



HAL
open science

Y a-t-il un intérêt à réaliser de principe une insémination intra-utérine au cours de toute induction simple de l'ovulation ?

Joumana Lemaitre

► To cite this version:

Joumana Lemaitre. Y a-t-il un intérêt à réaliser de principe une insémination intra-utérine au cours de toute induction simple de l'ovulation ?. Gynécologie et obstétrique. 2014. dumas-01059571

HAL Id: dumas-01059571

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01059571v1>

Submitted on 1 Sep 2014

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

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

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2014

**THESE POUR LE DOCTORAT EN
MEDECINE**

Diplôme d'Etat

Par

Joumana LEMAITRE

Née le 27 janvier 1983 à Montpellier

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23 AVRIL 2014

**Y a-t-il un intérêt à réaliser de principe une
insémination intra-utérine au cours de toute
induction simple de l'ovulation?**

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Loïc MARPEAU (Président du jury)

Madame le Professeur Nathalie RIVES

Monsieur le Professeur Bertrand MACE

Madame le Docteur Brigitte CLAVIER

Madame le Docteur Victoria MAGET (Directrice de thèse)

Résumé

L'induction simple de l'ovulation suivie de rapports sexuels programmés (RSP) est de plus en plus abandonnée par les centres d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP), et de ce fait, les traitements inducteurs de l'ovulation sont souvent initiés en l'absence de surveillance.

L'objectif principal de notre étude rétrospective a été de comparer les résultats obtenus entre cycles d'induction de l'ovulation suivie de RSP et cycles d'induction simple de l'ovulation suivie d'insémination intra-utérine (IAC). Le critère principal d'évaluation a été le taux de grossesse évolutive (échographie réalisée à 8 semaines d'aménorrhée avec présence d'au moins un embryon et d'une activité cardiaque positive). Les objectifs secondaires ont été de rechercher des facteurs pronostics de survenue d'une grossesse relatifs à l'exploration clinique et biologique de l'infertilité dans l'ensemble de la population ainsi que dans chacun des groupes. Nous avons également analysé dans l'ensemble de la population, les facteurs pronostics liés au cycle d'induction de l'ovulation.

L'étude a été menée rétrospectivement entre le 01/07/2008 et le 01/01/2013 dans le centre d'AMP du CHU-hôpitaux de Rouen. Les patientes ont été réparties dans les différents groupes en fonction des résultats du test de Hühner. Si le test est positif, 6 cycles d'induction de l'ovulation suivie de RSP sont prévus et si le test est négatif, 4 cycles d'induction de l'ovulation suivie d'IAC sont envisagés.

Les populations des deux groupes sont comparables pour l'âge, l'IMC (Indice de masse corporelle), le type d'infertilité, le nombre de cycles conduits, le bilan hormonal au 3^{ème} jour du cycle (taux plasmatique FSH, œstradiolémie, rapport LH/FSH). Les deux groupes ont une répartition différente de l'étiologie de l'infertilité, de la valeur de l'AMH (Hormone Antimüllérienne) et du délai d'infertilité. Les caractéristiques des cycles de traitement sont également comparables entre les deux groupes pour la dose de traitement par cycle, le nombre et la taille des follicules matures, le taux plasmatique d'œstradiol au déclenchement, le jour du démarrage du traitement, le taux d'utilisation d'antagoniste, et le taux d'utilisation d'hCG recombinante. Cependant, ils diffèrent pour l'épaisseur de l'endomètre utérin, le jour du déclenchement et le taux d'utilisation de CC (Citrates de clomifène). Les taux de grossesses évolutives, toutes étiologies confondues, ne sont pas statistiquement différents entre les deux

groupes. Les taux de grossesses évolutives en fonction de l'étiologie de l'infertilité ne sont pas différents entre les deux groupes, 63,1% dans le groupe RSP versus 65,2% dans le groupe IAC ($p=0,8250$) en cas de troubles ovulatoires ; 64,7% dans le groupe RSP versus 30% dans le groupe IAC ($p=0,12$) en cas d'infertilité idiopathique ; et de 33,3% dans le groupe RSP versus 50% dans le groupe IAC, ($p=0,6043$) pour les autres étiologies. Dans le groupe RSP, en cas de troubles ovulatoires, les taux de grossesses diminuent à partir du 3^{ème} cycle de traitement et chez les femmes de plus de 36 ans. Les facteurs pronostics de chance d'obtenir une grossesse évolutive retrouvés dans la population totale sont le rapport LH/FSH au 3^{ème} jour du cycle, l'étiologie de l'infertilité et le taux d'œstradiolémie au déclenchement.

En conclusion, la seule indication où une induction de l'ovulation suivie de RSP pourrait persister est les troubles ovulatoires. De nouveaux schémas thérapeutiques peuvent être proposés en cas de troubles ovulatoires afin d'abandonner la pratique du test de Hühner. La réalisation de 3 cycles d'induction de l'ovulation suivie de RSP peut être envisagée dans un premier temps suivie de 3 cycles d'induction de l'ovulation suivie d'IAC en l'absence de grossesse évolutive. Pour toutes les autres étiologies d'infertilité, une prise en charge par 3 à 4 cycles d'induction de l'ovulation suivie d'IAC est à proposer et à adapter au contexte clinique.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 – 2014
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO-**

J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -, DESHAYES - C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - M^{le} MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -.TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY (Surnombre)	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale

M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>Surnombre</i>)	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD (<i>Surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfán DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>Surnombre</i>)	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto – Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale

Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépto - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive

M. Bruno MIHOUT (<i>Surnombre</i>)	HCN	Neurologie
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES reprod.	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>) d'urgence	HCN	Réanimation Médicale, Médecine
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépat – Gastro
Mme Céline SAVOYE – COLLET	HCN	Imagerie Médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mme Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique

M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
M. Eric DURAND	HCN	Cardiologie
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique

Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**

HCN

Anatomie

M. Pierre Hugues **VIVIER**

HCN

Imagerie Médicale

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique **LANIEZ**

UFR

Anglais

Mme Cristina **BADULESCU**

UFR

Communication

Par délibération en date du 03 mars 1967, 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 leur donner aucune approbation ni improbation.

Mes remerciements vont

A Monsieur le Professeur Marpeau,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je suis fière d'avoir fait partie de votre équipe. Merci de tout l'enseignement que vous nous apportez au quotidien. Merci pour votre gentillesse, votre écoute, votre disponibilité et votre soutien tout au long de ces cinq années, à vous le "père de la mater"!

A Madame le Professeur Nathalie Rives,

Je vous remercie Nathalie de me faire l'honneur de faire partie des membres du jury. Merci de m'avoir accueilli dans votre service et de m'avoir donné la chance de compléter ma formation dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation. Merci de m'avoir aidé à la finalisation de cette thèse dans l'urgence ! Merci pour votre gentillesse, votre professionnalisme et votre soutien. Encore merci pour tout !

A Monsieur le Professeur Bertrand Mace,

Je vous remercie de me faire l'honneur de faire partie des membres du jury. Je suis ravie d'avoir fait votre connaissance ! Ce fut un grand plaisir pour moi de travailler dans votre service. Merci également pour votre soutien, pour les conseils et pour tous les petits cours d'histologie. Je vais beaucoup vous regretter !

A Madame le Docteur Brigitte Clavier,

Je te remercie Brigitte de faire partie des membres du jury. Merci pour ton enseignement !

A Madame le Docteur Victoria Maget,

Je te remercie de faire partie des membres du jury. Je te remercie d'avoir fait de ton mieux pour m'aider à l'élaboration de cette thèse !

MERCI

- **A Madame le Docteur Nathalie Mousset-Simeon** pour ton encadrement et ton enseignement ! Je sais que tu aurais beaucoup aimé être là aujourd'hui, et c'est tout comme !
- **A Professeur Eric Verspyck et Professeur Horace Roman** : Vous êtes deux grandes figures de la maternité. Travailler à vos côtés a été très formateur. Votre compétence n'a d'égale que votre gentillesse !
- **A tous les chefs de la maternité du CHU de Rouen** ! Votre compagnonnage a été très formateur !
- **A France ma Co-interne du service de Laboratoire de Biologie de la Reproduction**, ce fut un semestre fort agréable. C'est bientôt à ton tour mais je sais que tu seras encore une fois brillante !
- **A tous mes co-internes de gynécologie-obstétrique** : Amélie, Florian, Julie, Victoria, Maria, Gauthier, Julien, Anne-Cécile, Solène, Hélène, Basma, Carole, Salma, et tous les autres... Ce fut un plaisir de travailler avec vous et bonne continuation à vous tous !
- **A tous mes co-interne de médecine générale** : Aliénor, Pauline, Thibault, Elise, Thomas, Antoine, Baptiste. J'ai passé de très bons moments en votre présence. Je pense qu'aujourd'hui vous êtes tous devenu des "pros des urgences gynéco" !
- **A vous les sages-femmes de la maternité du CHU de Rouen et d'Elbeuf** !
- **A vous les techniciennes du laboratoire de biologie de la reproduction**, Elodie, Lydie, Sophie, Elise. J'ai passé de bons moments à vos côtés au laboratoire. Merci pour la formation que vous m'avez apporté. Bonne continuation à vous quatre !
- **A vous les secrétaires** pour votre aide si précieuse au quotidien !
- **A toi Patrick et aux autres archivistes** ! Merci de m'avoir sorti les dossiers avec autant de rapidité !
- **A vous mes parents**, ce jour je vous le dois ! Vous êtes tellement extraordinaires.

Cette victoire est la vôtre !

- **A toi mon cher mari**, merci pour ta patience et ton aide au quotidien. Merci pour ton soutien sans faille ! Sans toi je ne pourrais pas faire ce que j'aime !

- **A toi mon petit prince Adam**, toute cette force que je trouve au quotidien je la puise à tes côtés ! Je veux que tu sois fier de ta maman !

- **A mes trois sœurs**, malheureusement vous ne pouvez pas être présentes aujourd'hui. Je vous dédie cette journée !

- **A ma famille au Liban !** Concevoir une vie sans vous ça n'aurait pas été possible ! Tous ces bons moments passés à vos côtés aux pays des Cèdres me donnent de la force et du courage ! En ce jour votre absence est difficile parce que votre soutien m'est cher ! Je vous embrasse tous bien fort !

- **A tous ceux que j'ai oublié** et qui ont contribué à ma formation !

Sommaire

1. Introduction	1
1.1. Historique: induction de l'ovulation et insémination intra-utérine.....	1
1.2. Physiologie	2
1.3. Epidémiologie.....	5
1.4. Exploration et étiologie de l'infertilité	8
1.4.1 Exploration de l'infertilité	8
1.4.2 Etiologie de l'infertilité.....	10
1.5. Les différents protocoles de stimulations	12
1.6. Intérêts de l'induction de l'ovulation.....	16
1.7. Déclenchement de l'ovulation	17
1.8. Soutien de la phase lutéale.....	17
1.9. Facteurs pronostics de succès de grossesse	18
2. Objectifs de notre étude	19
3. Matériels et méthodes	19
4. Résultats.....	26
4.1. Description des populations dans les deux groupes et analyse comparative.....	26
4.1.1 Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques des femmes entre les deux groupes	26
4.1.2 Comparaison des caractéristiques liées aux cycles de traitement entre les deux groupes.....	34
4.2. Impact de la technique utilisée et des facteurs féminins sur les taux de grossesses évolutives.....	37
4.3. Facteurs pronostics liés à la femme sur les taux de grossesses évolutives dans la population totale et dans chaque groupe.....	43
4.3.1 Analyse univariée et multivariée dans la population totale.....	43
4.3.2 Analyse univariée dans chaque groupe.....	46

4.4. Facteurs pronostics liés aux cycles de traitement sur les taux de grossesses évolutives dans la population totale	47
4.4.1 Analyse univariée GEE (generalized estimating equation)	47
4.4.2 Analyse multivariée GEE(generalized estimating equation).....	50
5. Discussion.....	50
6. Conclusion.....	65
7. Bibliographie.....	66

Liste des abréviations

AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMH : hormone antimüllérienne

AMM : autorisation de mise sur le marché

AMP : assistance médicale à la procréation

CC : citrate de clomifène

CFA : compte des follicules antraux

CNGOF : collège national des gynécologues et obstétriciens français

ESHRE : European society of human reproduction and embryology

E2 : taux plasmatiques d'œstradiol

EE : épaisseur de l'endomètre utérin

FIV : fécondation *in vitro*

FSH : folliculo-stimulating hormone

GEE : generalized estimating equation

hCG : human chorionic gonadotropin

hMG : human menopausal gonadotropin

IAC : insémination intra-utérine

ICSI : intracytoplasmic sperm injection

IMC : indice de masse corporelle

LH: luteinizing hormone

LHRH: luteinizing hormone releasing hormone

OMS: organization mondiale pour la santé

RSP : rapports sexuels programmés

TEC: transfert d'embryon congelé

TSH: thyroïd stimulating hormone

1. Introduction

Depuis l'essor de l'Assistance médicale à la procréation (AMP), et notamment des techniques de fécondation *in vitro* (FIV), les inductions simples de l'ovulation suivies de rapports sexuels programmés (RSP) ont été délaissées par la plupart des centres d'AMP en France. Cette technique qui n'est pas régie par la loi de bioéthique, est souvent utilisée par les gynécologues en première ligne de traitement avant d'adresser les patientes vers une consultation plus spécialisée.

Malheureusement, trop souvent, les traitements inducteurs sont initiés en l'absence d'une exploration minimale de l'infertilité préalable et en l'absence de monitoring échographique et biologique. Ceci a pour conséquence d'augmenter les risques de grossesses multiples avec des complications obstétricales reconnues et peut conduire à des traitements hormonaux répétés alors qu'inefficaces. Compte tenu de l'impact psychologique et symbolique, que la procréation "sous la couette" peut représenter pour les couples, il est important de déterminer si l'induction simple de l'ovulation doit avoir encore sa place dans le traitement de l'infertilité féminine et dans ce cas, il est nécessaire de cibler les indications pour lesquelles nous pouvons encore la proposer.

1.1 Historique: induction de l'ovulation et insémination intra-utérine

L'insémination artificielle est une technique très ancienne. Elle était déjà utilisée par les arabes au XIV^{ème} siècle sur les juments (1). C'est Lazzaro Spallanzani, un prêtre scientifique italien, en Europe qui a découvert et décrit en 1780, la fécondation d'ovocyte par les spermatozoïdes et fut le premier à réaliser une insémination artificielle chez le chien (84). La première insémination artificielle chez l'être humain eut lieu neuf ans plus tard par un chirurgien écossais John Hunter, qui obtint une grossesse en déposant les spermatozoïdes du conjoint dans le vagin de sa femme. En 1884, fut publiée à Philadelphie, la première insémination artificielle avec sperme de donneur par le docteur Pancoast William. La technique a été perfectionnée au début du XX^{ème} siècle par les vétérinaires et les scientifiques, et commença à être couramment utilisée dans les années 1940 (56). Cependant, le résultat

médiocre chez les couples infertiles entraîna l'abandon de cette méthode. Ce n'est que dans les années 1990, suite aux progrès des techniques de préparation de sperme et des traitements d'induction de l'ovulation que cette technique reprit sa place.

Quant à l'induction de l'ovulation, il s'agit d'une découverte du XX^{ème} siècle. En 1926, grâce à Zondek et Smith (87,110) sont individualisés la FSH (Folliculo-Stimulating Hormone), la LH (Luteinizing Hormone) et l' hCG (human Chorionic Gonadotropin). De 1939 à 1969, à la suite de ces découvertes, sont utilisées pour stimuler l'ovulation des gonadotrophines issues de juments gravides. Ces produits sont rapidement abandonnés. En 1958, Gemzell (39) à l'idée d'utiliser la FSH à partir d'hypophyse de femme décédée mais rapidement cette idée est abandonnée du fait de l'absence d'obtention de grossesse. Ce n'est qu'en 1960, que Lunefeld (68), après avoir extrait les gonadotrophines à partir de l'urine de femmes ménopausées, engage les premiers traitements de stimulation de l'ovulation. Chez la femme, à l'aide de ces produits, la première grossesse est obtenue en 1962. Les hMG (human Menopausal Gonadotropin) obtiennent l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 1967, date à laquelle le citrate de clomifène (CC) obtient la même distinction. En 1961, Schally (85) réalise la synthèse de la LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone), tandis qu'en 1978, Knobil (62) démontre la pulsatilité de cette hormone hypothalamique stimulant la FSH et la LH hypophysaire. En 1993, la FSH hautement purifiée d'urine humaine précède de quelques années (1997), les FSH recombinantes. Les antagonistes de la LHRH apparaissent dans les années 2000.

1.2 Physiologie

L'induction de l'ovulation se base sur la physiologie de la folliculogénèse qui est l'ensemble des processus par lesquels un follicule primordial va évoluer vers un follicule mûr. Elle se fait à partir du stock de follicules primordiaux constitués pendant la vie intra-utérine. La plupart des follicules vont évoluer vers l'atrésie. Nous possédons 1 à 2 millions de follicules à la naissance, 100 000 à 20 ans, 100 à 50 ans, avec en moyenne, 400 ovulations dans la vie d'une femme. Chez la femme, le temps nécessaire pour passer du stade de follicule primordial au stade de follicule mûr est de 85 jours. La croissance du follicule s'accompagne d'une croissance simultanée de l'ovocyte et de modifications fonctionnelles des cellules folliculaires.

La sécrétion de FSH est l'évènement essentiel de la phase folliculaire précoce. En effet, c'est sous l'influence de l'augmentation de la FSH survenant en fin de phase lutéale précédente et au début de la phase folliculaire que le recrutement folliculaire est initié. Le recrutement des différents follicules de la cohorte est asynchrone dans le temps, ceci se traduit par le fait que tous les follicules d'une même cohorte n'ont pas le même seuil de FSH (53). En effet, le follicule dont le seuil de FSH est le plus bas émergera le premier de la cohorte folliculaire suivi par les autres follicules selon leur gradient de sensibilité à la FSH. Ainsi, grâce à cette notion de seuil de FSH, le follicule recruté débutera sa croissance et initiera sa différenciation avant tous les autres de la cohorte. En milieu de phase folliculaire, sous l'influence du rétrocontrôle exercé par les sécrétions folliculaires, le taux de FSH plasmatique diminue et repasse en dessous du seuil de chacun des follicules de la cohorte. C'est la fermeture de la fenêtre de FSH (figure 1). Les follicules ayant un seuil de FSH élevé sont incapables de poursuivre leur croissance dans cet environnement défavorable et évoluent vers l'atrésie.

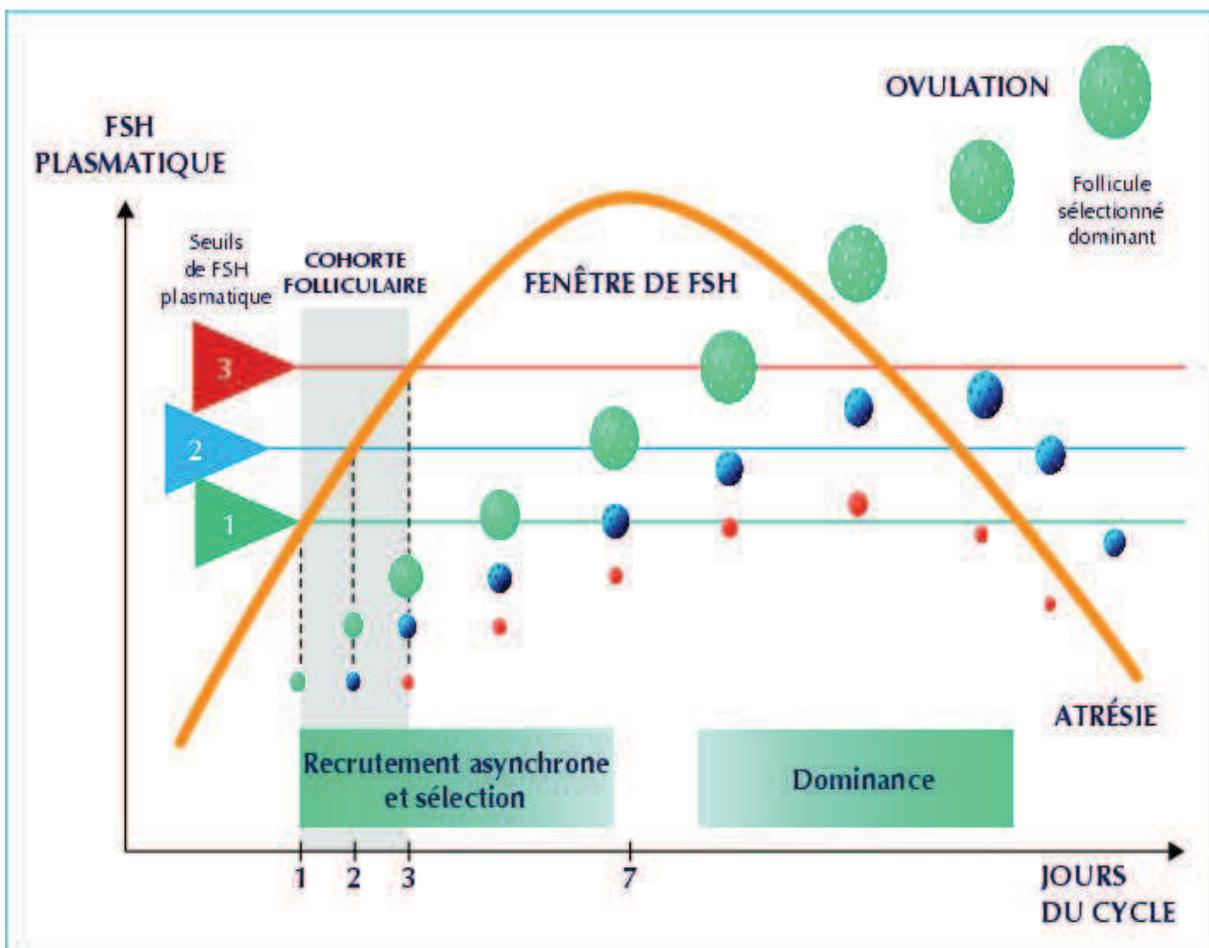


Figure 1 : Régulation de la croissance folliculaire: rôle de la FSH (53)

Le follicule dominant du fait de son hypersensibilité à la FSH et de l'acquisition des récepteurs à la LH est le seul capable de poursuivre sa croissance jusqu'à l'ovulation. Cette notion de phase de recrutement, sélection et dominance est fondamentale pour connaître et comprendre les mécanismes de stimulation médicale de l'ovulation. En effet, durant la phase de recrutement une stimulation exogène par la FSH permettrait de porter plusieurs follicules pré-antraux jusqu'au stade de dominance et d'entraîner une poly-ovulation. Ainsi, la notion de fenêtre de FSH est importante à condition d'avoir des doses de FSH supérieures au seuil des récepteurs des follicules (18). Le nombre de follicules qui seront amenés à être recrutés dépendent essentiellement de trois facteurs : la phase de recrutement (élévation de la FSH par rapport au seuil de FSH le plus sensible), la fenêtre de FSH (durée d'élévation de la FSH), la taille de la cohorte folliculaire qui peut être recrutée (déterminer grâce à l'évaluation de la réserve ovarienne).

Parallèlement, l'endomètre se prépare à la nidation. Cet épithélium va subir des modifications cycliques avec une phase de prolifération dépendante des œstrogènes et d'une phase sécrétrice dépendante de la progestérone et des œstrogènes avec un développement maximal des glandes atteint au 21^{ème} jour du cycle menstruel. Une "fenêtre d'implantation" est identifiable et se définit par une période où la réceptivité de l'endomètre utérin à l'implantation de l'embryon est maximale, cette fenêtre dure quatre jours, du 20^{ème} au 24^{ème} jour (65). Cependant, un synchronisme entre le stade du développement embryonnaire et le stade de maturité de l'endomètre utérin est nécessaire. L'implantation résulte d'un dialogue entre l'endomètre et l'embryon.

