brohammer R, et al. Vitrification demonstrates significant improvement versus slow freezing of human blastocysts. *Reproductive BioMedicine Online*. janv 2005;11(1):53-7.
47. Bourdon M, Pocate-Cheriet K, Finet de Bantel A, Grzegorzczuk-Martin V, Amar Hoffet A, Arbo E, et al. Day 5 versus Day 6 blastocyst transfers: a systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *Hum Reprod*. 2 oct 2019;34(10):1948-64.
48. Barrenetxea G, López de Larruzea A, Ganzabal T, Jiménez R, Carbonero K, Mandiola M. Blastocyst culture after repeated failure of cleavage-stage embryo transfers: a comparison of day 5 and day 6 transfers. *Fertil Steril*. janv 2005;83(1):49-53.
49. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Ross R. Contrasting patterns in in vitro fertilization pregnancy rates among fresh autologous, fresh oocyte donor, and cryopreserved cycles with the use of day 5 or day 6 blastocysts may reflect differences in embryo-endometrium synchrony. *Fertility and Sterility*. janv 2008;89(1):20-6.
50. Poulsen V, Ingerslev HJ, Kirkegaard K. Elective embryo transfers on Day 6 reduce implantation compared with transfers on Day 5. *Hum Reprod*. 1 juin 2017;32(6):1238-43.
51. Sciorio R, Thong KJ, Pickering SJ. Increased pregnancy outcome after day 5 versus day 6 transfers of human vitrified-warmed blastocysts. *Zygote*. oct 2019;27(5):279-84.
52. Li Y, Wang J, Sun T, Lv M, Ge P, Li H, et al. Pregnancy outcomes after day 5 versus day 6 blastocyst-stage embryo transfer: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. avr 2020;46(4):595-605.
53. Ferreux L, Bourdon M, Sallem A, Santulli P, Barraud-Lange V, Le Foll N, et al. Live birth rate following frozen-thawed blastocyst transfer is higher with blastocysts expanded on Day 5 than on Day 6. *Hum Reprod*. 1 mars 2018;33(3):390-8.

54. Yang H, Yang Q, Dai S, Li G, Jin H, Yao G, et al. Comparison of differences in development potentials between frozen-thawed D5 and D6 blastocysts and their relationship with pregnancy outcomes. *J Assist Reprod Genet.* juill 2016;33(7):865-72.
55. Wang C, Shu J, Lin R, Chen H, Gan X, Deng X, et al. Choosing the optimal blastocyst by morphology score versus developmental rate in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Hum Fertil (Camb).* 15 juin 2020;1-10.
56. El-Toukhy T, Wharf E, Walavalkar R, Singh A, Bolton V, Khalaf Y, et al. Delayed blastocyst development does not influence the outcome of frozen-thawed transfer cycles. *BJOG.* déc 2011;118(13):1551-6.
57. Haas J, Meriano J, Laskin C, Bentov Y, Barzilay E, Casper RF, et al. Clinical pregnancy rate following frozen embryo transfer is higher with blastocysts vitrified on day 5 than on day 6. *J Assist Reprod Genet.* déc 2016;33(12):1553-7.
58. Gardner DK, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol.* juin 1999;11(3):307-11.
59. Hardarson T, Van Landuyt L, Jones G. The blastocyst. *Hum Reprod.* août 2012;27 Suppl 1:i72-91.
60. Rabinowitz M, Ryan A, Gemelos G, Hill M, Baner J, Cinnioglu C, et al. Origins and rates of aneuploidy in human blastomeres. *Fertil Steril.* févr 2012;97(2):395-401.
61. Tubbing A, Shaw-Jackson C, Ameye L, Colin J, Rozenberg S, Autin C. Increased live births after day 5 versus day 6 transfers of vitrified-warmed blastocysts. *J Assist Reprod Genet.* mars 2018;35(3):417-24.
62. Zeng M, Su Qin S, Wen P, Xu C, Duan J. Perinatal outcomes after vitrified-warmed day 5 blastocyst transfers compared to vitrified-warmed day 6 blastocyst transfers: A meta analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* avr 2020;247:219-24.
63. Taylor TH, Patrick JL, Gitlin SA, Wilson JM, Crain JL, Griffin DK. Comparison of aneuploidy, pregnancy and live birth rates between day 5 and day 6 blastocysts. *Reprod Biomed Online.* sept 2014;29(3):305-10.
64. Majumdar G, Majumdar A, Verma IC, Upadhyaya KC. Relationship Between Morphology, Euploidy and Implantation Potential of Cleavage and Blastocyst Stage Embryos. *J Hum Reprod Sci.* mars 2017;10(1):49-57.
65. Hashimoto S, Amo A, Hama S, Ito K, Nakaoka Y, Morimoto Y. Growth retardation in human blastocysts increases the incidence of abnormal spindles and decreases implantation potential after vitrification. *Hum Reprod.* juin 2013;28(6):1528-35.

