



HAL
open science

Devenir des couples en infertilité inexplicée après échecs des inséminations intra-utérines

Marie Deville

► **To cite this version:**

Marie Deville. Devenir des couples en infertilité inexplicée après échecs des inséminations intra-utérines. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02145683

HAL Id: dumas-02145683

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02145683>

Submitted on 3 Jun 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.



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée par

Marie Deville

Née le 26 mai 1989 à Lagny Sur Marne

**Devenir des
couples en
infertilité
inexpliquée après
échec des
inséminations
intra-utérines.**

**Thèse soutenue à Rennes
le 11 octobre 2018**

devant le jury composé de :

Pr Levêque Jean Marie

Département de Gynécologie Obstétrique et
Reproduction humaine, CHU Rennes-hôpital Sud,
rapporteur

Pr Lavoué Vincent

Chef de service de gynécologie, CHU Rennes-
hôpital Sud, *rapporteur*

Pr Ravel Célia

Chef de service de biologie de la reproduction, CHU
Rennes-hôpital Sud / *examineur*

Dr Duros Solène

Service de Gynécologie Obstétrique et Reproduction
humaine, CHU Rennes-hôpital Sud, / *directeur de
thèse*

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Nom Prénom	Sous-section CNU
ANNE-GALIBERT Marie-Dominique	Biochimie et biologie moléculaire
BARDOU-JACQUET Edouard	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BELAUD-ROTUREAU Marc-Antoine	Histologie; embryologie et cytogénétique
BELLISSANT Eric	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
BELOEIL Hélène	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
BENDAVID Claude	Biochimie et biologie moléculaire
BENSALAH Karim	Urologie
BEUCHEE Alain	Pédiatrie
BONAN Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
BONNET Fabrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques; gynécologie médicale
BOUDJEMA Karim	Chirurgie générale
BOUGET Jacques Professeur des Universités en surnombre	Thérapeutique; médecine d'urgence; addictologie
BOUGUEN Guillaume	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BOURGUET Patrick Professeur des Universités Emérite	Biophysique et médecine nucléaire
BRASSIER Gilles	Neurochirurgie
BRETAGNE Jean-François Professeur des Universités Emérite	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

BRISSOT Pierre Professeur des Universités Emérite	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
CARRE François	Physiologie
CATROS Véronique	Biologie cellulaire
CATTOIR Vincent	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
CHALES Gérard Professeur des Universités Emérite	Rhumatologie
CORBINEAU Hervé	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
CUGGIA Marc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DARNAULT Pierre	Anatomie
DAUBERT Jean-Claude Professeur des Universités Emérite	Cardiologie
DAVID Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
DAYAN Jacques (Professeur associé)	Pédopsychiatrie; addictologie
DE CREVOISIER Renaud	Cancérologie; radiothérapie
DECAUX Olivier	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
DESRUES Benoît	Pneumologie; addictologie
DEUGNIER Yves Professeur des Universités en surnombre + Consultanat	Gastroentérologie; hépatologie ; addictologie
DONAL Erwan	Cardiologie
DRAPIER Dominique	Psychiatrie d'adultes; addictologie
DUPUY Alain	Dermato-vénéréologie

ECOFFEY Claude	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
EDAN Gilles	Neurologie
FERRE Jean Christophe	Radiologie et imagerie Médecine
FEST Thierry	Hématologie; transfusion
FLECHER Erwan	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FREMOND Benjamin	Chirurgie infantile
GANDEMER Virginie	Pédiatrie
GANDON Yves	Radiologie et imagerie Médecine
GANGNEUX Jean-Pierre	Parasitologie et mycologie
GARIN Etienne	Biophysique et médecine nucléaire
GAUVRIT Jean-Yves	Radiologie et imagerie Médecine
GODEY Benoit	Oto-rhino-laryngologie
GUGGENBUHL Pascal	Rhumatologie
GUIGUEN Claude Professeur des Universités Emérite	Parasitologie et mycologie
GUILLÉ François	Urologie
GUYADER Dominique	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
HAEGELEN Claire	Anatomie
HOUOT Roch	Hématologie; transfusion
HUSSON Jean-Louis Professeur des Universités Emérite	Chirurgie orthopédique et traumatologique
HUTEN Denis Professeur des Universités Emérite	Chirurgie orthopédique et traumatologique
JEGO Patrick	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillessement; addictologie
JEGOUX Franck	Oto-rhino-laryngologie