Lors de la phase lutéale suivant l'ovulation, le follicule subit des remaniements importants pour aboutir à la formation du corps jaune. La lutéinisation s'accompagne de modifications caractéristiques des cellules de la granulosa. On distingue deux types de cellules lutéinisées, celles issues de la granulosa, de grandes tailles, qui produisent des taux élevés de progestérone mais répondent peu à la stimulation par la LH et l'hCG et celles issues de la thèque interne, qui sécrètent de faible taux de progestérone, mais fortement stimulées par la LH ou l'hCG. Ainsi, le corps jaune atteint sa pleine valeur fonctionnelle entre 5^{ème} et 7^{ème} jour post-ovulatoire. Si l'embryon s'implante, la sécrétion d'hCG trophoblastique débute et permet de prolonger la vie du corps jaune cyclique qui devient alors le corps jaune gestatif.

De la physiologie, découle trois conditions nécessaires à la grossesse : le recrutement d'un follicule de bonne qualité, le synchronisme entre la réceptivité de l'endomètre utérin et le développement embryonnaire ainsi qu'un corps jaune cyclique fonctionnel (avant que le placenta prenne le relais). De ce fait, dans le cadre de l'induction simple de l'ovulation, quatre questions vont se poser :

- **Quel schéma thérapeutique optimal doit être utilisé ?**
- **Quand l'ovulation doit être déclenchée ?**
- **Quel timing doit être utilisé pour les rapports sexuels ciblés ou pour la réalisation de l'insémination intra-utérine ?**
- **Est-il nécessaire de soutenir la phase lutéale en stimulation paucifolliculaire?**

1.3 Epidémiologie

La fertilité naturelle d'un couple en âge de procréer est de 25% par cycle. Cette fertilité naturelle diminue avec l'âge, et cette diminution s'accélère au delà de 36 ans (73). L'absence de fécondation au bout de 12 mois est considérée comme un facteur d'hypofertilité. Actuellement, en France, 15% des couples en âge de procréer consulte pour infertilité. Cette incidence a augmenté ces dernières années, en rapport avec des modifications environnementales. Les causes les plus fréquemment évoquées pour expliquer cette augmentation sont l'âge plus tardif pour concevoir, le poids excessif ou à l'inverse trop faible, l'exposition à certains facteurs toxiques comme le tabac et ou certains perturbateurs endocriniens. Selon le rapport « FIV France » de 2011 (82), 33% des infertilités seraient d'origine féminine, 21% d'origine masculine, 39 % d'origine mixte et 7 % inexplicée.

Selon le rapport d'activité annuelle de l'Agence de Biomédecine de 2011 (4), 60 231 préparations de sperme en vue d'inséminations intra-utérines ont été réalisées dans les 199 laboratoires autorisés en France. Cependant, parmi ces chiffres, 6,8% des inséminations intra-utérines sont liées à un don de spermatozoïdes. L'insémination intra-utérine concerne 42% de la part d'activité d'AMP réalisée en France en 2011. Plus de 60% des patientes ont entre 19 ans et 34 ans. Son utilisation diminue nettement après 35 ans au détriment des techniques de fécondation in vitro. En insémination intraconjugale (IAC), 54 789 cycles (figure 2) ont été réalisés permettant d'obtenir 6418 grossesses échographiques, 5230

accouchements et la naissance de 5709 enfants, ce qui représente 11,7% de grossesses échographiques contre 22,9% en FIV, 24,4% en ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection) et 17,5% en transfert d'embryons congelés (TEC). Le nombre d'inséminations intra-utérines ainsi que les résultats des taux de grossesses échographiques, d'accouchements et d'enfants nés vivants sont assez stables en France depuis 2008 (figures 3 et 4).

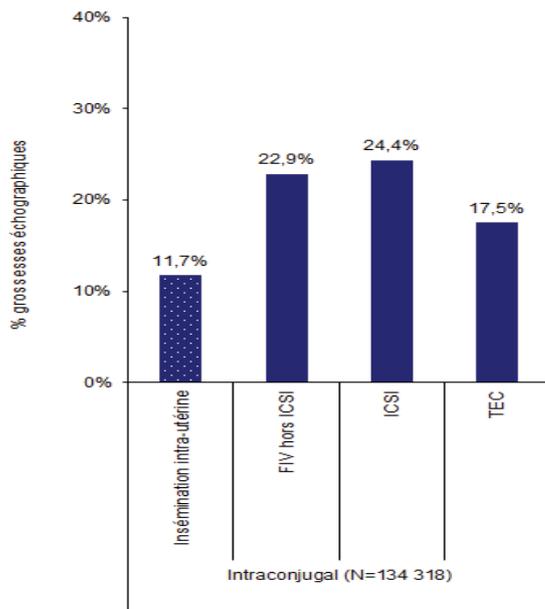


Figure 2 : Taux de grossesses échographiques en 2011 suivant la technique d'AMP utilisée (4).

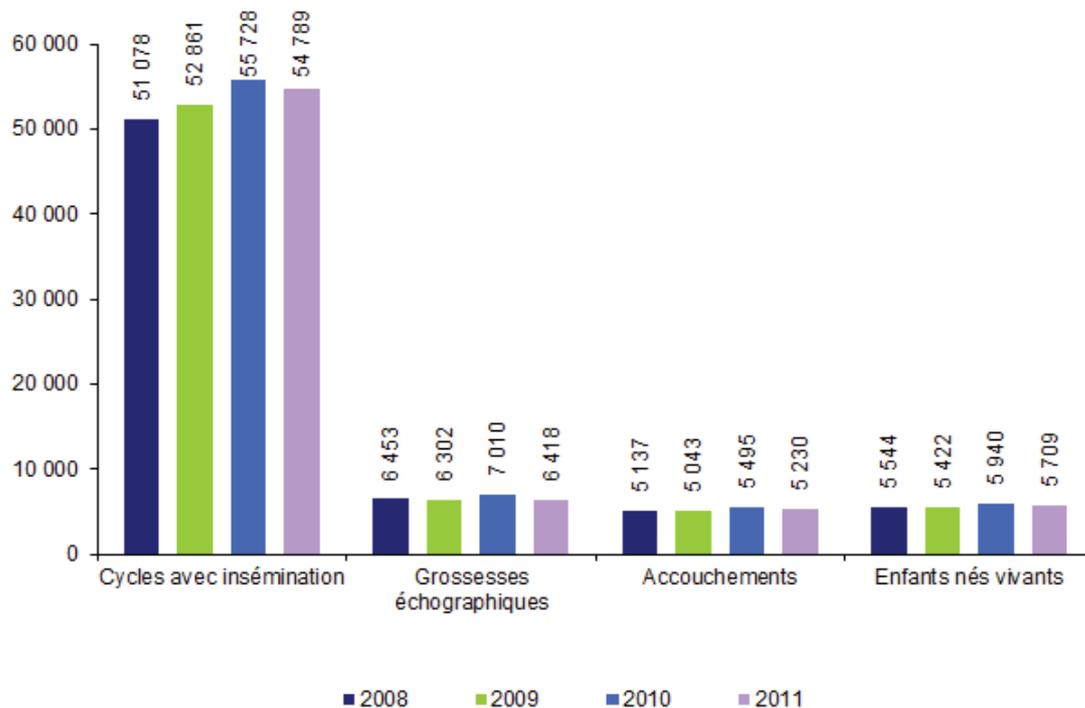


Figure 3 : Inséminations artificielles intra-utérines avec les spermatozoïdes du conjoint (inséminations, grossesses échographiques, accouchements, et enfants nés vivants de 2008 à 2011) (4).

	2008	2009	2010	2011
Cycles avec inséminations (nombre)	51078	52861	55728	54789
%Issues d'inséminations inconnues	0.8	1.1	2.9	5.4
Grossesses				
%Grossesses échographiques/cycle avec insémination	12.6	11.9	12.6	11.7
%Grossesses évolutives/cycle avec insémination	10.5	9.9	10.4	9.9
Issues de grossesses				
%Réductions embryonnaires/grossesses échographiques	0.7	0.9	0.7	0.5
%FCS précoces et GEU/grossesses échographiques	18.9	17.6	18	16.3
%FCS tardives/grossesses échographiques	1.2	0.9	1.1	1
%IMG<22 SA/grossesses échographiques	0.9	0.7	1	0.9
%Issues de grossesses inconnues	2.6	3.2	4.7	6.1
Accouchements				
%Accouchements/cycle avec insémination	10.1	9.5	9.9	9.5
%Accouchements/grossesses échographiques	79.6	80	78.4	81.5
%Accouchements uniques/accouchement	88.8	87.7	88.6	87.9
%Accouchements gémellaires/accouchement	10.4	10.2	10.5	10.8
%Accouchements triples et plus/accouchement	0.3	0.3	0.4	0.5
%IMG >=22 SA/accouchement	0.3	0.2	0.3	0.5
%Issues d'accouchement inconnues	0.6	1.6	0.5	0.8

Figure 4 : Evolution du nombre et des issues des inséminations intra-utérines en intraconjugal de 2008 à 2011 en France (4).

En France, aucune donnée n'est disponible concernant l'estimation du nombre de cycles réalisés en induction simple de l'ovulation suivies de RSP, ni du taux de grossesse obtenu et de leur issue. La loi de bioéthique n'encadre pas cette activité puisqu'il ne s'agit pas d'une méthode d'AMP. Cependant, environ 5% des enfants nés en France le sont suite à un traitement inducteur de l'ovulation dont 2,7% seraient issus des techniques d'AMP (insémination intra-utérine, FIV, ICSI) et 2,3% seraient issus très probablement d'une induction simple de l'ovulation suivie de RSP.

Selon les chiffres publiés par le régime général de l'Assurance Maladie pour la France métropolitaine (101) :

- **300 000 boîtes de citrate de clomifène (CC) ont été prescrites en 2004,**
- **Chaque année, sont réalisés :**
 - **145 000 cycles d'induction de l'ovulation hors FIV ou ICSI,**
 - **55 000 cycles d'insémination intra-utérine,**
 - **50 000 et 100 000 cycles d'induction de l'ovulation suivis de RSP seraient donc réalisés chaque année,**

Malheureusement, l'évaluation de cette pratique en France de manière générale ne peut être effectuée, nous ne pouvons donc juger de l'efficacité de cette technique qu'à travers les données publiées de la littérature sur différents échantillons de population.

1.4 Exploration et étiologie de l'infertilité

1.4.1 Exploration de l'infertilité

Avant toute prise en charge des patientes par des traitements inducteurs de l'ovulation, une exploration minimale de l'infertilité doit être prescrite. *Dans un premier temps*, elle doit être constituée d'une évaluation de la réserve ovarienne effectuée en début de cycle (entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle menstruel) comprenant les dosages plasmatiques de la FSH, la LH, l'œstradiol et l'AMH (Hormone Antimüllérienne), ainsi qu'un compte des follicules antraux (CFA) par échographie endovaginale. Un dosage de la TSH (Thyroïd Stimulating Hormone) et de la prolactinémie est également utile afin d'éliminer des anomalies de ces dernières

pouvant être responsable d'infertilité. L'hyperprolactinémie entraîne une réduction de la sécrétion de la LHRH par l'hypothalamus, et, par ce biais, une diminution des taux circulants de LH et de FSH, hormones essentielles au développement folliculaire, à la synthèse des hormones sexuelles, et à l'ovulation. L'hypofertilité dans ce cadre sera dépendante du taux de prolactine circulant pouvant conduire à une phase lutéale courte jusqu'à l'absence d'ovulation. L'incidence des troubles du cycle menstruel est de 60% à 90% des femmes présentant une hyperprolactinémie. Les dysthyroïdies sont responsables d'infertilité en modifiant l'équilibre entre progestérone et œstrogènes, le mécanisme d'action de ces dernières sur le cycle n'est pas parfaitement connu. En cas d'hyperandrogénie clinique, un dosage des androgènes et du cortisol semblent indispensables.

Une évaluation du statut ovulatoire de la patiente peut s'effectuer par le dosage de la progestéronémie vers le 21^{ème} jour du cycle pour un cycle de 28 jours. Le timing de ce dosage est à adapter en fonction de la durée des cycles ovulatoires. Une anovulation est définie par un taux de progestérone <5ng/ml, une dysovulation si le taux de progestérone est compris entre 5 et 15ng/ml et une ovulation avec phase lutéale adéquate si le taux de progestérone est > à 15ng/ml. On peut également compléter l'exploration par une échographie associée à un dosage d'œstradiol vers le 12^{ème} jour du cycle pour s'assurer de l'émergence d'un follicule dominant.

Dans un second temps, une étude de la perméabilité tubaire par un interrogatoire soigneux et la recherche de facteurs de risques d'altérations tubaires sont importants. En cas d'absence de facteurs de risque, l'hystérosalpingographie peut ne pas être réalisée si une autre cause d'infertilité a été mise en évidence en cas d'induction de l'ovulation hors AMP. Par contre, selon les recommandations de bonnes pratiques cliniques (7), l'hystérosalpingographie est obligatoire avant toute prise en charge en insémination intra-utérine. La présence d'un obstacle ou d'un défaut de passage lors de cet examen, doit entraîner la réalisation d'une cœlioscopie avec test au bleu, qui permettra d'étudier la perméabilité tubaire mais non la fonctionnalité des trompes. La fonctionnalité des trompes peut être étudiée par fertioscopie, celle-ci permet d'explorer l'épithélium tubaire, mais sa pratique est très peu étendue en France. Les antécédents personnels de la patiente peuvent nous orienter dès lors vers cette étiologie d'infertilité telles que les antécédents d'infection génitale haute à Chlamydia, un antécédent de péritonite appendiculaire, de grossesse extra-utérine traitée par salpingotomie, un antécédent d'endométrite suite à un geste endo-utérin.

Dans un troisième temps, il faut s'assurer de la mobilité des spermatozoïdes au niveau de la glaire cervicale après un rapport sexuel par la réalisation d'un test de Hühner (16). Celui-ci permet d'évaluer le comportement et la capacité des spermatozoïdes à pénétrer la glaire cervicale en période pré-ovulatoire en comptant le nombre de spermatozoïdes mobiles et immobiles et d'évaluer la qualité de la glaire en période péri-ovulatoire par le score d'Insler (état orifice externe du col, abondance, filance, cellularité et cristallisation de la glaire). Le test est négatif si malgré une glaire cervicale de bonne qualité, aucun spermatozoïde n'est observé. Il est déficient en présence de spermatozoïdes immobiles ou mobiles sur place. Il est positif en présence de spermatozoïdes mobiles (faiblement positif si moins de 5 spermatozoïdes mobiles progressifs par champ, et richement positif si plus de 20 spermatozoïdes mobiles progressifs par champ). Dans tous les cas, un test de Hühner négatif malgré une glaire cervicale correcte doit faire réaliser un spermogramme si non effectué préalablement (16). Il est réalisé en cycle naturel en cas d'ovulation adéquate. Si le score d'Insler est défavorable en cycle spontané, il sera nécessaire de le répéter au cours d'un cycle stimulé par des gonadotrophines afin d'optimiser la glaire cervicale, car le citrate de clomifène altère la qualité de cette dernière. En cas de troubles ovulatoires, le test de Hühner doit être réalisé en cycle stimulé, il peut être réalisé dans un premier temps en associant le citrate de clomifène aux gonadotrophines, et si le score de la glaire cervicale est inadéquat on le réalisera en cycle stimulé par des gonadotrophines seules.

Enfin, un spermogramme peut être réalisé de première intention en fonction de l'interrogatoire. Ce dernier peut être associé à un spermocytogramme, une spermoculture, une recherche d'anticorps anti-spermatozoïdes et un test de migration survie. Ces examens ne seront pas réalisés systématiquement en cas de test de Hühner positif et d'induction simple de l'ovulation suivie de RSP. Mais en en cas d'IAC, ces examens seront réalisés avant toute prise en charge.

1.4.2 Etiologie de l'infertilité

Les principales causes d'infertilités prises en charge en stimulation pauci folliculaire sont les anovulations de type II de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la présence d'une trompe unique fonctionnelle ou anatomique, l'endométriase au stade I ou II à trompes saines, l'origine cervicale, l'insuffisance ovarienne débutante chez la femme de moins de 35 ans, les

altérations du spermogramme et enfin les infertilités d'origine idiopathique. Les différentes causes hormis l'infertilité idiopathique peuvent être associées entre elles. Parfois l'infertilité est d'origine mixte liée à une hypofertilité féminine et masculine, ceci représente 39 % des cas.

Les cas d'anovulation correspondant à la classification II de l'OMS, se définissent par la persistance d'un certain degré de sécrétion oestrogénique (test au progestatif positif) (25). Les cycles peuvent rester réguliers bien que souvent allongés dans leur durée et peuvent se traduire par des spanioménorrhées :

- **Le groupe IIa se caractérise par des taux de gonadotrophines et d'androgènes normaux et un aspect non micropolykystique des ovaires à l'échographie.**
- **Le groupe IIb correspond au syndrome des ovaires micropolykystiques, c'est une pathologie qui touche environ 10% des femmes en âge de procréer. Les critères de diagnostic de ce dernier groupe ont été établis selon la conférence de consensus de Rotterdam en 2003 (8) (que sont des troubles des règles avec des cycles trop longs, un excès d'androgènes soit clinique (acné, pilosité excessive) et/ou biologique (taux de testostérone sanguin élevé), et un aspect échographique évocateur). Au moins deux de ces critères est nécessaires pour aboutir au diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques. Il s'agit d'une pathologie complexe d'origine ovarienne qui est la conséquence de l'altération de la sélection du follicule dominant avec une accumulation de petits follicules qui sécrètent en excès des androgènes. Le tableau clinique est plus ou moins sévère selon les patientes mais on sait qu' 'il s'aggrave en cas d'indice de masse corporelle élevé (IMC). Une élévation de l'IMC (indice de masse corporelle) diminue la réponse au traitement inducteur de l'ovulation. Son origine est probablement polygénique et aggravée par les facteurs environnementaux (25).**

La présence d'une trompe unique est également une autre indication à la prise en charge en induction simple de l'ovulation (7). On est amené à prendre en charge ce type de patiente afin d'optimiser la réponse folliculaire, en entraînant une réponse adéquate du côté où la trompe est fonctionnelle. **L'infertilité** peut être **d'origine cervicale** et se traduit par un test de Hühner négatif (16). **L'endométriose légère stade I ou II** touche environ 5 à 10 % des femmes. Elle se manifeste par des dysménorrhées ou des dyspareunies. L'essentiel de son diagnostic repose sur l'interrogatoire devant l'infertilité d'un couple. Cette pathologie

entraîne une diminution du stock folliculaire et des anomalies de l'implantation embryonnaire (21). ***L'insuffisance ovarienne débutante*** appartient au groupe III des causes d'infertilité selon la classification de l'OMS. Ce trouble concerne habituellement les femmes de plus de 35 ans mais s'observe chez 10% des femmes dès l'âge de 30 ans. Il se traduit par une diminution du compte des follicules antraux visibles à l'échographie, ainsi qu'une baisse de l'hormone anti-müllérienne (AMH). Il se traduit cliniquement par un raccourcissement des cycles (inférieurs à 26 jours) mais qui restent réguliers. Ce raccourcissement est lié à l'avance de la phase de maturation folliculaire secondaire à une élévation plus précoce de la FSH en phase lutéale du cycle précédent (111). En cas de cycles courts, le protocole de stimulation doit être adapté afin de permettre l'ovulation de deux ou trois follicules plus tardivement afin de contrecarrer la baisse de la qualité ovocytaire. Un apport d'œstrogènes en milieu de phase lutéale du cycle précédent peut être donné afin de diminuer l'élévation de la FSH. Dans tous les cas, il n'est pas licite de réaliser plusieurs cycles de stimulation chez la femme de plus de 35 ans, une orientation vers la fécondation *in vitro* semble plus adaptée compte tenu de l'accélération de l'altération de la réserve ovarienne à partir de cet âge.

L'infertilité idiopathique touche environ 6% des couples atteints d'infertilité. Dans ce groupe, la réserve ovarienne, l'ovulation, les trompes, le spermogramme et le test de Hühner sont normaux. Il y aurait probablement des facteurs d'infertilité qui sont encore méconnus. Il est licite de leur proposer une induction simple stimulation de l'ovulation afin de corriger un trouble ovulatoire à minima, un défaut de la phase lutéale ou de la qualité de l'endomètre utérin à minima.

1.5 Les différents protocoles de stimulations

La stimulation peut être réalisée par le CC seul ou en association aux gonadotrophines. Le CC est un anti-œstrogène. Il bloque l'action des œstrogènes par inhibition compétitive au niveau de leurs récepteurs. Ceci entraîne une levée du rétrocontrôle négatif de l'œstradiol sur la GnRH au niveau de l'hypothalamus et donc une augmentation des taux de LH et de FSH endogènes. L'augmentation de la FSH va permettre le recrutement et la croissance de follicules. Le CC possède des effets négatifs au niveau de la glaire cervicale et de l'épaisseur de l'endomètre utérin. De même, il potentialiserait les effets de la FSH sur les cellules de la granulosa et réduirait la production de progestérone par ces mêmes cellules lutéinisées, ce qui

entraînerait une insuffisance de la phase lutéale. Le CC doit être débuté entre le deuxième et le cinquième jour du cycle pour une durée de 5 jours, il est plus logique de l'utiliser en début de cycle afin d'éviter ses effets néfastes sur la glaire cervicale et l'endomètre en étant plus à distance de l'ovulation. La posologie initiale est d'un comprimé par jour, et en cas d'inefficacité elle peut être augmentée de un demi à un comprimé par jour en fonction du bilan ovarien jusqu'à la dose de trois comprimés par jour. L'adjonction à des gonadotrophines entraînerait des taux de succès plus élevés en agissant sur les effets périphériques et le maintien d'une dose de FSH suffisante afin de permettre la croissance du follicule recruté. De plus, cette association entraînerait une diminution des doses de FSH utilisées. Le citrate de clomifène est utilisé en particulier dans les cas d'anovulation ou de dysovulation du groupe II de l'OMS. Le citrate de clomifène multiplie par 7,5 les taux d'ovulation, et par 6 les taux de grossesses (12). Il est difficile avec le CC de maîtriser le nombre de follicule pré-ovulatoire, et selon la littérature le nombre de grossesses multiples varie de 6 à 10 %.

L'utilisation des gonadotrophines seules peut se faire selon plusieurs schémas thérapeutiques (Figure 5). Il existe le protocole "step up" qui consiste à administrer des doses progressivement croissantes de FSH jusqu'à l'apparition du ou des follicules recrutés (19), repérables à l'échographie par leur diamètre supérieur à 10mm. Cette dose seuil est alors maintenue jusqu'au déclenchement de l'ovulation. En l'absence de repérage échographique de follicule supérieur à 10mm, deux types de protocoles existent selon le rythme et l'amplitude de l'augmentation de la dose de FSH (53). Il y a le protocole conventionnel où la dose est augmentée de 100% dès le 7^{ème} jour de la stimulation. Et il y a le protocole « chronic low dose » pour laquelle la dose de départ est maintenue 14 jours avant d'être augmenté de 50%. L'efficacité et la sécurité du protocole « low dose » ont été largement rapportées et paraissent supérieures à celle du protocole conventionnel. En effet, le nombre de follicules pré-ovulatoire, le taux d'œstradiol le jour du déclenchement sont avec le protocole « step up chronic low dose » significativement réduits. Le pourcentage de cycles avec présence d'un seul follicule est significativement supérieur en cas de protocole « low » que la FSH administrée soit d'extraction urinaire (15) ou recombinante (48). La plus grande efficacité de la FSH recombinante permet de réduire le nombre de jour de traitement (50).

