



**HAL**  
open science

## Impact de la tératospermie sur les résultats d'insémination intra-utérine : étude de 791 tentatives

Héloïse Leconte

► **To cite this version:**

Héloïse Leconte. Impact de la tératospermie sur les résultats d'insémination intra-utérine : étude de 791 tentatives. Gynécologie et obstétrique. 2018. dumas-02052658

**HAL Id: dumas-02052658**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02052658>**

Submitted on 28 Feb 2019

**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.



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE  
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS



Année 2018

N° 2018-21

**Impact de la tératospermie sur les résultats en  
insémination intra-utérine : étude de 791 tentatives.**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité : Gynécologie Médicale

Présentée et soutenue publiquement le 11 avril 2018

Par

**Héloïse Leconte épouse Durieux**

**Président du Jury** : Monsieur le Professeur Henri Copin

**Membres du Jury** : Monsieur le Professeur Moncef Ben Khalifa

Madame le Docteur Rosalie Cabry

Madame le Docteur Naima Belhadri- Mansouri

**Directrice de Thèse** : Madame le Docteur Florence Scheffler



## Remerciements

Au Président du Jury,

Monsieur le Professeur Henri Copin,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Chef du Service de Médecine et Biologie de la Reproduction, Cytogénétique et CECOS de  
Picardie

Pôle « Femme-Couple-Enfant »

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques.

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Vos encouragements et vos « Alors cette thèse ? » m'ont toujours poussée à avancer.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Moncef Ben Khalifa

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction

Médecine et Biologie de la Reproduction, Cytogénétique et CECOS de Picardie,

CHU Amiens- Picardie, Centre de Biologie Humaine.

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail,  
de m'avoir encouragée tout au long de l'élaboration de ma thèse et pour l'aide que vous  
m'apportez à sa publication.

Madame le Docteur Rosalie Cabry,

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Histologie, Embryologie et Cytogénétique

Médecine et Biologie de la Reproduction, Cytogénétique et CECOS de Picardie

CHU Amiens- Picardie, Centre de Biologie Humaine.

Je te remercie, chère Rosalie, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, de m'apporter chaque jour ton expérience et ta bonne humeur.

C'est un réel plaisir de travailler à tes côtés.

Madame le Docteur Florence Scheffler,

Praticien Hospitalier

Gynécologie Médicale et Médecine de la Reproduction

Médecine et Biologie de la Reproduction, Cytogénétique et CECOS de Picardie,

CHU Amiens- Picardie, Centre de Biologie Humaine.

Je te remercie d'avoir accepté de diriger et de juger mon travail de thèse ainsi que pour toute l'aide que tu m'as apportée depuis l'élaboration du sujet jusqu'à la réalisation finale.

Tes nombreux conseils, non seulement pour ce travail, mais aussi pour l'ensemble de ma vie d'interne ont été précieux.

Tu as toujours soutenu chacun de mes projets même si tous n'ont pas encore abouti...

Merci également pour ton engagement auprès de notre belle spécialité qui rayonne un peu plus grâce à toi.

Madame le Docteur Naima Belhadri- Mansouri

Praticien Hospitalier

Biologie Médicale

Médecine et Biologie de la Reproduction, Cytogénétique et CECOS de Picardie,

CHU Amiens- Picardie, Centre de Biologie Humaine.

Je te remercie vivement d'avoir accepté de juger mon travail.

Ta présence, ton engagement quotidien au laboratoire de Biologie de la Reproduction sont un exemple pour moi.

Merci à tous ceux qui m'ont entourée tout au long de ces années d'études et sans qui mon parcours n'aurait pas été le même :

- A Monsieur le Professeur Merviel, Madame le Docteur Emmanuelle Lourdel, Madame le Docteur Mélyne Lombart, Madame le Docteur Marion Luisin : pour vos enseignements, vos encouragements qui me permettent de grandir avec bienveillance.
- A Madame le Docteur Noémie Celton : pour ton sourire et ta façon de relativiser, pour nos pauses au soleil et pour tes encouragements.
- A Séverine, Elodie, Ingrid, David, Amandine, Florence, Dany, Marie, Diane et Laure : pour la bonne humeur que vous apportez chaque jour au labo et pour votre soutien tout au long de mon internat.
- A Lucie, Elodie et Arthur : de m'avoir supportée durant cette dernière ligne droite et de rendre plus joyeux nos moments passés dans notre cagibi.
- A toute l'équipe médicale et paramédicale du CH de Senlis : de m'avoir accompagnée lors de mes premiers pas d'interne. Au Docteur Tilliard, au Docteur Malvestiti et au Docteur Vifquain : de m'avoir ouvert les portes du centre d'AMP du GHPSO et d'avoir conforté mon engouement pour cette spécialité.
- Au Professeur Dewailly, au Professeur Catteau- Jonard, au Docteur Catherine Lefebvre, au Docteur Patricia Thomas et à toute l'équipe du service de Médecine de la Reproduction et Gynécologie Endocrinienne de l'hôpital Jeanne de Flandre à Lille : Pour tout ce que vous m'avez apporté en six mois, pour vos innombrables enseignements et conseils. Je suis repartie grandie.
- A toute l'équipe de soignants du CH de Saint Quentin : Sages-femmes, infirmières, auxiliaire de puériculture, ASH et aux secrétaires : Pour votre accueil, vos sourires au quotidien et pour avoir rendu ma vie d'interne plus douce chaque jour.

- Au Docteur Naoum Sader, au Docteur Annick-Marie Dron, au Docteur Dominique Courtois, au Docteur Adel Dahmani, au Docteur Sami Attier, au Docteur Emmanuel Closset : Pour votre accueil au sein du service de Gynécologie-Obstétrique du CH de saint Quentin. Trois stages dans le même service ne veulent dire qu'une chose : on se sent bien chez vous et cela grâce à vous ! Merci pour votre enseignement, votre patience et votre bonne humeur à toute épreuve.
- A Clotilde : Pour ta patience, ta franchise, ton humour et pour avoir orchestré de main de maître l'organisation de ma dernière garde d'Obstétrique !
- Au Docteur Gaëlle Bourget : Pour ton aide sans faille, tes conseils et pour nos fous rires ravageurs. Le « two pieces » restera à jamais gravé dans ma mémoire.
- Au Docteur Pierrick Theret : Pour tous ces moments passés en ta compagnie, pour la confiance que tu sais me redonner quand je n'y crois plus. Merci de toujours me pousser plus haut, de penser que je suis plus forte et courageuse qu'en réalité.
- A Alexia, JC, Laurie, Manon, Manue, Margot, Micka, Nath et Sophie qui sont devenus bien plus que des collègues.
- A Caroline, Pauline, Camille, Marion, Claire, Albane, Marjolaine et aux autres internes de Gynécologie Médicale qui ont croisé mon chemin : Pour nos moments de partage d'expérience et pour m'avoir guidée dans mes choix. Merci d'aimer autant que moi notre belle spécialité.
- A Gonzague, Mélodie, Amaury, Maxence, Raphaella et à toute l'équipe de l'internat de Saint Quentin : D'avoir égayé toutes mes soirées à l'internat et de continuer à le faire en dehors.
- A mes amis de Lille et d'ailleurs : Claire, Léa, Justine, Sylvia, Coralie, Clara, Louise, Lauretta, Robin, Edouard, Loïc, Nico, Louis, Thomas, Marc, Fix, et Richard : De m'aider à « évacuer mon stress » aussi souvent que nécessaire.

- A Caro, Camille, Alice V., Alice F., Madleen, Agathe, Florian et David : pour votre accueil, votre bonne humeur et surtout pour votre amour des « inter-CHU ». Vous êtes devenus pour moi bien plus que des co-internes.
- A mi Virginia : Tu as su rendre mon inter CHU à Lille absolument inoubliable. Merci de me comprendre, de m'écouter et d'adhérer à mes bizarreries. Despacito !
- A Béné : Pour ta folie, ton humour, ton rire. Ne change rien !
- A François qui croit toujours en moi. Pour tes encouragements, ta bonne humeur que tu sais exprimer par des danses hasardeuses que j'adore. Merci à Léa d'illuminer ta vie.
- A Ghislaine : Pour ton franc parler qui nous a tout de suite mis à l'aise, d'être pour moi un modèle de la maman médecin parfaite, pour ton sourire affiché quoi qu'il arrive.
- Aux membres de l'ABC. A Gareth : De toujours répondre présent, de ta sincérité et de « faire le taf » tout simplement. A Axel, pour nos longues discussions d'autrefois et tes conseils d'aujourd'hui toujours à propos.
- A Aurélie et à Clémence : Pour votre présence qui traverse les années malgré les changements d'itinéraires respectifs, pour nos mardis fous et tous les autres jours que j'ai passés à vos côtés.
- A Elo et Maryne : De partager depuis Saint Q mes moments de doute et de faiblesse, d'être toujours là pour moi. Merci d'être des amies en or.
- A mon Pierrot : Pour ta fidélité sans pareil, pour ta présence à mes côtés à chaque occasion. Merci d'être toi.
- A Pierre DP : D'avoir croisé ma route, de m'avoir rendue importante à tes yeux, d'avoir de temps en temps écouté les conseils de « maman Hélo » et de continuer à maintenir ce lien entre nous.

- A Franck : Si la Catho m'a laissé un seul bon souvenir c'est bien toi. Merci d'avoir été, et d'être toujours, l'ami fidèle si cher à mon cœur, d'être semblable à moi sur bien des points, de rester toi, pour toujours.
- A mes deux bichettes, Sophie et Sofia, vous êtes la merveilleuse surprise finale que m'a réservé l'internat. Vous partagez sans flancher mes angoisses, mes peines et mes délires. Votre sincérité, votre tendresse et votre folie rendent chaque jour ma vie plus belle.
- A ma belle-famille, Catherine et Bernard, Ingrid et Etienne, Florence et Karim, Kimmaly et Laurent, A Antoine, A Constance, Apolline, Albane, Gaspard, Simon et Samuel, aux Choquel, aux Ledauphin, aux Möller : Votre accueil chaleureux, votre écoute, vos conseils et votre soutien ont permis de me sentir « comme chez moi » parmi vous. Merci pour tous ces moments en famille que j'affectionne particulièrement.
- A ma famille : Marie, Caroline, Emmanuelle, Eléonore, Marguerite, Clémence, Vincent, François, Antoine, Donatien, Corentin, Clément, Augustin, Théophile et Anatole, à mes grands oncles et grandes tantes, à mes petits cousins et petites cousines, pour votre soutien et nos moments de joies partagées.
- A Emmanuelle, Mamie, Mamie Maria, Mamie de Biarritz et Bernard, je sens votre présence à chacun de mes pas. Vous continuez à influencer mon parcours. Vous êtes éternels dans ma mémoire et dans mon cœur.
- A mon cousin chéri, Amaury, d'avoir traversé avec moi ces années difficiles avant l'internat. Merci pour ton petit grain de folie.
- A Marc, pour l'image positive de la médecine que tu me renvoies depuis toujours, ton soutien, ton respect et ton humour.
- A Papi, pour ton soutien et pour tout ce que tu m'as appris avec patience. Je sais que tu es fier de moi. Merci à Claudine de rendre ta vie plus douce.

- A Margot, de m'avoir ouvert tes portes pour réviser sereinement l'ECN, de m'avoir transmis ta belle vision de la médecine et pour tous ces moments où tu réunis notre famille et qui sont si importants à mes yeux.
- A la meilleure des marraines, à Blandine, d'avoir été, depuis toujours, si présente et si impliquée dans ma vie. Pour ton soutien indéfectible « 7j /7 et 24h/24 ». « A fond jusqu'au bout » quoiqu'il arrive.
- A mon frère, mon pilou, d'être un frère parfait, de t'inquiéter toujours pour moi et pour tes petites attentions. Merci à Valentine de partager ta vie et la nôtre.
- A ma sœur, mon BC, d'être une sœur si exceptionnelle, d'être toujours là à mes côtés pour m'encourager ou me faire rire, pour ta franchise et ton franc parler. Tu sais toujours trouver les mots pour dédramatiser. Merci aussi à Thomas de rendre ta vie plus belle.
- A mon Papou, pour ton soutien inébranlable, pour la fierté que je lis toujours dans tes yeux. Merci de me faire sentir exceptionnelle.
- A ma Maman, pour tout ce que tu m'as apporté tout au long de ma vie. Merci d'avoir toujours été là dans les moments de joie, comme dans les moments de crise, d'avoir toujours cru en moi et d'avoir fait de moi la femme que je suis.
- A toi, Alexandre, mon bout,

Merci d'être mon repère.

Merci pour ton amour qui me guide chaque jour.

Merci pour notre complicité qui n'appartient qu'à nous.

Merci de me permettre de m'évader et merci de me faire rêver.

Merci de m'avoir soutenue et suivie dans chacun de mes choix.

Merci de me rendre chaque jour un peu plus heureuse.