JOUNEAU Stéphane	Pneumologie; addictologie
KAYAL Samer	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
KERBRAT Pierre, RETRAITE	Cancérologie; radiothérapie
LAMY DE LA CHAPELLE Thierry	Hématologie; transfusion
LAVIOLLE Bruno	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
LAVOUE Vincent	Gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale
LE BRETON Hervé	Cardiologie
LE GUEUT Mariannick Professeur des Universités en surnombre + consultanat	Médecine légale et droit de la santé
LE TULZO Yves	Réanimation; médecine d'urgence
LECLERCQ Christophe	Cardiologie
LEDERLIN Mathieu	Radiologie et imagerie Médecine
LEGUERRIER Alain Professeur des Universités Emérite	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LEJEUNE Florence	Biophysique et médecine nucléaire
LEVEQUE Jean	Gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale
LIEVRE Astrid	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
MABO Philippe	Cardiologie
MAHE Guillaume	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MALLEDANT Yannick Professeur des Universités Emérite	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
MENER Eric (Professeur associé)	Médecine générale
MEUNIER Bernard	Chirurgie digestive

MICHELET Christian Professeur des Universités en surnombre	Maladies infectieuses; maladies tropicales
MOIRAND Romain	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
MORANDI Xavier	Anatomie
MOREL Vincent (Professeur associé)	Epistémologie clinique
MOSSER Jean	Biochimie et biologie moléculaire
MOURIAUX Frédéric	Ophthalmologie
MYHIE Didier (Professeur associé)	Médecine générale
ODENT Sylvie	Génétique
OGER Emmanuel	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
PARIS Christophe	Médecine et santé au travail
PERDRIGER Aleth	Rhumatologie
PLADYS Patrick	Pédiatrie
RAVEL Célia	Histologie; embryologie et cytogénétique
REVEST Matthieu	Maladies infectieuses; maladies tropicales
RICHARD de LATOUR Bertrand (Professeur associé)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
RIFFAUD Laurent	Neurochirurgie
RIOUX-LECLERCQ Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
ROBERT-GANGNEUX Florence	Parasitologie et mycologie

ROPARS Mickaël	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SAINT-JALMES Hervé	Biophysique et médecine nucléaire
SAULEAU Paul	Physiologie
SEGUIN Philippe	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
SEMANA Gilbert	Immunologie
SIPROUDHIS Laurent	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
SOMME Dominique	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
SOULAT Louis (Professeur associé)	Thérapeutique; médecine d'urgence; addictologie
SULPICE Laurent	Chirurgie générale
TADIÉ Jean Marc	Réanimation; médecine d'urgence
TARTE Karin	Immunologie
TATTEVIN Pierre	Maladies infectieuses; maladies tropicales
TATTEVIN-FABLET Françoise (Professeur associé)	Médecine générale
THIBAULT Ronan	Nutrition
THIBAULT Vincent	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
THOMAZEAU Hervé	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TORDJMAN Sylvie	Pédopsychiatrie; addictologie

VERHOYE Jean-Philippe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
VERIN Marc	Neurologie
VIEL Jean-François	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VIGNEAU Cécile	Néphrologie
VIOLAS Philippe	Chirurgie infantile
WATIER Eric	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlologie
WODEY Eric	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Nom Prénom	Sous-section CNU
ALLORY Emmanuel (Maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
AME-THOMAS Patricia	Immunologie
AMIOT Laurence (Baruch)	Hématologie; transfusion
ANSELMi Amédéo	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BEGUE Jean-Marc	Physiologie
BERTHEUIL Nicolas	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
BOUSSEMART Lise	Dermato-vénéréologie
CABILLIC Florian	Biologie cellulaire
CAUBET Alain	Médecine et santé au travail
CHHOR-QUENIART Sidonie (Maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
DAMERON Olivier	Informatique
DE TAYRAC Marie	Biochimie et biologie moléculaire
DEGEILH Brigitte	Parasitologie et mycologie
DROITCOURT Catherine	Dermato-vénéréologie
DUBOURG Christèle	Biochimie et biologie moléculaire
DUGAY Frédéric	Histologie; embryologie et cytogénétique
EDELINe Julien	Cancérologie; radiothérapie
FIQUET Laure (Maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale

Nom Prénom	Sous-section CNU
GARLANTEZEC Ronan	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GOUIN Isabelle épouse THIBAULT	Hématologie; transfusion
GUILLET Benoit	Hématologie; transfusion
JAILLARD Sylvie	Histologie; embryologie et cytogénétique
KALADJI Adrien	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
LAVENU Audrey	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
LE GALL François	Anatomie et cytologie pathologiques
LEMAITRE Florian	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
MARTINS Pédro Raphaël	Cardiologie
MATHIEU-SANQUER Romain	Urologie
MENARD Cédric	Immunologie
MOREAU Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
MOUSSOUNI Fouzia	Informatique
NAUDET Florian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
PANGAULT Céline	Hématologie; transfusion
RENAUT Pierric	Médecine général (maître de conférence associé des universités de MG)
ROBERT Gabriel	Psychiatrie d'adultes; addictologie
SCHNELL Frédéric	Physiologie

Nom Prénom**Sous-section CNU**

THEAUDIN Marie épouse SALIOU

Neurologie

TURLIN Bruno

Anatomie et cytologie pathologiques

VERDIER Marie-Clémence
(Lorne)Pharmacologie fondamentale; pharmacologie
clinique; addictologie

ZIELINSKI Agata

Remerciements

AU PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Jean Marie Levêque. Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci de l'accueil que vous m'avez fait en arrivant à Rennes et merci pour l'aide et le soutien tout au long de cet internat, un peu particulier.

AUX MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur Vincent Lavoué. Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail. Merci pour le temps que vous passez au service des étudiants, pour nous apporter une formation de qualité.

Madame le Professeur Célia Ravel. Vous me faites l'honneur de votre présence aujourd'hui, et de juger mon travail. Mon premier semestre d'internat a été à l'origine de mon intérêt pour la procréation médicalement assistée. Merci pour l'accueil bienveillant que j'ai eu dans votre service.

A MA DIRECTRICE DE THESE

Madame le Docteur Solène Duros. Merci tout d'abord de m'avoir confié ce travail, pour lequel j'ai eu vraiment beaucoup d'intérêt. Vous m'avez guidé et soutenu tout au long de celui-ci avec patience, disponibilité, et m'avez prodiguée de nombreux conseils. Cela a été un plaisir de travailler avec vous.

A MES PROCHEs

A mes parents, qui m'ont toujours soutenue dans ces études, et sans qui je n'aurais pas réussi,

A mon frère et ma sœur, sur qui je peux compter et dont je suis si fière,

A Pierre, la plus belle chose qui me soit arrivée dans ma vie, (et à qui je dois beaucoup dans la mise en page et le maniement d'Excel),

A Claire, qui a rendu ces années d'externat inoubliables,

A tous mes amis, dont je ne peux pas tous citer le nom mais qui m'ont aidé à devenir ce que je suis aujourd'hui.

Table des matières

1. Introduction.....	14
2. Matériel et Méthodes	16
2.1. Population	16
2.2. Protocole de stimulation ovarienne en IIU	17
2.3. Protocole de stimulation en fécondation in vitro	18
2.3.1. Le protocole long agoniste	18
2.3.2. Le protocole court agoniste.....	19
2.3.3. Le protocole court antagoniste	19
2.3.4. Le protocole long agoniste retard	19
2.4. Critères d’annulation.....	19
2.5. Critères de déclenchement	20
2.6. Ponction ovocytaire et transfert d’embryons frais	20
2.7. Transfert d’embryons congelés (TEC)	21
2.8. Recueil des données.....	21
2.9. Analyses statistiques	22
3. Résultats.....	24
4. Discussion.....	41
5. Conclusion.....	46
Bibliographie :.....	47
Liste des abréviations.....	53
Annexes	54

1. Introduction

On estime aujourd'hui qu'environ 9 % des couples dans le monde présentent une infertilité de plus d'un an (1), même si cette prévalence est difficile à évaluer (2).

L'infertilité est définie par une absence de conception spontanée après un an de rapports sexuels réguliers (3)(4). Selon les recommandations de l'ESHRE, le bilan de fertilité comprend pour la femme, un dosage hormonal et une échographie pelvienne avec compte des follicules antraux en début de cycle, une évaluation de la perméabilité tubaire et pour l'homme, une analyse du spermogramme (5).

Quinze à 30 % des infertilités sont dites inexplicables (3)(6), à savoir, aucune étiologie n'a pu être mise en évidence dans le bilan de fertilité du couple.