Le protocole « step down » proposé par Mizunuma et al. (76), consiste au contraire à donner une dose initiale de FSH élevée, supérieure au seuil de FSH de la plupart des follicules de la cohorte. Le recrutement est alors multi folliculaire. La dose de FSH est alors secondairement diminuée de moitié afin de diminuer le nombre de follicule en croissance en

provoquant l'atrésie de ceux dont le seuil est le plus élevé. Cette stratégie est surtout utilisée lorsque l'objectif a été dépassé et que le nombre de follicules sélectionnés est trop important. Une étude française de 2003, comparant les deux types de protocoles, a mis en évidence un taux de développement mono folliculaire plus important avec les protocoles "step up" (68,2% versus 32%), une diminution du risque d'hyperstimulation (36% versus 4,2%), tout en permettant un taux de grossesse clinique identique (29). Donc, en pratique clinique, il semble plus logique de démarrer par un protocole « step up » pour une première tentative afin de déterminer le seuil de FSH de chaque patiente. Et pour les tentatives ultérieures, un protocole « step down » pourra être réalisé une fois que la dose seuil sera connue. Le protocole « séquentiel » correspond à la réalisation initiale d'un protocole chronique « low dose », et une fois le seuil de FSH atteint et le follicule dominant sélectionné, le protocole step down est appliqué.

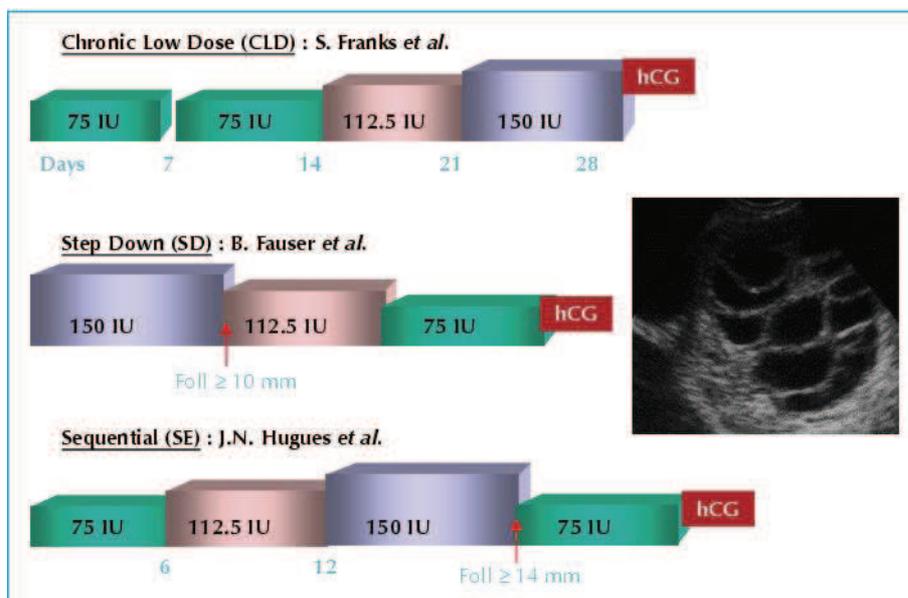


Figure 5 : Protocole d'administration de la FSH (53)

La détermination de la dose de départ dépend de nombreux facteurs: l'âge de la patiente, de la réserve ovarienne, des cycles ovulatoires ou non de la patiente, de la durée d'infertilité, de l'étiologie et de l'IMC de la patiente [il est établi qu'un excès pondéral même modéré suffit à rendre moins efficace les gonadotrophines avec pour conséquence l'augmentation de la dose et de la durée de traitement (46)] (Figure 6). Ainsi, selon les publications des années

1980, on peut considérer que la dose de FSH d'origine urinaire exogène qui permet l'émergence du premier follicule de la cohorte se situe en moyenne entre 75 et 100UI, avec cependant des écarts individuels considérables (25UI à 225UI) (102). L'introduction des hormones recombinantes a conduit à réévaluer cette dose seuil de FSH. En effet, compte tenu d'une plus grande bio activité, l'efficacité des molécules recombinantes semble supérieure (15). Plus récemment, Streda *et al.* ont comparé trois groupes de dose de traitement de FSH (50UI - 75UI - 100UI) en cas d'inséminations intra-utérines chez des patientes répondant auparavant à la stimulation par le CC et ont mis en évidence des taux de grossesses identiques dans les trois groupes de traitement. Cependant, dans le groupe 50UI, les risques d'annulation de cycle de traitement sont plus importants (94). Dans le cadre de la stimulation mono ou pauci-folliculaire, il a été montré que la durée d'administration et la dose de FSH recombinante permettant d'aboutir à l'ovulation sont inférieures à celles préalablement ou comparativement établies avec les composés d'origine urinaire (83). Ainsi, la dose seuil de FSH recombinante est probablement inférieure à celle préalablement établie avec les composés urinaires, ce qui incite à une plus grande prudence dans le choix de la dose de départ.

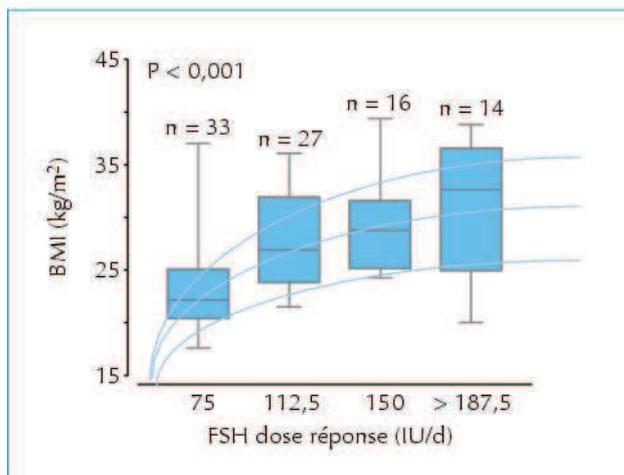


Figure 6 : Relation dose-réponse FSH et IMC (53)

1.6 Intérêts de l'induction de l'ovulation

Le but de l'induction de l'ovulation va dépendre du statut ovulatoire de la patiente. Il faut garder à l'esprit que des règles de bonnes pratiques sont à respecter afin d'éviter la survenue d'une grossesse multiple. En effet, en France, un tiers des grossesses gémellaires et 75% des grossesses triples seraient liés au traitement de l'infertilité (17). De plus, le taux d'accouchement gémellaire était de 15,6 pour 1000 en 2008 et a augmenté d'environ 80% depuis les années 70. Quant au taux de grossesses triples, il a augmenté de 300% entre 1975 et 1998. Le clinicien initiant une induction de l'ovulation doit à la fois optimiser les chances de grossesse et prévenir le risque d'une grossesse multiple.

Dans les cycles anovulatoires, l'induction de l'ovulation a pour but de restaurer l'ovulation. Les différentes études mettent en évidence un caractère ovulatoire dans 60 à 70% des cycles et un taux de grossesse de 20% par cycle. C'est l'indication qui détient les meilleurs taux de grossesse une fois que l'ovulation a été obtenue. Il faudrait privilégier une stimulation mono-folliculaire.

Loumaye *et al.* (67) rapportent un taux de grossesse clinique de 17% lorsqu'un seul follicule supérieur à 15mm a été identifié contre 26% lorsque deux follicules supérieurs à 15mm ont été identifiés, mais le taux de grossesse multiple passe de 5% à 12%. Il ne faut surtout pas déclencher si on met en évidence plus de deux follicules supérieurs à 15mm car le taux de grossesse n'augmente pas de façon importante, mais le risque de grossesse multiple augmente de façon très importante (12% pour 2 follicules, 50% si supérieur ou égal à 3 follicules).

En cas de cycles ovulatoires, Bry-Gauillard *et al.* reprennent les différentes étiologies ayant entraîné une stimulation de l'ovulation associée à une insémination intra-utérine et démontrent que le taux de grossesses augmente lorsque deux follicules pré-ovulatoires sont présents (20). Au delà de 2 follicules, l'augmentation du taux de grossesses est très faible par contre les grossesses multiples augmentent de façon très importantes. Donc en cas de cycle ovulatoire, un nombre de deux follicules semble être l'objectif à atteindre.

Les recommandations émises par l'OMS en 2002 sont d'annuler les cycles où plus de deux follicules pré-ovulatoires sont présents. Tur *et al.* suggèrent d'annuler les cycles où la femme a moins de 32 ans, plus de trois follicules supérieurs à 10mm et un taux d'œstradiol plasmatique au déclenchement supérieur à 862pg/ml (97).

1.7 Déclenchement de l'ovulation

Le déclenchement de l'ovulation dans la plupart des études a été réalisé par de l'hCG urinaire (5000 ou 10 000UI), ou de l'hCG recombinante. En ce qui concerne l'hCG urinaire, les taux de grossesses ne diffèrent pas selon la dose de 5000UI ou de 10 000UI. Aucune différence entre déclenchement par hCG urinaire ou hCG recombinante n'est observée.

Deux études réalisées dans le cadre d'IAC effectuée au cours d'un cycle naturel, mettent en évidence qu'un déclenchement spontané d'un pic de LH est associé à des taux de grossesses soit supérieurs (64), soit identiques (24) à un déclenchement de l'ovulation par l'hCG. Si l'induction de l'ovulation est effectuée par CC, la majorité des études ne rapporte pas d'augmentation des taux de grossesse en cas de déclenchement par hCG comparé à un pic de LH spontané (32, 63). En cas de dysovulation ou d'anovulation et de stimulation par CC, le pic spontané de LH associé à l'administration d'hCG serait plus efficace. Par contre, en cas d'induction de l'ovulation par gonadotrophines, le déclenchement par l'hCG augmente les taux de grossesses surtout si l'hCG est administrée avant le pic spontané de LH.

Le déclenchement de l'ovulation permet un timing des rapports sexuels ou de l'insémination intra-utérine. Aucun timing exact de l'IAC n'a été rapporté dans la plupart des études. L'IAC est souvent réalisée 36 à 38 heures après l'induction de l'ovulation ou 24 heures après un pic spontané de LH. De plus, la réalisation de deux inséminations intra-utérines au cours d'une même tentative n'augmente pas les taux de grossesses.

1.8 Soutien de la phase lutéale

Il est très difficile de répondre à cette question dans le cadre de la stimulation paucifolliculaire. En cycle naturel ou en fécondation *in vitro*, les taux de grossesses sont limités et ceci peut être entre autre dû à un défaut d'implantation nécessitant de mieux prendre en considération la qualité de la phase lutéale.

En cas de cycle stimulé, l'augmentation de l'œstradiolémie dans un premier temps améliore la réceptivité endométriale. Mais au delà d'un certain seuil, l'hyperœstradiolémie entraîne une augmentation des récepteurs à la progestérone et donc une lutéinisation

prématurée et une avance de maturation endométriale délétère pour l'implantation. Dans un second temps, l'hyperœstradiolémie est responsable d'une insuffisance lutéale après le pic ovulatoire (par rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de LH) conduisant à un retard de maturation endométriale et donc une désynchronisation de l'endomètre et du développement embryonnaire (73). En cas d'induction de l'ovulation et de traitement par CC, une diminution et un retard de 48 heures de maturation de l'endomètre sont observés. Ces conclusions sont fondées sur des biopsies de l'endomètre. Mais, il est difficile d'apprécier l'impact de ces altérations sur les taux de grossesse. De nombreux auteurs recommandent la prescription de progestérone en soutien de la phase lutéale en cas de traitement par CC, mais la méta-analyse de Daya en 1988 (31) ne trouve pas de bénéfice à la prescription de progestérone ou d'hCG en cas de traitement par CC. Les recommandations du CNGOF (collège national des gynécologues et obstétriciens français) de 2010 ne préconisent pas l'utilisation de progestérone en soutien de la phase lutéale (13). En cas de traitement par gonadotrophines, si pour certains auteurs, la supplémentation en phase lutéale n'a pas d'effet (60), d'autres auteurs suggèrent la nécessité d'une supplémentation en cas de stimulation par gonadotrophines. Erdem *et al.* (34), dans une étude randomisée portant sur la stimulation de l'ovulation pour infertilité inexplicée par FSH recombinante et déclenchement par hCG avec ou sans soutien de la phase lutéale par progestérone, les taux de grossesses sont de 39.1% versus 23.8% ($p < 0,01$) en faveur du soutien de la phase lutéale. Deux autres études plus récentes de Maher *et al.* (70) et de Rashidi *et al.* (83) aboutissent à la même conclusion. Les recommandations du CNGOF de 2010 préconisent l'utilisation d'un soutien de la phase lutéale par progestérone en cas d'induction de l'ovulation par gonadotrophines. Le soutien par hCG est fortement déconseillé. De plus, aucun consensus n'existe en ce qui concerne la dose de progestérone et les modalités d'administration. Dans la plupart des études, la progestérone par voie vaginale et utilisée à la dose de 400mg par jour (5).

1.9 Facteurs pronostics de succès de grossesses

Les facteurs de succès rapportés dans la littérature sont soit liés aux caractéristiques du couple, soit en rapport avec les résultats de la stimulation. Ces facteurs pronostics ont été majoritairement définis au cours de l'induction de l'ovulation suivie d'IAC. Un jeune âge, une durée d'infertilité courte (inférieure à 2 ans), un IMC inférieur à 30, un taux d'œstradiol

normal à J3 du cycle ($<$ à 70 pg/ml), une FSH basse à J3 du cycle ($<$ à 9UI/l) un CFA $>$ à 5 follicules et certaines étiologies de l'infertilité (en particulier les troubles ovulatoires et les infertilités cervicales) (95, 73, 11, 37) sont rapportés comme facteurs de bon pronostic des chances d'obtention de grossesse. Au cours de la stimulation, le rang de la stimulation, un nombre de follicules supérieurs ou égal à deux et un taux d'œstradiol supérieur à 500pg/ml sont associés à de meilleurs résultats (74).

2. Objectifs de notre étude

Afin d'évaluer ce type de prise en charge au sein de notre centre et éventuellement d'apporter des modifications de nos conduites thérapeutiques, nous avons mené une étude rétrospective du 1^{er} juillet 2008 au 1^{er} janvier 2013 avec comme objectif principal de comparer les résultats obtenus entre cycles d'induction de l'ovulation suivie de RSP et cycles d'induction simple de l'ovulation suivie d'IAC. Le critère principal d'évaluation a été le taux de grossesse évolutive (échographie réalisée à 8 semaines d'aménorrhées avec présence d'au moins un embryon et d'une activité cardiaque positive). Les objectifs secondaires ont été de rechercher des facteurs pronostics de survenue d'une grossesse relatifs à l'exploration clinique et biologique de l'infertilité dans l'ensemble de la population ainsi que dans chacun des groupes. Nous avons également analysé dans l'ensemble de la population, les facteurs pronostics liés au cycle d'induction de l'ovulation.

3. Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, comparative et uni-centrique réalisée dans le centre d'Assistance médicale à la Procréation du CHU-Hôpitaux de Rouen entre le 1^{er} juillet 2008 et le 1^{er} janvier 2013. Les patientes retenues ont été prises en charge dans notre centre pour une stimulation pauci-folliculaire suivie soit de RSP, soit d'IAC. Les patientes potentiellement éligibles à cette étude ont été sélectionnées à partir de différents cahiers décisionnels de suivi de traitement.

Pour tous les couples, une consultation préalable avec un gynécologue du centre d'AMP est réalisée. Un interrogatoire minutieux est effectué afin de rechercher des orientations étiologiques possibles d'infertilité. Une exploration étiologique préalable est prescrite comprenant au minimum chez la femme un cycle témoin. Ce dernier est constitué par une exploration hormonale ovarienne réalisée entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle (FSH, LH, 17 β -œstradiol, AMH) qui peut être couplée à un compte échographique des follicules antraux. L'ensemble de ces examens permet l'évaluation de la réserve ovarienne.

Un dosage plasmatique de la prolactine et de la TSH est réalisé dans le même temps afin d'éliminer en cas d'anormalité une étiologie possible de l'infertilité. Un dosage de la progestérone est réalisé en deuxième partie de cycle, le jour du dosage est adapté à la durée des cycles menstruels. Celui-ci permet de classer les patientes en 3 groupes : anovulation si le dosage est $<$ à 5ng/ml, dysovulation en cas de dosage compris entre 5 et 15ng/ml, et d'ovulation normale si le dosage est $>$ à 15ng/ml. Une échographie couplée à un dosage plasmatique de l'œstradiol peut être réalisée vers le douzième ou quatorzième jour du cycle afin d'évaluer l'émergence d'un follicule dominant.

Une hystérosalpingographie est réalisée obligatoirement selon les recommandations de bonnes pratiques chez toute les patientes pour lesquelles une prise en charge IAC a été décidée. En ce qui concerne les patientes bénéficiant d'une induction simple de l'ovulation suivie de RSP, cet examen est soit réalisé à titre systématique (laisser au libre choix des médecins du centre), soit en cas de facteurs de risque de stérilité tubaire (antécédent de salpingite, de péritonite pelvienne, de symptomatologie d'endométriose). Toutefois, l'hystérosalpingographie dans la situation d'une dysovulation n'est réalisée que dans un deuxième temps en cas d'échec de 3 tentatives de traitement.

Un test de Hühner est effectué chez tous les couples afin de décider de la technique de traitement à leur proposer. Ce test est réalisé systématiquement au laboratoire de Biologie de la Reproduction du CHU de Rouen. Celui ci comprend un examen de la qualité de la glaire (score d'Insler) ainsi qu'une évaluation du nombre et du mouvement des spermatozoïdes dans la glaire. Le test peut être réalisé d'emblée si les cycles sont réguliers, ou après induction de l'ovulation si les cycles sont irréguliers. En cas de test de Hühner négatif lié à un score de Insler défavorable ($<$ 12/15), si celui a été réalisé en cycle naturel ou au cours d'une induction de l'ovulation comprenant du CC, celui ci est répété après tentative d'optimisation de la glaire cervicale par les gonadotrophines. En cas de test de Hühner négatif, lié à un nombre insuffisant de spermatozoïdes progressifs, un spermogramme est alors réalisé. Il permet

d'éliminer les anomalies spermatiques ne permettant pas une prise en charge en insémination intra utérine. Les spermogrammes sont également réalisés au sein du laboratoire de Biologie de la Reproduction du CHU de ROUEN.

A l'issue des résultats du test de Hühner, on oriente les couples soit vers 4 tentatives d'induction de l'ovulation suivie d'IAC si le test de Hühner est négatif, soit vers 6 cycles d'induction de l'ovulation suivie de RSP si le test de Hühner est positif. En cas de prise en charge en induction simple de l'ovulation suivie de RSP, le spermogramme n'est pas réalisé de manière systématique et on ne peut pas affirmer que celui-ci soit normal.

Les patientes qui ont été incluses dans l'étude :

- Sont âgées de plus de 18 ans et de moins de 40 ans au moment de leur prise en charge,
- Doivent avoir complété l'ensemble du schéma thérapeutique proposé en l'absence de survenue d'une grossesse évolutive (soit 4 tentatives d'IAC, soit 6 tentatives d'induction de l'ovulation suivie de RSP),
- Pour les couples dont le test de Hühner est négatif, le spermogramme du conjoint doit mettre en évidence un rendement de spermatozoïdes mobiles progressifs et typiques après migration supérieur à 2 millions, une survie à 17 heures supérieure à 2 millions de spermatozoïdes et l'absence de tératozoospermie de moins de 20% de formes typiques (selon la classification de David modifiée),
- Le bilan de réserve ovarienne et l'âge de la patiente doivent permettre d'envisager en cas d'absence de grossesse à l'issue des tentatives, une prise en charge secondaire en fécondation *in vitro* (FIV).

En cas de prise en charge initiale dans un autre centre et de poursuite des tentatives dans notre centre, les patientes ne sont pas incluses.

Les patientes sont exclues de l'étude :

- Si elles ont été perdues de vue avant la fin de la séquence thérapeutique proposée sans avoir présenté de grossesse évolutive (échographie avec présence d'au moins un embryon et d'une activité cardiaque positive),
- Si elles ont changé de centre avant la fin de la prise en charge proposée,

- Si une indication d'IAC a été posée d'emblée (devant un résultat de spermogramme limite ou d'utilisation de paillettes de sperme éjaculé congelé),
- Si une indication de FIV a été décidée en cours de séquence thérapeutique devant une altération du bilan de réserve ovarienne, ou d'altérations des facteurs spermatiques ou de découverte d'endométriose sévère,
- Si une grossesse spontanée est survenue sur un cycle de repos,
- Si un arrêt de prise en charge a été décidé avant la fin de la séquence thérapeutique proposée (devant une altération du bilan de réserve ovarienne, une augmentation du BMI ou des difficultés de gestion du traitement),
- Si une pause a été réalisée par le couple avec reprise des tentatives non achevées au moment du recueil.

Au total, 269 dossiers de patientes ont été initialement sélectionnés, mais seulement 153 patientes ont pu être incluses, 116 dossiers ont été exclus dont 95 après étude et 21 dossiers perdus. Parmi les 153 femmes incluses, 67 ont été incluses dans le groupe IAC et 86 dans le groupe RSP. Deux cent cycles de traitement ont été réalisés dans le groupe IAC et 312 pour le groupe RSP. Au total, nous avons pu analyser 512 cycles de traitement. Le schéma ci-dessous (figure 7) illustre la répartition des patientes éligibles à l'étude.