## Table des matières

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>3</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>13</b>
<b>ABREVIATIONS .....</b>	<b>14</b>
<b>I) INTRODUCTION.....</b>	<b>15</b>
1) <i>Epidémiologie.....</i>	<i>15</i>
2) <i>Indications de l'insémination intra- utérine.....</i>	<i>17</i>
3) <i>Spermatogénèse et tératospermie.....</i>	<i>18</i>
a) <i>Spermatogénèse et spermiogénèse .....</i>	<i>18</i>
b) <i>Tératospermie.....</i>	<i>20</i>
4) <i>Objectifs de l'étude.....</i>	<i>23</i>
<b>II) MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>24</b>
1) <i>Type d'étude .....</i>	<i>24</i>
2) <i>Sélection de la population .....</i>	<i>24</i>
3) <i>Critères d'inclusion, critères d'exclusion. ....</i>	<i>25</i>
4) <i>Protocole, hyperstimulation ovarienne contrôlée et surveillance.....</i>	<i>26</i>
5) <i>Déclenchement de l'ovulation .....</i>	<i>27</i>
6) <i>Recueil et préparation spermatique .....</i>	<i>28</i>
7) <i>Insémination intra-utérine.....</i>	<i>29</i>
8) <i>Soutien de la phase lutéale .....</i>	<i>29</i>
9) <i>Test de grossesse .....</i>	<i>30</i>
10) <i>Recueil des données.....</i>	<i>30</i>
11) <i>Critères de jugement principal et secondaires .....</i>	<i>31</i>
12) <i>Analyse des données.....</i>	<i>31</i>
<b>III) RESULTATS .....</b>	<b>32</b>
1) <i>Caractéristiques de la population .....</i>	<i>32</i>
2) <i>Impact de la tératospermie sur les résultats en insémination intra- utérine.....</i>	<i>36</i>
<b>IV) DISCUSSION.....</b>	<b>39</b>
1) <i>Intérêt de l'étude de l'impact de la tératospermie dans les issues des tentatives d'IAC.....</i>	<i>39</i>
2) <i>Choix de la population .....</i>	<i>39</i>
3) <i>Impact de la tératospermie sur les résultats en assistance médicale à la procréation. ....</i>	<i>41</i>
4) <i>Limites de l'étude .....</i>	<i>44</i>
5) <i>Perspectives de recherche .....</i>	<i>45</i>
<b>V) CONCLUSION.....</b>	<b>46</b>
<b>ANNEXE 1: CONDITIONS LEGALES D'ACCES A L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION.....</b>	<b>47</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>48</b>
<b>ABSTRACT</b>	
<b>RESUME</b>	

## Abréviations

ABM : Agence de Biomédecine

AMP : assistance médicale à la procréation

E<sup>2</sup> : œstradiol

ESHRE : European Society of Human Reproduction and Embryology

FSH : folliculo-stimulating hormone

FT : forme typique

GEU : grossesse extra-utérine

hCG : human chorionic gonadotrophin

hMG : human menopausal gonadotrophin

HOC : hyperstimulation ovarienne contrôlée

IAC : insémination artificielle avec sperme de conjoint

IAD : insémination artificielle avec sperme de donneur

IMC : indice de masse corporelle

LH : luteinizing hormon

NS : non significatif

NSMI : nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés

OATS : oligo-asthéo-tératospermie

Pg : Progestérone

TG : taux de grossesse

TGC : taux de grossesse cumulé

## I) Introduction

Du latin « Inseminare » (« semer dans, répandre dans, féconder, procréer ») [1] l'insémination intra utérine est l'une des plus vieilles techniques d'assistance médicale à la procréation.

Elle consiste à introduire un nombre suffisant de spermatozoïdes mobiles et capacités dans la cavité utérine, au moment de l'ovulation, pour favoriser la rencontre des gamètes et améliorer la fertilité du couple.

Tout d'abord utilisée dans un but uniquement vétérinaire, notamment chez les bovins, elle apparaît dès le XVIIIème siècle chez l'homme. C'est en 1789, qu'un chirurgien écossais, John Hunter, obtint la première grossesse par insémination intra utérine avec sperme de conjoint (IAC). En l'absence d'induction de l'ovulation et de monitoring de celle-ci, le taux de grossesse en insémination resta faible et la technique fut alors plus ou moins abandonnée.

Les années 60 furent marquées par de grandes découvertes sur la physiologie du cycle ovarien et les recherches permirent l'extraction de gonadotrophines à partir d'urine de femme ménopausée (human menopausal gonadotropin : hMG). L'induction de l'ovulation grâce à l'hyperstimulation ovarienne contrôlée a rapidement amélioré le taux de grossesse en IAC et la technique a retrouvé alors son intérêt.

### 1) Epidémiologie

L'Agence de la Biomédecine (ABM) établit chaque année le rapport d'activité des centres d'AMP en France. En 2015, 186 centres d'AMP ont déclaré une activité d'insémination intra-utérine intraconjugale et 50 714 IAC ont été réalisées, ce qui représente environ 34,9% des tentatives d'AMP [2].

Les résultats de ces inséminations sont les suivants :

- 6 179 grossesses confirmées par échographie à 6SA soit un taux de 12.18% de grossesse échographique par tentative,
- 5 065 accouchements soit un taux de 9.98% d'accouchement par tentative
- 5 544 enfants nés vivants (soit 0.7% des naissances en 2014) [3]

La région Picardie comptait, en 2015, trois centres clinico-biologiques d'AMP et deux laboratoires ne pratiquant que les inséminations artificielles. Au total, en 2015, 1255 IAC ont été réalisées en Picardie, permettant la naissance de 101 enfants.

Origine des gamètes	Technique	Picardie		France		Rapport région \ France	
		Tentatives	Enfants nés vivants	Tentatives	Enfants nés vivants	Tentatives région \ Tentatives France (%)	Nombre d'enfants nés vivants région \ Nombre d'enfants nés vivants France (%)
Intraconjugale	Insémination intra-utérine	1255	101	50714	5544	2.5%	1.8%
	FIV hors ICSI	304	68	20287	4243	1.5%	1.6%
	ICSI sperme éjaculé	986	181	38036	8117	2.6%	2.2%
	ICSI ponction de spermatozoïdes	47	6	1938	452	2.4%	1.3%
	TEC	428	70	27851	5229	1.5%	1.3%
Don de sperme	Insémination intra-utérine	88	10	3294	616	2.7%	1.6%
	FIV hors ICSI	0	0	190	42	0.0%	0.0%
	ICSI	29	2	890	198	3.3%	1.0%
	TEC	12	0	483	87	2.5%	0.0%
	Insémination intra-cervicale	0	0	159	28	0.0%	0.0%
Don d'ovocytes	FIV hors ICSI	0	0	74	19	0.0%	0.0%
	ICSI	22	3	815	182	2.7%	1.6%
	TEC	10	0	379	55	2.6%	0.0%
Accueil d'embryons	TEC	0	0	145	27	0.0%	0.0%

**Tableau 1 :** Nombre et répartition des tentatives d'AMP et nombre d'enfants nés vivants suite à ces tentatives, en Picardie et en France, en 2015. Rapport sur l'activité régionale des centres d'AMP, Agence de la Biomédecine, octobre 2017. En encadré, résultats concernant les inséminations intra- utérines intraconjugales. [4]

Au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens- Picardie, 216 tentatives d'IAC ont été menées en 2015. Les résultats de ces tentatives sont les suivants :

- 25 grossesses attestées par dosage de l'HCG plasmatique soit 11,6% de taux de grossesse biologique par tentative.
- 22 naissances vivantes, une fausse couche précoce, une interruption médicale de grossesse avant 22 semaines d'aménorrhée (SA) et une tentative à l'issue inconnue (couple perdu de vue).

N°	Ville	Etablissement*	Intraconjugale				
			Insémination intra-utérine	Fécondation in vitro sans et avec ICSI-Transferts d'embryons congelés			
				FIV hors ICSI	ICSI sperme éjaculé	ICSI ponction de spermatozoïdes	TEC
0201B	SOISSONS	CH DE SOISSONS	9	.	.	.	.
6001_6001	SENLIS	GHP SO DE SENLIS / LBM BIOMAG SENLIS	373	42	305	10	91
6002B	COMPIEGNE	LBM BIOCOME COMPIEGNE BERNARD	157	.	.	.	.
8003_8002	AMIENS	GROUPE SANTE VICTOR PAUCHET / LBM BIOAMIENS	500	194	414	15	186
8004_8004	SALOUEL	CHU AMIENS SUD / CHU AMIENS SUD	216	68	267	22	151
<b>Total Région</b>			1255	304	986	47	428

**Tableau 2 :** Nombre et répartition des tentatives d'AMP dans les différents centres de Picardie en 2015. Rapport sur l'activité régionale des centres d'AMP, ABM, octobre 2017. En encadré, données concernant le CHU d'Amiens- Picardie. [4]

## 2) Indications de l'insémination intra- utérine.

Généralement les inséminations intra-utérines sont considérées comme une première étape dans la prise en charge du couple au bilan d'infertilité présentant pas ou peu d'anomalies.

C'est une méthode simple, peu invasive et peu coûteuse [5,6].

L' European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) rappelait en 2009 les différentes indications de la prise en charge en AMP avec insémination intra- utérine [7] :

- Trouble de l'éjaculation
- Anomalie de la glaire cervicale
- Paramètres spermatiques altérés de type oligo-asthéo-téatospermie (OATS) modérée, hypospermie.
- Facteurs immunitaires : présence d'anticorps anti spermatozoïdes à taux significatifs.
- Infertilité inexplicée.
- Nécessité d'avoir recours aux gonadotrophines dans la prise en charge des dysovulations.

Chez la femme, elle trouve aussi sa place dans les cas de baisse de réserve ovarienne, rendant impossible la stimulation en vue d'une fécondation in vitro, chez des patientes ne souhaitant pas avoir recours au don d'ovocytes, ou ne répondant pas aux indications de celui-ci.

Dans notre centre, les inséminations intra utérines peuvent aussi être proposées, pour quelques cycles, à des couples présentant une infertilité d'origine tubaire dite relative (l'une des trompes est altérée ou obstruée, l'autre est perméable).

La répartition des indications d'IAC est la suivante : environ un tiers d'étiologie féminine, un tiers d'étiologie masculine isolée et un tiers de cause mixte [8].

### 3) Spermatogénèse et tératospermie.

#### a) Spermatogénèse et spermiogénèse

La synthèse des spermatozoïdes débute au niveau du tube séminifère du testicule, à partir de cellules souches appelées spermatogonies Ad.

Ces spermatogonies Ad représentent la forme de réserve des gamètes masculins. Elles se renouvellent pour maintenir un pool constant de cellules germinales et elles se divisent en spermatogonies Ap puis en spermatogonies B.

Par mitose, les spermatogonies B donneront deux spermatocytes I.

Ensuite, deux étapes de méiose se succéderont afin d'obtenir les spermatocytes II et les spermatides.

Enfin, les spermatides vont subir différentes étapes de différenciation pour aboutir au spermatozoïde dans sa forme finale : condensation du noyau, mise en place de l'acrosome, de la pièce intermédiaire et du flagelle. L'ensemble de ces mécanismes de différenciation est appelé spermiogénèse.

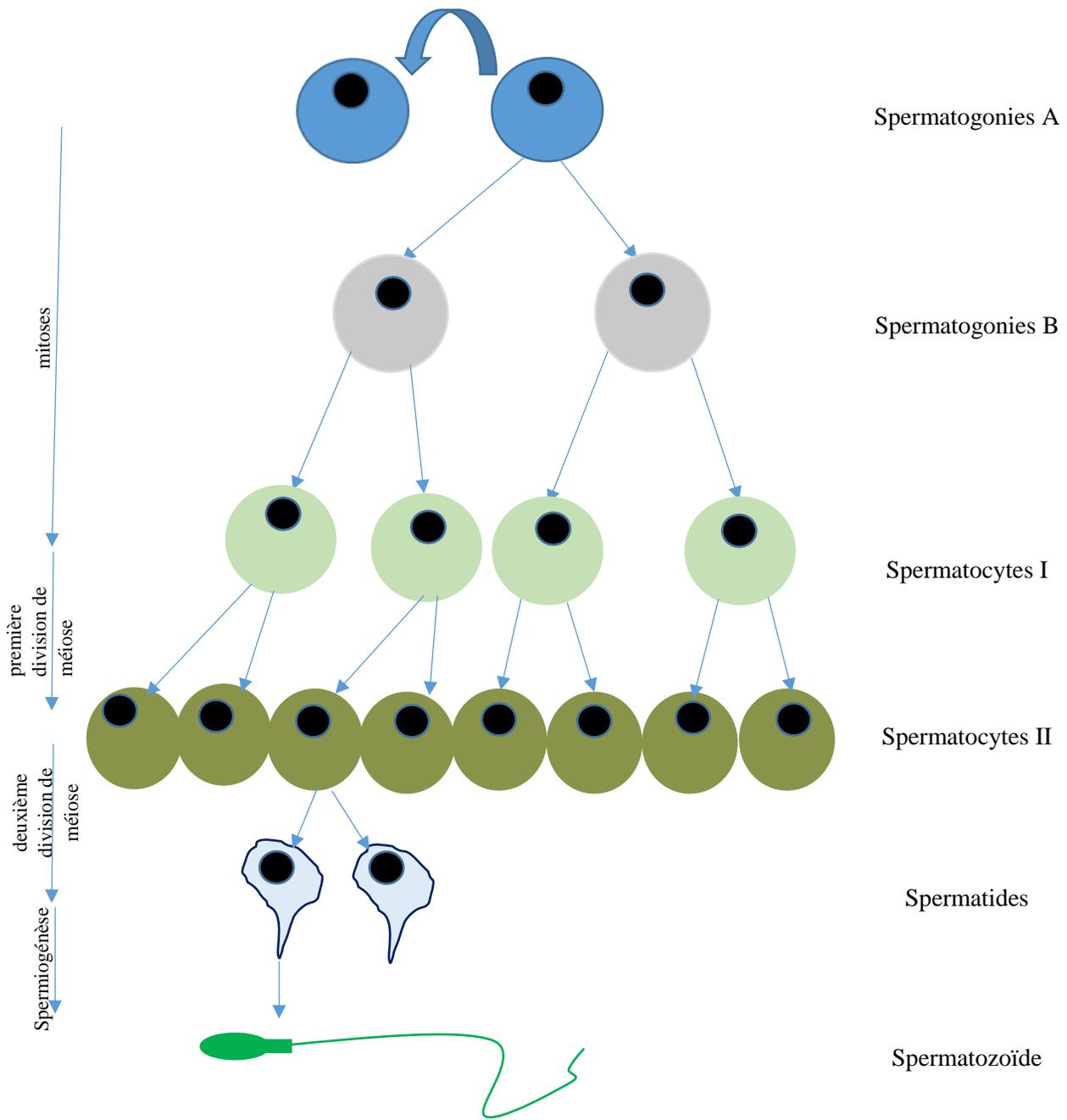
Par spermiation, les spermatozoïdes quittent les tubes séminifères par le rete testis et les canaux efférents pour rejoindre l'épididyme.