Aujourd'hui, la prise en charge recommandée est la réalisation de 4 à 6 cycles d'inséminations intra-utérines (IIU) puis un passage en fécondation in vitro (FIV) en cas d'échec (7).

Mais la littérature concernant la prise en charge optimale des infertilités inexplicables est hétérogène, avec des critères d'inclusions, des protocoles et des nombres de cycles de traitement différents.

L'IIU est une technique moins invasive et moins coûteuse qu'une FIV (8)(9). Les taux de grossesses cliniques par cycle d'IIU après stimulation ovarienne varient, en fonction des études, de 4,1% (10) à 17 % (11)(12) mais diminuent après la 3^{ème} IIU (13). Certaines études contrôlées randomisées mettent en doute le bénéfice des IIU au profit de stimulations simples ou d'une attitude expectative (14)(10)(15). En effet, des taux importants de grossesses spontanées sont observés chez ces couples, avec des taux de naissances vivantes à 36 mois de 33 à 55% (16)(17).

La prise en charge en FIV d'emblée avec transfert d'un seul embryon, est aussi une alternative à étudier: les chances de grossesse semblent être au moins équivalentes aux IIU (9)(18)(19), mais avec un taux de grossesses multiples moins important, et un délai d'obtention plus court (20). A ce titre, le Nice Guidelines de 2013 (21) recommande une prise en charge par FIV en première intention après 2 ans de rapports sexuels réguliers sans grossesse.

Le parcours en Assistance Médicale à la Procréation (AMP) est souvent très long et éprouvant pour les couples et le temps n'améliore pas les chances d'obtention de grossesse en AMP en lien avec l'âge avançant de la patiente (22).

Dans l'étude de Bendsorp *et al.* (23), 13% des couples en IIU et 15 % des couples en FIV, dans le cadre d'une infertilité inexplicable, abandonnent la prise en charge en AMP. Les raisons mises en avant sont la lourdeur physique et psychologique de la prise en charge, et les complications dans leur relation

de couple. Certaines études décrivent jusqu'à 39% d'arrêt en FIV avec une augmentation de ce taux avec le nombre de cycles (24).

Actuellement il n'existe pas de critères prédictifs permettant de nous orienter vers une IIU ou une FIV d'emblée dans le cadre de l'infertilité inexplicée (25)(26) .

Une étude préliminaire, réalisée dans notre centre, s'est intéressée aux critères prédictifs d'échec de grossesse en IIU chez les couples en infertilités inexplicée. Celle-ci a démontré que la stimulation ovarienne par gonadotrophines doit être suffisante afin d'obtenir un recrutement bi ou tri-folliculaire pour augmenter les chances de grossesses (27).

L'objectif de cette étude est d'analyser le devenir des couples présentant une infertilité inexplicée après échec d'inséminations intra-utérines dans le Médecine de la Reproduction du Centre Hospitalier Universitaire de Rennes.

2. Matériel et Méthodes

2.1. Population

Une étude rétrospective a été menée sur une cohorte de patients présentant une infertilité inexplicée, prise en charge dans le service de Médecine de la Reproduction du Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, de février 2008 à décembre 2014.

Dans un premier temps, les couples bénéficiaient d'insémination intra-utérine intra conjugale (IAC). Puis, en cas d'échec, un passage en Fécondation In Vitro (FIV) standard ou après micro-injection du spermatozoïde (FIV-ICSI) (Intracytoplasmic Sperm Injection) était proposé.

Dans le cadre du bilan d'infertilité, chaque couple bénéficiait d'une évaluation complète de la fertilité constituée :

- D'un bilan hormonal à J2 ou J3 du cycle : FSH (Follicle Stimulating Hormone), LH (Luteinizing Hormone), E2 (17beta-estradiol), TSH (Thyroid Stimulating Hormone), PRL (Prolactine), AMH (Anti-Müllerien Hormone), testostérone totale, progestérone, 17 OH-progestérone (par électrochimiluminescence ou par radio-isotopie).
- D'une échographie pelvienne par voie endovaginale entre J2 et J6 du cycle : Morphologie utérine et ovarienne, compte des follicules antraux (CFA), recherche d'une masse annexielle ou d'arguments en faveur d'une endométriose.
- D'une hystérosalpingographie : en première partie de cycle avec un test de grossesse sanguin négatif et une absence d'hydrosalpinx connu.
- D'un spermogramme avec test de migration survie (TMS) selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2010 (numération supérieure à 15 millions/ml, mobilité progressive de type a+b supérieure à 32 %, vitalité supérieure à 58 %) et un spermocytogramme selon la classification de David (formes typiques supérieures à 15 %) après un délai d'abstinence de 2 à 5 jours (28).