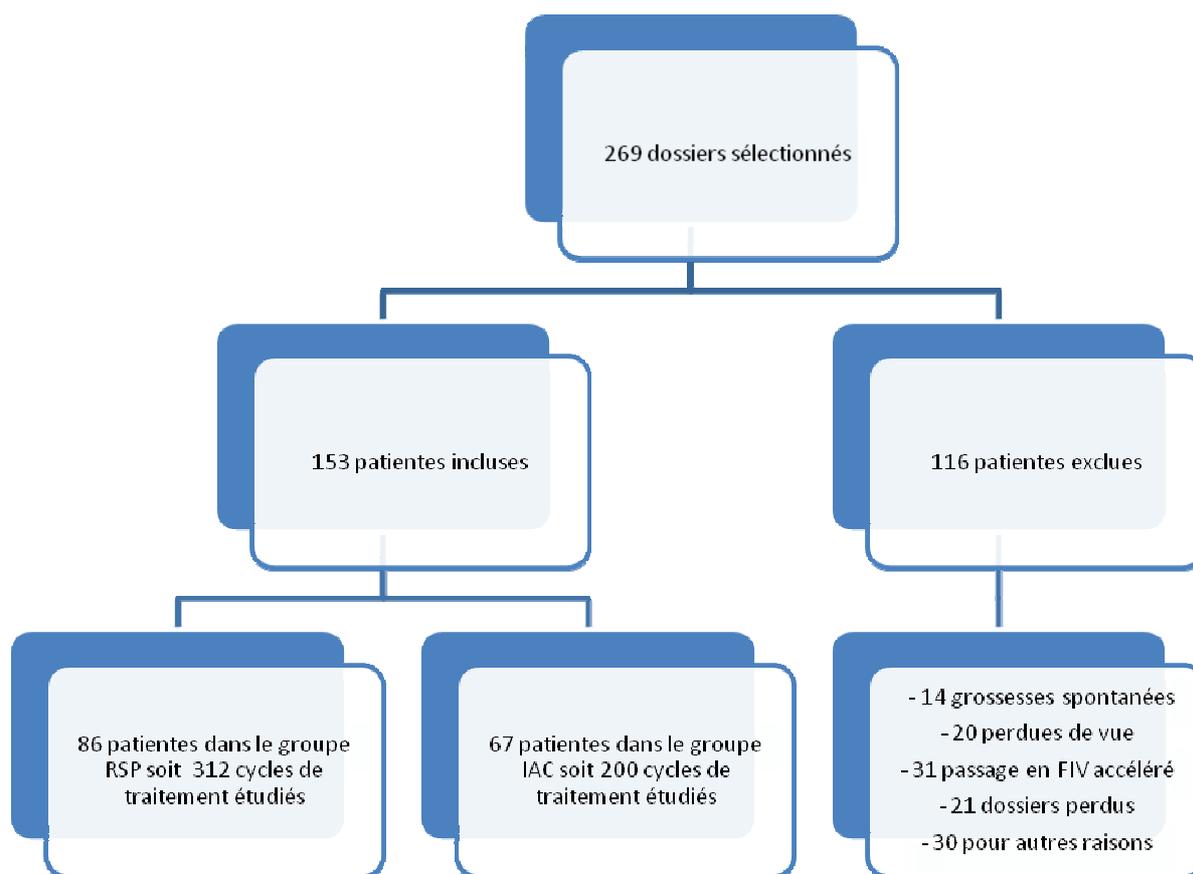


Figure 7 : Tableau de répartition des patientes éligibles à l'étude

Les étiologies des infertilités retrouvées dans notre étude sont principalement représentées par les troubles ovulatoires, puis l'infertilité idiopathique (+/-cervicale), l'endométriose stade léger ou modéré à trompes saines, les trompes uniques anatomiques ou fonctionnelles et de rares cas d'insuffisance ovarienne débutante. Dans la plupart des cas, hors origine idiopathique, les différentes causes peuvent être associées entre elles. Lorsqu'elles sont associées à un trouble ovulatoire, les patientes sont analysées dans le groupe « trouble ovulatoire ».

L'ensemble des cycles de stimulation est surveillé par monitoring échographique et biologique. Les examens ne sont pas systématiquement réalisés au CHU de Rouen, mais la plupart du temps dans des cabinets de radiologie et dans des laboratoires de ville. Ceci explique donc parfois l'incohérence des résultats. Dans cette situation, un contrôle est réalisé au sein de l'équipe du centre d'AMP du CHU de Rouen. L'interprétation des résultats et de la conduite à tenir au niveau des thérapeutiques sont réalisés au sein de l'équipe médicale du

centre d'AMP du CHU de Rouen. Un monitoring échographique et biologique est débuté entre le neuvième et le douzième jour du cycle. Le suivi est adapté à chaque patiente en fonction de ses résultats et de son bilan de réserve ovarienne. Le monitoring comprend un dosage de l'œstradiol et de la LH dans le sang associé à une échographie réalisée par voie endovaginale avec mesure de l'épaisseur endométriale et de l'ensemble des follicules dont la taille est supérieure ou égale à 10mm. Un traitement antagoniste peut être introduit si un déclenchement prématuré spontané risque de se produire ou pour éviter une ovulation sur un week-end. Un déclenchement de l'ovulation par hCG recombinante est réalisé quand 1 ou 2 follicules supérieurs à 18mm, une œstradiolémie comprise entre 200 et 400pg/ml/follicule et une LH<15UI/l sont observés. L'IAC est alors réalisée 36 heures après l'injection. Dans le groupe induction simple de l'ovulation, les rapports sexuels sont préconisés dès le déclenchement. En cas de déclenchement d'un pic de LH spontané correspondant à un taux de LH≥15UI/l, l'IAC est réalisée le lendemain (soit 24 heures plus tard) et les rapports sexuels sont alors préconisés.

Nous avons recueilli et analysé pour chaque femme et chaque couple dans chaque groupe de traitement :

- Les caractères cliniques : âge de la femme, IMC, type d'infertilité de la femme (primaire ou secondaire), type d'infertilité du couple (primaire ou secondaire), consommation de tabac, durée d'infertilité, profil ovarien (FSH, E2),
- L'étiologie de l'infertilité : troubles ovulatoires, idiopathique, endométriose, trompe unique fonctionnelle ou anatomique, insuffisance ovarienne débutante,
- Le dosage de l'AMH permettant de classer les patientes en trois groupes : <1,6ng/ml, entre 1,6 et 6ng/ml et >6ng/ml,
- Le dosage de la progestérone en 2^{ème} partie de cycle et la régularité des cycles afin de caractériser le statut ovulatoire (anovulation si <5ng/ml, dysovulation si <15ng/ml et ovulation normale si ≥15ng/ml),
- La réalisation du test de Hühner et de son résultat,
- La réalisation d'une hystérosalpingographie et/ ou d'une cœlioscopie avec un test diagnostique au bleu dans le cas d'anomalie retrouvée à l'hystérosalpingographie.

Nous avons également recueilli et analysé pour chaque cycle de traitement :

- Le jour de démarrage du traitement,
- le type de traitement (avec ou sans CC), la dose de gonadotrophine utilisée, le nombre et la taille des follicules \geq à 15mm,
- le taux plasmatique d'œstradiol le jour du déclenchement,
- l'épaisseur de l'endomètre utérin,
- l'utilisation d'un traitement antagoniste,
- le jour du déclenchement ou du pic spontané de LH,
- l'utilisation d'hCG recombinante pour le déclenchement.

Dans un premier temps, une comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques des femmes entre les deux groupes a été faite. Le test du chi² ou un test exact de Fisher ont été appliqués pour les variables qualitatives, et un test de Student ou de Man Whitney pour les variables quantitatives. Une différence caractérisée par $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Pour les comparaisons qualitatives supérieures à 2 classes, la correction de Bonferroni a été appliquée lorsque le test global était significatif ($p < 0,05$). La même méthodologie a été appliquée pour comparer les caractéristiques des cycles de traitements (jour de démarrage du traitement, dose total du traitement, utilisation de citrate de CC) et de leurs effets (sur l'épaisseur de l'endomètre utérin, le nombre de follicules recrutés, la taille des follicules, le taux d'E2 le jour du déclenchement, le jour du déclenchement et l'utilisation de traitements antagonistes).

Dans un second temps, nous avons réalisé une évaluation des taux de grossesses évolutives par cycle puis par femme dans chaque groupe. Et une comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques de la femme chez les patientes présentant une grossesse évolutive a été réalisée entre les deux groupes. La méthodologie a été la même que celle décrite précédemment.

Dans un troisième temps, une analyse uni-variée des caractéristiques biologiques et cliniques des patientes a été réalisée afin d'identifier les variables qui ont un impact sur les taux de grossesse évolutive dans la population globale puis dans chaque groupe de traitement. Cette analyse a été complétée par un modèle multi-variée de régression logistique pour toutes les variables dont le p est $< 0,2$ dans la population totale et ce n'est que dans le modèle multi-

varié final que les variables dont le p est $<0,05$ ont été introduites et considérées comme significatives. Une autre analyse uni-variée des caractéristiques des cycles de traitement dans la population totale a été réalisée à l'aide d'un modèle GEE (generalized estimating equation) afin de prendre en compte les corrélations entre les différents cycles des mêmes patientes et cette analyse a été complétée de la même façon que pour les caractéristiques cliniques et biologiques des femmes par un modèle de régression logistique multi-variée afin de déterminer les caractéristiques liées au cycle de traitement ayant un impact pronostic sur les taux de grossesses évolutives.

4. Résultats

4.1 Description des populations dans les deux groupes de et analyse comparative

Dans cette étude, nous avons analysé 512 cycles de traitement d'induction simple de l'ovulation effectués chez 153 couples.

Le groupe IAC correspond aux patientes traitées par une induction de l'ovulation suivie d'une insémination intra-utérine en intraconjugal. Dans ce groupe 67 patientes et 200 cycles de traitements ont été étudiés,

Le groupe RSP correspond aux patientes traitées par une induction de l'ovulation suivie de rapports sexuels programmés et il est constitué de 86 patientes et de 312 cycles de traitements.

Une analyse comparative entre les deux groupes des caractéristiques cliniques et biologiques liées à la patiente et aux cycles de traitement a été réalisée, et a permis d'observer une population dans l'ensemble assez homogène excepté certains critères,

4.1.1) Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques des femmes entre les deux groupes

Différentes caractéristiques cliniques et biologiques liées à la patiente et aux couples ont été comparées entre les deux groupes,

Les tableaux 1 et 2 ci-dessous présentent les différentes variables qualitatives et quantitatives étudiées.

	Techniques utilisées								TOTAL				p
	IAC				RSP								
	n	M	Med	δ	n	M	Med	δ	n	M	Med	δ	
Age (ans)	67	30,3	30	4,5	86	29,5	29	4,8	153	29,8	30	4,7	0,2955
IMC (Kg/m ²)	61	23,8	23	4,3	76	24,1	22,8	4,7	137	24	22,9	4,5	0,9976
Durée infertilité (mois)	67	37,6	36	22,8	86	29,2	24	15,6	153	32,9	24	19,5	0,0044
FSH à J3 (UI/l)	67	6,7	6,4	2,5	86	6,5	6,2	2	153	6,6	6,2	2,2	0,8558
E2 à J3 (UI/l)	67	43,2	38	21,8	86	42,3	35,3	22,8	153	42,7	37	22	0,6755
Rapport LH/FSH	67	0,9	0,8	0,4	86	1,1	0,9	0,6	153	1	0,9	0,6	0,0604

Tableau 1 : Comparaison des variables quantitatives liée aux caractéristiques cliniques et biologiques de la femme entre les deux groupes (n= nombre de patientes, M= moyenne, Med=médiane, δ = écart-type)

	Techniques utilisées				TOTAL		P
	IAC		RSP				
	n	%	n	%	n	%	
Groupe d'âge							
19- 25 ans	12	17,9%	16	18,6%	28	18,3%	0,94
26-30 ans	26	38,6%	37	43%	63	41,2%	
31-35 ans	19	28,4%	21	24,4%	40	26,1%	
36- 39 ans	10	14,9%	12	14%	22	14,4%	
Délai d'infertilité							
≤ à 2 ans	30	44,8%	55	64%	85	55,6%	0,0599
>2 ans et < 5 ans	28	41,8%	23	26,7%	51	33,3%	
≥ à 5 ans	9	13,4%	8	9,3%	17	11,1%	
Type d'infertilité :							
Primaire femme	37	55,2%	53	61,6%	90	58,8%	0,63
Secondaire femme	30	44,8%	33	38,4%	63	41,2%	
Classe d'IMC :							
<19 Kg/m ²	7	11,5%	6	7,9%	13	9,5%	0,86
19-25 Kg/m ²	25	57,4%	46	60,5%	81	59,1%	
26-30 Kg/m ²	13	21,3%	14	18,4%	27	19,7%	
31-35 Kg/m ²	5	8,2%	7	9,2%	12	8,8%	
>35 Kg/m ²	1	1,6%	3	4%	4	2,9%	
Consommation tabac_							
OUI	15	22,4%	20	23,2%	35	22,9%	0,899
NON	52	77,6%	66	76,8%	118	77,1%	
Etiologie infertilité :							
Troubles ovulatoires	38	56,7%	72	83,7%	110	71,9%	0,0014
Idiopathique	17	25,4%	10	11,6%	27	17,7%	
Autres causes	12	17,9%	4	4,7%	16	10,4%	
Valeur AMH :							
≥ 6 ng/ml	13	21,6%	28	43,1%	41	32,8%	0,0220
1,6- 6 ng/ml	21	68,4%	35	53,8%	76	60,8%	
< 1,6 ng/ml	6	10%	2	3,1%	8	6,4%	
Rapport LH/FSH							
< 1	44	65,7%	48	55,8%	92	60,1%	0,6948
≥1	23	34,3%	38	44,2%	61	39,9%	
Nombre de cycles :							
1	13	19,4%	24	27,9%	37	24,2%	0,6144
2	11	16,4%	13	15,1%	24	15,7%	
3	7	10,5%	6	7%	13	8,5%	
≥4	36	53,7%	43	50%	79	51,6%	

Tableau 2 : Comparaison des variables qualitatives relatives aux caractéristiques cliniques et biologiques de la femme entre les deux groupes (n= nombre de patientes)

Les deux groupes sont comparables pour l'âge, l'IMC, le type, le délai d'infertilité, la consommation de tabac, le nombre de cycles conduits, les taux plasmatiques de FSH, de 17β -œstradiol et du rapport LH/FSH au 3^{ème} jour du cycle.

La répartition par classe d'âge est homogène dans les deux groupes ($p=0,94$) avec une majorité de patientes dont la tranche d'âge est comprise entre 26 et 35 ans (figure 1).

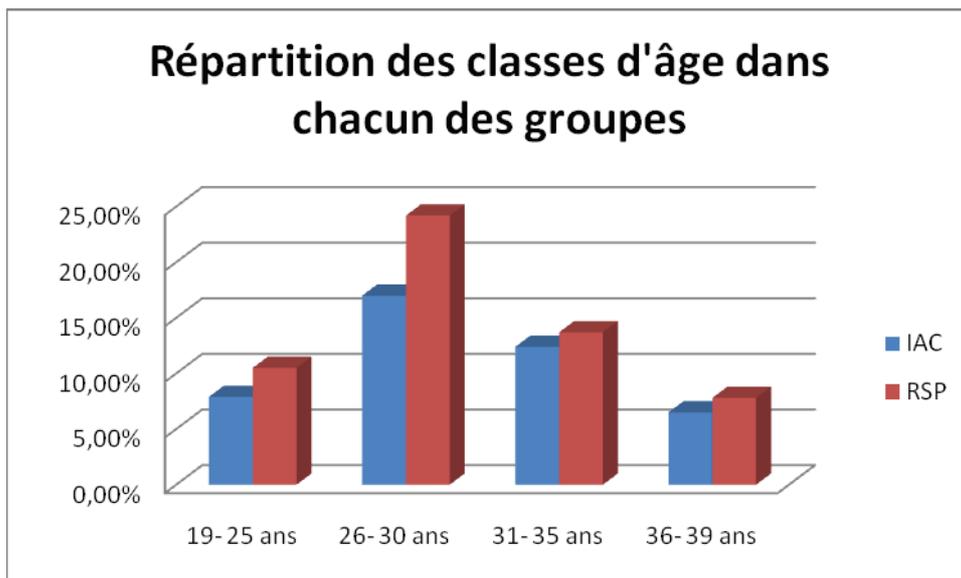


Figure 1 : Répartition des patientes par classe d'âge en fonction des groupes de traitement

Le type d'infertilité primaire ou secondaire de la femme a également été étudié. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes ($p=0,63$).

En ce qui concerne le délai d'infertilité, les patientes du groupe RSP présentent une durée moyenne d'infertilité plus courte ($p=0,0044$) que celles du groupe IAC (tableau 1). Le délai d'infertilité a été analysé en tenant compte d'une répartition en 3 classes (\leq à 2 ans, de 2 à moins de 5 ans et \geq à 5 ans). La distribution dans les trois classes d'âge est comparable entre les deux populations (tableau 2), la valeur du p étant proche de la significativité ($p=0,0599$) en faveur d'une durée d'infertilité plus courte dans le groupe RSP. Néanmoins, dans les deux groupes, la proportion de patientes présentant un délai d'infertilité inférieur ou égal à 2 ans est la plus importante (figure 2).

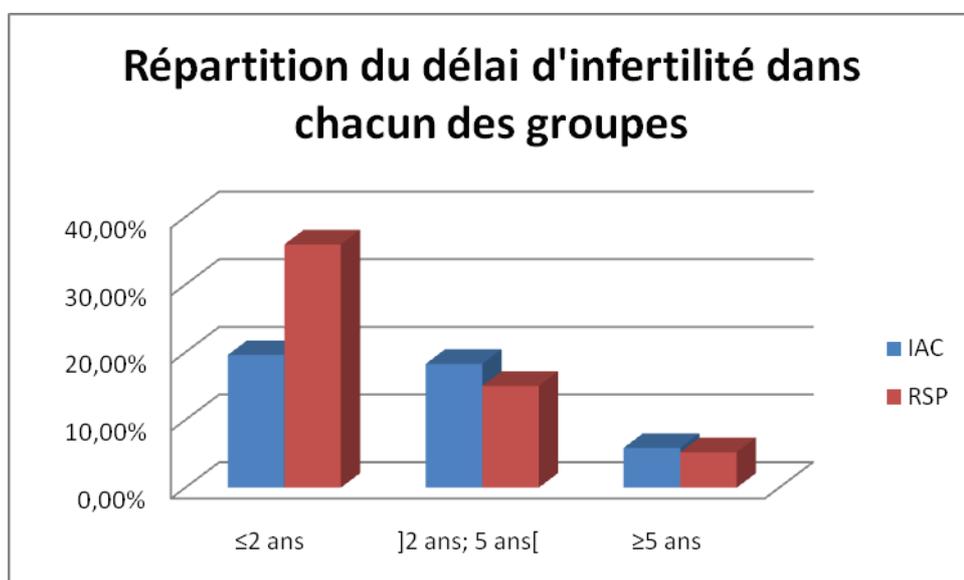


Figure 2 : Répartition des délais d'infertilité en 3 classes dans chaque groupe

L'IMC (indice de masse corporel) est comparable dans les deux groupes avec une proportion de patiente présentant un IMC compris dans des valeurs normales (entre 19 et 25 Kg/m²) plus importante de manière générale (figure 3).

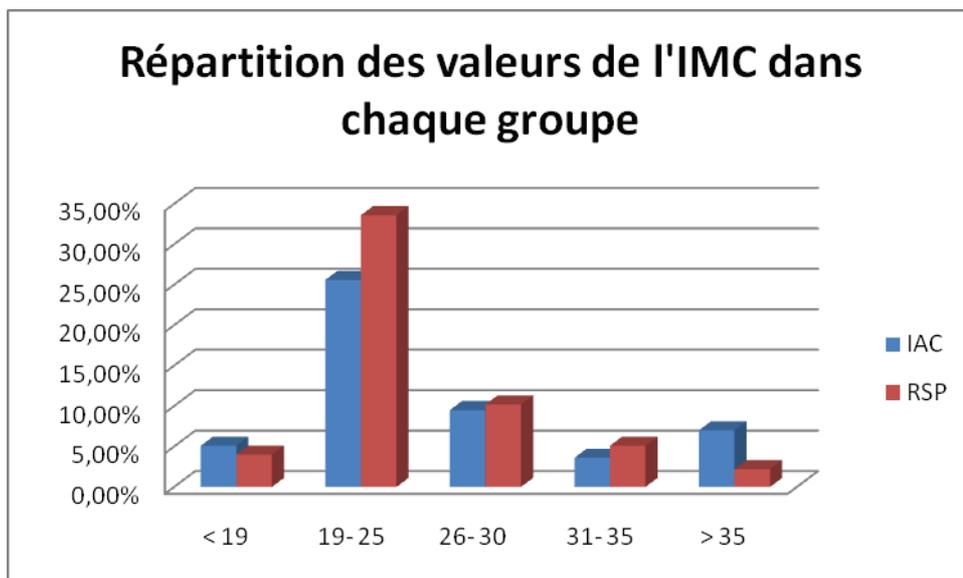


Figure 3 : Répartition de l'IMC dans chacun des groupes

La consommation de tabac est identique dans les deux groupes avec une plus grande proportion de patientes non fumeuse de manière générale (tableau 2).

La répartition des différentes étiologies d'infertilité diffèrent entre les deux groupes. Après application de la correction de Bonferroni, le groupe RSP comporte un nombre plus important de patientes présentant des troubles ovulatoires (84% dans le groupe 2 versus 57% dans le groupe 1, $p=0,0014$). Les figures 4, 5 et 6 représente les répartitions de l'étiologie de l'infertilité dans la population générale, dans le groupe IAC et dans le groupe RSP.

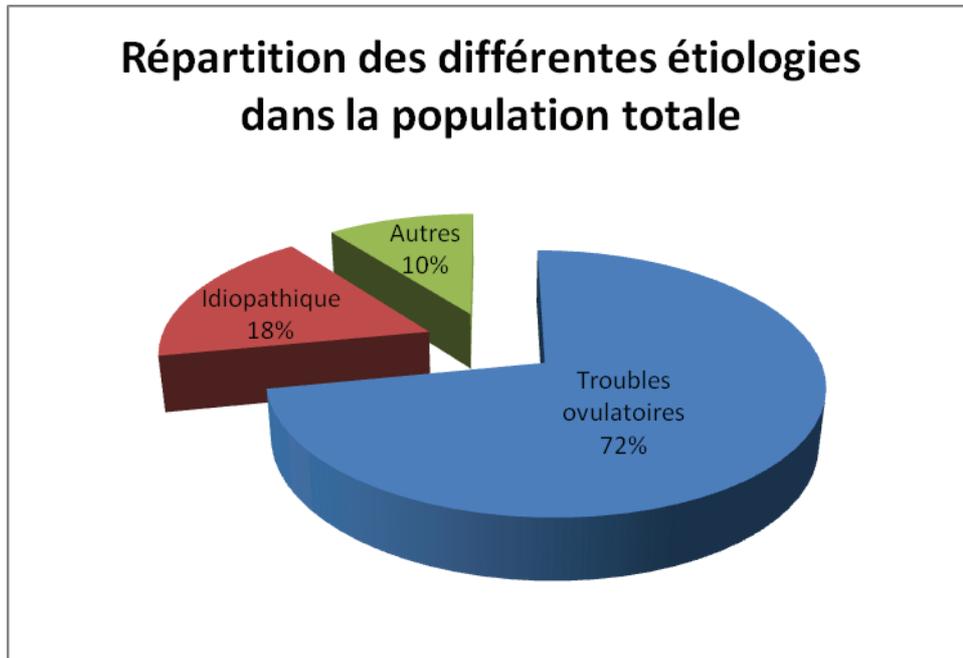


Figure 4 : Répartition des différentes étiologies dans la population totale

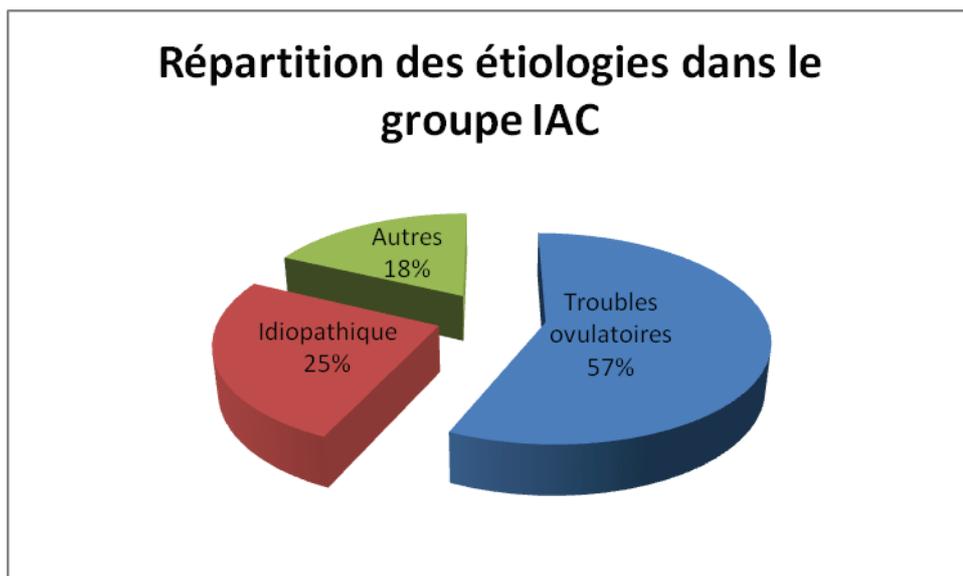


Figure 5 : Répartition des différentes étiologies dans le groupe IAC

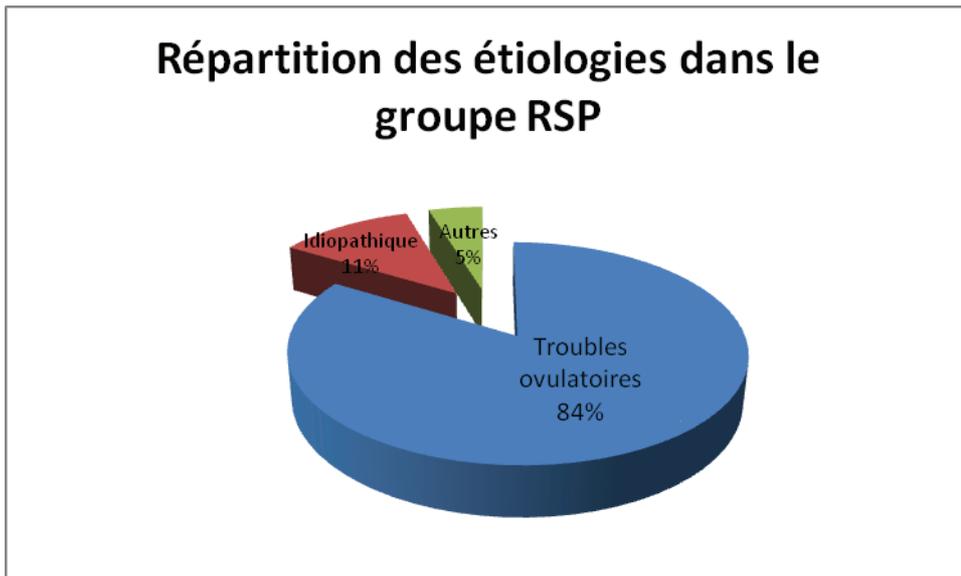


Figure 6 : Répartition des différentes étiologies dans le groupe RSP

L'analyse des caractéristiques biologiques montre que la valeur de l'AMH diffère dans les deux groupes. Les patientes présentant un taux plasmatique d'AMH supérieur ou égal à 6ng/ml sont plus nombreuses dans le groupe RSP, tandis que celle qui présente un taux plasmatique d'AMH inférieur à 1,6ng/ml sont plus nombreuses dans le groupe IAC (figure 7).