Dans l'épididyme, les spermatozoïdes terminent leur maturation et leur différenciation afin d'acquies des fonctions indispensables à la fécondation (préparation de la capacitation, préparation à l'interaction entre les gamètes...)

Chacune de ces étapes peut être partiellement ou totalement déficiente, entraînant une anomalie morphologique du spermatozoïde : on parle alors de tératozoospermie.

D'autres anomalies spermatiques peuvent être constatées lors de la réalisation d'un spermogramme telles que :

- L'asthénospermie (diminution de la mobilité des spermatozoïdes)
- L'oligospermie (diminution du nombre de spermatozoïdes)
- L'hypospermie (baisse du volume spermatique)
- La nécrospermie (présence d'une majorité de spermatozoïdes non vivants)
- Une association de plusieurs de ces anomalies.



*Figure 1 : Représentation synthétique et schématique de la spermatogénèse et de la spermiogénèse.*

## b) Tératospermie

La tératospermie ou térazozoospermie est une altération du sperme dans laquelle il existe une atteinte de la morphologie des spermatozoïdes.

Un certain pourcentage de ces atteintes morphologiques est physiologique dans un éjaculat, mais, lorsque le nombre de spermatozoïdes de forme typique (FT) est inférieur à un certain seuil (défini selon la classification employée), on parle de térazozoospermie.

Le spermocytogramme permet d'évaluer le nombre de spermatozoïdes de forme typique c'est-à-dire le nombre de spermatozoïdes sans anomalies.

On parle de tératospermie isolée lorsque les autres paramètres spermatiques sont normaux.

Les premières études de la morphologie du spermatozoïde ont débuté avec les travaux de MacLeod (1951) [9] puis d'Eliasson (1971) [10].

En 1975, le Docteur Georges David rédige une classification qui portera son nom et qui sera très largement utilisée.

Puis, en 2000, Auger et Eustache publie une version modifiée de cette classification de David [11].

Elle définit :

- 7 anomalies de la tête : tête allongée, amincie, macrocéphale, microcéphale, multiple, présentant un acrosome anormal ou absent, présentant une base anormale.
- 3 anomalies de la pièce intermédiaire : pièce intermédiaire angulée, absente, présence de restes cytoplasmiques.
- 5 anomalies de la pièce principale : flagelle absent, écourté, de calibre irrégulier, multiple, enroulé.

Toutes les anomalies présentes sont recensées, même si elles sont multiples pour un même spermatozoïde : aucune n'est plus considérée qu'une autre.

En 1986, Thinus Kruger s'intéresse également à la morphologie du spermatozoïde et à son impact dans la fertilité masculine. Il va créer une classification morphologique plus sévère, permettant d'être plus discriminant dans le choix des techniques d'AMP. Les anomalies morphologiques sont répertoriées par ordre d'importance sur le pouvoir fécondant : la tête puis l'acrosome, la pièce intermédiaire et enfin le flagelle.

Cette classification de Kruger permet de définir 3 groupes en fonction du pourcentage de forme typique et du potentiel fécondant des spermatozoïdes :

- FT supérieure à 14% : sperme normal
- FT comprise entre 4 et 14% : groupe G-pattern (groupe de bon pronostic)
- FT inférieure à 4% : groupe P-pattern (groupe de mauvais pronostic)

Les seuils de forme typiques définissant la norme ont évolué à la baisse depuis les années 1970.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a ainsi revu régulièrement la définition de tératospermie. Le taux de forme typique définissant la norme est ainsi passé de 60% (en se basant sur les travaux de MacLeod et d'Eliasson) à 4% (en respectant les critères stricts de la classification de Kruger).

La prise en charge en AMP d'un couple et le choix de la technique utilisée vont dépendre de multiples paramètres : étiologies de l'infertilité, durée de l'infertilité, âge des membres du couple, etc...

Pour les couples présentant uniquement une tératospermie isolée aux analyses spermatiques de l'homme, il n'existe pas de consensus sur la technique d'AMP la plus appropriée.

Les services d'AMP proposent parfois quelques cycles d'inséminations intra utérines ou s'orientent d'emblée vers la fécondation in vitro avec injection intra cytoplasmique de spermatozoïde (FIV avec ICSI). Cette dernière technique est souvent justifiée par la possibilité de sélectionner chaque spermatozoïde à l'œil, et, d'éviter au maximum d'en choisir un présentant des anomalies morphologiques.

S'il est couramment admis que le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés (NSMI) joue un rôle pronostic majeur dans les IAC, les données de la littérature sont moins claires sur la tératospermie isolée. Au vu des différentes publications sur le sujet, il apparaît que la tératospermie associée à d'autres anomalies spermatiques [12–14] ou à certaines caractéristiques féminines comme l'âge [15,16] serait un facteur pronostic négatif de survenue d'une grossesse en insémination intra utérine.

Concernant la tératospermie isolée, les données sont contradictoires : certaines études montrent un impact négatif sur le taux de grossesse en insémination intra utérine [17–21] et d'autres ne retrouvent pas d'influence de ce seul paramètre [22–25].

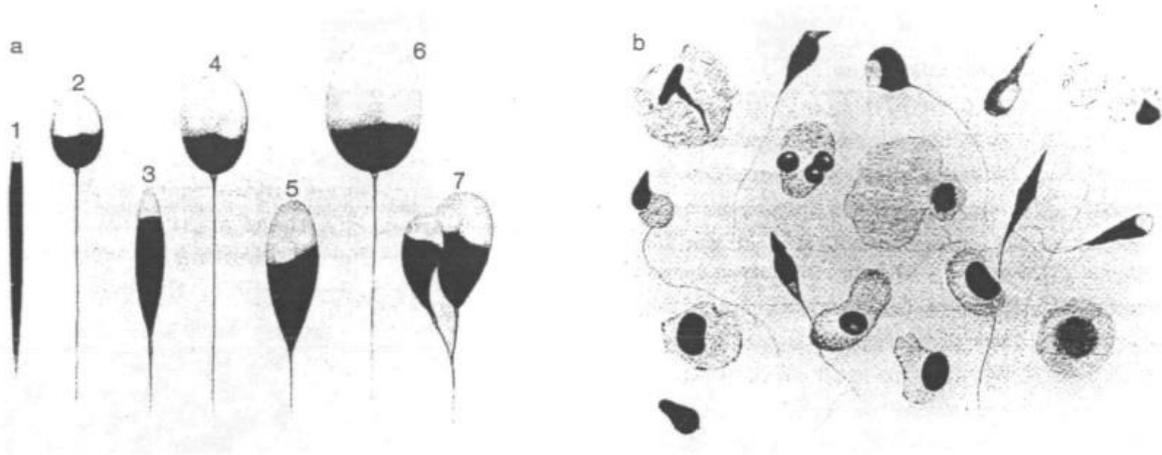


Figure 2 : classification de MacLeod. (a) principales formes de spermatozoïdes rencontrées dans le sperme : (1) acute taper, (2) small form, (3) moderate taper (4) normal size and shape (5) tendency to taper (6) megalosperm (7) duplicate. (b) spermatozoïdes anormaux et cellules immatures dans l'éjaculat humain. [9,26]

Morphologiquement normal			Tête de forme ovale très régulière, 4,0-5,0 µm de long, 2,5-3,0 µm de large, région acrosomique bien définie, homogène, de contour net et représentant 40-70% de la surface, pièce intermédiaire représentant 1,5-2 fois la longueur de la tête, dans l'axe de la tête, pièce principale mesurant environ 45 µm, dans l'axe de la pièce intermédiaire, de contour régulier et d'aspect homogène
Anomalies de la tête	Allongé		Longueur plus grande que la normale et largeur normale
	Aminci		Largeur plus petite que la normale et longueur normale
	Microcéphale		Longueur et largeur plus petites que la normale; dans cette catégorie entrent les têtes rondes
	Macrocéphale		Longueur et largeur plus grandes que la normale
	Multiple		> 1 tête / spermatozoïde, accolées ou dissociées
	Base anormale		Anomalies de contour ou de texture de la région postacrosomique
	Acrosome anormal ou absent		Anomalies de contour, de taille ou inhomogénéité de la région acrosomique - absence d'acrosome
Anomalies de la pièce intermédiaire	Reste cytoplasmique		Prise en compte uniquement des restes cytoplasmiques ayant une surface supérieure au tiers de la surface d'une tête normale
	Amincie		Diamètre de la pièce intermédiaire inférieur ou égal à celui de la pièce principale dans sa partie initiale
	Angulée		Axe de la pièce intermédiaire et axe de la tête ou axe de la pièce principale formant un angle net ou flagelle non implanté dans l'axe de la tête
Anomalies du flagelle	Absent		Têtes isolées comptées dans cette catégorie (on ne recense pas conjointement les flagelles isolés dans la grille)
	Ecourté		Flagelle significativement écourté (<5 fois la longueur de la tête), souvent épais
	Irrégulier		Diamètre de la pièce principale variable, présentant des rétrécissements ou des élargissements
	Enroulé		Flagelle enroulé autour de la tête ou en dehors de la tête
	Multiple		>1 flagelle / spermatozoïde, pièce intermédiaire commune ou multiple

Figure 3 : Tableau récapitulatif des anomalies morphologiques du spermatozoïde selon la classification de David modifiée selon Auger et Eustache. 2000. [11]

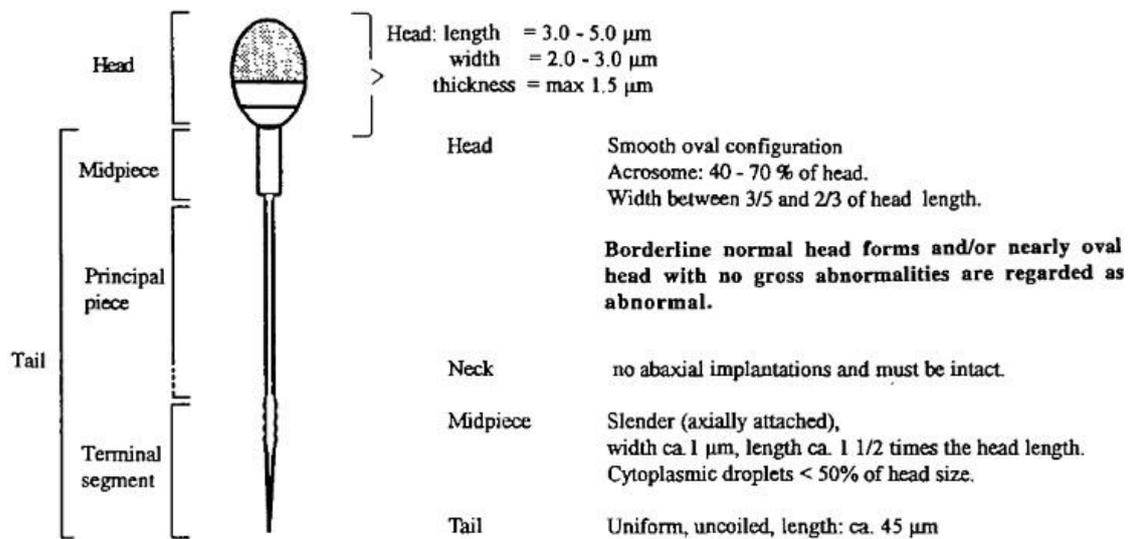


Figure 4 : Critères stricts de Tygerberg définissant la classification de Kruger. [26,27]

#### 4) Objectifs de l'étude

Au vu des données de la littérature précédemment décrites, il semblait important d'analyser nos propres résultats d'insémination intra-utérine avec sperme de conjoint pour établir une conduite à tenir claire sur la prise en charge de ces couples dont l'homme présenterait une tératospermie isolée.

L'objectif de l'étude était donc de déterminer s'il y avait un impact de cette tératospermie isolée sur les taux de grossesse en insémination intra-utérine.

## II) Matériels et Méthodes

### 1) Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, comparative, monocentrique. Elle fut menée dans le service de Médecine et Biologie de la Reproduction, Cytogénétique et CECOS de Picardie du CHU d'Amiens-Picardie. La période d'inclusion s'étendait du 01/01/2009 au 31/12/2017. Elle concernait les couples pris en charge en insémination intra-utérine avec sperme de conjoint. Elle avait pour but de comparer 2 groupes :

- Groupe 1 : Tentatives d'IAC de couple dont l'homme ne présentait pas d'anomalie spermatique.
- Groupe 2 : Tentatives d'IAC de couple dont l'homme présentait une tératospermie isolée, c'est-à-dire sans autre anomalie spermatique.