66. Tilia L, Chapman M, Kilani S, Cooke S, Venetis C. Oocyte meiotic spindle morphology is a predictive marker of blastocyst ploidy-a prospective cohort study. *Fertil Steril.* janv 2020;113(1):105-113.e1.
67. Liu KE, Case A. No. 346-Advanced Reproductive Age and Fertility. *J Obstet Gynaecol Can.* août 2017;39(8):685-95.
68. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril.* mars 2014;101(3):656-663.e1.
69. Fragouli E, Alfarawati S, Spath K, Jaroudi S, Sarasa J, Enciso M, et al. The origin and impact of embryonic aneuploidy. *Hum Genet.* sept 2013;132(9):1001-13.
70. Goto S, Kadowaki T, Tanaka S, Hashimoto H, Koikeguchi S, Shiotani M. Prediction of pregnancy rate by blastocyst morphological score and age, based on 1,488 single frozen-thawed blastocyst transfer cycles. *Fertility and Sterility.* mars 2011;95(3):948-52.
71. Scheffer JB, Carvalho RF de, Aguiar AP de S, Machado IJM, Franca JB, Lozano DM, et al. Which ovarian reserve marker relates to embryo quality on day 3 and blastocyst; age, AFC, AMH? *JBRA Assist Reprod.* 2 févr 2021;25(1):109-14.
72. Prost E, Reignier A, Leperlier F, Caillet P, Barrière P, Fréour T, et al. Female obesity does not impact live birth rate after frozen-thawed blastocyst transfer. *Hum Reprod.* 28 avr 2020;35(4):859-65.
73. Ji H, Zhou Y, Cao S, Zhang J, Ling X, Zhao C, et al. Effect of Embryo Developmental Stage, Morphological Grading, and Ploidy Status on Live Birth Rate in Frozen Cycles of Single Blastocyst Transfer. *Reprod Sci.* avr 2021;28(4):1079-91.
74. Kim MK, Park JK, Jeon Y, Choe S-A, Lee HJ, Kim J, et al. Correlation between Morphologic Grading and Euploidy Rates of Blastocysts, and Clinical Outcomes in In Vitro Fertilization Preimplantation Genetic Screening. *J Korean Med Sci.* 10 janv 2019;34(4):e27.
75. Alfarawati S, Fragouli E, Colls P, Stevens J, Gutiérrez-Mateo C, Schoolcraft WB, et al. The relationship between blastocyst morphology, chromosomal abnormality, and embryo gender. *Fertil Steril.* févr 2011;95(2):520-4.
76. Fragouli E, Alfarawati S, Spath K, Wells D. Morphological and cytogenetic assessment of cleavage and blastocyst stage embryos. *Molecular Human Reproduction.* 1 févr 2014;20(2):117-26.
77. Gardner DK, Meseguer M, Rubio C, Treff NR. Diagnosis of human preimplantation embryo viability. *Hum Reprod Update.* déc 2015;21(6):727-47.
78. Zhao J, Yan Y, Huang X, Sun L, Li Y. Blastocoele expansion: an important parameter for predicting clinical success pregnancy after frozen-warmed blastocysts transfer. *Reprod Biol*

Endocrinol [Internet]. 23 janv 2019 [cité 9 mars 2021];17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6344998/>