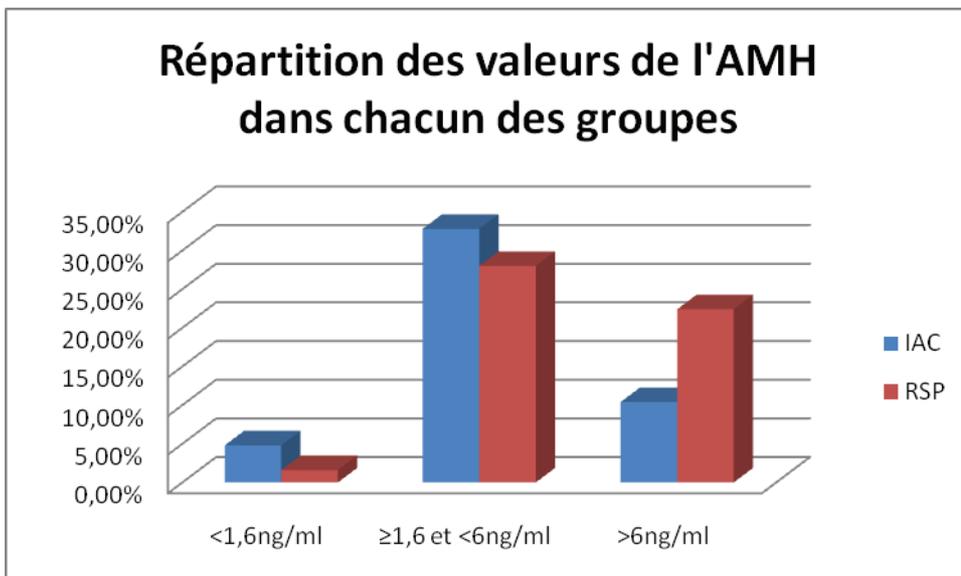


Figure 7 : Répartition des valeurs de l'AMH dans chaque groupe

Aucune différence significative n'est retrouvée entre les deux groupes en ce qui concerne le rapport LH/FSH en début de cycle.

Le même constat est fait pour les taux plasmatiques de FSH ($p=0,8558$) et de 17β -œstradiol réalisés en début de cycle ($p=0,6755$).

4.1.2) Comparaison des caractéristiques liées aux cycles de traitements entre les deux groupes

Une différence significative (tableau 3 et 4) est observée entre les deux groupes en ce qui concerne :

- L'utilisation du CC qui est plus fréquente dans le groupe RSP ($p=0,0009$)
- La durée moyenne de stimulation ovarienne qui est plus longue dans le groupe RSP ($p=0,0288$)
- L'épaisseur de l'endomètre au déclenchement qui est plus élevée dans le groupe IAC ($p=0,0086$)

Aucune différence (tableau 3 et 4) n'est observée entre les deux groupes pour :

- La dose moyenne de gonadotrophines utilisée par cycle
- Le jour de démarrage du traitement d'induction de l'ovulation
- Le taux d'utilisation de traitements antagonistes par cycle
- Le nombre et la taille des follicules mûres au déclenchement
- Le taux plasmatique d'œstradiol au déclenchement
- Le rapport du taux d'œstradiol sur le nombre de follicules mûres au déclenchement
- Le taux d'utilisation d'hCG recombinante pour le déclenchement

	TECHNIQUES UTILISEES								TOTAL				p
	IAC				RSP								
	N	M	Med	δ	N	M	Med	δ	N	M	Med	δ	
Dose FSH/cycle(UI)	200	559,6	500	329	312	569,3	487,5	420,3	512	565,5	500	386,8	0,7476
J de démarrage traitement (jours)	200	2,3	2	0,5	312	2,3	2	0,5	512	2,3	2	0,5	0,4147
J du Déclenchement (jours)	200	13	12	2,4	312	13,5	13	2,6	512	13,3	13	2,5	0,0288
Nombre de follicules \geq 15 mm	200	1,4	1	0,6	312	1,4	1	0,7	512	1,4	1	0,7	0,6567
Taille des follicules \geq 15 mm (en mm)	200	19,6	18	2,6	312	19,2	17,5	3,1	512	19,3	18	2,9	0,1169
Taux d'œstradiol au Déclenchement (pg/ml)	200	391,5	341	173,3	312	400,7	351,5	211,9	512	397,1	345	197,6	0,6033
Taux d'œstradiol J du D/ nb de fol \geq à 15mm (pg/ml)	200	302	279,8	141,4	312	305,1	277	163,6	512	303,9	278,3	155,2	0,8214
EE J du D (mm)	200	9,4	9	2,9	312	8,8	8,5	2,7	512	9	9	2,8	0,0086

Tableau 3 : Comparaison des variables quantitatives des caractéristiques des cycles de traitement entre chaque groupe (n =nombre de cycles, M =moyenne, Med =médiane, δ =écart-type)

	techniques				TOTAL		p
	IAC (n=200)		RSP (n=312)		(n=512)		
	n	%	n	%	n	%	
Utilisation de CC	47	23,5%	117	37,5%	164	32%	0,0009
Pas d'utilisation de CC	153	76,5%	195	62,5%	348	68%	
Utilisation de ttt antagoniste							
- NON	163	81,5%	292	93,6%	455	88,9%	2,2002
- OUI	37	18,5%	20	6,4%	57	11,2%	
Utilisation hCG recombinante pour le déclenchement							
- OUI	153	76%	221	70,8%	373	72,9%	0,1885
- NON	48	24%	91	29,2%	139	27,1%	

Tableau 4 : Comparaison des variables qualitatives des caractéristiques des cycles de traitement dans chaque groupe (n=nombre de cycles)

4.2 Impact de la technique utilisée et des facteurs féminins sur le taux de grossesses évolutives

Dans le groupe IAC, les 200 cycles d'induction de l'ovulation suivie d'insémination intra-utérine ont permis l'obtention de 46 grossesses dont 39 évolutives (grossesse échographique à 8SA avec au moins 1 embryon ayant une activité cardiaque positive), 5 grossesses arrêtées au premier trimestre et 2 grossesses biochimiques. Les deux patientes ayant eu une grossesse biochimique vont présenter une grossesse évolutive par la suite. Au final, 23 patientes n'ont pas été enceintes.

Dans le groupe RSP, les 312 cycles d'induction de l'ovulation suivie de rapports sexuels programmés ont permis l'obtention de 56 grossesses dont 52 évolutives, 3 grossesses arrêtées au premier trimestre, et une grossesse biochimique. La patiente ayant présentée la grossesse biochimique va obtenir une grossesse évolutive et une patiente parmi celles ayant eu une grossesse arrêtée va également présenter une grossesse évolutive. Au final, 32 patientes n'ont pas été enceintes.

Aucune différence significative n'est observée entre les deux groupes en termes de taux de grossesses totales (grossesses évolutives, grossesses arrêtées, grossesses biochimiques) par femme et en termes de grossesses évolutives par femme (tableau 5). Le même constat est fait dans la situation des grossesses arrêtées (11,36% dans le groupe IAC versus 5,45% dans le groupe RSP, $p=0,4604$). Le tableau 5 résume les résultats des taux de grossesses évolutives, biochimiques, et arrêtées dans les 2 groupes,

GROSSESSES TOTALES (BIOCHIMIQUES, ARRETEES, ET EVOLUTIVES)					GROSSESSES EVOLUTIVES			
OUI			NON		OUI		NON	
	n	%	n	%	N*	%	N*	%
IAC	46	66,7%	23	33,3%	39	58,2%	28	41,8%
RSP	56	63,6%	32	36,4%	52	60,5%	34	39,5%
P	0,6928				0,7779			

Tableau 5 : Taux de grossesses totales et évolutives dans chaque groupe (n=nombre de grossesses)

Aucune différence significative sur les taux de grossesses évolutives n'est observée entre les deux groupes en fonction des rangs des cycles (tableau 6). En revanche, l'analyse en fonction du rang du cycle dans le groupe RSP, met en évidence une chute du taux de grossesses évolutives ($p=0,0242$) à partir du 5^{ème} cycle de traitement. Cette différence n'est pas observée dans le groupe IAC ($p=0,9544$).

Rang des cycles	IAC			RSP			P
	n	N	%	n	N	%	
Cycle n°1	13	67	19,4%	24	86	27,9%	0,2229
Cycle n°2	11	54	20,4%	13	62	20,9%	0,9368
Cycle n°3	7	43	16,27%	6	49	12,24%	0,5794
Cycle n°4	8	36	22,2%	6	43	13,95%	0,3377
Cycle n°5	-	-	-	2	37	5,4%	-
Cycle n°6	-	-	-	1	35	2,9%	-

Tableau 6 : Comparaison des taux de grossesses évolutives en fonction des rangs des cycles entre les 2 groupes (n = nombre de grossesses évolutives, N =nombre de cycles)

Le taux de grossesses évolutives quelque soit le type d'infertilité de la femme est comparable entre les deux groupes. Dans le cas d'infertilité primaire de la femme, il est de 59,5% dans le groupe IAC et de 56,6% dans le groupe RSP ($p=0,4143$). En revanche, si l'infertilité de la femme est secondaire, le taux de grossesses évolutives est de 56,6% dans le groupe IAC et de 66,7% dans le groupe RSP ($p=0,4143$).

Aucune différence significative sur les taux de grossesses évolutives n'est observée entre les deux groupes en fonction de l'âge, du délai d'infertilité, de l'IMC, des valeurs des taux plasmatiques de l'AMH en début de cycle (tableau 7, 8, 9).

Classe d'âge	IAC			RSP			p
	n	N	%	n	N	%	
19-25 ans	7	12	58,3%	12	16	75%	0,431
26-30 ans	15	26	57,7%	24	37	64,9%	0,564
31-35 ans	10	19	52,6%	14	21	66,7%	0,365
36-39 ans	6	10	60%	3	12	25%	0,192

Tableau 7 : Comparaison des taux de grossesses évolutives entre les deux groupes en fonction de la classe d'âge (n=nombre de grossesses évolutives, N=nombre de patientes)

Classe d'IMC (Kg/m ²)	IAC			RSP			p
	n	N	%	n	N	%	
<19	4	7	42,8%	5	6	83,3%	0,5594
19-25	20	35	57,1%	25	46	54,3%	0,8019
26-30	7	13	53,8%	6	14	42,8%	0,5679
>31	5	6	83,3%	7	10	70%	0,5286

Tableau 8 : Comparaison des taux de grossesses évolutives entre les deux groupes en fonction de l'IMC (n=nombre de grossesses évolutives, N=nombre de patientes)

Durée infertilité	IAC			RSP			p
	n	N	%	n	N	%	
≤ 2 ans	20	30	66,6%	33	55	60%	0,544
] 2 ; 5 ans [13	28	46,4%	14	23	60,9%	0,304
≥ 5 ans	6	9	66,7%	5	8	62,5%	1

Tableau 9 : Comparaison des taux de grossesses évolutives entre les deux groupes en fonction de la durée d'infertilité (n=nombre de grossesses évolutives, N=nombre de patientes)

Valeurs AMH	IAC			RSP			p
	n*	N	%	n*	N	%	
≥6 ng/ml	9	13	69,2%	18	28	64,3%	1
] 1,6-6 ng/ml [21	41	51,2%	17	35	48,5%	0,8179
<1,6ng/ml	3	6	50%	0	2	0%	0,4642

Tableau 10 : Comparaison des taux de grossesses évolutives entre les deux groupes en fonction des valeurs de l'AMH (n=nombre de grossesses évolutives, N=nombre de patientes)

Les taux de grossesses évolutives par femme ne varient pas de manière significative entre les deux groupes quelque soit l'étiologie de l'infertilité. Dans le cas des troubles ovulatoires, le taux de grossesses évolutives par femme est de 63,5% dans le groupe IAC et 65,2% dans le groupe RSP (p=0,8250). Dans le cas des infertilités idiopathiques, il est de 64,7% dans le groupe IAC et 30% dans le groupe RSP (p=0,12). Et dans les situations d'infertilité liées aux autres étiologies, il est de 33,3% dans le groupe IAC et 50% dans le groupe RSP (p=0,6043).

Pour les troubles ovulatoires, on note dans le groupe RSP une chute du taux de grossesses évolutives à partir du 3^{ème} cycle de traitement (p=0,037). Pour les infertilités idiopathiques et les étiologies « autres », le taux de grossesses évolutives ne varie pas significativement en fonction du rang du cycle ni pour le groupe IAC (p=0,9319 et p=0,6149 respectivement), ni pour le groupe RSP (p=0,1667 pour infertilité idiopathique et p non déterminable pour « étiologies autres » du fait d'un effectif insuffisant. Néanmoins, les taux de grossesses évolutives entre les deux groupes en fonction du rang du cycle ne varient pas quelque soit l'étiologie (tableau 11, 12 et 13).

Rang des cycles	IAC			RSP			P
	n	N	%	n	N	%	
Cycle 1	10	38	26,3%	23	72	31,9%	0,5401
Cycle 2	6	28	21,4%	12	49	32,4%	0,7601
Cycle 3	4	22	18,1%	5	37	13,5%	0,7150
Cycle 4	4	18	22,2%	4	32	12,5%	0,4356

Tableau 11 : Répartition des taux de grossesses évolutives en cas de troubles ovulatoires en fonction du rang du cycle (n=nombre de grossesses évolutives, N=nombre de cycles)

Rang des cycles	IAC			RSP			P
	n	N	%	n	N	%	
Cycle 1	2	17	13,3%	0	10	0%	0,5156
Cycle 2	4	15	36,3%	0	10	0%	0,1245
Cycle 3	3	11	27,2%	1	10	10%	0,5864
Cycle 4	2	8	25%	2	9	22,2%	1

Tableau 12 : Répartition des taux de grossesses évolutives en cas d'infertilité idiopathique en fonction du rang du cycle (n=nombre de grossesses évolutives, N=nombre de cycles)

Rang des cycles	IAC			RSP			P
	n	N	%	n	N	%	
Cycle 1	1	12	9,9%	1	4	25%	0,45
Cycle 2	1	11	10%	1	3	50%	0,39
Cycle 3	0	10	0%	0	2	0%	Impossible
Cycle 4	2	10	20%	0	2	0%	Impossible

Tableau 13 : Répartition des taux de grossesses évolutives en cas d'étiologie « autres » en fonction du rang du cycle (n= nombre de grossesses évolutives, N=nombre de cycles)

4.3 Facteurs pronostics liés à la femme sur les taux de grossesses évolutives dans la population totale et dans chaque groupe

4.3.1 Analyse univariée et multivariée dans la population totale

Une analyse univariée puis multivariée ont été réalisées afin de déterminer les caractéristiques liées à la patiente pouvant avoir un impact sur les taux de grossesses évolutives dans la population totale (tableau 14 et 15).

L'âge ($p=0,2486$), le délai d'infertilité ($p=0,4995$), le type d'infertilité ($p=0,8035$), l'IMC ($p=0,4293$), les taux plasmatiques de FSH ($p=0,2226$), de 17β -œstradiol ($p=0,9320$) et d'AMH ($p=0,1673$) n'ont pas été observés comme facteurs pronostics pour l'obtention d'une grossesse évolutive.

En revanche, l'étiologie de l'infertilité féminine n'a pas d'impact sur les chances d'obtention d'une grossesse évolutive ($p=0,0839$) si l'on tient compte des trois classes d'infertilité (troubles ovulatoires, idiopathique, autres). Mais, le regroupement en une seule classe des infertilités « idiopathiques » et « autres » (échantillons faibles) et la comparaison avec les troubles ovulatoires sont en faveur d'un meilleur pronostic en cas de troubles ovulatoires ($p=0,0410$).

Par ailleurs, le rapport LH/FSH en début de cycle a un impact significatif sur les chances d'obtention de grossesses évolutives ($p=0,0362$) en faveur d'un rapport >1 . Et l'analyse multivariée observe le même résultat et conclue qu'une élévation du rapport LH/FSH d'une unité augmente de 2,5 fois la chance d'obtenir une grossesse évolutive.

					TOTAL		p
	Grossesse +		Grossesse -				
	n	%	n	%	n	%	
Groupe âge							
19- 25 ans	19	20,9%	9	14,5%	28	18,3%	0,2486
26-30 ans	39	42,8%	24	38,7%	63	41,2%	
31-35 ans	24	26,4%	16	25,8%	40	26,1%	
36- 39 ans	9	9,9%	13	21%	22	14,4%	
Durée d'infertilité							
≤ à 2 ans	53	58,2%	32	51,6%	85	55,6%	0,4995
>2 ans et < 5 ans	27	29,7%	24	38,7%	51	33,3%	
≥ à 5 ans	11	12,1%	6	9,7%	17	11,1%	
Type d'infertilité_							
Primaire femme	52	57,1%	38	61,3%	90	58,8%	0,8035
Secondaire femme	39	42,9%	24	38,8%	63	41,2%	
Classe d'IMC							
<19 Kg/m ²	9	11,4%	4	6,9%	13	9,5%	0,4293
19-25 Kg/m ²	45	57%	36	62,7%	81	59,1%	
26-30 Kg/m ²	13	16,5%	14	24,1%	27	19,7%	
31-35 Kg/m ²	9	11,4%	3	5,2%	12	8,8%	
>35 Kg/m ²	3	13,8%	1	1,7%	4	2,9%	
Etiologie infertilité							
Troubles ovulatoires	71	78,9%	39	62,9%	110	71,9%	0,0839
Idiopathique	13	14,4%	14	22,6%	27	17,7%	
Autres causes	7	6,7%	9	14,5%	16	10,4%	
Valeur AMH :							
≥ 6 ng/ml	27	39,7%	14	24,5%	41	32,8%	0,1673
1,6- 6 ng/ml	38	55,9%	38	66,7%	76	60,8%	
< 1,6 ng/ml	3	4,4%	5	8,8%	8	6,4%	
Technique							
IAC	39	42,9%	28	45,2%	67	43,8%	0,7779
RSP	52	57,1%	34	54,8%	86	56,2%	
Tableau 14 : Comparaison des variables qualitatives relatives à la femme entre les deux groupes (n= nombre de patientes)							

	GROSSESSE +				GROSSESSE -				p
	n	M	Med	δ	n	M	Med	δ	
FSH à J3 (UI/l)	91	6,4	6,1	2,1	62	6,8	6,4	2,3	0,2226
E2 à J3 (p/ml)	91	43,5	36	24,5	62	41,5	37,5	17,8	0,9320
Rapport LH/FSH	91	1,1	0,9	0,6	62	0,9	0,8	0,4	0,0362

Tableau 15 : Analyse univariée de l'impact des variables quantitatives de l'échantillon global sur les taux de grossesses évolutives (n=nombre de patientes, M=moyenne, Med=médiane, δ =écart-type)

4.3.2 Analyse univariée dans chaque groupe

Dans le groupe IAC, ni l'âge (p=0,9846), ni le type (p=0,9282), ni le délai d'infertilité (0,2658), ni l'IMC (0,2608), ni l'étiologie de l'infertilité féminine (p=0,1877), ni les taux plasmatiques d'AMH (p=0,5121) n'ont été observés comme facteurs pronostics de chance d'obtenir une grossesse évolutive. En revanche, le rapport LH/FSH en début de cycle apparaît comme le seul facteur pronostic de chance d'obtenir une grossesse évolutive en faveur d'un rapport supérieur à 1 (p=0,016).

Dans le groupe RSP, ni le type (p=0,5400), ni le délai d'infertilité (p=0,1387), ni l'IMC (0,3124), ni le taux plasmatique d'AMH (p=0,1387) en début de cycle, ni le rapport LH/FSH (0,6495) en début de cycle n'ont d'impact significatif sur les chances d'obtention d'une grossesse évolutive. En revanche, l'âge et l'étiologie impactent sur les chances d'obtention d'une grossesse évolutive. On observe une chute

des taux de grossesses évolutives à partir de 36 ans ($p=0,0449$) et un meilleur pronostic de chance d'obtenir une grossesse en cas de troubles ovulatoires ($p=0,0423$).

4.4 Facteurs pronostics liés aux cycles de traitement sur les taux de grossesses évolutives dans la population totale

4.4.1 Analyse univariée GEE (generalized estimating equation)

La seule valeur définie comme facteur pronostic de chance d'obtenir une grossesse évolutive est le taux plasmatique d'œstradiol au déclenchement ($p=0,0197$) (tableau 16).

Aucun impact significatif du jour du démarrage du traitement (0,2413), du CC ($p=0,8452$), des antagonistes ($p=0,6838$), de la dose de gonadotrophines par cycle ($p=0,9405$), du jour du déclenchement (0,4897), de l'utilisation d'hCG pour le déclenchement ($p=0,1192$), du nombre (0,0866) et de la taille des follicules mûres au déclenchement ($p=0,6334$), du rapport taux d'œstradiolémie sur le nombre de follicules mûres ($p=0,5426$), de l'épaisseur de l'endomètre ($p=0,4231$) n'ont été observés comme ayant un impact sur les chances d'obtention d'une grossesse évolutive (tableau 16 et 17).