### 2) Sélection de la population

Les couples étudiés étaient tous suivis dans le service de Médecine et Biologie de la Reproduction, Cytogénétique et CECOS de Picardie pour une infertilité de durée variable.

Ils avaient tous bénéficié d'au moins une consultation avec l'un des gynécologues du service. Différents examens ont alors été prescrits afin de définir l'étiologie de l'infertilité. Au minimum, il était demandé de réaliser :

- Chez la femme :
  - Un bilan hormonal incluant au minimum : Folliculo- stimulating hormone (FSH), Luteinizing hormone (LH), Œstradiol (E<sup>2</sup>), prolactine et Thyroid- stimulating hormone (TSH) et réalisé entre le deuxième et le cinquième jour du cycle menstruel.
  - Une hystérosalpingographie ou une cœlioscopie avec épreuve au bleu afin de s'assurer de la perméabilité tubaire bilatérale.
  - Une échographie pelvienne ou tout autre examen permettant d'évaluer l'utérus et les annexes.
  - Les sérologies obligatoires pour la prise en charge en assistance médicale à la procréation soit : virus de l'immunodéficience humaine (VIH), virus de l'hépatite B (VHB), virus de l'hépatite C (VHC) et Syphilis.

- Chez l'homme :

- Un spermogramme, un spermocytogramme, un test de migration-survie. Le prélèvement devait être réalisé et analysé au CHU d'Amiens dans le laboratoire du service de Biologie de la Reproduction.

L'analyse morphologique a été réalisée selon la classification utilisée dans le service : classification de David modifiée avec seuil de forme typique supérieur à 14% et définissant la norme.

- Les sérologies obligatoires telles que décrites dans le bilan féminin.
- Une spermoculture.

Après réalisation de ces examens, chaque dossier était évalué en concertation clinico-biologique afin de valider la prise en charge par technique d'insémination intra- utérine.

Le couple était alors de nouveau reçu en consultation afin de recevoir les informations sur le protocole envisagé, donner son consentement et obtenir les ordonnances de traitement.

### 3) Critères d'inclusion, critères d'exclusion.

Les critères d'inclusion des couples dans notre étude étaient les suivants :

- Couple ayant formulé une demande d'assistance médicale à la procréation et répondant aux critères légaux d'accès à l'AMP (Annexe 1).
- Bilan étiologique complet et en faveur d'une prise en charge en insémination intra utérine (validé en concertation clinico-biologique)
- Patiente de plus de 18 ans mais strictement de moins de 39 ans.
- Insémination intra-utérine réalisée au CHU d'Amiens, le monitoring de l'ovulation pouvait être réalisé dans un autre centre partenaire et habilité.
- Patiente présentant une infertilité de type : glaire inappropriée, syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), autre cause de dysovulation.
- Patient présentant des résultats d'analyse spermatique de type : analyse spermatique sans anomalie ou tératospermie isolée.
- Couple présentant une infertilité dite « idiopathique » : bilan étiologique sans anomalie masculine ou féminine mais absence de conception naturelle constatée depuis au moins un an.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patiente d'âge supérieur ou égal à 39 ans.
- Anomalies du bilan féminin de type :
  - Baisse de la réserve ovarienne ou insuffisance ovarienne précoce (exclusion des patientes ayant une FSH supérieure à 10 UI/l)
  - Anomalie utérine documentée.
  - Pathologies tubaires pouvant diminuer la perméabilité de l'une ou des deux trompes : hydrosalpinx, trompe obturée, trompe altérée, antécédent de chirurgie tubaire, antécédent de grossesse extra utérine (GEU).
  - Endométriose même asymptomatique ou minime.
- Anomalies du bilan spermatique de type :
  - Asthénospermie (mobilité de type progressive inférieure à 32%)
  - Hypospermie (volume de l'éjaculat inférieur à 1.5ml)
  - Oligospermie (numération inférieure à 15 millions par millilitre d'éjaculat)
  - Nécospermie (moins de 58% de spermatozoïdes vivants)

Seules ou associées entre elles.

- Couple bénéficiant d'un don de spermatozoïdes.
- Insémination réalisée grâce à l'utilisation de paillettes congelées (par exemple : cryoconservation pré chimiothérapie, échec de recueil, etc...)
- Insémination réalisée pour absence de réponse suffisante lors d'une tentative pour FIV : transformation de FIV en IAC.
- Nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés (NSMI) inférieur à 1 million.
- Patients dont l'un des membres au moins est porteur de l'un des virus suivants :VIH, VHB, VHC, Virus Zika (patients dit « à risque viral »).
- Tentatives arrêtées avant la réalisation de l'insémination : évènement ou maladie intercurrente, hyper réponse, hypo réponse ou abandon du couple.

#### 4) Protocole, hyperstimulation ovarienne contrôlée et surveillance.

Après chaque concertation clinico-biologique, le couple était de nouveau reçu en consultation par le gynécologue référent.

Cette consultation avait pour but de recueillir les consentements des deux membres du couple et d'expliquer le protocole de stimulation.

Le type de gonadotrophine et la dose prescrite étaient choisis en fonction des différentes caractéristiques de la patiente : âge, poids, estimation de la réserve ovarienne, antécédents...

Le protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) démarrait par une injection de gonadotrophine à réaliser quotidiennement dès le deuxième jour du cycle.

Au sixième jour de ce traitement, un premier contrôle échographique et biologique était réalisé. La surveillance de l'HOC ou monitoring de l'ovulation consistait en un dosage plasmatique de l'œstradiol, de la LH et de la progestérone, associé à une échographie pelvienne, réalisée par voie endovaginale, afin de mesurer l'épaisseur de l'endomètre et de connaître le nombre et la taille des follicules ovariens visibles.

Ces contrôles étaient pour la plupart effectués au CHU d'Amiens mais pouvait aussi être réalisés par d'autres services membres d'un réseau défini, plus proches du domicile ou du lieu de travail de la patiente.

L'interprétation de ces éléments et les décisions émanaient toujours de l'équipe de cliniciens du service d'AMP d'Amiens.

Le suivi était ensuite adapté en fonction des résultats :

- La patiente pouvait poursuivre son traitement, avec ou sans modification de la dose de gonadotrophine. Un nouveau contrôle était alors programmé.  
Un traitement antagoniste de la GnRH pouvait être introduit afin d'éviter une ovulation spontanée ou une IAC un dimanche.
- Si les conditions de déclenchement étaient réunies, un déclenchement de l'ovulation était décidé.
- Sur certains critères, l'arrêt de la tentative sans réalisation de l'insémination pouvait être imposé.

##### 5) Déclenchement de l'ovulation

Les critères de déclenchement étaient définis par la présence d'un ou deux follicules (sauf stimulation mono folliculaire obligatoire pour raison médicale ou personnelle) de taille supérieure à 16 mm correspondant à un taux d'œstradiol minimal de 150 pg/ml par follicule mature.

Le déclenchement était réalisé par injection de choriogonadotropine alpha (*Ovitrelle*®, Merck, Lyon, France) à une date et une heure précise, décidé en fonction du jour prévu de l'IAC.

#### 6) Recueil et préparation spermatique

La préparation spermatique avait pour but d'obtenir une quantité suffisante de spermatozoïdes capacités et mobiles, idéalement supérieure à 1 million de spermatozoïdes.

Le jour de l'insémination, le patient était convoqué le matin, au minimum 2 heures avant l'heure prévue de l'insémination.

Plusieurs questions lui étaient posées : délai d'abstinence (idéal 2 à 7 jours), absence d'hyperthermie récente, traitements actuels, notion de voyage récent.

Le recueil de sperme s'effectuait par masturbation.

L'éjaculat complet était recueilli dans un flacon, prévu à cet effet et stérile.

La première étape de la préparation spermatique, consistait à une phase de liquéfaction, où le prélèvement était laissé au maximum une heure à température ambiante.

Ensuite, le prélèvement était dilué grâce au liquide de Marcano pour permettre une première évaluation de la numération en cellule de Kova.

La mobilité était estimée par observation des spermatozoïdes entre lame et lamelle au microscope (grossissement x400).

Puis, en fonction de cette estimation, 1 ou 2 millilitres de sperme étaient placés dans un tube contenant différentes couches de gradient.

Une première centrifugation permettait la migration des spermatozoïdes à travers un gradient multicouche, sélectionnant les spermatozoïdes mobiles et progressifs.

Le milieu était donc débarrassé d'éléments tels que les spermatozoïdes morts ou immobiles ou encore les débris cellulaires.

Un lavage avec centrifugation du prélèvement au Ferticult™ (FertiPro N.V., Beernem, Belgique) était ensuite réalisé afin de récupérer un dernier culot contenant les spermatozoïdes alors capacités.

Un volume d'environ 260µl était ensuite placé dans un cathéter et prêt pour l'insémination.

## 7) Insémination intra-utérine

Lorsque la préparation spermatique était terminée, le couple était invité à se présenter dans le service pour réalisation de l'IAC.

Après vérification des pièces d'identité, les modalités de réalisation de ce geste étaient expliquées.

La patiente s'installait sur la table d'examen en position gynécologique, et, après mise en place d'un spéculum vaginal, une toilette au sérum physiologique du col et du vagin était réalisée par l'un des gynécologues ou internes du service.

L'insémination pouvait alors ensuite être pratiquée en introduisant le cathéter dans l'endocol jusque dans la cavité utérine où les spermatozoïdes étaient déposés.

Deux types de cathéter pouvaient s'envisager en fonction des conditions cervicales : un cathéter de type souple (Sonde intra- utérine, modèle standard, CCD, Paris France) ou un cathéter dit « rigide », accompagné d'un guide métallique pour permettre de franchir des cols sténosés ou de trajet difficile (Sonde d'insémination à mémoire de forme, CCD, Paris, France)

Il pouvait être proposé à la patiente, si elle le désirait, de rester ensuite allongée quelques minutes au repos avant de repartir.

## 8) Soutien de la phase lutéale

Un soutien de la phase lutéale par progestérone, à raison d'un comprimé de 200 mg en intra vaginal matin et soir était systématiquement prescrit à la patiente. Le traitement devait démarrer dès le soir de l'IAC.

En cas d'intolérance à la progestérone vaginale, la voie orale ou sous cutanée pouvait être exceptionnellement autorisée.

## 9) Test de grossesse

La survenue d'une grossesse devait absolument être documentée par la réalisation d'un test sanguin, à savoir dosage de l'hCG plasmatique.

Ce dosage était réalisé au minimum 15 jours après la réalisation de l'IAC.

En cas de positivité (taux supérieur à 100 UI/l), le dosage était renouvelé à une semaine pour juger de la bonne évolution.

Une échographie de grossesse précoce était ensuite programmée aux alentours de 6 semaines d'aménorrhée (SA).

En cas de positivité faible (taux positif mais inférieur à 100 UI/l), des contrôles du taux d'hCG étaient réalisés de manière plus rapprochée afin de détecter au plus tôt une éventuelle complication (grossesse biochimique, grossesse arrêtée, fausse couche précoce, grossesse extra utérine)

Dans ces deux cas, le soutien de phase lutéale était à poursuivre jusqu'à indication médicale d'arrêt (généralement vers 8SA d'une grossesse évolutive).

En cas de test négatif, la patiente pouvait stopper immédiatement ce traitement.

## 10) Recueil des données

L'ensemble des données ont été recueillies grâce aux fichiers extraits du logiciel MédiFirst-AMP® (MédiFirst, Montigny le Bretonneux, France)

Les données concernant les analyses spermatiques ont été saisies d'après les comptes- rendus enregistrés dans DxLab® (Medasys S.A., Clamart, France)

Pour chaque couple, les données recueillies étaient les suivantes :

- Caractéristiques du couple : âge, IMC et exposition tabagique des patients.
- Evaluation de la réserve ovarienne de la patiente : FSH, E<sup>2</sup>, LH et AMH (quand celle-ci avait été dosée) en début de cycle,
- Analyse spermatique du conjoint : volume de l'éjaculat, numération spermatique, analyse de la vitalité et de la mobilité progressive, pourcentage de forme typique et résultat du test de migration- survie.
- Caractéristiques de la stimulation : type de gonadotrophine, dose totale de gonadotrophine, nombre de jours de stimulation.

- Caractéristiques du déclenchement : taux d'E<sup>2</sup>, LH, progestérone (Pg) et épaisseur de l'endomètre.
- Caractéristiques de l'IAC : numération spermatique, mobilité progressive et nombre total de spermatozoïdes inséminés.
- Issue de la tentative : survenue d'une grossesse ou non et évolution de la grossesse lorsque disponible.

#### 11) Critères de jugement principal et secondaires

Le critère de jugement principal était le taux de grossesse obtenu par tentative dans chacun des deux groupes.

Le critère d'évaluation pour ce critère de jugement principal était le dosage positif de l'HCG plasmatique à 15 jours de la réalisation de l'insémination intra utérine (grossesse dite biologique)

Les critères de jugements secondaires étaient :

- Taux de grossesse évolutive (évalué par le taux de naissance vivante par tentative et par grossesse obtenue)
- Taux de grossesse non évolutive (évalué par le taux de fausse couche précoce par grossesse obtenue)

#### 12) Analyse des données

La comparaison des données quantitatives a été réalisée par un test t de Student.