79. Ahlström A, Westin C, Reismer E, Wikland M, Hardarson T. Trophoctoderm morphology: an important parameter for predicting live birth after single blastocyst transfer. *Hum Reprod*. déc 2011;26(12):3289-96.
80. Chen X, Zhang J, Wu X, Cao S, Zhou L, Wang Y, et al. Trophoctoderm morphology predicts outcomes of pregnancy in vitrified-warmed single-blastocyst transfer cycle in a Chinese population. *J Assist Reprod Genet*. nov 2014;31(11):1475-81.
81. Subira J, Craig J, Turner K, Bevan A, Ohuma E, McVeigh E, et al. Grade of the inner cell mass, but not trophoctoderm, predicts live birth in fresh blastocyst single transfers. *Hum Fertil (Camb)*. déc 2016;19(4):254-61.
82. Guo N, Deng T, Jiang H, Gong Y, Yin L, Ren X, et al. Association between blastocyst morphology and live birth rate following frozen–thawed single blastocyst transfer: Results from a 5-year retrospective analysis of 2593 cryopreserved blastocysts. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2020;46(11):2314-22.
83. Kim HJ, Park JK, Eum JH, Song H, Lee WS, Lyu SW. Embryo Selection Based on Morphological Parameters in a Single Vitrified-Warmed Blastocyst Transfer Cycle. *Reprod Sci*. avr 2021;28(4):1060-8.
84. Boyard J, Reignier A, Chtourou S, Lefebvre T, Barrière P, Fréour T. Should artificial shrinkage be performed prior to blastocyst vitrification? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Hum Fertil (Camb)*. 24 janv 2020;1-9.
85. Van Landuyt L, Polyzos NP, De Munck N, Blockeel C, Van de Velde H, Verheyen G. A prospective randomized controlled trial investigating the effect of artificial shrinkage (collapse) on the implantation potential of vitrified blastocysts. *Hum Reprod*. nov 2015;30(11):2509-18.
86. Hiraoka K, Hiraoka K, Kinutani M, Kinutani K. Blastocoele collapse by micropipetting prior to vitrification gives excellent survival and pregnancy outcomes for human day 5 and 6 expanded blastocysts. *Hum Reprod*. déc 2004;19(12):2884-8.
87. Li D, Yang D-L, An J, Jiao J, Zhou Y-M, Wu Q-J, et al. Effect of assisted hatching on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 9 août 2016;6:31228.
88. Davidson LM, Liu Y, Griffiths T, Jones C, Coward K. Laser technology in the ART laboratory: a narrative review. *Reprod Biomed Online*. mai 2019;38(5):725-39.
89. Endo Y, Mitsuhata S, Hayashi M, Fujii Y, Motoyama H. Laser-assisted hatching on clinical and neonatal outcomes in patients undergoing single vitrified Blastocyst transfer: A propensity score-matched study. *Reprod Med Biol*. avr 2021;20(2):182-9.



90. Ueno S, Uchiyama K, Kuroda T, Yabuuchi A, Ezoe K, Okimura T, et al. Cryostorage duration does not affect pregnancy and neonatal outcomes: a retrospective single-centre cohort study of vitrified-warmed blastocysts. *Reproductive BioMedicine Online*. 1 juin 2018;36(6):614-9.
91. Wirleitner B, Vanderzwalmen P, Bach M, Baramsai B, Neyer A, Schwerda D, et al. The time aspect in storing vitrified blastocysts: its impact on survival rate, implantation potential and babies born. *Hum Reprod*. nov 2013;28(11):2950-7.
92. Li J, Yin M, Wang B, Lin J, Chen Q, Wang N, et al. The effect of storage time after vitrification on pregnancy and neonatal outcomes among 24 698 patients following the first embryo transfer cycles. *Human Reproduction*. 1 juill 2020;35(7):1675-84.
93. Fang J, Zhu L, Li D, Xu Z, Yan G, Sun H, et al. Effect of embryo and blastocyst transfer on the birthweight of live-born singletons from FET cycles. *J Assist Reprod Genet*. oct 2018;35(10):1905-10.
94. Wang X, Zhen J, Sun Z, Yu Q, Deng C, Zhou Y, et al. Effects of fifth day (D5) or sixth day (D6) frozen-thawed blastocysts on neonatal outcomes. *Zygote*. oct 2016;24(5):684-91.
95. Park DS, Kim JW, Chang EM, Lee WS, Yoon TK, Lyu SW. Obstetric, Neonatal, and Clinical Outcomes of Day 6 vs. Day 5 Vitrified-Warmed Blastocyst Transfers: Retrospective Cohort Study With Propensity Score Matching. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:499.
96. Zhang J, Huang J, Liu H, Wang B, Yang X, Shen X, et al. The impact of embryo quality on singleton birthweight in vitrified-thawed single blastocyst transfer cycles. *Human Reproduction*. 29 févr 2020;35(2):308-16.
97. Li G, Yu Y, Fan Y, Li C, Xu X, Duan J, et al. Genome wide abnormal DNA methylome of human blastocyst in assisted reproductive technology. *J Genet Genomics*. 20 oct 2017;44(10):475-81.
98. Boyer P, Brugnon F, Levy R, Pfeffer J, Siest J-P. [EEQ in clinical embryology: a starting program]. *Ann Biol Clin (Paris)*. août 2014;72(4):460-2.
99. Cai J, Liu L, Xu Y, Liu Z, Jiang X, Li P, et al. Day 6 blastocyst is associated with increased birth weight in full-term singleton newborns after frozen-thawed transfer. *Arch Gynecol Obstet*. août 2018;298(2):397-403.
100. Wirleitner B, Schuff M, Stecher A, Murtinger M, Vanderzwalmen P. Pregnancy and birth outcomes following fresh or vitrified embryo transfer according to blastocyst morphology and expansion stage, and culturing strategy for delayed development. *Hum Reprod*. août 2016;31(8):1685-95.
101. Zhang JQ, Li XL, Peng Y, Guo X, Heng BC, Tong GQ. Reduction in exposure of human embryos outside the incubator enhances embryo quality and blastulation rate. *Reprod Biomed Online*. avr 2010;20(4):510-5.
102. Rubio I, Kuhlmann R, Agerholm I, Kirk J, Herrero J, Escribá M-J, et al. Limited implantation success of direct-cleaved human zygotes: a time-lapse study. *Fertil Steril*. déc 2012;98(6):1458-63.