	GROSSESSE +				GROSSESSE -				P
	n	M	Med	δ	n	M	Med	δ	
Dose de FSH/cycle(UI)	91	568,4	475	388,6	421	564,9	500	386,9	0,9405
J du D (jours)	91	13,5	13	3	421	13,3	13	9	0,4897
J début ttt (jours)	91	2,2	2	0,4	421	2,3	2	0,5	0,2413
Durée ttt antagoniste (jours)	91	0,2	0	0,7	421	0,4	0	1,4	0,2103
Nb de fol \geq 15mm	91	1,5	1	0,7	421	1,4	1	0,7	0,0866
Taille du fol \geq 15mm (mm)	91	19,2	18	2,2	421	18,3	18	3,1	0,6334
Taux d'E2 J du D	91	443,1	398	238,5	421	387,2	339	186,5	0,0197
Taux d'E2 J du D/ nb de fol \geq 15mm (p/ml)	91	312,3	279,3	154,7	421	302	277	155,8	0,5426
EE J du D (mm)	91	8,8	8,8	2,8	421	9,1	9	2,7	0,4231

Tableau 16 : Impact des variables quantitatives des caractéristiques des cycles de traitement sur les taux de grossesses évolutives dans l'échantillon global (n=nombre de cycles, M=moyenne, Med=médiane, δ =écart-type)

	techniques				TOTAL		p
	Grossesse + (n=91)		Grossesse -(n=421)		(n=512)		
	n	%	n	%	n	%	
<u>Utilisation de CC</u>	30	5,9%	134	26,2%	164	32%	0,8452
<u>Pas d' utilisation de CC</u>	61	11,9%	287	56,1%	348	68%	
<u>Utilisation de ttt antagoniste</u>							
- NON	82	16%	373	72,8%	455	88,9%	0,6838
- OUI	9	1,8%	48	9,4%	57	11,2%	
<u>Utilisation hCG recombinante pour le déclenchement</u>							
- OUI	60	11,7%	313	61,3%	373	72,9%	0,1192
- NON	31	6%	108	21%	139	27,1%	

Tableau 17 : Impact des variables qualitatives des caractéristiques des cycles de traitement sur le taux de grossesses évolutives (n=nombre de cycles)

4.4.2 Analyse multivariée GEE

Une analyse multivariée de régression logistique est réalisée avec introduction de l'ensemble des variables des caractéristiques des cycles de traitement dont le p est $< 0,2$ (valeur AMH, étiologie d'infertilité, taux d'oestradiolémie au déclenchement, nombre de follicules mûres, utilisation antagoniste, utilisation d'hCG recombinante au déclenchement).

Seul le taux d'oestradiolémie au déclenchement semble influencer les chances d'obtention de grossesses évolutives. Pour une élévation de 100 pg/ml du taux plasmatique d'oestradiol, la chance d'obtenir une grossesse évolutive est de 1,13 fois. Et les chances de grossesses évolutives sont multipliées par 1,8 en cas d'élévation de 500 pg/ml du taux plasmatique d'oestradiol.

5. Discussion

Cette étude a pour but de déterminer si un changement des pratiques cliniques dans notre centre d'AMP du CHU-Hôpitaux de Rouen doit être envisagé afin d'optimiser les chances d'obtenir une grossesse évolutive en cas d'hypofertilité féminine. Les différentes études de la littérature existantes à ce jour sont pour la plupart d'entre elles effectuées sur des populations hétérogènes, utilisant des schémas thérapeutiques variés, et très souvent il s'agit d'études rétrospectives et donc non randomisées.

L'analyse des résultats des taux de grossesses évolutives de notre étude toute étiologie d'infertilité féminine confondue n'a pas mis en évidence d'amélioration des taux de grossesses en cas d'IAC. L'absence d'impact potentialisateur de l'IAC est probablement liée à un biais de population. En effet, la répartition des différentes étiologies d'infertilité diffère dans les deux groupes, en rapport avec un taux de patientes présentant un trouble ovulatoire plus important dans le groupe RSP (72 patientes sur 86 dans le groupe RSP et 38 patientes sur 67 dans le groupe IAC). De plus, la présence de faibles effectifs de population en cas d'infertilité « idiopathique » ou « autres » dans les deux groupes, entraîne une perte de puissance des tests statistiques.

Les études de la littérature mettent en évidence un impact plus ou moins positif de l'IAC sur les taux de grossesses en fonction de l'étiologie de l'infertilité. La majorité de ces études en cas d'infertilité inexplicée rapporte la supériorité des inséminations intra-utérines sur les rapports sexuels programmés, que ce soit en cycle stimulé ou en cycle naturel. La méta-analyse de Hughes *et al.* portant sur 5214 cycles, chez des femmes présentant une infertilité idiopathique, retrouve un odd ratio de 2,37 (intervalle de confiance 95% [1,43 - 3,90]) en faveur de l'insémination intra-utérine en cas de cycle stimulé (54). La méta-analyse de Zeyneloglu *et al.* (109), réalisée également chez des patientes présentant une infertilité inexplicée, met également en évidence cette supériorité avec un odd ratio égal à 1,84 (intervalle de confiance 95% [1,30 - 2,62]). Guzick *et al.* aboutissent à des conclusions identiques (45). Les taux de grossesses sont de 1,3% en absence de traitement, 3,8% en cas d'inséminations intra-utérines seules, 5,6% en cas de citrate de clomifène seul, 8% en cas de citrate de clomifène couplé à des inséminations intra-utérines et 17% en cas d'association de gonadotrophines et d'inséminations intra-utérines. L'induction de l'ovulation associée à l'insémination intra-utérine augmente les chances de grossesses. Une méta-analyse récente (2012) dans la Cochrane database (100) retrouve des taux de grossesses plus élevées en cas d'association d'une stimulation ovarienne à une insémination intra-utérine (OR= 1,68 ; IC à 95% [1,13 – 2,5]) chez les patientes qui présentent une infertilité inexplicée. Les agents inducteurs de l'ovulation les plus efficaces dans cette indication sont les gonadotrophines, tandis que le CC donne des résultats médiocres (22). L'AFSSAPS (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) a recommandé en 2007 l'utilisation d'une induction de l'ovulation par gonadotrophines si des inséminations intra-utérines sont proposées en situation d'infertilité idiopathique (3). Ces recommandations ont également été réitérées dans le tome XXVI du collège français de gynécologie obstétrique (CNGOF) (induction de l'ovulation hors FIV) (13). Les recommandations de bonnes pratiques au cours du 15^{ème} salon de gynécologie obstétrique (2005), rappellent l'absence d'efficacité sur les taux de grossesses de l'association d'une induction de l'ovulation par gonadotrophines et des rapports sexuels programmés (Niveau de preuve : I) (7). Dans notre étude, les patientes présentant un test de Hühner négatif sans autre étiologie apparente d'infertilité ont été analysées dans le groupe « idiopathique » et ont été prises en charge en IAC. Parmi les 17 patientes considérées comme présentant une infertilité idiopathique dans le groupe IAC, 16 présentent un test post-coïtal négatif et une seule patiente présente un test positif. Cette association a été volontairement réalisée suites aux différentes conclusions de la littérature médicale concernant le test de Hühner et parce que dans notre étude, les patientes ont été réparties dans les groupes en

fonction des résultats du test post-coïtal. L'intérêt du test de Hühner est controversé, la littérature anglo-saxonne le considère comme désuet. Ses performances sont médiocres avec une sensibilité selon les études de 0,09 à 0,71, une faible spécificité (0,62 à 1), une mauvaise valeur prédictive positive (0,56 à 1), ainsi qu'une valeur prédictive négative peu intéressante (0,25 à 0,75) (44). De plus, il est difficile d'envisager l'accréditation COFRAC pour ce test : la répétabilité et la reproductibilité de l'évaluation de la glaire cervicale sont mauvaises mais elles sont correctes pour le nombre et la mobilité des spermatozoïdes (41). La standardisation de ce test est mauvaise avec une variabilité de la méthodologie et de l'interprétation des résultats (41). Par ailleurs, dans l'infertilité d'origine cervicale, les données sur l'efficacité de l'insémination intra-utérine sont discordantes. Parmi six études de la littérature dans lesquelles les IAC ont été réalisées en cycles naturels, trois (28, 61, 99) concluent à un effet bénéfique de l'insémination intra-utérine alors que Glazener *et al.*, Friedman *et al.* (38, 42) et une étude plus récente (86) ne retrouvent pas cet effet positif. Une méta-analyse effectuée en 2006 s'est intéressée à analyser l'intérêt d'une insémination intra-utérine en cycle stimulé ou naturel en cas d'anomalie de la glaire cervicale et de délai d'infertilité supérieur à un an. Les auteurs ont conclu à l'absence d'évidence d'efficacité de l'IAC en cas d'infertilité cervicale et aux faibles propriétés diagnostiques et pronostiques attribuées au test de Hühner (49). Steures *et al.* (92) ont évalué l'intérêt d'une stimulation ovarienne associée à une insémination intra-utérine chez des couples dont le test post-coïtal est négatif. Les résultats montrent 9,7% de grossesses dans les cycles non stimulés versus 12,5% dans les cycles stimulés (OR= 1.4 ; IC à 95 % [0,85 - 2,2]). Ces résultats sont en faveur de la stimulation ovarienne associée à l'insémination intra-utérine, même s'ils apparaissent non significatifs. Dans cette étude, le CC a été utilisé comme agent inducteur dans 71% des cycles de traitement versus 29% pour les gonadotrophines exogènes. Les taux auraient été probablement plus élevés en cas de stimulation par gonadotrophines. Dans notre étude, les taux de grossesses évolutives en présence d'une infertilité d'origine idiopathique sont plus élevées dans le groupe IAC (64,7% dans le groupe IAC et 30% dans le groupe RSP) mais cette différence n'est pas statistiquement significative $p=0,12$. Les taux de grossesses évolutives sont comparables dans les deux groupes quelque soit le rang du cycle. L'induction de l'ovulation a été réalisée par gonadotrophines pour tous les cycles de traitement. Malgré, ce résultat non significatif, la tendance positive de l'IAC à améliorer les taux de grossesse est concordante avec les différentes études. Cependant, il ne faut pas oublier que les patientes du groupe IAC présentaient un test de Hühner négatif et il est difficile de savoir si l'impact potentiellement potentialisateur de l'IAC est lié à cet effet. Dans notre étude, les taux de grossesses évolutives

observées dans le groupe RSP sont significativement plus élevés en cas de trouble ovulatoire par comparaison à l'infertilité idiopathique ($p=0,0423$).

En première conclusion, les différentes études de la littérature ainsi que les hypothèses de notre étude nous laissent penser qu'en présence d'une infertilité d'origine idiopathique, une induction de l'ovulation suivie d'IAC doit être proposée de principe chez ces patientes, l'induction de l'ovulation suivie de RSP doit être abandonnée. De plus, l'induction de l'ovulation doit être induite pas les gonadotrophines. Le délai d'infertilité et l'âge des patientes doivent faire remettre en question cette prise en charge, en cas de délai d'infertilité supérieur à 2 ans et d'âge limite (surtout après 36 ans), une prise en charge en fécondation in vitro d'emblée devrait être proposée.

Les autres étiologies d'infertilité comme l'infertilité liée à des cycles anovulatoires ou dysovulatoires ont été moins bien étudiées en ce qui concerne la comparaison IAC versus RSP. Abu Hashim *et al.* (2) dans une étude randomisée, incluant 525 cycles de traitements d'induction de l'ovulation par CC suivie de RSP ou par CC suivie d'IAC, chez des patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques, un IMC < 30kg/m² et âgées de plus de 18 ans mais de moins de 38 ans, montrent que les résultats en terme de grossesses ne sont pas significativement différents entre les deux groupes. Dans le groupe IAC et citrate de clomifène, 8,49 % de grossesses par cycle et 23,6 % de grossesses par femme sont obtenues, alors que dans le groupe citrate de clomifène et RSP, 7,89% grossesses par cycles et 22,1% de grossesses par femme sont observées. Une autre étude évaluant l'impact de l'IAC en cas de trouble ovulatoire, de sperme normal et de test de Hühner positif retrouve l'absence d'amélioration des taux de grossesses en cas d'IAC (26). Une autre étude de 2012 donne les mêmes conclusions (103). Ces résultats sont en faveur d'une restauration de la fertilité en cas de restauration de l'ovulation. Dans les cycles anovulatoires, deux études réalisées chez des femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques, ont montré la supériorité des taux de grossesses en cas de stimulation par gonadotrophines en comparaison à la stimulation par CC. En 2004, Lopez *et al.* démontrent que dans 104 cycles d'induction de l'ovulation par CC et dans 91 cycles d'induction par gonadotrophines, les taux de grossesses et les taux de naissances vivantes même si les résultats ne sont pas significatifs sont en faveur de la stimulation par gonadotrophines en cas de cycles anovulatoires (66). Dans une autre étude multicentrique et randomisée de Hombourg *et al.* (51), comparant une induction par citrate de clomifène ou par gonadotrophines sur trois cycles de traitement, les taux de grossesse sont au premier cycle de 30 % versus 14,6% en faveur des gonadotrophines (IC à 95% [5,3 - 25,8 %],

p=0,003), le taux de grossesses par femme est de 5 % versus 44% en faveur des gonadotrophines (IC à 95% [1,5 – 25,8], p=0,03), le taux de naissances vivantes par femmes est de 52% versus 39% toujours en faveur des gonadotrophines (IC à 95% [0,4 - 4,6], p=0,04). Les grossesses sont obtenues plus rapidement dans le groupe stimulé par les gonadotrophines que dans le groupe stimulé par CC. Dans cette dernière étude, le taux de grossesses multiples est plus important dans le groupe où les patientes sont stimulées par les gonadotrophines, 3,4 % dans le groupe traité par gonadotrophines contre aucun cas en cas de traitement par citrate de clomifène. Dans un extrait des mises à jour en Gynécologie et Obstétrique du TOME XXVI du CNGOF publié en 2012 (13), les troubles ovulatoires sont présentés comme la seule étiologie pour laquelle il existe encore une prise en charge possible en induction de l'ovulation suivie de RSP. Il est préconisé qu'en situation d'échec de 4 à 6 cycles de stimulation de l'ovulation bien menés et suivis de RSP, une prise en charge en induction de l'ovulation suivie d'IAC soit proposée. Dans notre étude, l'analyse comparative des taux de grossesses évolutives en cas de trouble ovulatoire entre les deux groupes montre 63,1% (24 grossesses sur 38 patientes) de grossesses dans le groupe IAC et 65,2% (47 grossesses sur 72 patientes) dans le groupe RSP et cette différence n'est pas significative. Dans le groupe IAC, 56,7% des patientes présentent un trouble ovulatoire et 83,7% dans le groupe RSP. L'étude de l'impact de l'étiologie sur les taux de grossesse n'a pas mis en évidence d'effet statistiquement favorable de cette étiologie sur les taux de grossesses dans la population totale lorsque l'on compare les 3 causes d'infertilité. Cependant, si on regroupe l'infertilité idiopathique et les autres infertilités en une seule classe et que l'on compare cette nouvelle classe aux troubles ovulatoires, on observe un impact de l'étiologie sur les taux de grossesses évolutives (p=0,04110) en faveur des troubles ovulatoires. Dans le groupe RSP, en situation de troubles ovulatoires, le taux de grossesses évolutives diminue à partir du 3^{ème} cycle de traitement (p=0,037) et il chute à partir du 5^{ème} cycle de traitement (p=0,01829). Dans le groupe RSP, 94,2 % des grossesses évolutives sont obtenues après 4 cycles de traitements. En revanche dans le groupe IAC, les taux de grossesses évolutives en cas de troubles ovulatoires sont comparables quelque soit le rang du cycle (p=0,9319). Cette étiologie d'infertilité est la seule pour laquelle le CC a été utilisé au cours des cycles d'induction de l'ovulation en adjonction aux gonadotrophines, et l'utilisation de celui-ci n'a pas d'impact péjoratif sur les taux de grossesses (p=0,8452). Par ailleurs, c'est le résultat du test de Hühner qui a permis de répartir les patientes dans les deux groupes. Et cet examen est souvent vécu comme invasif par les couples et le rapport sexuel peut être perturbé par l'angoisse des résultats de cet examen. Dans notre étude, on a noté la présence de 5 grossesses

évolutives malgré un test de Hühner négatif dont 4 ont été obtenues au premier cycle et une au deuxième cycle de traitement. Ceci remet en cause la nécessité du test de Hühner en cas de troubles ovulatoires.

En deuxième conclusion, si on tient compte de la pénibilité potentielle du test post-coïtal pour les couples, de son caractère invasif et désagréable et de sa faible efficacité, on pourrait proposer comme schéma thérapeutique 3 cycles d'induction de l'ovulation suivie de RSP sans réalisation de test de Hühner, et en cas d'échec de ceux-ci, proposer 3 cycles d'induction de l'ovulation suivies d'IAC. L'utilisation du CC en adjonction aux gonadotrophines pourrait se faire dans les deux premiers cycles de traitement, et en l'absence de survenue de grossesses, l'induction de l'ovulation serait réalisée par gonadotrophines seules. Cette nouvelle stratégie de prise en charge pourrait être évaluée en termes de taux de grossesses évolutives et de délai d'obtention de grossesse. Il apparaît intéressant dans la situation où une IAC est réalisée de préconiser les rapports sexuels autour de la période ovulatoire car ceux-ci semblent potentialiser les chances d'obtention d'une grossesse (52).

Les autres étiologies étudiées sont « les trompes uniques fonctionnelles ou anatomiques », « l'endométriase de stade léger à modéré » et « l'insuffisance ovarienne débutante ». Dans la littérature médicale, peu d'études sont répertoriées sur la prise en charge optimale en fonction de ces étiologies.

En cas de trompe unilatérale, Gwang Yi *et al.* (107) comparent les résultats en inséminations intra-utérines en cycles stimulés selon différentes molécules, dans les cas de trompe unilatérale et dans les infertilités idiopathiques, les taux de grossesses sont de 17,3% et 16,5% respectivement avec des taux de grossesses supérieurs en cas d'obstruction proximale (25%) comparés à l'obstruction distale (13,9%), laissant évoquer des faux positif en cas d'obstruction proximale. Les taux de grossesses extra-utérines sont de 11,1% versus 6,7% donc ils ne sont pas significativement différents. Farhi *et al.* retrouvent des taux de grossesses comparables entre les femmes présentant une infertilité idiopathique et celles présentant une obstruction proximale à l'hystérosalpingographie. Par contre, dans cette même étude, les taux de grossesses sont inférieurs en cas d'infertilité liée à une obstruction distale à l'hystérosalpingographie. Il n'existe pas d'étude ayant comparé ce type d'infertilité en inséminations intra-utérines versus rapports sexuels programmés. Cependant, une revue de la littérature de Costello *et al.* (30), reprenant l'ensemble des résultats d'études randomisées, en cas de troubles ovulatoire, d'infertilité inexplicée, d'infertilité masculine, d'infertilité cervicale, d'endométriase, ou d'infertilité tubaire, conclue à la supériorité dans tous ces types

d'infertilité en terme de taux de grossesse de la stimulation par CC et IAC versus stimulation de l'ovulation par CC et RSP (OR= 4,6, IC à 95% [1,9 - 11,3], $p<0,001$); ainsi qu' à des meilleurs taux de grossesses par cycles en cas d'IAC associées aux gonadotrophines par rapport au CC (OR = 2,9 , IC à 95% [1,3 - 6,2], $p=0,005$). Dans toutes ces indications, les auteurs concluent à une supériorité de l'association gonadotrophines et insémination intra-utérine. Ces conclusions sont reprises dans l'extrait des mises à jour en Gynécologie et Obstétrique du TOME XXVI du CNGOF publié en 2012 (13).

L'endométriose touche 25 à 40% des femmes infertiles. Le choix optimal de la prise en charge de cette pathologie est encore mal défini. Les traitements médicaux de l'endométriose n'apportent aucun bénéfice dans le traitement des femmes infertiles. La chirurgie semble efficace quelque soit le degré de gravité de la maladie. Ozkan *et al.* (80) indiquent que dans l'endométriose légère à modérée avec des trompes perméables, une stimulation de l'ovulation associée à une insémination intra-utérine après chirurgie semble licite à proposer. L'ensemble des études de la littérature est en faveur d'une induction de l'ovulation suivie d'IAC dans cette indication en présence de trompes saines (14, 96). Cette association est également recommandée en cas d'endométriose à trompes saines avec lésions minimales ou légères par l'ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) (35).

La place de l'insémination intra-utérine en cas d'insuffisance ovarienne prématurée a également été peu étudiée. Ce diagnostic est fait en présence en début de cycle (entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle) d'un taux plasmatique de FSH supérieur à la valeur limite la plus élevée des normes du laboratoire, d'un taux plasmatique d'œstradiol $>70\text{pg/ml}$, d'une AMH $< 1,6\text{ ng/ml}$ et un compte des follicules antraux inférieur à 5 (75). La pratique d'insémination intra-utérine en présence d'une insuffisance ovarienne prématurée peut se concevoir si le bilan de réserve ovarienne est limité à condition que la patiente soit jeune et que le délai d'infertilité soit court, sinon un essai en fécondation *in vitro* doit être proposé d'emblée. Souter *et al.* (89) rapportent chez des femmes de moins de 35 ans présentant une augmentation de la FSH en début de cycle et prises en charge en insémination intra-utérine, des taux de grossesses comparables aux femmes de même âge dont la FSH est normale, mais avec une augmentation importante des doses totales utilisées de traitements inducteurs de l'ovulation. Check *et al.* (27) se sont intéressés aux femmes âgées de moins de 37 ans dont le taux plasmatique de FSH en début de cycle est $>15\text{UI/l}$ en début de cycle et qui sont prises en charge en dehors de fécondation *in vitro* (induction de l'ovulation suivies de RSP, IAC...). Ces femmes ont trois fois moins de chance de concevoir que celles qui présentent une réserve

ovarienne normale. Dans cette deuxième étude, les taux plasmatiques de FSH sont plus élevés que dans la première étude, ce qui explique cette différence de résultats. Ainsi, le nombre de cycles proposés doit être de maximum trois tentatives en IAC avant de passer à la fécondation *in vitro*, cette stratégie permettra une accélération de la prise en charge afin de limiter le déclin de la fertilité car à l'instant T où le bilan est réalisé, nous n'avons pas d'idée de la vitesse à laquelle la réserve ovarienne va s'altérer.

Dans notre étude, l'échantillon de patientes souffrant de ces étiologies de façon isolée est faible, et donc l'analyse statistique n'est pas concluante. Si une de ces étiologies est associée à un trouble ovulatoire, les patientes ont été analysées dans le groupe dysovulation. Dans le groupe IAC, 11 patientes ont été analysées (5 atteinte d'endométriose stade léger à modéré, 4 présentant une trompe unique et deux insuffisances ovarienne débutantes) et dans le groupe RSP, 4 patientes ont été analysées (2 atteintes d'endométriose, 1 présentant une trompe unique et 1 souffrant d'insuffisance ovarienne débutante). L'effectif étant faible et les étiologies nombreuses, aucune conclusion ne peut être affirmée. Deux grossesses sur les quatre patientes dans le groupe RSP sont survenues pour l'une chez une patiente atteinte d'endométriose et pour l'autre chez une patiente présentant une trompe unique. Parmi les grossesses obtenues chez les patientes du groupe IAC, deux sont survenues chez des patientes atteintes d'endométriose, 3 chez celles présentant une trompe unique et les deux dernières chez des femmes présentant une insuffisance ovarienne débutante. Parmi les 7 patientes atteintes d'endométriose légère à modérée, 5 ont été diagnostiquées au cours du bilan d'infertilité dont 3 suite à des signes cliniques d'endométriose et 2 dans le cas de cœlioscopie diagnostique au bleu suite à une anomalie sur l'hystérosalpingographie. Il faut donc garder à l'esprit que parmi les patientes qui présentent une infertilité idiopathique, une endométriose non diagnostiquée peut se cacher. Dans cette idée là, il semble intéressant d'associer induction de l'ovulation par gonadotrophines et IAC comme cela a été recommandé dans les études.