Les données qualitatives ont été comparées par un test du Chi<sup>2</sup> ou un test de Fisher en fonction des effectifs concernés.

Le seuil de significativité a été fixé à  $p = 0.05$ .

### III) Résultats

#### 1) Caractéristiques de la population

Au cours de la période étudiée, 1 851 IAC ont été réalisées dans le service de Médecine et Biologie de la Reproduction, Cytogénétique et CECOS du CHU d'Amiens- Picardie.

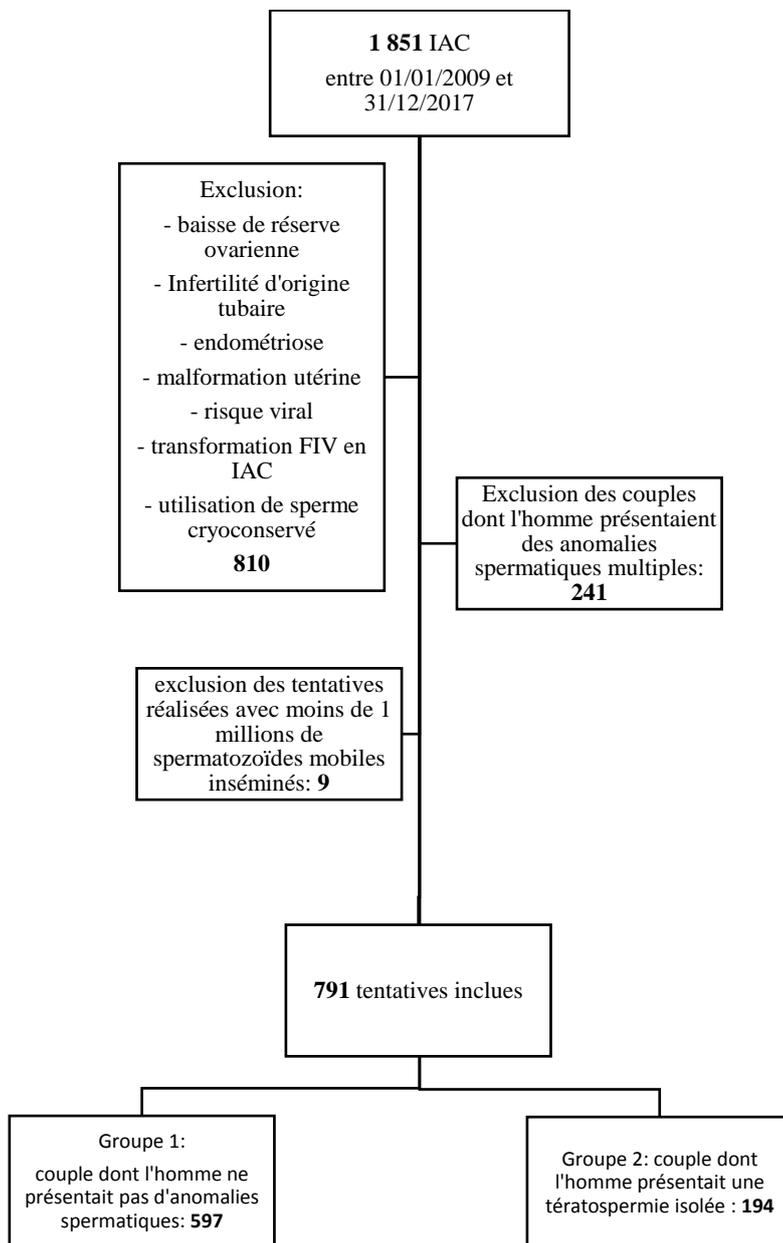
Pour répondre à l'objectif de l'étude, 1060 tentatives ont été exclues de l'analyse selon les critères d'exclusions indiqués plus haut.

Au total, 791 tentatives d'IAC ont été incluses dans l'étude.

Après étude des paramètres spermatiques, les tentatives ont été classées en 2 groupes :

- Groupe 1 : couple dont l'homme présente des paramètres spermatiques sans anomalie. 597 tentatives d'insémination intra-utérine correspondaient à ces critères.
- Groupe 2 : couple dont l'homme présente une tératospermie isolée. 194 tentatives d'insémination intra-utérine correspondaient à ces critères.

Les inclusions sont résumées dans le flowchart de l'étude présenté en Figure 5.



*Figure 5 : Flowchart de l'étude.*

Les caractéristiques de la population sont présentées dans le Tableau 3.

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'indice de masse corporelle moyen (IMC) (24.3kg/m<sup>2</sup> dans le groupe 1 vs 25.1kg/m<sup>2</sup> dans le groupe 2, p=0.07), l'âge moyen de la patiente (30.7 vs 30.1, p=0.06), l'âge moyen du conjoint (33.2 ans vs 32.6ans, p= 0.17), et l'exposition tabagique de l'un des membres du couple.

La durée moyenne d'infertilité était comparable dans les deux groupes (53.3 mois vs 44.26 mois, p=0.74)

L'étiologie principale était l'infertilité idiopathique dans les deux groupes (respectivement 52.5% dans le groupe 1 et 60.6% dans le groupe 2). Venait ensuite, par ordre de fréquence, le syndrome des ovaires polykystiques, l'infertilité d'origine cervicale et enfin les autres causes de dysovulation.

Les paramètres de l'HOC ne variaient pas d'un groupe à l'autre que ce soit sur : le type de FSH (en majorité, FSH recombinante à 74.03% dans le groupe 1 et 81.44% dans le groupe 2,  $p=0.10$ ), le nombre moyen de jours de stimulation (10.7 jours dans le groupe 1 vs 11.09 jours dans le groupe 2,  $p=0.26$ ), la dose moyenne totale de FSH (691.8 jours dans le groupe 1 vs 669.04 jours dans le groupe 2,  $p=0.41$ ), le taux moyen d'estradiol au déclenchement (267.1pg/ml dans le groupe 1 vs 243.9 pg/ml dans le groupe 2,  $p=0.06$ ), l'épaisseur de l'endomètre au déclenchement (9mm dans le groupe 1 vs 8.8 dans le groupe 2,  $p=0.15$ )

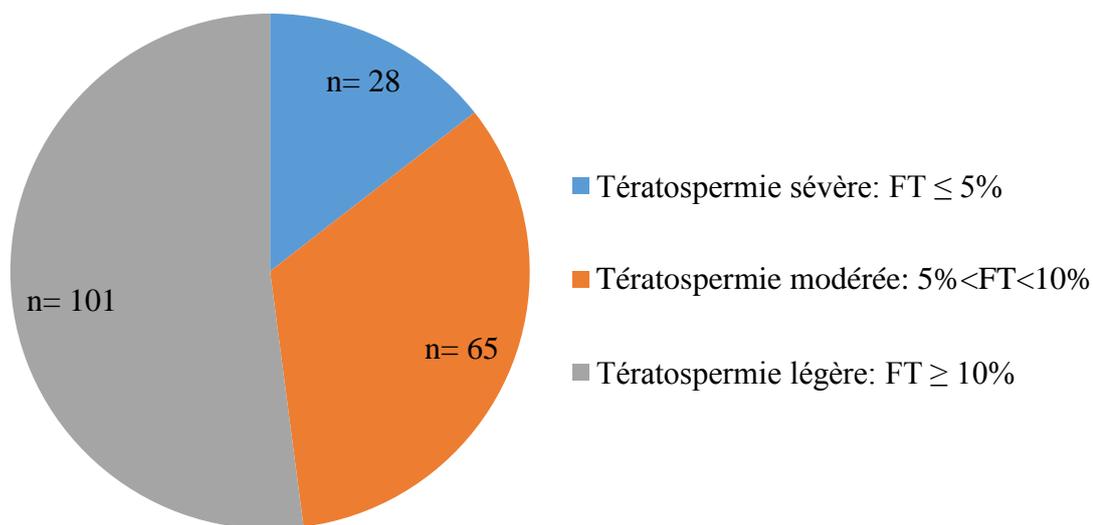
Les paramètres spermatiques de l'insémination étaient identiques entre les deux groupes pour la numération moyenne (83.1millions/ml vs 83.4 millions/ml,  $p= 0.96$ ), la mobilité moyenne (30.6% vs 34.34%,  $p=0.06$ ) et pour le nombre moyen de spermatozoïdes mobiles inséminés (9 vs 7.9,  $p= 1$ ).

Dans les deux groupes, l'utilisation du cathéter souple était majoritaire (utilisation dans 87.44% des tentatives du groupe 1 et dans 81.44% des tentatives du groupe 2,  $p=0.26$ ).

La figure 6 présente la répartition de la population du groupe 2 en fonction du pourcentage de formes typiques. La tératospermie légère (FT supérieur ou égal à 10%) est majoritaire et représente 52.1% des tentatives contre 33.5% pour la tératospermie modérée (FT compris entre 5 et 10%) et 14.4% pour la tératospermie sévère (FT inférieur ou égal à 5%).

	<b>Groupe 1: paramètres spermatiques sans anomalies</b>	<b>Groupe 2: tératospermie isolée</b>	<b>p</b>
	n= 597	n= 194	
<b>Âge moyen</b>			
Femme	<b>30,7 (21-38)</b>	<b>30,1 (23-38)</b>	0,06
Homme	<b>33,2 (19-53)</b>	<b>32,6 (24-45)</b>	0,17
<b>IMC moyen (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Femme	<b>24,3 (16,2- 39,8)</b>	<b>25,1 (17,6-37,9)</b>	0,07
Homme	<b>25,6 (16,5-38,6)</b>	<b>25,6 (17,51-35,92)</b>	0,98
<b>Exposition tabagique (%)</b>			
Femme	<b>29,81 (n=178)</b>	<b>36,59 (n=71)</b>	0,07
Homme	<b>37,69 (n=225)</b>	<b>42,56 (n=83)</b>	0,2
<b>Evaluation de la tératospermie</b>			
Pourcentage moyen de spermatozoïdes de forme typique (%)	<b>44 (15-88)</b>	<b>9.3 (1-14)</b>	<0.0001
<b>Type de stimulation</b>			
FSH recombinante (%)	<b>74,03 (n=442)</b>	<b>81,44 (n=158)</b>	0,10
FSH urinaire (%)	<b>23,11 (n=138)</b>	<b>18,04 (n=35)</b>	0,10
Citrate de clomifène (%)	<b>1,34 (n=8)</b>	<b>0,51 (n=1)</b>	0,69
Cycle naturel (%)	<b>0,5 (n=3)</b>	<b>0 (n=0)</b>	1,00
<b>Paramètres de la tentative</b>			
Durée moyenne d'infertilité au moment de l'IAC (mois)	<b>53,3 (2-219)</b>	<b>44,26 (7-144)</b>	0,74
Dose totale moyenne de FSH (unités de FSH)	<b>691,8 (125-2675)</b>	<b>669,04 (225-2400)</b>	0,41
Nombre de jours moyen de stimulation	<b>10,7 (3-34)</b>	<b>11,09 (5-27)</b>	0,26
<b>Paramètres du déclenchement</b>			
Endomètre moyen au déclenchement (mm)	<b>9 (5-18)</b>	<b>8,77 (5-16)</b>	0,15
Taux moyen d'œstradiol au déclenchement (pg/ml)	<b>267,1 (67-2793)</b>	<b>243,97 (59-1082)</b>	0,06
Déclenchement par HCG recombinante (%)	<b>98,15 (n=586)</b>	<b>96,39 (n=187)</b>	0,17
Déclenchement par décharge endogène de LH (%)	<b>1,85 (n=11)</b>	<b>3,61 (n=7)</b>	0,17
<b>Paramètres spermatiques au moment de l'IAC</b>			
Numération moyenne (millions/ml)	<b>83,1 (4-612)</b>	<b>83,4 (3-712)</b>	0,96
Mobilité progressive moyenne (%)	<b>30,6 (5-90)</b>	<b>34,34 (5-65)</b>	0,06
Nombre moyen total de spermatozoïdes inséminés	<b>9 (1,2-54,4)</b>	<b>7,91 (1,1-22)</b>	1,00
<b>Type de cathéter utilisé pour l'IAC</b>			
Souple (%)	<b>87,44 (n=522)</b>	<b>81,44 (n=158)</b>	0,26
Rigide (%)	<b>12,56 (n=75)</b>	<b>18,56 (n=36)</b>	0,26

Tableau 3 : Caractéristiques de la population. Les résultats sont affichés en pourcentage ou moyenne et extrêmes.



*Figure 6: Répartition de la population du groupe 2 en fonction de la sévérité de la tératospermie. FT : pourcentage de spermatozoïdes de forme typique.*

## 2) Impact de la tératospermie sur les résultats en insémination intra- utérine

Le taux de grossesse dans le groupe 1 et 2 n'était significativement pas différent. En effet, le groupe sans anomalies spermatiques présentait un taux de grossesse biologique (c'est-à-dire un hCG positif à 15 jours de l'insémination) à 14,57% contre 15,98% dans le groupe « tératospermie isolée » ( $p = 0.63$ )

Concernant les critères de jugement secondaires, il n'y avait pas de différence significative sur le taux de naissance vivante que ce soit sur l'ensemble des tentatives (10,38% dans le groupe 1 vs 13,40% dans le groupe 2,  $p=0.25$ ) ou sur le total des grossesses obtenues (71,26% dans le groupe 1 contre 83,87% dans le groupe 2,  $p = 0.23$ ).