103. Brackett BG. In vitro fertilization of rabbit ova: time sequence of events. *Fertil Steril.* févr 1970;21(2):169-76.
104. Payne D, Flaherty SP, Barry MF, Matthews CD. Preliminary observations on polar body extrusion and pronuclear formation in human oocytes using time-lapse video cinematography. *Hum Reprod.* mars 1997;12(3):532-41.
105. Chéles DS, Molin EAD, Rocha JC, Nogueira MFG. Mining of variables from embryo morphokinetics, blastocyst's morphology and patient parameters: an approach to predict the live birth in the assisted reproduction service. *JBRA Assist Reprod.* 6 oct 2020;24(4):470-9.
106. Chera-Aree P, Thanaboonyawat I, Thokha B, Laokirkkiat P. Comparison of pregnancy outcomes using a time-lapse monitoring system for embryo incubation versus a conventional incubator in in vitro fertilization: An age-stratification analysis. *Clin Exp Reprod Med.* juin 2021;48(2):174-83.
107. Motato Y, de los Santos MJ, Escriba MJ, Ruiz BA, Remohí J, Meseguer M. Morphokinetic analysis and embryonic prediction for blastocyst formation through an integrated time-lapse system. *Fertil Steril.* févr 2016;105(2):376-384.e9.
108. Bartolacci A, Buratini J, Moutier C, Guglielmo MC, Novara PV, Brambillasca F, et al. Maternal body mass index affects embryo morphokinetics: a time-lapse study. *J Assist Reprod Genet.* juin 2019;36(6):1109-16.
109. Chawla M, Fakhri M, Shunnar A, Bayram A, Hellani A, Perumal V, et al. Morphokinetic analysis of cleavage stage embryos and its relationship to aneuploidy in a retrospective time-lapse imaging study. *J Assist Reprod Genet.* janv 2015;32(1):69-75.
110. Basile N, Nogales M del C, Bronet F, Florensa M, Riqueiros M, Rodrigo L, et al. Increasing the probability of selecting chromosomally normal embryos by time-lapse morphokinetics analysis. *Fertil Steril.* mars 2014;101(3):699-704.
111. Zhang J, Tao W, Liu H, Yu G, Li M, Ma S, et al. Morphokinetic parameters from a time-lapse monitoring system cannot accurately predict the ploidy of embryos. *J Assist Reprod Genet.* sept 2017;34(9):1173-8.
112. Reignier A, Lammers J, Barriere P, Freour T. Can time-lapse parameters predict embryo ploidy? A systematic review. *Reprod Biomed Online.* avr 2018;36(4):380-7.
113. Armstrong S, Bhide P, Jordan V, Pacey A, Farquhar C. Time-lapse systems for embryo incubation and assessment in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 25 mai 2018;2018(5):CD011320.
114. Boueilh T, Reignier A, Barriere P, Freour T. Time-lapse imaging systems in IVF laboratories: a French national survey. *J Assist Reprod Genet.* déc 2018;35(12):2181-6.