En présence d'une trompe unique fonctionnelle ou anatomique, la prise en charge passe par une augmentation du nombre de follicules du côté de la trompe existante fonctionnelle car la probabilité d'une ovulation croisée est faible. Cependant, si une trompe a été retirée, et qu'aucune grossesse n'est pas survenue, la fonctionnalité de la trompe restante ne peut être affirmée et donc il ne faut pas poursuivre au-delà de 4 cycles d'induction de l'ovulation suivie d'IAC. Dans cette indication là, l'IAC semble être un bon compromis afin

de favoriser la rencontre des gamètes au moment le plus opportun et d'augmenter le nombre de spermatozoïdes mobiles au niveau du site de fécondation.

La prise en charge des patientes jeunes, atteintes d'insuffisance ovarienne débutante (valeurs limites du bilan au 3^{ème} jour du cycle), et dont le délai d'infertilité est de moins de 2 ans pourrait être constituée de 3 cycles d'induction de l'ovulation suivies d'IAC. Néanmoins en situation d'échec, un passage rapide en fécondation *in vitro* doit être envisagé si le bilan de contrôle d'évaluation de la réserve ovarienne le permet.

En troisième conclusion, on pose une indication d'insémination intra-utérine dans les infertilités d'origine idiopathique, en cas d'endométriose à un stade léger ou modéré et à trompes saines, de trompe unique, d'insuffisance ovarienne débutante chez la femme de moins de 36 ans et avec un délai d'infertilité égal à moins de 2 ans en accord avec les différentes évidences based médecine.

Dans notre étude, les caractéristiques cliniques et biologiques des patientes sont assez comparables dans les deux groupes. L'âge, l'IMC, le type d'infertilité de la femme, la consommation de tabac, le nombre de cycles conduits, les valeurs plasmatiques de la FSH, de l'œstradiol et du rapport LH/FSH en début de cycle sont comparables. Les patientes de notre étude sont assez jeunes. La majorité d'entre elles a moins de 35 ans et la classe 25-30 ans est celle qui regroupe le plus de patiente. L'IMC est compris pour la majorité des patientes dans la classe des 19-25. La prise en charge des IMC supérieurs à 33 est peu fréquente, tenant compte des risques obstétricaux d'une grossesse chez une femme présentant une obésité morbide. Ainsi, une induction de l'ovulation n'est réalisée que si l'IMC est inférieur ou égal à 33. La plupart des patientes dans les deux groupes présentent une infertilité primaire. Le nombre de cycles est également superposable dans les deux groupes. Les valeurs des taux plasmatiques de la FSH et de l'œstradiol au 3^{ème} jour du cycle sont comparables dans les deux groupes et rares sont les valeurs pathologiques dans les deux groupes. Le rapport LH/FSH au 3^{ème} jour du cycle est également comparable dans les deux groupes. Par contre, en ce qui concerne les différences entre les deux groupes, elles sont liées à l'étiologie de l'infertilité, la durée moyenne d'infertilité et les valeurs des taux plasmatiques de l'AMH. Dans la situation des troubles ovulatoires, la différence observée entre les deux groupes, après application de la correction de Bonferroni, est liée à la présence d'une proportion de patientes présentant un trouble ovulatoire plus important dans le groupe RSP. Ceci explique également le fait que les patientes du groupe RSP qui présentent un taux plasmatique d'AMH > 6ng/ml sont plus

nombreuses que dans le groupe IAC. En revanche, dans le groupe IAC, les patientes avec un taux plasmatique d'AMH < 1,6 ng/ml sont plus nombreuses, ceci est en partie lié à une proportion de patientes présentant une insuffisance ovarienne débutante plus importante dans ce groupe. Les patientes du groupe IAC ont en moyenne un délai d'infertilité plus élevée que les patientes du groupe RSP, mais cette tendance disparaît lorsque l'on répartit les délais d'infertilité en 3 classes.

Les caractéristiques des cycles de traitements entre les deux groupes sont comparables pour le jour de démarrage du traitement, la dose moyenne de gonadotrophines utilisées, le nombre et la taille des follicules ≥ 15 mm, le taux plasmatique d'œstradiol le jour du déclenchement, le taux d'utilisation d'un traitement antagoniste et le taux d'utilisation d'hCG recombinante pour le déclenchement. En revanche, le pourcentage d'utilisation de CC est plus élevé dans le groupe RSP comparés au groupe IAC. Cette tendance est liée à une présence de patientes présentant un trouble ovulatoire plus élevée dans le groupe RSP et comme cela a été décrit plus haut, la seule indication pour laquelle le CC garde son intérêt est les troubles ovulatoires. De plus, depuis les recommandations de l'AFSSAPS de 2007 (3), le CC ne doit être utilisé en IAC qu'en présence de difficulté d'induction de l'ovulation. Le jour du déclenchement est plus tardif dans le groupe RSP comparé au groupe IAC. Ceci est lié à la présence d'une proportion plus élevée dans ce groupe, de patientes présentant des troubles ovulatoires et associés à un syndrome des ovaires polykystiques, la maturité ovocytaire étant plus difficile et longue à obtenir. De plus, l'endomètre utérin est plus épais dans le groupe IAC par comparaison au groupe RSP, ceci est lié à une utilisation plus fréquente de CC dans le groupe RSP et comme nous le savons, le CC a des effets néfastes non seulement sur les modifications de l'endomètre au cours du cycle stimulé mais également sur la qualité de la glaire cervicale.

L'analyse des taux de grossesses totales par femme est comparable entre les deux groupes (66,7% dans le groupe IAC vs 63,6% dans le groupe RSP). Le taux de grossesses évolutives par femme est également comparable entre les deux groupes (58,2% dans le groupe IAC et 60,5% dans le groupe RSP). Les taux de grossesses évolutives toutes étiologies confondues par cycle sont également comparables dans les deux groupes. Les taux de grossesses arrêtées sont faibles et proches dans les deux groupes. Les taux de grossesses gemellaires sont de 3,8% dans le groupe RSP et 7,7% dans le groupe IAC. L'analyse des taux de grossesses évolutives entre les deux groupes en fonction de l'âge, de l'IMC, du type d'infertilité de la femme, de la durée et des valeurs d'AMH est également comparable.

L'étude des facteurs pronostics liés aux facteurs cliniques et biologiques et aux cycles de traitement permettant l'obtention de grossesses évolutives ont été analysés. Tout d'abord, nous nous sommes intéressés à l'impact des différentes caractéristiques cliniques et biologiques de la femme dans la population totale puis dans chacun des groupes, puis à celui des caractéristiques des cycles de traitement dans la population totale. Les différentes études de la littérature médicale sur les facteurs pronostiques d'obtention de grossesses en cas d'insémination intra-utérine retrouvés sont unanimes et sont : la pratique d'une induction de l'ovulation (11, 18, 40, 47, 77, 105, 109) en particulier par gonadotrophines (22, 69), le nombre de follicules recrutés (6, 18, 33, 74, 78, 81, 88, 93, 98, 105), l'âge de la femme < à 36 ans (6, 9, 55, 74, 78, 90, 93, 105, 106, 108), le rang de la stimulation (11, 78, 81, 88, 105), la qualité du sperme (33, 52, 74, 79, 90, 105, 108), les étiologies d'infertilité (meilleure en situation de troubles ovulatoires) (9, 54, 78, 93, 98, 106), le délai d'infertilité (6, 9, 37, 56, 89, 92, 96, 106), l'épaisseur de l'endomètre (33, 55, 72, 96, 105), le taux plasmatiques de FSH à J3 du cycle < à 9 UI/l (27, 33, 89), le taux plasmatique d'œstradiol au 3^{ème} jour du cycle < à 70-80 pg/ml (106), l'IMC < à 30Kg/m² (10, 37, 89, 107), le taux plasmatique d'AMH, le CFA > à 5 follicules (91), et un taux d'œstradiol au déclenchement supérieur à 500pg/ml (73, 104).

Dans notre étude, l'impact de ces différents facteurs a été étudié avec peu de résultats significatifs, mais ceci semble être lié à la présence de biais liés à la population et au traitement. La répartition des taux de grossesses en fonction des cycles met en évidence dans le groupe RSP une diminution des taux de grossesses en cas de troubles ovulatoires à partir du 3^{ème} cycle de traitement. En revanche, dans le groupe IAC, les taux de grossesses évolutives ne sont pas statistiquement différents quelque soit le rang du cycle. Pour les autres étiologies, les taux de grossesses sont comparables quelque soit le rang du cycle. Néanmoins, les effectifs de population sont faibles et donc la puissance des tests statistiques diminue. En situation de troubles ovulatoires, si la patiente est traitée par induction de l'ovulation suivie de RSP, il ne semble pas souhaitable de poursuivre au-delà de 3 à 4 cycles de traitements. Dans le groupe IAC, en cas de troubles ovulatoires, 3 à 4 cycles de traitement peuvent être envisagés. Pour les autres situations, il faut se calquer sur les résultats de la littérature et ne pas proposer plus de 4 cycles de traitement.

La classe d'âge dans notre étude n'a pas d'impact sur les chances d'obtention d'une grossesse, ni dans la population totale ni dans le groupe IAC. En revanche, une chute des taux de grossesses est observée dans le groupe RSP à partir de 36 ans. L'absence d'impact dans la

population totale et dans le groupe IAC peut s'expliquer par la présence d'un faible échantillon représentatif des femmes âgées de 36 ans et plus, ainsi que par la présence en majorité de troubles ovulatoires chez ces patientes.

L'IMC n'a pas d'impact sur les chances d'obtention de grossesses dans notre étude que ce soit dans la population totale ou dans chaque groupe de traitement, alors que dans la littérature son impact a été observé. Cette absence d'effet est liée à la présence de 16 valeurs manquantes et à la présence d'un faible échantillon représentatif pour les $IMC > 31-35 \text{ kg/m}^2$. De plus, la plupart des patientes dont l'IMC est $> 30 \text{ kg/m}^2$ a une infertilité liée à un trouble ovulatoire. Parmi les 9 grossesses du groupe $31-35 \text{ kg/m}^2$, 8 sont dues à une cause ovulatoire, et parmi les patientes dont l'IMC est $> 35 \text{ kg/m}^2$, les 3 seules grossesses obtenues sont liées à une dysovulation. Dans tous les cas, il faut s'abstenir de stimuler des patientes dont l'IMC est $> 32 \text{ kg/m}^2$, en raison de la nécessité de doses plus importantes de gonadotrophines nécessaires, mais surtout afin d'éviter les complications obstétricales chez les femmes présentant une obésité importante.

Le type d'infertilité de la femme n'influence pas sur les chances d'obtention d'une grossesse dans notre étude que ce soit dans la population totale ou dans chaque groupe de traitement.

Le délai d'infertilité dans notre étude ne retentit pas sur les chances d'obtention d'une grossesse évolutive que ce soit dans la population totale ou dans chaque groupe de traitement. L'explication est encore liée à la présence d'une proportion de patientes présentant un trouble ovulatoire plus importantes lorsque le délai d'infertilité est > 2 ans. Parmi les délais d'infertilité > 5 ans, sur les 11 grossesses obtenues, 10 sont en rapport avec un trouble ovulatoire. Parmi les délais d'infertilité > 2 ans et < 5 ans, sur les 27 grossesses obtenues, 18 sont en rapport avec un trouble ovulatoire. L'absence d'ovulation à chaque cycle explique que la durée d'infertilité ne retentit sur les taux de grossesses. Mais en ce qui concerne l'infertilité idiopathique et les autres causes, la présence d'un délai d'infertilité supérieur à 5 ans est de mauvais pronostic. Un passage en fécondation *in vitro* d'emblée devait être proposé en cas d'infertilité idiopathique et de délai d'infertilité supérieur à deux ans.

La valeur des taux plasmatiques de l'AMH dans notre étude ne modifie pas les chances d'obtention de grossesses évolutives ni dans la population totale, ni dans chacun des deux groupes. Parmi les 8 patientes dont l'AMH est $< 1,6 \text{ ng/ml}$, seulement 3 vont présenter une grossesse évolutive. Dans le groupe où l'AMH est $\geq 6 \text{ ng/ml}$, 65,9% des patientes

appartenant à ce groupe vont obtenir une grossesse intra-utérine évolutive, tandis que dans le groupe où l'AMH est $>1,6\text{ng/ml}$ et $<6\text{ng/ml}$, 50% des patientes vont obtenir une grossesse. Une valeur du taux plasmatique d'AMH supérieure à 2ng/ml est corrélée à de meilleurs taux de grossesses. Cependant, si sa valeur est trop élevée, la maturité folliculaire est difficile à obtenir même sous traitement d'induction de l'ovulation et un drilling ovarien pourra être réalisé chez les patientes résistante à la stimulation par CC ou par gonadotrophines. De manière plus précise, c'est l'analyse du dosage plasmatique de l'AMH corrélé au compte des follicules antraux qui doit être prise en considération. En cas d'AMH $\leq 1,6\text{ng/ml}$; il est possible de proposer des IAC si la patiente est jeune (moins de 36 ans) et si le délai d'infertilité est de moins de 2 ans, tout en tenant compte également des taux plasmatiques de FSH et d'œstradiol et du CFA en début de cycle. Un passage accéléré en *Fiv* doit être envisagé en cas d'échec de trois tentatives.

Dans notre étude, le dosage plasmatique de FSH et d'œstradiol au 3^{ème} jour du cycle ne semble pas avoir d'impact en ce qui concerne les chances de grossesses. Ceci est en partie dû à la présence d'un faible échantillon de patientes avec des valeurs élevées de FSH et d'œstradiol. Les études mettent en évidence d'une diminution des taux de grossesses en cas de taux plasmatique de FSH limite ($< 9\text{UI/l}$) et d'œstradiolémie supérieure à 80ng/ml au troisième jour du cycle (74, 89).

La seule variable qui semble être un facteur pronostic de chance d'obtention d'une grossesse est le rapport LH/FSH au troisième jour du cycle dans la population totale et en cas d'IAC. L'analyse multi-variée réalisée dans notre étude met en évidence que pour une élévation d'1 point de ce rapport, la chance d'obtenir une grossesse évolutive (grossesse échographique à 8 SA) augmente de 2,5 fois ($p=0,0078$ avec $\text{OR}=2,49$ et IC à 95% est égal à $[1,27 ; 4,89]$ dans la population totale. Ce facteur peut être pris en compte en cas d'absence d'AMH dans l'exploration de base réalisée.

*L'analyse de l'impact des caractéristiques des cycles de traitement sur les chances d'obtention de grossesses évolutive dans la population totale est également peu concluante dans notre étude. La dose de gonadotrophines utilisée par cycle n'a pas d'impact sur les taux de grossesses. La dose est dépendante de la réserve ovarienne, de l'âge de la patiente, de l'IMC et de l'objectif à atteindre en nombre de follicules et du seuil de sensibilité de chaque patiente. Dans certains cas, des doses de fécondation *in vitro* ont été utilisées. L'adjonction de CC a pour but de réduire la dose de gonadotrophines à administrer, mais cela n'a pas été noté dans notre étude. Pour le syndrome des ovaires polykystiques, il ne faut pas hésiter à débiter*

par de faibles doses (12,5 à 25UI/jour) et à augmenter progressivement jusqu'à obtenir le seuil de réponse (53) et chez les patiente plus âgées et/ou avec altération de la réserve ovarienne, on peut débiter à 75- 100UI/jour.

Le nombre et la taille des follicules mûres ($\geq 15\text{mm}$) ne retiennent pas sur les chances de grossesse. Plusieurs biais peuvent expliquer ces résultats : une variabilité inter-opérateur (praticien plus ou moins habitué à réaliser cette exploration) et intra-opérateur pour la mesure des follicules, la présence d'images annexielles trompeuses, un décalage du déclenchement de l'ovulation de 1 à 3 jours après le dernier monitoring. Dans tous les cas, une taille de follicules comprise entre 18 et 20mm en stimulation pauci-folliculaire est associée à de meilleurs taux de grossesses que pour des follicules de tailles inférieures. Le nombre de follicules matures moyens est de 1,5 si grossesse évolutive, et de 1,4 en l'absence de grossesse. L'absence d'impact pronostic du nombre de follicules sur le taux de grossesses évolutives est en rapport avec la volonté de réaliser des cycles d'induction de l'ovulation très prudents.

L'épaisseur de l'endomètre utérin chez les patientes avec grossesse évolutive est en moyenne de 8,8mm. Cette épaisseur de l'endomètre utérin n'a pas d'impact pronostic sur les taux de grossesses dans notre étude. Et l'utilisation de CC entraîne une diminution de l'épaisseur de l'endomètre utérin, mais pas des taux de grossesses.

Le jour du démarrage du traitement et le jour du déclenchement de l'ovulation ne semblent pas avoir d'impact sur les chances d'obtention d'une grossesse.

L'utilisation de CC associé aux gonadotrophines dans le traitement d'induction de l'ovulation n'a pas d'impact sur les chances d'obtention de grossesses évolutives dans notre étude. Ceci s'explique par le fait que le CC a été utilisé en majorité chez les patientes du groupe RSP, et seulement en cas de troubles ovulatoires. Dans tous les cas, un test de Hühner a été réalisé afin de s'assurer de l'absence d'impact négatif du CC sur la glaire cervicale. De plus, le CC est utilisé en début de cycle et son impact sur l'épaisseur endométriale et sur la glaire est minimisé du fait d'une utilisation conjointe de gonadotrophines. L'utilisation de CC associée aux gonadotrophines semble efficace chez les patientes présentant un trouble ovulatoire, mais en l'absence de grossesse au-delà du 2^{ème} ou 3^{ème} cycle de traitement, une stimulation par gonadotrophines pures doit être entreprise.

L'utilisation d'antagoniste dans notre étude n'affecte pas les chances d'obtention de grossesses évolutives. Son utilisation est faible de l'ordre de 11,1% par cycle de traitement.

Le taux moyen de grossesse est de 15,8% en cas d'utilisation d'antagoniste au cours d'un cycle de traitement contre 18,1% en l'absence de traitement antagoniste. Les antagonistes sont utilisés de manière plus importante dans le groupe IAC comparés au groupe RSP, 18,5% versus 6,4% cycles. Cette différence s'explique par l'impossibilité de réaliser les inséminations le dimanche et certains jours fériés et donc de la nécessité d'inhiber le pic de déclenchement de la LH. Le traitement antagoniste est également utilisé en cas d'obtention d'une ovulation prématurée et en cas d'absence de follicule de taille mature. L'utilisation d'un antagoniste est une bonne alternative ne compromettant pas les chances de grossesses dans les deux indications citées précédemment. Les études montrent l'intérêt de ce traitement afin de retarder l'ovulation prématurée sans affecter les taux de grossesses (21, 55, 41, 68).

L'utilisation d'hCG recombinante pour le déclenchement de l'ovulation ne semble pas améliorer les taux de grossesses comparée au déclenchement spontané du pic de LH. Le déclenchement spontané du pic de LH survient dans moins de 30% des cycles. Le déclenchement spontané même s'il est considéré comme n'augmentant pas les taux de grossesse de manière significative, les résultats de cette étude montrent une tendance plus favorable à la grossesse en cas de déclenchement spontané.

Après analyse GEE uni-variée et multi-variée, seul le taux plasmatique d'œstradiol le jour du déclenchement ($p=0,0197$) apparaît comme facteur pronostic d'obtention d'une grossesse évolutive. Une élévation de 100pg/ml du taux d'œstradiol augmente de 1,13 fois la possibilité d'obtenir une grossesse évolutive et une élévation de 500pg/ml du taux d'œstradiol entraîne une augmentation de 1,8 fois la probabilité d'avoir une grossesse évolutive.

*Ainsi, le traitement d'induction de l'ovulation doit être adapté à chaque patiente, en fonction de l'indication de l'infertilité, de son âge et de sa réponse ovarienne. Le monitoring de l'ovulation est indispensable (dosage d'œstradiol, échographie folliculaire) pour prévenir la survenue de grossesses multiples et d'hyperstimulation ovarienne. Aucun cas d'hyperstimulation n'a été observé chez nos patientes. La décision de déclenchement doit tenir compte du nombre de follicules en croissance et du terrain. Hors fécondation *in vitro*, aucune différence significative n'a été démontrée en termes de grossesses cliniques entre les gonadotrophines recombinantes et les gonadotrophines urinaires. Quant au nombre de follicules acceptables avant le déclenchement de l'ovulation, il doit être étudié en fonction de l'étiologie de l'infertilité, du rang de la tentative, de l'âge de la patiente et du taux plasmatique d'œstradiol au déclenchement.*

Enfin, l'évaluation du devenir des grossesses évolutives a été réalisée dans notre étude. Parmi les 52 grossesses du groupe RSP, 25 patientes ont accouché d'enfants nés vivants, 2 grossesses sont actuellement en cours et 25 patientes ont été perdues de vue après l'échographie de 8 semaines d'aménorrhées. Parmi les 39 grossesses du groupe IAC, 36 patientes ont accouché d'enfants nés vivants, 2 grossesses sont actuellement en cours et 1 patiente a été perdue de vue après l'échographie de 8 semaines d'aménorrhées. Le taux de grossesse gémellaire est faible dans les 2 groupes et inférieur à celui obtenu en cas de fécondation *in vitro*. Ainsi, nos critères de déclenchement et de traitement sont acceptables.

6. Conclusion

En analysant les données de la littérature et de notre étude, nous avons tenté de répondre à la question « Y a-t-il un intérêt à réaliser de principe une insémination intra-utérine au cours de toute induction simple de l'ovulation? Nous pouvons conclure que la réponse n'est pas unique :

- *Si troubles ovulatoires*, l'induction simple de l'ovulation suivie de RSP reste une alternative efficace. Le nouveau schéma thérapeutique permettrait d'abandonner la réalisation du test de Hühner. Un traitement par 3 cycles d'induction de l'ovulation suivie de RSP seraient réalisés dans un premier temps et en cas d'échec, 3 cycles d'induction de l'ovulation suivie d'IAC pourraient être proposés ,
- *Si infertilité idiopathique, endométriose légère à modérée, trompe unique ou insuffisance ovarienne débutante*, une induction de l'ovulation associée à une insémination intra-utérine semble licite à proposer pour un maximum de 3 à 4 cycles de traitement dans ces étiologies. Cette prise en charge peut être remise en cause dans la situation d'un long délai d'infertilité, d'âge limite de la femme, d'altération des paramètres de la réserve ovarienne en début de cycle avec orientation des couples vers une prise en charge en fécondation *in vitro*.

Il serait intéressant d'évaluer cette nouvelle perspective de prise en charge en termes de taux de grossesses et sur le vécu des couples infertiles.