Le taux de fausse couche précoce était identique dans les deux groupes, que ce soit par tentative (2,51% dans le groupe 1 contre 1,54% dans le groupe 2,  $p=0.58$ ) ou par grossesse obtenue (17,24% dans le groupe 1 contre 9,68% dans le groupe 2,  $p=0.39$ )

Aucun autre paramètre étudié n'a pu mettre en évidence une différence significative entre les deux groupes : taux de grossesse extra utérine (GEU), taux de grossesse biochimique (taux de hCG restant inférieur à 100 ui/l), taux de fausse couche tardive ou taux d'interruption médicale de grossesse.

A noter que dans le groupe 1, quatre grossesses sont encore en cours puisque le début de grossesse est survenu au dernier trimestre de 2017. Une grossesse est également concernée dans le groupe 2.

L'étude n'a donc pas permis de prouver un impact de la tératospermie isolée sur les taux de grossesse biologique.

Le tableau 4 résume les principaux résultats de l'étude.

	<b>Groupe 1: paramètres spermatiques sans anomalies</b>	<b>Groupe 2: tératospermie isolée</b>	<b>p</b>
<b>Taux de grossesse par tentative (%)</b>	<b>14,57 (n=87)</b>	<b>15,98 (n=31)</b>	0,63
<b>Taux de naissance vivante</b>			
- par tentative (%)	<b>10,38 (n=62)</b>	<b>13,40 (n=26)</b>	0,25
- par grossesse obtenue (%)	<b>71,26</b>	<b>83,87</b>	0,23
<b>Taux de fausse couche précoce</b>			
- par tentative (%)	<b>2,51 (n=15)</b>	<b>1,54 (n=3)</b>	0,58
- par grossesse obtenue (%)	<b>17,24</b>	<b>9,68</b>	0,39
<b>Taux de GEU par grossesse obtenue (%)</b>	<b>2,29 (n=2)</b>	<b>3,22 (n=1)</b>	1
<b>Taux de grossesse biochimique (%)</b>	<b>1,15 (n=1)</b>	<b>0 (n=0)</b>	1
<b>Taux de grossesse en cours (%)</b>	<b>4,59 (n=4)</b>	<b>3,22 (n=1)</b>	1
<b>Nombre d'enfants nés</b>	<b>69</b>	<b>28</b>	

*Tableau 4 : Résultats de l'étude. Comparaison des groupes 1 et 2. Les résultats sont présentés en pourcentage.*

Lorsque l'on s'intéresse à la sévérité de la tératospermie, on remarque qu'il n'existe aucune différence significative quel que soit le degré de sévérité. Ceci est également valable quand la tératospermie est extrême (nombre de formes typiques inférieur à 5%) puisque le taux de grossesse par tentative est de 17.86% dans ce sous-groupe alors qu'il est de 14.57% dans le groupe sans tératospermie (p=0.60)

La figure 7 présente les résultats en fonction des 3 sous-groupes de tératospermie. Le tableau 5 montre les résultats de la comparaison de ces différents sous-groupes au groupe sans tératospermie.

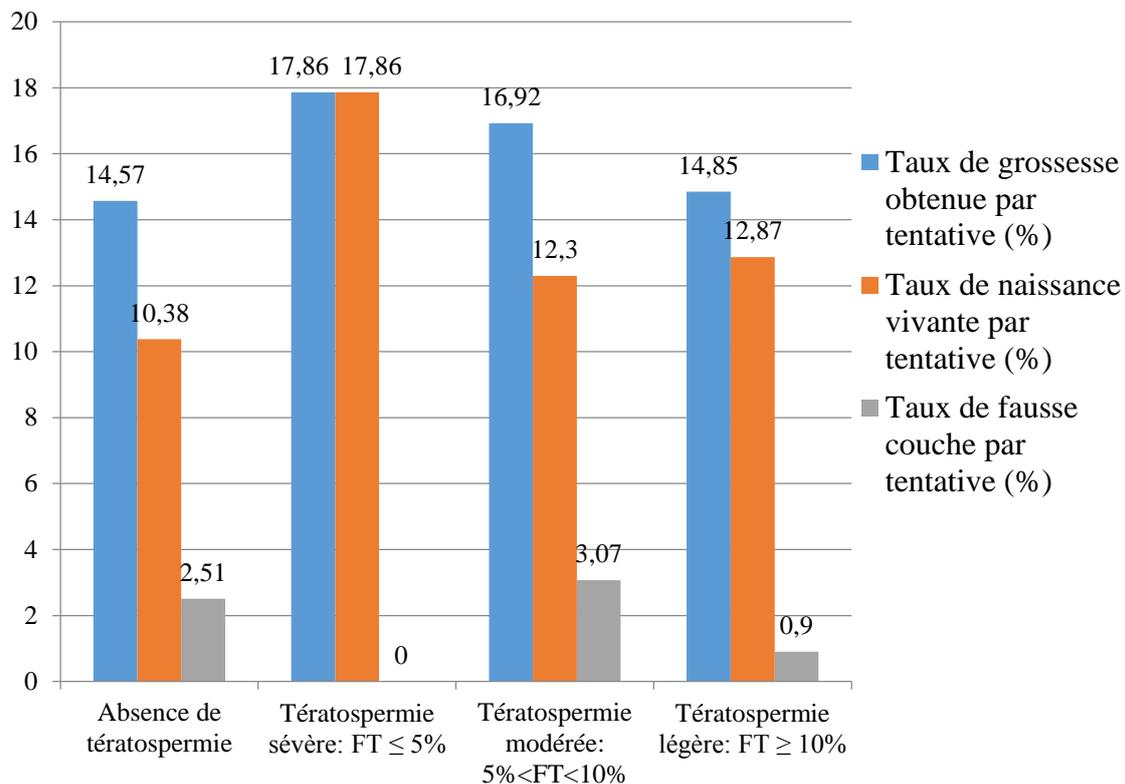


Figure 7 : Résultats en fonction de la sévérité de la tératospermie. Résultats en pourcentage. FT : pourcentage de spermatozoïdes de forme typique.

	Absence de tératospermie	Tératospermie sévère: FT ≤ 5%	p	Tératospermie modérée: 5% < FT < 10%	p	Tératospermie légère: FT ≥ 10%	p
n	597	28		65		101	
Taux de grossesse obtenue par tentative (%)	14,57 (n=87)	17,86 (n=5)	0.60	16,92 (n=11)	0.71	14,85 (n=15)	1
Taux de naissance vivante par tentative (%)	10,38 (n=62)	17,86 (n=5)	0.23	12,3 (n=8)	0.67	12,87 (n=13)	0.49
Taux de fausse couche par tentative (%)	2,51 (n=15)	0 (n=0)	1	3,07 (n=2)	0.68	0,9 (n=1)	0.71

Tableau 5 : Comparaison des résultats de taux de grossesse, taux de naissance vivante et taux de fausse couche en fonction de la sévérité de la tératospermie aux résultats dans le groupe 1 « absence de tératospermie ». Résultats présentés en pourcentage et nombre de tentatives concernées.

A noter que, concernant le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés, on constate un taux de grossesse par tentative de 7.14% dans le groupe « tératospermie isolée » contre 15.79% dans le groupe « sans anomalies spermatiques » lorsque le NSMI était inférieur à 5 millions.

#### IV) Discussion

##### 1) Intérêt de l'étude de l'impact de la tératospermie dans les issues des tentatives d'IAC.

L'insémination intra utérine est une technique de réalisation simple, qui, proposée dans des indications précises, permet d'obtenir de façon peu invasive et peu coûteuse [5,6] une grossesse.

Pourtant, les taux de grossesse en insémination dépassent rarement des seuils de 18%, rendant cette technique peu attractive pour les couples et les cliniciens des centres d'AMP.

Il est donc important de bien connaître les différents facteurs pronostics en IAC pour comprendre les indications strictes de réalisation de cette technique et orienter au mieux les couples.

La tératospermie et son implication dans la fertilité humaine font l'objet de nombreuses études. Il a déjà ainsi été prouvé que les spermatozoïdes de forme normale entraînent plus facilement en contact avec la zone pellucide et avait moins de réaction acrosomique spontanée [28]. De même, les spermatozoïdes de formes anormales étaient moins féconds dans une étude in vitro sur les ovocytes de hamster [29]. Les valeurs clinique et pratique de ces constatations restent faibles puisque dans cette même étude, la présence de 5% de spermatozoïdes de forme normale suffit à féconder 95% des ovocytes testés.

Il semblait donc utile d'étudier la tératospermie dans des situations d'infertilité de couple et notamment chez ceux ne répondant pas aux critères de prise en charge en Fécondation In Vitro, pour maintenir ou non l'indication d'IAC.

##### 2) Choix de la population

Le but de l'étude était de démontrer ou non l'impact de la tératospermie, évaluée selon les critères du service, sur les issues des tentatives d'IAC.

Pour cela, nous avons choisi de sélectionner une population bien précise afin de s'affranchir d'éventuels biais de confusion.

Du côté féminin, plusieurs études ont prouvé un impact négatif de certains facteurs sur les résultats d'IAC.

L'âge de la patiente est reconnu largement comme un facteur prédictif négatif de grossesse en IAC [12,30–32] mais ces études ne s'entendent pas sur l'âge limite à ne pas dépasser pour réaliser des IAC en maintenant des chances de grossesse optimales. Les auteurs ont, en effet, annoncé des cut-off de 25 ans [13,16], 30 ans [8], 35 ans [15], 38 ans [33], 39 ans [34] et même de 40 ans [35]. Face à cette hétérogénéité, nous nous sommes basés sur l'expérience du centre pour fixer la limite d'âge féminin. C'est pourquoi, après concertation, nous avons choisi un âge strictement inférieur à 39 ans.

L'étiologie de l'infertilité est importante également pour analyser les résultats d'IAC [12,30,35–38] Certaines étiologies comme l'endométriose [12] ou l'infertilité de cause tubaire [12,36,37] ont été reconnues comme facteur prédictif négatif de grossesse en IAC. A noter pourtant que d'autres auteurs ne retrouvent pas cette corrélation négative entre étiologie et taux de grossesse [39]. Ainsi, dans notre étude nous avons choisi d'analyser uniquement les tentatives dont l'infertilité était de cause cervicale, dysovulatoire (SOPK ou non) et idiopathique. Les patientes aux antécédents d'endométriose et de pathologie tubaire n'ont pas été incluses.

Le choix du protocole de stimulation reste un élément déterminant. Plusieurs études ont montré la supériorité des stimulations par FSH face aux cycles naturels (réalisés sans traitement) et aux cycles menés sous citrate de clomifène [12,33,40–42]. Le type de FSH (urinaire ou recombinante) n'a pas d'effet significatif sur les issues des IAC [39]. Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative entre les modes d'induction de l'ovulation.

Les paramètres de stimulation (nombre de jours de stimulation, pic de LH au déclenchement ou utilisation d'HCG recombinante, taux d'œstradiol au déclenchement...) et surtout le délai entre ovulation et réalisation de l'insémination (24 ou 36 heures) ne modifient pas les taux de grossesse en IAC [8,43].

En ce qui concernait les paramètres masculins, nous nous sommes affranchis de toutes les tentatives qui concernaient un couple dont l'homme présentait des anomalies spermatiques multiples même s'il s'agissait d'anomalies associées à une tératospermie. Ainsi, nous sommes restés proches de notre objectif principal : à savoir l'étude de la tératospermie isolée.

De nombreuses études ont prouvé que le principal facteur pronostic de grossesse en IAC était le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés. Là encore, les études sur ce sujet sont contradictoires et établissent des seuils variés : 1 million [34], 5 millions [8,13,37,44,45] ou encore 10 millions [16]. Nous nous sommes donc basés sur les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé et nous avons choisi la valeur discriminante d'un million de spermatozoïdes mobiles inséminés. Neuf tentatives ont alors été exclues de l'analyse.

Notre taux de grossesse global en insémination était concordant avec le taux national constaté puisqu'il était de 15.9%, tous groupes confondus.

### 3) Impact de la tératospermie sur les résultats en Assistance Médicale à la Procréation.

De nombreuses études ont été menées sur le sujet depuis les années 90. Plusieurs d'entre elles reconnaissent un impact négatif de la tératospermie sur les résultats des inséminations intra-utérines [12–18,20,21,45–49]. A la lecture de ces articles, on ne retrouve pas de consensus sur le seuil limite de tératospermie devant orienter le couple vers une prise en charge en FIV avec ICSI. Le tableau 6 présente quelques-unes de ces études.

En opposition, plusieurs auteurs ne retrouvent pas d'impact de la tératospermie sur les résultats des IAC même lorsque l'homme présente une tératospermie extrême [22–25,50,51]. Le tableau 7 résume les résultats de ces études.

Il faut noter que dans ces études, la tératospermie est rarement étudiée de manière isolée et qu'il s'agit, le plus souvent, d'une analyse de la tératospermie associée à d'autres anomalies spermatiques.

De plus, les seuils de normalité utilisés varient en fonction des années car ils suivent le plus souvent les recommandations de l'OMS en vigueur au moment du recueil de données.

Enfin, certaines de ces analyses ne s'affranchissent pas des éventuels biais de confusion que sont l'âge féminin, l'étiologie, et la durée d'infertilité.

Ces éléments rendent l'interprétation des résultats plus complexes et difficilement applicable à une pratique différente.

Notre étude n'a pas permis de démontrer une différence significative de taux de grossesse entre nos deux groupes.