Le TMS était défini comme positif si au moins 1 million de spermatozoïdes mobiles étaient présents après migration et centrifugation du sperme sur gradient.

- D'un test post coïtal réalisé en phase pré-ovulatoire, 8 à 12 heures après un rapport sexuel. Le test était considéré comme positif s'il était observé plus de 20 spermatozoïdes mobiles dans une glaire endocervicale avec un score d'Insler supérieur à 12.

L'infertilité inexpliquée était définie par :

- Un bilan hormonal féminin normal en début de cycle (E2 20 – 75 pg/ml), FSH (2.5 - 12 UI/L), LH (1.9 - 12.5 UI/L), PRL (1.8 - 23 µg/L) TSH (0.30 - 4.0 mUI/L), progestérone (0.2 – 1.2 ng/L),
- Une cavité utérine normale avec une perméabilité tubaire bilatérale.
- Une réserve ovarienne normale avec une AMH supérieure à 1.1 ng/mL et un CFA supérieur à 7 (29).
- Un spermogramme normal avec un TMS dit positif.
- Un test post coïtal positif.

Dans notre étude, un maximum de 6 cycles d'IAC était proposé. Puis, en cas d'échec, les couples étaient pris en charge en FIV+/- ICSI.

Les patientes présentant un antécédent d'endométriose connue, un ovaire unique, une trompe unique, un antécédent de chimiothérapie et/ou radiothérapie, ainsi que les cycles d'insémination ou de FIV en cycle spontané ou avec sperme de donneur étaient exclues.

2.2. Protocole de stimulation ovarienne en IIU

L'ensemble des IAC était précédé d'une stimulation ovarienne par injections de gonadotrophines recombinantes (Gonal-f®Merck, Puregon®MSD), ou urinaires (Menopur®Ferring, Fostimon®Genevrier), débutées de façon quotidienne à partir de J5-J7 du cycle et poursuivies jusqu'à l'augmentation du taux de LH spontané ou le déclenchement de l'ovulation.

Un monitoring de l'ovulation était réalisé à partir de J10-12 du cycle avec la mesure du taux d'hormone sérique de 17beta-estradiol, LH et progestérone sérique. L'échographie endovaginale permettait le compte et la mesure de la taille moyenne de tous les follicules sur les deux ovaires ainsi que l'épaisseur et l'aspect de l'endomètre. Un contrôle biologique et échographique était répété en fonction de la croissance folliculaire.

Le déclenchement de l'ovulation était réalisé par une injection de 250 mg d'hCG (human Chorionic Gonadotropin) recombinante (Ovitrelle®- Merck) devant l'obtention d'au moins 1 follicule \geq 18 mm, d'une LH inférieure à 20 UI/L et d'une progestéronémie inférieure à 1.2 ng/ml. L'insémination était réalisée le surlendemain matin (c'est-à-dire 36 heures après l'injection d'hCG). Si la LH était supérieure à 20 UI/L et la progestéronémie inférieure à 1,2 ng/ml, l'IIU était réalisée le lendemain sans injection d'hCG. Si la progestérone était élevée ($>$ 1,2 ng/mL), ou si plus de 3 follicules supérieurs à 14 mm étaient recrutés, l'IAC était annulée.

Deux heures avant l'insémination et après 2 à 5 jours d'abstinence, le sperme était collecté au laboratoire. Après détermination du volume, de la numération et de la motilité, un lavage et une centrifugation du sperme étaient réalisés, permettant une concentration et une sélection des spermatozoïdes mobiles. Un cathéter souple (Frydman CCD®, Paris) était utilisé pour l'insémination.

Un traitement vaginal quotidien de 200 mg de progestérone micronisée (Utrogestan® Besins, Estima® Effik, Progestan® Besins) était prescrit jusqu'au test de grossesse, 15 jours plus tard. Le traitement était poursuivi un mois en cas de grossesse.