115. Ueno S, Berntsen J, Ito M, Uchiyama K, Okimura T, Yabuuchi A, et al. Pregnancy prediction performance of an annotation-free embryo scoring system on the basis of deep learning after single vitrified-warmed blastocyst transfer: a single-center large cohort retrospective study. *Fertil Steril.* 7 juill 2021;S0015-0282(21)00495-7.
116. Khosravi P, Kazemi E, Zhan Q, Malmsten JE, Toschi M, Zisimopoulos P, et al. Deep learning enables robust assessment and selection of human blastocysts after in vitro fertilization. *NPJ Digit Med.* 2019;2:21.
117. Simopoulou M, Sfakianoudis K, Maziotis E, Antoniou N, Rapani A, Anifandis G, et al. Are computational applications the « crystal ball » in the IVF laboratory? The evolution from mathematics to artificial intelligence. *J Assist Reprod Genet.* sept 2018;35(9):1545-57.
118. Hernández-Vargas P, Muñoz M, Domínguez F. Identifying biomarkers for predicting successful embryo implantation: applying single to multi-OMICs to improve reproductive outcomes. *Hum Reprod Update.* 28 févr 2020;26(2):264-301.
119. Zmuidinaite R, Sharara FI, Iles RK. Current Advancements in Noninvasive Profiling of the Embryo Culture Media Secretome. *Int J Mol Sci.* 3 mars 2021;22(5):2513.



### DECLARATION SUR L'HONNEUR

**Document avec signature originale devant être joint :**

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : HILLET

Prénom : MARION

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main :** « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète*

**Signature originale :**

A STRASBOURG, le 17 septembre 2021

---

RESUME : Introduction : L'amélioration des conditions de culture a favorisé le développement des embryons jusqu'au stade de blastocyste (jour 5 ou jour 6 post-ponction ovocytaire). Cela a permis de développer le transfert électif d'un embryon, limitant ainsi, les grossesses multiples et leurs complications. Depuis l'arrivée de la congélation ultra-rapide (vitrification) il y a environ dix ans, les taux de survie à la décongélation des embryons se sont nettement améliorés entraînant ainsi des changements de pratique au sein du laboratoire de Biologie de la Reproduction des HUS. Devant les nombreuses publications comparant les transferts d'embryons congelés des blastocystes J5 *versus* J6, nous avons décidé d'analyser nos résultats en termes d'issues de grossesses.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée de janvier 2012 à août 2020 aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) incluant 2 763 transferts d'embryons congelés-décongelés. Les analyses ont été réalisées sur deux groupes selon le jour congélation (jour 5 ou jour 6).

Résultats : Le taux de naissances vivantes était plus important pour les transferts d'embryons congelés à J5 (30,9%) qu'à J6 (18,6%) (OR=0.52, IC 95% (0.39 ; 0.68),  $p<0.001$ ). En associant les paramètres morphologiques, un J5 « top » avait des résultats significativement supérieurs par rapport à un J6 « top » (34,2% *versus* 23,5%, OR= 1.62, IC 95% (1.10 ; 2.45),  $p=0.018$ ). Il en était de même pour les J5 de catégorie « moyenne » (31% *versus* 18%, OR= 1.96, IC 95% (1.26 ; 3.13),  $p=0.004$ ) et pour les J5 « faible » (26,8% *versus* 8,8%, OR =3.89, IC 95% (1.32 ; 13.1),  $p=0.018$ ) par rapport aux J6.

Conclusion : Les blastocystes congelés à J5 ont des chances significativement plus élevées de conduire à des naissances vivantes que des blastocystes à J6. La pratique de congélation des blastocystes à J6 doit être maintenue puisque les résultats sont tout à fait satisfaisants. Le jour de congélation et la qualité embryonnaire sont des paramètres importants à prendre en compte pour le choix du blastocyste à décongeler en priorité, afin de réduire le délai à concevoir.

---

Rubrique de classement : Biologie Médicale

---

Mots-clés : transfert d'embryon congelé, vitrification, morphologie, blastocyste J5-J6, issues de grossesses

---

Président : Pr DERUELLE Philippe, Assesseurs : Pr Jean-Marc LESSINGER, Dr Isabelle LICHTBLAU, Dr Olivier PIRRELLO, Dr Marius TELETIN

---

Adresse de l'auteur : 7 rue Sédillot, 67000 STRASBOURG