Ces résultats sont identiques quel que soit la sévérité de la tératospermie. Ceci est en accord avec l'étude de Deveneau et al. qui ne trouve pas de différence de taux de grossesse en cas de tératospermie même sévère (seuil de FT à 4%) [22].

Auteurs	Année de publication	Type d'étude	Nombre de cycles	Classification utilisée	Principaux résultats
Toner et al.	1995	rétrospective	395	critères stricts de Kruger	sur l'ensemble des cycles, TG significativement supérieur quand FT >14% mais NS quand étude des sous-groupes IAC et IAD.
Burr et al.	1996	rétrospective	330	critères de l'OMS	le seuil de FT de <b>10%</b> sépare les couples de bon ou de mauvais pronostic
Lindheim et al.	1996	rétrospective	42	critères stricts de Kruger	FT >4% prédictif de grossesse
Hauser et al.	2001	rétrospective	264	critères stricts de Kruger	diminution significative du TG quand FT < <b>4%</b>
Montanaro et al.	2001	rétrospective	522	critères stricts de Kruger	FT > <b>14%</b> multiplie par 1,8 les chances d'obtenir une grossesse
Van Waart et al.	2001	méta analyse de 18 articles	2 663	critères stricts de l'OMS	augmentation significative du TG quand FT > <b>4%</b>
Lee et al.	2002	rétrospective	244	critères de Kruger	diminution significative du TG quand FT < <b>4%</b>
Spiessens et al.	2003	rétrospective	872	critères stricts de l'OMS	diminution significative du TG quand FT < <b>10%</b>
Grigoriou et al.	2005	rétrospective	1 641	critères stricts (non précisés)	TCG significativement plus bas dans le groupe FT < <b>10%</b>
Badawy et al.	2009	prospective	714	David	seuil de <b>30%</b> de FT mais impact quand associé à NSMI < 5 millions
Demir et al.	2011	rétrospective	253	critères stricts de Kruger	meilleur TG quand âge féminin < 25 ans ET NSMI > 10 millions ET FT > <b>4%</b>
Nikbakht et Saharkhiz	2011	prospective	820	critères stricts de l'OMS	diminution significative du TG quand FT < <b>5%</b>
Erdem et al.	2016	prospective	530	critères stricts de l'OMS	FT significativement plus élevé dans le groupe ayant obtenu une NV mais seulement dans le sous-groupe "infertilité masculine"

*Tableau 6 : Principaux résultats des études retrouvant un impact de la tératospermie sur les issues des tentatives d'IAC. En gras, seuil de forme typique retenu dans chacune de ces études. OMS : Organisation Mondiale de la Santé, TG : taux de grossesse, FT : taux de spermatozoïde de forme typique, TCG : Taux cumulé de grossesse, NS : non significatif, NV : naissance vivante ; NSMI : nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés.*

Auteurs	Année de publication	Type d'étude	Nombre de cycles	Classification utilisée	Principaux résultats
Karabinus et al.	1997	rétrospective	538	CASA	pas d'impact sur le TG quel que soit le taux de FT
Check et al.	2002	rétrospective	412	critères stricts (non spécifiés)	pas d'impact sur le TG quel que soit le taux de FT
Deveneau et al.	2014	rétrospective	856	critères stricts de l'OMS	même TG dans groupe FT < 4% et groupe FT > 4%
Lockwood et al.	2015	rétrospective	70	critères stricts de l'OMS	même TG dans le groupe FT > 5% et FT < 5%
Lemmens et al.	2016	rétrospective	4251	critères stricts de l'OMS	impact non significatif du taux de FT sur le TG

*Tableau 7 : Principaux résultats des études ne retrouvant pas d'impact de la tératospermie sur les issues des tentatives d'IAC. OMS : Organisation Mondiale de la Santé, CASA : système d'analyse morphologique assistée par ordinateur, TG : taux de grossesse, FT : taux de spermatozoïdes de forme typique.*

Nos résultats montrent que la tératospermie, isolément, n'est pas un facteur pronostic négatif de succès en IAC. Ce qui semble le plus important, comme dans d'autres études [8,13,16,52,53], reste le nombre de spermatozoïdes inséminés.

De nombreux auteurs suggèrent que le NSMI est suffisant pour trancher entre une prise en charge en IAC ou en FIV, quel que soit la tératospermie [16,54].

Omelet et al., dans une étude publiée en 1995, soumettent l'idée que la tératospermie même extrême est sans doute compensée par un NMSI correct [26].

D'autres auteurs restent prudents vis-à-vis de la tératospermie, comme Wainer et al. en 2004, et proposent un NMSI supérieur à 5 millions en cas de tératospermie [53].

Dans notre étude, nous avons observé un taux de grossesse plus bas lorsque la tératospermie était associée à un NSMI inférieur à 5 millions (7.14% de grossesse contre 15,79% dans le groupe sans anomalies spermatiques). Bien que ces constatations soient à considérer avec prudence, elles permettent de s'interroger sur la valeur prédictive du NMSI qui semble particulièrement importante chez les couples dont l'homme présente une tératospermie. De ce fait, il convient d'apporter une vigilance toute particulière aux paramètres des tentatives de

ces couples et de ne pas répéter les IAC si le NSMI est régulièrement inférieur à un seuil à définir.

Les seuils de NMSI sont très variables en fonction des études allant de 0.8 million [55] à plus de 10 millions [16,54].

L'étude des paramètres spermatiques dans la fécondation in vitro avec ou sans ICSI apporte de nouveaux renseignements. Elle permet d'analyser plus précisément la fécondation et les embryons qui en résultent. Sur ce point, les résultats sont également contradictoires.

Concernant la Fécondation In Vitro dite classique, une méta analyse de 18 articles, publiée par Coetzee et al. a montré qu'il existait une corrélation entre morphologie spermatique et taux de fécondation dans la plupart des études incluses [56]. D'autres auteurs n'ont en revanche pas obtenu les mêmes résultats [51,57–59]

Les résultats concernant la FIV- ICSI sont plus clairs : il n'existerait pas d'impact de la tératospermie ni sur le taux de fécondation, ni sur la morphologie des embryons au troisième jour [60].

#### 4) Limites de l'étude

L'étude que nous avons menée présente plusieurs défauts.

Il s'agit d'une étude rétrospective dont les données ont été recueillies pour les années 2009 à 2017. L'idée première au moment de la conception de cette étude était d'obtenir un recul de dix ans. Le manque de données informatisées des années 2007 et 2008 n'a pas permis de réaliser cela.

L'insémination intra-utérine est une technique privilégiée chez les couples présentant fréquemment une infertilité idiopathique. Les facteurs spermatiques sont souvent peu altérés. En choisissant d'étudier uniquement la tératospermie, nous nous sommes confrontés à un problème de taille d'échantillon. En effet, le groupe 2 « homme présentant une tératospermie » était beaucoup moins représenté. Pour éviter tout biais de confusion, nous n'avons pas conservé dans ce groupe les patients qui présentaient une tératospermie associée à d'autres anomalies spermatiques même minimales.

L'évaluation de la tératospermie a été réalisée selon les critères en vigueur au laboratoire au moment du recueil de données. Il s'agissait de la classification de David modifiée. Le seuil de normalité pour les formes typiques était de 14%. La classification utilisée n'est donc pas en

accord avec les recommandations de l’OMS émises en 2010 et nos résultats sont sans doute peu comparables à d’autres utilisant les critères stricts de Kruger avec un seuil de normalité de 4%.

De plus, cette évaluation, bien que réalisée à partir d’une classification reconnue, est toujours soumise à objection. En effet, le diagnostic de tératospermie connaît une forte variabilité intra et inter opérateur. Nous nous sommes basés sur les résultats définitifs des spermogrammes validés par un biologiste du service. Pour plus d’objectivité, le spermocytogramme pourrait être analysé en double lecture ou grâce à un système assisté par un ordinateur mais cela était impossible dans ce traitement rétrospectif de données.

La répartition de la tératospermie dans le groupe « tératospermie isolée » était peu homogène puisque ce groupe était essentiellement constitué de tératospermie légère ou modérée. Les formes sévères de tératospermie ne concernaient que 28 tentatives. Cette stratification hétérogène peut constituer un biais dans l’analyse des résultats et c’est pourquoi nous avons voulu étudier plus en détail plusieurs sous-groupes ayant des degrés de tératospermie différents. Bien que cette analyse n’est révélée aucune différence significative, les résultats de cette analyse sont à interpréter avec prudence au vue des effectifs très inégaux.

##### 5) Perspectives de recherche

Pour approfondir le sujet, il faudrait réaliser une nouvelle étude prospective. Les analyses de tératospermie devraient être réalisées par les mêmes techniciens avec double lecture selon les critères de l’OMS : c’est-à-dire classification de Kruger et seuil de normalité à 4%.

Il serait intéressant de définir, dans un groupe de couples présentant une tératospermie isolée, un seuil de spermatozoïdes mobiles inséminés en dessous duquel les taux de grossesse imposent le changement de technique vers la FIV-ICSI.

Il conviendrait également de comparer les issues de tentatives d’IAC et de FIV-ICSI chez ces couples présentant uniquement une tératospermie isolée afin de définir un consensus de prise en charge pour ces patients.

## V) Conclusion

L'insémination intra-utérine est une technique d'assistance médicale à la procréation qui doit être proposée dans de strictes indications.

Il semble important de déterminer les facteurs prédictifs de grossesse en insémination afin de d'offrir cette technique uniquement aux couples concernés et ainsi améliorer le taux de grossesses obtenues par cette technique.

L'étude de l'influence des paramètres spermatiques dans l'IAC est l'une des pistes de recherche.

Notre étude voulait évaluer l'impact de la tératospermie dans les résultats des inséminations intra- utérines.

En effet, bien que la littérature soit riche à ce sujet, il n'existe pas encore aujourd'hui de consensus sur la prise en charge des couples dont l'homme présente uniquement une tératospermie.

Les analyses réalisées n'ont pas permis de prouver l'impact de la tératospermie sur les issues des tentatives d'insémination intra- utérine.

La tératospermie isolée n'est donc pas un facteur prédictif négatif de grossesse en insémination intra-utérine.

Le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés semble être un meilleur indicateur dans ce contexte.

D'autres recherches seront nécessaires pour répondre définitivement à cette question.

## Annexe 1: conditions légales d'accès à l'Assistance Médicale à la Procréation

### Article L2141-2 du Code de Santé Publique

L'assistance médicale à la procréation a pour objet de remédier à l'infertilité d'un couple ou d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité. Le caractère pathologique de l'infertilité doit être médicalement diagnostiqué.

L'homme et la femme formant le couple doivent être vivants, en âge de procréer et consentir préalablement au transfert des embryons ou à l'insémination. Font obstacle à l'insémination ou au transfert des embryons le décès d'un des membres du couple, le dépôt d'une requête en divorce ou en séparation de corps ou la cessation de la communauté de vie, ainsi que la révocation par écrit du consentement par l'homme ou la femme auprès du médecin chargé de mettre en œuvre l'assistance médicale à la procréation.

## Références bibliographiques

- [1] Gaffiot F. Dictionnaire Latin - Français. Hachette, p. 828.
- [2] Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm> (accessed March 3, 2018).
- [3] Bilan démographique 2015 - Insee Première - 1581 <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1908103> (accessed March 3, 2018).
- [4] Activité régionale d'AMP - Agence de la biomédecine <https://www.agence-biomedecine.fr/Activite-regionale-AMP> (accessed March 3, 2018).
- [5] Garceau L, Henderson J, Davis LJ, Petrou S, Henderson LR, McVeigh E, et al. Economic implications of assisted reproductive techniques: a systematic review. *Hum Reprod Oxf Engl* 2002;17:3090–109.
- [6] Philips Z, Barraza-Llorens M, Posnett J. Evaluation of the relative cost-effectiveness of treatments for infertility in the UK. *Hum Reprod Oxf Engl* 2000;15:95–106.
- [7] ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update* 2009;15:265–77.
- [8] 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;93:79–88.
- [9] Macleod J, Gold RZ. The male factor in fertility and infertility. II. Spermatozoon counts in 1000 men of known fertility and in 1000 cases of infertile marriage. *J Urol* 1951;66:436–49.
- [10] Eliasson R. Standards for investigation of human semen. *Andrologia* 1971;3:49–64.
- [11] Auger J, Eustache F, David G. Standardisation de la classification morphologique des spermatozoïdes humains selon la méthode de David modifiée. *Andrologie* 2000;10:358–73.
- [12] Montanaro Gauci M, Kruger TF, Coetzee K, Smith K, Van Der Merwe JP, Lombard CJ. Stepwise regression analysis to study male and female factors impacting on pregnancy rate in an intrauterine insemination programme. *Andrologia* 2001;33:135–41.
- [13] Badawy A, Elnashar A, Eltotongy M. Effect of sperm morphology and number on success of intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2009;91:777–81.
- [14] Erdem M, Erdem A, Mutlu MF, Ozisik S, Yildiz S, Guler I, et al. The impact of sperm morphology on the outcome of intrauterine insemination cycles with gonadotropins in unexplained and male subfertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;197:120–4.