7. Références bibliographiques:

1. Abû Bakr Ibn Badr, M.M Hakimi (Traducteur)- Hippologie et médecine du cheval en Terre d'Islam au X^{IV}e siècle- Le traité des deux arts en médecine vétérinaire dit le Nâceri- Errance éditions- Paris 2006
2. Abu Hashim H, Ombar O, Abd Elaal I- Intrauterine insemination versus timed intercourse with clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial- Acta Obstet Gynecol Scand. 2011- 90(4):344-50
3. AFSSAPS- Les médicaments inducteurs de l'ovulations- Edition avril 2004 actualisée en 2007
4. Agence de biomédecine : Activité d'assistance médicale à la procréation de 2011- Le rapport médical et scientifique de l'assistance médicale à la procréation et de la génétique humaine
5. Agha-Hosseini M, Rahmani M, Alleyassin A, Safdarian L, Sarvi F- The effect of progesterone supplementation on pregnancy rates in controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination cycles: a randomized prospective trial- Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012- 165(2):249-53
6. Almeida JP, Pinelo S, Serra H, Barbosa A, Felgueira E, Pires I, Tavares A- Controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination: an actual therapy?- Rev Bras Ginecol Obstet. 2011- 33(11):341-7
7. Anonyme- Les bonnes pratiques de la stimulation hors FIV et hors insémination artificielle : recommandations légales et de l'AFSSAPS- 15^{ème} salon de gynécologie obstétrique pratique 9, 10, 11 mars 2005
8. Anonyme- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group- Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome- Fertil Steril 2004- 81:19-25
9. Ashrafi M, Rashidi M, Ghasemi A, Arabipoor A, Daghighi S, Poursaghari P, Zolfaghari Z- The role of infertility etiology in success rate of intrauterine insemination cycles: an evaluation of predictive factors for pregnancy rate- Int J Fertil Steril. 2013- 7(2):100-7

10. Aydin Y, Hassa H, Oge T, Tokgoz VY- Factors predictive of clinical pregnancy in the first intrauterine insemination cycle of 306 couples with favourable female patient characteristics-Hum Fertil (Camb). 2013- 16(4):286-90

11. Barros Delgadillo JC, Rojas Ruiz JC, Molina Munguia AC, Villalobos Acosta S, Sanchez Solis V, Barroso Villa G, Gavino Gavino F. Departamento de Reproducción Asistida, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Lomas de Virreyes, CP, México, DF- Prognostic factors of pregnancy in intrauterine insemination- Ginecol Obstet Mex. 2006- 74(12):611-25

12. Beck JI, Boothroyd C, Proctor M., Farquhar C, Hughes E- Oral anti-oestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation- Cochrane database syst rev. 2005-25(1):CD002249

13. Bellaisch-Allart J- Induction de l'ovulation hors FIV- 26^{ème} journée nationale du CNGOF, Paris 2002- Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique- Tome XXVI publié le 28.11.2002

14. Benardi LA, Pavone ME- Endometriosis: an update on management- Womens health (Lond. Engl.) 2013- 9(3):233-50

15. Bergh C, Howles CM, Borg K, Hamberger L, Josefsson B, Nilsson L, Wikland M H- Recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH; Gonal-F) versus highly purified urinary FSH (Metrodin HP): results of a randomized comparative study in women undergoing assisted reproductive techniques- Human Reprod 1997- 12(10):2133-9

16. Blanc B, Léon Bouli -Test de Hühner- Gynécologie- Edition Pradel-1997- page 21

17. Blondel B, Kaminski M- Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births- Semin Perinatol. 2002- 26(4):239-49 Review

18. Boulard V, Charbit B, Brasseur F, Loudel E, Copin H, Merviel P- Prognostic factors of pregnancy in intra-uterine insemination with sperm of donor: a review of 535 cycles over 7 years- J Gynecol Obstet Biol Reprd 2013- 42(1):40-8

19. Brown J.B- Pituitary control of ovarian function - Concepts derived from gonadotrophin therapy- Aust N Z J Obstet Gynaec 1978- 18:47-54

20. Bry-Gauillard H, Coulondre S, Cédric-Durnerin I, Hugues JN- Bénéfices et risques de la stimulation ovarienne avant insémination intra-utérine- Gynecol Obstet Fertil 2000- 28:82-31

21. Bulletti C, De Ziegler D, Polli V, Del Ferro E, Palini S, Flamigni C-Characteristics of uterine contractility during menses in women with mild to moderate endometriosis- Fertil Steril 2002- 77:1156-1161

22. Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman MJ- Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens,

gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility- Cochrane Database Syst Rev. 2007- 18(2):CD005356

23. Cantineau AE, Cohlen BJ, Klip H, Heineman MJ- The addition of GnRH antagonists in intrauterine insemination cycles with mild ovarian hyperstimulation does not increase live birth rates- a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial- Hum Reprod. 2011-26(5):1104-11
24. Cantineau AE, Janssen MJ, Cohlen BJ- Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples- Cochrane Database Syst Rev. 2010- 14(4)
25. Cédric-Durnerin I, Bry H., Coulondre S., Hugues J.N- Induction d'ovulation mono pauci ou plurifolliculaire- Service de Médecine de la Reproduction Hôpital Jean Verdier, Université Paris XIII- les XXIXème JTA de 2000
26. Check JH, Liss J, Bollendorf A- Intrauterine insemination (IUI) does not improve pregnancy rates in infertile couples where semen parameters are normal and postcoital tests are adequate- Clin Exp Obstet Gynecol. 2013- 40(1):33-4
27. Check JH, Liss J- The effect of diminished oocyte reserve in younger women (age < or = 37) on pregnancy rates in natural cycles- Clin Exp Obstet Gynecol. 2013-40(1):27-8
28. Check JH, Spirito P. University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Robert Wood Johnson Medical School at Camden, USA- Higher pregnancy rates following treatment of cervical factor with intrauterine insemination without superovulation versus intercourse: the importance of a well-timed postcoital test for infertility- Arch Androl. 1995- 35(1):71-7
29. Christin-Maitre S, Hugues JN- On behalf of the recombinant FSH study group. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome- Hum Reprod 2003- 18:1626-31
30. Costello MF. Department of Reproductive Medicine and IVF Australia, Royal Hospital for Women, Randwick, Sydney, Australia - Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination- Aust N Z J obstet Gynaecol. 2004- 44(2):93-102
31. Daya S- Efficacy of progesterone support in the luteal phase following in-vitro fertilization and embryo transfer: meta-analysis of clinical trials- Hum Reprod. 1988- 3(6):731-4
32. Deaton JL, Clark RR, Pittaway DE, Herbst P, Bauguess P- Clomiphene citrate ovulation induction in combination with a timed intrauterine insemination: the value of urinary luteinizing hormone versus human chorionic gonadotropin timing- Fertil Steril. 1997-68(1):43-7
33. Dinelli L, Courbière B, Achard V, Jouve E, Deveze C, Gnisci A, Grillo JM, Paulmyer-Lacroix O- Prognosis factors of pregnancy after intrauterine insemination with the husband's sperm: conclusions of an analysis of 2,019 cycles- Fertil Steril. 2014- pii: S0015-0282(14)00039-9

34. Erdem A, Erdem M, Atmaca S, Guler I- Impact of luteal phase support on pregnancy rates in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study- *Fertil Steril*. 2009- 91(6):2508-13
35. ESHRE- Management of women with endometriosis- Guidelines of the European Society of human Reproduction and embryology 2013
36. Farhi J, Ben-Haroush A, Lande Y, Fisch B- Role of treatment with ovarian stimulation and intrauterine insemination in women with unilateral tubal occlusion diagnosed by hysterosalpingography *Fertil Steril*. 2007- 88(2):396-400
37. Freisleben NL, Lossl K, Bogstad J, Bredkjaer HE, Toft B, Loft A, Bangsboll S, Pinborg A, Budtz-Jorgensen E, Andersen AN. The Fertility Clinic, Department 4071, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, 2100 Copenhagen, Denmark- Predictors of ovarian response in intrauterine insemination patients and development of a dosage nomogram- *Reprod Biomed Online*. 2008- 17(5):632-41
38. Friedman AJ, Juneau-Norcross M, Sedensky B, Andrews N, Dorfman J, Cramer DW-Life table analysis of intrauterine insemination pregnancy rates for couples with cervical factor, male factor, and idiopathic infertility- *Fertil Steril*. 1991- 55(5):1005-7
39. Gemzell CA, Diczfalusy E and Tillinger G- Clinical effect of human pituitary follicle stimulating hormone (FSH)- *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1958- 18-1333
40. Ghesquiere SL, Castelain EG, Speissens C, Meuleman CL, D'Hooghe TM- Relationship between follicle number and (multiple) live birth rate after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination- *Am J Obstet Gynecol* 2007- 197(6): 589.e1-5
41. Glatstein IZ, Best CL, Palumbo A, Sleeper LA, Friedman AJ, Hornstein MD- The reproductibility of the postcoital test: a prospective study- *Obstet Gynecol*. 1995- 85(3):396-400
42. Glazener CM, Kelly NJ, Weir MJ, David JS, Cornes JS, Hull MG- The diagnosis of male infertility-prospective time-specific study of conception rates related to seminal analysis and post-coital sperm-mucus penetration and survival in otherwise unexplained infertility- *Hum Reprod*. 1987- 2(8):665-71
43. Graziano A, Caserta D, Piva I, Lo Monte G, Bordi G, Martini F, Tognon M, Marci R- The addition of GnRH antagonists in intrauterine insemination cycles: a pilot study- *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 - 17(12):1604-10
44. Griffith CS, Grimes DA- The validity of the postcoital test- *Am J Obstet Gynecol* 1990- 162(3): 615-20

45. Guzick D, Sullivan M, Adamson G, Cedars M, Falk R, Peterson E, Stein Kampf M- Efficacy of treatment for unexplained infertility- *Fertility sterility* 1998-70, 207-213
46. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Paterson C, Franks S- Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin- *Br J Obstet Gynaecol* 1992- 99:128-31
47. Hatasaka H- New perspectives for unexplained infertility- *Clin Obstet Gynecol.* 2011- 54(4):727-33
48. Hedon B, Hugues JN, Empeaire JC, Chabaud JJ, Barbereau D, Boujenah A, Howles CM, Truong F- A comparative prospective study of a chronic low dose versus a conventional ovulation stimulation regimen using recombinant human follicle stimulating hormone in anovulatory infertile women- *Human reprod.* 1998- 13(10):2688-92
49. Helmerhorst FM, van Vliet HA, Gornas T, Finken MJ, Grimes DA- Intrauterine insemination versus timed intercourse for cervical hostility in subfertile couples- *Obstet Gynecol Surv.* 2006- 61(6):402-14
50. Herjan JT, Coelingh Bennink MD, Fauser BCJM, Out HJ- Recombinant follicle-stimulating hormone (FSH; Puregon) is more efficient than urinary FSH (Metrodin) in women with clomiphene citrate-resistant, normogonadotropic, chronic anovulation: a prospective, multicenter, assessor-blind, randomized, clinical trial- *Fertil Steril* 1998 - 69:19-25
51. Homburg R, Hendriks ML, König TE, Anderson RA, Balen AH, Brincat M, Child T, Davies M, D'Hooghe T, Martinez A, Rajkhowa M, Rueda-Saenz R, Hompes P, Lambalk- Clomifene citrate or low-dose FSH for the first-line treatment of infertile women with anovulation associated with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized multinational study- *Hum Reprod.* 2012- 27(2):468-73
52. Huang FJ, Chang SY, Chang JC, Kung FT, Wu JF, Tsai MY- Timed intercourse after intrauterine insemination for treatment of infertility- *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998- 80(2): 257-61
53. Hugues J.N, Cédric-Durnerin I- Les protocoles « step »- Service de médecine de la Reproduction, hôpital Jean Verdier, av. du 14 juillet, 93143 Bondy, Université Paris XIII- Médecine thérapeutique/ médecine de la reproduction- volume 7, numéro 3, 175-82, 2005, Revue
54. Hughes EG- The effectiveness of ovulation induction and intrauterine The insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis- *Hum Reprod.* 1997- 12(9):1865-72
55. Jeon YE, Jung JA, Kim HY, Seo SK, Cho S, Choi YS, Lee BS- Predictive factors for pregnancy during the first four intrauterine insemination cycles using gonadotropin- *Gynecol Endocrinol.* 2013- 29(9):834-8

56. Jondet R- L'insémination artificielle en France: les promoteurs de la méthode- VIIème symposium international zootechnique, Milan 1972
57. Kamath MS, Bhave P, Aleyamma T, Nair R, Chandy A, Mangalaraj AM, Muthukumar K, George K- Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination: A prospective study of factors affecting outcome- J Hum Reprod Sci. 2010- 3(3):129-34
58. Kamath MS, Bhave P, George K- Effectiveness of GnRH antagonist in intrauterine insemination cycles- Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013- 166(2):168-72
59. Kavoussi SK- Impact of superovulation for women with endometriosis- Semin Reprod Med. 2011 - 31(2):150-3
60. Keenan JA, Moghissi KS- Luteal phase support with hCG does not improve fecundity rate in human menopausal gonadotropin-stimulated cycles- Obstet Gynecol. 1992 - 79(6):983-7
61. Kirby CA, Flaherty SP, Godfrey BM, Warnes GM, Matthews CD- Reproductive Medicine Unit, University of Adelaide, Queen Elizabeth Hospital, Woodville, South Australia- A prospective trial of intrauterine insemination of motile spermatozoa versus timed intercourse- Fertil Steril. 1991- 56(1):102-7
62. Knobil E.-The GnRH pulse generator- Laboratory for Neuroendocrinology, University of Texas Health Science Center, Medical School, Houston-American journal of obstetrics and gynecology- 1990- 163-(5 Pt 2):1721-7
63. Kosmas IP, Kolibianakis EM, Devroey P- Association of estradiol levels on the day of hCG administration and pregnancy achievement in IVF: a systematic review- Hum Reprod. 2004- 19(11):2446-53
64. Kyrou D, Kolibianakis EM, Fatemi HM, Grimbizis GF, Theodoridis TD, Camus M, Tournaye H, Tarlatzis BC, Devroey P- Spontaneous triggering of ovulation versus HCG administration in patients undergoing IUI: a prospective randomized study- Reprod Biomed Online. 2012- 25(3):278-83
65. Lédée N, Challier J.C, Ferré F- Interactions endomètre-embryon au cours de l'implantation : du follicule au remodelage vasculaire de l'utérus- Inserm U782, Université Paris-Sud, UMR-S0782, 92140 Clamart, France, UMPC-Site Saint-Antoine, Inserm UMRS938,75571 Paris cedex 12, France, Inserm U1016, Institut Cochin, Génomique, épigénétique et physiopathologie de la reproduction, 75014 Paris, France
66. López E, Gunby J, Daya S, Parrilla JJ, Abad L, Balasch -Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: randomized trial of clomiphene citrate versus low-dose recombinant FSH as first line therapy- J.Reprod Biomed Online 2004- 9(4):382-90

67. Loumaye E- A phase III, open, randomized, multicentre study to compare the safety and efficacy of recombinant human follicle stimulating hormone (Gonal F) administered subcutaneously with that of urinary human follicle stimulating hormone (Metrodin) given intramuscularly, to induce ovulation in WHO group II anovulatory infertile women- Ares-serono, internal report.1995
68. Lunenfeld B, Menzi A and Volet B- Clinical effects of human post-menopausal gonadotrophin- Advance Abstracts of Short Communications, First International Congress of Endocrinology- Copenhagen-1960
69. Mahani IM, Afnan M- The pregnancy rates with intrauterine insemination (IUI) in superovulated cycles employing different protocols (clomiphen citrate (CC), human menopausal gonadotropin (HMG) and HMG+CC) and in natural ovulatory cycle- J Pak Med Assoc. 2004- 54(10):503-5
70. Maher MA- Luteal phase support may improve pregnancy outcomes during intrauterine insemination cycles- Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011- 157(1):57-62
71. Mascarenhas L, Khastgir G, Davies WA, Lee S- Superovulation and timed intercourse: can it provide a reasonable alternative for those unable to afford assisted conception?- Hum Reprod. 1994- 9(1):67-70
72. Matorras R, Ramón O, Expósito A, Corcóstegui B, Ocerin I, Gonzalez-Lopera S, Rodríguez-Escudero FJ- Gn-RH antagonists in intrauterine insemination: the weekend-free protocol- J Assist Reprod Genet. 2006- 23(2):51-4
73. Merviel P -Réceptivité endométriale en cycle naturel et stimulé- XXIXème JTA 2012
74. Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H- Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature- Fertil Steril. 2010- 93(1):79-88
75. Merviel P, Lourdel E, Cabry E, Temstet R, Brzakowski M, Claeys C, Oliéric MF, Sanguinet P, Brasseur F, Henri I, Copin H- Le désir tardif d'enfant : quelle prise en charge ?- 32ème journées nationales du CNGOF- Extrait des mises à jour en Gynécologie médicale- Volume 2008 publié le 03.12.2008
76. Mizunuma H, Takagi T, Yamada K, Andoh K, Ibuki Y, Igarashi M- Ovulation induction by step-down administration of purified urinary follicle-stimulating hormone in patients with polycystic ovarian syndrome- Fertil Steril 1991- 55: 1195-6
77. Nulsen JC, Walsh S, Dumez S and Metzger DA- A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility- Obstet Gynecol 1993- 82:780-786

78. Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloiqu R, Tuomivaara L, Martikainen H- Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome- *Hum Reprod* 1999- 14(3): 698-703
79. Ombelet W, Dhont N, Thijssen A, Bosmans E, Kruger T- Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility: a systematic review- *Reprod Biomed Online*. 2014-28(3):300-309
80. Ozkan S, Murk W, Arici A- Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments- *Ann N Y Acad Sci*. 2008- 1127:92-100
81. Plosker SM, Jacobson W, Amato P- Predicting and optimizing success in an intra-uterine insemination programme- *Hum Reprod*. 1994- 9(11):2014-21
82. Rapport Inserm- Les troubles de la fertilité, état des connaissances et pistes pour la recherche- Publication autorisée par Persoz Ch.
83. Rashidi M, Aaleyasin A, Aghahosseini M, Loloï S, Kokab A, Najmi Z- Advantages of recombinant follicle-stimulating hormone over human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in intrauterine insemination: a randomized clinical trial in unexplained infertility - *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013- 169(2):244-7
84. Rostand Jean -«Les crapauds, les grenouilles et quelques problèmes biologiques», Collection l'Avenir de la science n° 38, Editions GALLIMARD, parution 25 mars 1955
85. Schally A. V. and Bowers C. Y- Purification of luteinizing hormone releasing factor from bovine hypothalamus- *Endocrinology* 1964- 75:608-614
86. Scholten I, Moolenaar LM, Gianotten J, van der Veen F, Hompes PG, Mol BW, Steures P- Long term outcome in subfertile couples with isolated cervical factor -*J Reprod Infertil*. 2012- 13(3):158-66
87. Smith PE and Engle ET- Experimental evidence of the role of anterior pituitary in development and regulation of gonads- *American journal of anatomy* 1927- 40:159
88. Soria M, Pradillo G, García J, Ramón P, Castillo A, Jordana C, Paricio P- Pregnancy predictors after intrauterine insemination: analysis of 3012 cycles in 1201 couples- *J Reprod Infertil*. 2012 - 13(3):158-66
89. Souter I, Dimitriadis I, Baltagi LM, Meeker JD, Petrozza JC- Elevated day 3 follicle-stimulating hormone in younger women: is gonadotropin stimulation/intrauterine insemination a good option?- *Am J Obstet Gynecol*. 2014- pii: S0002-9378(14)00060-X

90. Speyer BE, Abramov B, Saab W, Doshi A, Sarna U, Harper JC, Serhal P- Factors influencing the outcome of intrauterine insemination (IUI): age, clinical variables and significant thresholds- *J Obstet Gynaecol.* 2013- 33(7):697-700
91. Steures P, Van der Steeg JW, Mol BW, Van der Veen F, Habbema JD, Hompes PG, Bossuyt PM, Verhoeve HR, Van Kasteren YM, Van Dop PA- Prediction of an ongoing pregnancy after intrauterine insemination- *Fertil Steril* 2004- 82(1):45-51
92. Steures P, van der Steeg JW, Verhoeve HR, van Dop PA, Hompes PG, Bossuyt PM, van der Veen F, Habbema JD, Eijkemans MJ, Mol BW- Does ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination for cervical factor subfertility improve pregnancy rates?- *Hum Reprod.* 2004- 19(10):2263-6
93. Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP- Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles- *Am J Obstet Gynecol* 1999- 180(6 Pt 1):1522-34
94. Streda R, Mardesic T, Sobotka V, Koryntova D, Hybnerova L, Jindra M- Comparison of different starting gonadotropin doses (50, 75 and 100 IU daily) for ovulation induction combined with intrauterine insemination- *Arch Gynecol Obstet.* 2012 - 286(4):1055-9
95. Tomlinson MJ, Amissah-Arthur JB, Thompson KA, Kasraie JL, Bentick B- Prognostic indicators for intrauterine insemination: statistical model for IUI success- *Hum Reprod.* 1996 - 11(9):1892-6
96. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS and Tulandi T- Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis- *Fertil Steril* 1997- 68:8-12
97. Tur R, Barri PN, Coroleu B, Buxaderas R, Parera N, Balasch J- Use of a prediction model for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with gonadotrophins- *Fertil Steril* 2005- 83: 116-21
98. Van Rumste MM, Custers IM, van der Veen F, van Wely M, Evers JL, Mol BW- The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis- *Hum Reprod Update.* 2008- 14(6):563-70
99. Velde ER, van Kooy RJ, Waterreus JJ- Intrauterine insemination of washed husband's spermatozoa: a controlled study- *Fertil Steril.* 1989- 51(1):182-5
100. Veltman- Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Heineman MJ- Intrauterine insemination for unexplained subfertility- *Cochrane Database Syst Rev.* 2012- 12;9: CD001838
101. Wainer B- Les risques des traitements inducteurs de l'ovulation- *Médecine thérapeutique Endocrinologie et Reproduction* Volume 6, Numéro 5, 321-2, septembre-décembre 2004, compte rendu de la XXIVème journée annuelle du groupe lillois de recherche en médecine de la

reproduction

102. White DM, Polson DW, Kiddy D, et al- Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in Polycystic Ovary Syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women- *J Clin Endocrinol Metab* 1996- 81:3821-4
103. Wisner A, Shalom-Paz E, Reinblatt SL, Holzer H, Tulandi T- Controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovarian syndrome with or without intrauterine insemination- *Gynecol Endocrinol*. 2012- 28(7):502-4
104. Wolff EF, Vahidi N, Alford C, Richter K, Widra E- Influences on endometrial development during intrauterine insemination: clinical experience of 2,929 patients with unexplained infertility- *Fertil Steril*. 2013- 100(1):194-9
105. Xu YY, Wang HY, Qiao J, Liu P, Chen XN, Ma CH, Lin XG, Wang XF- Analysis of clinical factors affecting pregnancy rate of intrauterine insemination- *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2013- 45(6):887-91
106. Yavuz A, Demirci O, Sözen H, Uludoğan M- Predictive factors influencing pregnancy rates after intrauterine insemination- *J Reprod Med*. 2013- 11(3):227-34
107. Yi G, Jee BC, Suh CS, Kim SH.- Stimulated intrauterine insemination in women with unilateral tubal occlusion- *Clin Exp Reprod Med*. 2012- 39(2):68-72
108. Yousefi B, Azargon A- Predictive factors of intrauterine insemination success of women with infertility over 10 years- *J Pak Med Assoc*. 2011- 61(2):165-8.
109. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL, Duleba AJ- Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins: a meta-analysis- *Fertil Steril*. 1998- 69(3):486-91
110. Zondek B- Ueber die Funktion des Ovariums- *Zeitschr Geburtsh Gynäkol* 1926- 90- 327.
111. Zonneveld P, Scheffer GJ, Broekmans FJ et al- Do cycle disturbances explain the age-related decline of female fertility? Cycle characteristics of women aged over 40 years compared with a reference population of young women-*Hum Reprod* 2003- 18:495-501