- [15] Sun Y, Li B, Fan LQ, Zhu WB, Chen XJ, Feng JH, et al. Does sperm morphology affect the outcome of intrauterine insemination in patients with normal sperm concentration and motility? *Andrologia* 2012;44:299–304.
- [16] Demir B, Dilbaz B, Cinar O, Karadag B, Tasci Y, Kocak M, et al. Factors affecting pregnancy outcome of intrauterine insemination cycles in couples with favourable female characteristics. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol* 2011;31:420–3. doi:10.3109/01443615.2011.569780.
- [17] Spiessens C, Vanderschueren D, Meuleman C, D’Hooghe T. Isolated teratozoospermia and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2003;80:1185–9.
- [18] Grigoriou O, Pantos K, Makrakis E, Hassiakos D, Konidaris S, Creatsas G. Impact of isolated teratozoospermia on the outcome of intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2005;83:773–5.
- [19] Butcher MJ, Janoo J, Broce M, Seybold DJ, Gantt P, Randall G. Use of Sperm Parameters to Predict Clinical Pregnancy with Intrauterine Insemination. *J Reprod Med* 2016;61:263–9.
- [20] Hauser R, Yogev L, Botchan A, Lessing JB, Paz G, Yavetz H. Intrauterine insemination in male factor subfertility: significance of sperm motility and morphology assessed by strict criteria. *Andrologia* 2001;33:13–7.
- [21] Lee RK-K, Hou J-W, Ho H-Y, Hwu Y-M, Lin M-H, Tsai Y-C, et al. Sperm morphology analysis using strict criteria as a prognostic factor in intrauterine insemination. *Int J Androl* 2002;25:277–80.
- [22] Deveneau NE, Sinno O, Krause M, Eastwood D, Sandlow JI, Robb P, et al. Impact of sperm morphology on the likelihood of pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2014;102:1584–1590.e2.
- [23] Lockwood GM, Deveneau NE, Shridharani AN, Strawn EY, Sandlow JI. Isolated abnormal strict morphology is not a contraindication for intrauterine insemination. *Andrology* 2015;3:1088–93.
- [24] Lemmens L, Kos S, Beijer C, Brinkman JW, van der Horst FAL, van den Hoven L, et al. Predictive value of sperm morphology and progressively motile sperm count for pregnancy outcomes in intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2016;105:1462–8.
- [25] Check ML, Bollendorf A, Check JH, Katsoff D. Reevaluation of the clinical importance of evaluating sperm morphology using strict criteria. *Arch Androl* 2002;48:1–3.
- [26] Ombelet W, Menkveld R, Kruger TF, Steeno O. Sperm morphology assessment: historical review in relation to fertility. *Hum Reprod Update* 1995;1:543–57.

- [27] Kruger TF, Menkveld R, Stander FS, Lombard CJ, Van der Merwe JP, van Zyl JA, et al. Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1986;46:1118–23.
- [28] Liu DY, Baker HW. Acrosome status and morphology of human spermatozoa bound to the zona pellucida and oolemma determined using oocytes that failed to fertilize in vitro. *Hum Reprod Oxf Engl* 1994;9:673–9.
- [29] Bronson RA, Bronson SK, Oula LD. Ability of abnormally-shaped human spermatozoa to adhere to and penetrate zona-free hamster eggs: correlation with sperm morphology and postincubation motility. *J Androl* 2007;28:698–705.
- [30] Ghaffari F, Sadatmahalleh SJ, Akhoond MR, Eftekhari Yazdi P, Zolfaghari Z. Evaluating the effective factors in pregnancy after intrauterine insemination: a retrospective study. *Int J Fertil Steril* 2015;9:300–8.
- [31] Liu W, Li W, Zhang R, Gao J, Wang L, Li Y. Factors influencing the clinical pregnancy rate following intrauterine insemination. *J Androl* 2015;21:992–6.
- [32] Speyer BE, Abramov B, Saab W, Doshi A, Sarna U, Harper JC, et al. Factors influencing the outcome of intrauterine insemination (IUI): age, clinical variables and significant thresholds. *J Obstet Gynaecol* 2013;33:697–700.
- [33] Dinelli L, Courbière B, Achard V, Jouve E, Deveze C, Gnisci A, et al. Prognosis factors of pregnancy after intrauterine insemination with the husband's sperm: conclusions of an analysis of 2,019 cycles. *Fertil Steril* 2014;101:994–1000.
- [34] Campana A, Sakkas D, Stalberg A, Bianchi PG, Comte I, Pache T, et al. Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum Reprod Oxf Engl* 1996;11:732–6.
- [35] Ashrafi M, Rashidi M, Ghasemi A, Arabipoor A, Daghighi S, Poursaghari P, et al. 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;7:100–7.
- [36] Cochet T, Gatimel N, Moreau J, Cohade C, Fajau C, Lesourd F, et al. Effect of unilateral tubal abnormalities on the results of intrauterine inseminations. *Reprod Biomed Online* 2017;35:314–7.
- [37] Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:74–81.

- [38] Panel P, Chansigaud JP, de Meeus JB, Kamina P, Magnin G. Intra-uterine artificial insemination. Indications, techniques, results; 83 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1995;24:496–504.
- [39] Cabry-Goubet R, Scheffler F, Belhadri-Mansouri N, Belloc S, Lourdel E, Devaux A, et al. Effect of gonadotropin types and indications on homologous intrauterine insemination success: a study from 1251 cycles and a review of the literature. *BioMed Res Int* 2017;2017:3512784.
- [40] Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Rye PH. Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin for ovulation induction: comparison to clomiphene citrate alone and human menopausal gonadotrophin alone. *Hum Reprod Oxf Engl* 1993;8:56–9.
- [41] Manganiello PD, Stern JE, Stukel TA, Crow H, Brinck-Johnsen T, Weiss JE. A comparison of clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin for use in conjunction with intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1997;68:405–12.
- [42] Erdem M, Abay S, Erdem A, Firat Mutlu M, Nas E, Mutlu I, et al. Recombinant FSH increases live birth rates as compared to clomiphene citrate in intrauterine insemination cycles in couples with subfertility: a prospective randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;189:33–7.
- [43] Haller L, Severac F, Rongieres C, Ohl J, Bettahar K, Lichtblau I, et al. Intra-uterine insemination at either 24 or 48hours after ovulation induction: Pregnancy and birth rates. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2017;45:210–4.
- [44] Hajder M, Hajder E, Husic A. The effects of total motile sperm count on spontaneous pregnancy rate and pregnancy after IUI treatment in couples with male factor and unexplained infertility. *Med Arch Sarajevo Bosnia Herzeg* 2016;70:39–43.
- [45] Nikbakht R, Saharkhiz N. The influence of sperm morphology, total motile sperm count of semen and the number of motile sperm inseminated in sperm samples on the success of intrauterine insemination. *Int J Fertil Steril* 2011;5:168–73.
- [46] Burr RW, Sieberg R, Flaherty SP, Wang XJ, Matthews CD. The influence of sperm morphology and the number of motile sperm inseminated on the outcome of intrauterine insemination combined with mild ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1996;65:127–32.
- [47] Lindheim SR, Barad DH, Zinger M, Witt B, Amin H, Cohen B, et al. Abnormal sperm morphology is highly predictive of pregnancy outcome during controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *J Assist Reprod Genet* 1996;13:569–72.

- [48] Toner JP, Mossad H, Grow DR, Morshedi M, Swanson RJ, Oehninger S. Value of sperm morphology assessed by strict criteria for prediction of the outcome of artificial (intrauterine) insemination. *Andrologia* 1995;27:143–8.
- [49] Van Waart J, Kruger TF, Lombard CJ, Ombelet W. Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination (IUI): a structured literature review. *Hum Reprod Update* 2001;7:495–500.
- [50] Karabinus DS, Gelety TJ. The impact of sperm morphology evaluated by strict criteria on intrauterine insemination success. *Fertil Steril* 1997;67:536–41.
- [51] Keegan BR, Barton S, Sanchez X, Berkeley AS, Krey LC, Grifo J. Isolated teratozoospermia does not affect in vitro fertilization outcome and is not an indication for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2007;88:1583–8.
- [52] Ombelet W, Deblaere K, Bosmans E, Cox A, Jacobs P, Janssen M, et al. Semen quality and intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online* 2003;7:485–92.
- [53] Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M, Bergère M, Lombroso R, et al. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Hum Reprod Oxf Engl* 2004;19:2060–5.
- [54] Dorjpurev U, Kuwahara A, Yano Y, Taniguchi T, Yamamoto Y, Suto A, et al. Effect of semen characteristics on pregnancy rate following intrauterine insemination. *J Med Investig JMI* 2011;58:127–33.
- [55] Berg U, Brucker C, Berg FD. Effect of motile sperm count after swim-up on outcome of intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1997;67:747–50.
- [56] Coetzee K, Kruger TF, Lombard CJ. Predictive value of normal sperm morphology: a structured literature review. *Hum Reprod Update* 1998;4:73–82.
- [57] Ombelet W, Fourie FL, Vandeput H, Bosmans E, Cox A, Janssen M, et al. Teratozoospermia and in-vitro fertilization: a randomized prospective study. *Hum Reprod Oxf Engl* 1994;9:1479–84.
- [58] Terriou P, Giorgetti C, Auquier P, Hans E, Spach JL, Salzmann J, et al. Teratozoospermia influences fertilization rate in vitro but not embryo quality. *Hum Reprod Oxf Engl* 1997;12:1069–72.
- [59] Lundin K. The impact of sperm morphology analysis on IVF results. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2007;36 Suppl 3:S69-73.
- [60] Fan W, Li SW, Li L, Huang Z, Ma Q, Wang Y, et al. Outcome of conventional IVF and ICSI on sibling oocytes in the case of isolated teratozoospermia. *J Assist Reprod Genet* 2012;29:905–10.



## Abstract

*Introduction:* Intrauterine insemination is one of the oldest reproductive techniques. In 2015, 50,714 homologous inseminations were realized in France with a result of 12.18% of pregnancies. This rate being low, it seemed important to know the predictive factors of success in order to improve this pregnancy rate. The outcome was to determine the impact of a spermatic abnormality, i.e. the teratozoospermia, on the homologous intrauterine insemination pregnancy rates.

*Materials and Methods:* the study was retrospective, comparative and monocentric. It concerned intrauterine insemination attempts carried out between January 1<sup>st</sup>, 2009 and December 12<sup>th</sup>, 2017 in the department of Medicine and Biology of Reproduction, Cytogenetics and CECOS of the University Hospital of Amiens. The analysis provided the comparison between two groups: group 1, “couple whose man has no spermatic anomaly” and group 2 “couple whose man has isolated teratozoospermia”. The principal criterion was the pregnancy rate obtained by attempt in each of these groups.

*Results:* Seven hundred and ninety-one attempts were selected, including 591 in group 1 and 194 in group 2. The two populations were strictly comparable. No significant difference was found for the pregnancy rate per attempts (14.57% in group 1 versus 15.98% in group 2,  $p=0.63$ ).

*Discussion:* The literature was contradictory on the subject. Our results were consistent with recent research investigating the impact of isolated teratozoospermia on insemination outcomes. The number of mobile spermatozoa inseminated seemed to be a more favorable predictive factor of pregnancy: the presence of a large number of mobile spermatozoa would compensate the teratozoospermia, even severe.

*Conclusion:* Our study did not reveal the impact of teratozoospermia on the results of intrauterine inseminations. Further investigations would be needed to find a definitive answer.

### Key- words:

Infertility, Reproductive techniques, reproductive medicine, homologous artificial insemination, semen analysis, sperm morphology, teratozoospermia, pregnancy outcome.

## Résumé

*Introduction* : L'insémination intra-utérine est l'une des plus anciennes techniques d'assistance médicale à la procréation. En 2015, 50714 inséminations avec sperme de conjoint ont été réalisées en France avec un résultat de 12.18% de grossesses constatées. Ce taux étant faible, il semblait important de connaître les facteurs prédictifs de succès afin de potentialiser les chances de grossesse. L'objectif de l'étude était de déterminer l'impact d'une anomalie spermatique, la tératospermie, sur les taux de grossesse en insémination intra-utérine avec sperme de conjoint.

*Matériels et Méthodes* : l'étude était rétrospective, comparative et monocentrique. Elle concernait les tentatives d'insémination intra-utérine menées entre le 01/01/2009 et le 31/12/2017 dans le service de Médecine et Biologie de la Reproduction, Cytogénétique et CECOS du Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens. L'analyse a permis la comparaison de deux groupes : le groupe 1, « couple dont l'homme ne présente pas d'anomalie spermatique » et le groupe 2, « couple dont l'homme présente une tératospermie isolée ». Le critère de jugement principal était le taux de grossesse obtenu, par tentative dans chacun de ces groupes.

*Résultats* : Sept cent quatre-vingt onze tentatives ont été sélectionnées dont 591 dans le groupe 1 et 194 dans le groupe 2. Les deux populations étaient strictement comparables. Aucune différence significative n'a été constatée pour le taux de grossesse par tentative (14.57% dans le groupe 1 contre 15.98% dans le groupe 2,  $p=0.63$ ).

*Discussion* : La littérature était contradictoire sur le sujet étudié. Nos résultats étaient en accord avec de récentes recherches étudiant l'impact de la tératospermie isolée sur les résultats d'insémination. Le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés semblait être un facteur prédictif de grossesse plus intéressant: la présence d'un grand nombre de spermatozoïdes mobiles compenserait la tératospermie, même sévère.

*Conclusion* : Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence d'impact de la tératospermie sur les résultats des inséminations intra-utérines. D'autres investigations seraient nécessaires pour répondre définitivement à cette question.

## Mots- clés :

Infertilité, Assistance médicale à la procréation, Techniques de reproduction assistée, insémination artificielle avec sperme de conjoint, analyse spermatique, morphologie spermatique, tératozoospermie, issue de grossesse.