2.3. Protocole de stimulation en fécondation in vitro

L'ensemble des FIV ou FIV-ICSI était précédé d'une stimulation ovarienne par injection de gonadotrophines recombinantes (Gonal-f®Merck, Puregon®MSD), ou urinaires (Menopur®Ferring, Fostimon®Genevrier). Le choix du protocole était à l'appréciation du médecin ainsi que les doses initiales de traitement, en fonction de l'âge, de la réserve ovarienne, de l'index de masse corporelle (IMC), et de la réponse au cycle précédent. Ces dosages pouvaient être modifiés en cours de stimulation en fonction de la réponse ovarienne.

Chaque monitoring comprenait :

- Une échographie endovaginale avec compte et mesure de la taille moyenne de tous les follicules sur les deux ovaires ainsi que l'épaisseur et l'aspect de l'endomètre.
- Un bilan hormonal avec E2, LH et progestérone.

2.3.1. Le protocole long agoniste

Le traitement débutait par une mise au repos des ovaires à partir du 20^{ème} jour du cycle pendant 10 à 15 jours grâce à une administration quotidienne d'un agoniste de la GnRH (pulvérisation intra-nasale de Synarel®Pfizer 0,2 mg matin et soir ou une injection sous cutanée de Decapeptyl® Ipsen 0,1 mg). Une première échographie permettait de vérifier le blocage ovarien (absence de follicule >10mm, endomètre fin de 2 à 4 mm, œstradiolémie <40 pg/ml, LH <20 UI/L, progestéronémie <1,2 ng/ml). Des injections de gonadotrophines étaient débutées tous les jours associées à la poursuite de l'agoniste de la GnRH. Un monitoring biologico-échographique était réalisé en fonction de la réponse ovarienne à partir du 6^{ème} jour, puis toutes les 48 heures jusqu'à obtention des critères de déclenchement.

2.3.2. Le protocole court agoniste

Un pré-traitement par pilule oestro-progestative était débuté dès le premier jour des règles. Après un arrêt de 5 jours (wash out), des injections de gonadotrophines quotidiennes, associées à un traitement par agoniste de la GnRh (pulvérisation intra-nasale de Synarel® Pfizer 0,2 mg matin et soir ou une injection sous cutanée de Decapeptyl® Ipsen 0,05 mg) étaient débutées. Un monitoring biologique-échographique était réalisé en fonction de la réponse ovarienne, à partir du 6^{ème} jour puis toutes les 48 heures jusqu'à obtention des critères de déclenchement.

2.3.3. Le protocole court antagoniste

Ce protocole débutait par un pré-traitement par pilule oestro-progestative dès le premier jour des règles. Après un arrêt de 5 jours (wash out), les injections de gonadotrophines étaient débutées tous les jours. Un premier monitoring échographie avec un bilan hormonal était réalisé au 6^{ème} jour. Un traitement par antagoniste de la GnRh (Cetrotide ®Merck 0,25 mg ou Orgalutran®MSD 0,25 mg une injection sous cutanée par jour) était initié si un follicule dépassait 14 mm et/ou si l'œstradiolémie était supérieure à 450 pg/mL. Le monitoring se poursuivait toutes les 48 heures jusqu'à obtention des critères de déclenchement.

2.3.4. Le protocole long agoniste retard

Ce protocole consistait en une injection d'agoniste de la GnRh retard (une injection sous cutanée de Decapeptyl® Ipsen 3 mg) le 2^{ème} jour du cycle. Après 15-20 jours, une échographie pelvienne et un bilan hormonal confirmaient le blocage ovarien, et la stimulation par gonadotrophines seules était mise en place. Un premier monitoring échographie avec un bilan hormonal était réalisé au 6^{ème} jour. Le monitoring se poursuivait toutes les 48 heures jusqu'à obtention des critères de déclenchement.

2.4. Critères d'annulation

La stimulation pouvait être annulée en cas de :

- Réponse insuffisante : recrutement de moins de 3 follicules de plus de 14 mm, le jour du déclenchement.
- Réponse excessive : recrutement de plus de 25 follicules de plus de 14 mm, œstradiolémie supérieure à 5000 pg/mL dans les protocoles agonistes.
- Un pic prématuré de LH.

2.5. Critères de déclenchement

Quand on observait plus de 3 follicules de plus de 18 mm avec une œstradiolémie supérieure à 1000 pg/mL, le déclenchement de l'ovulation était réalisé par une injection de 250 mg d'HCG recombinante (Ovitrelle®Merck) ou par une injection d'agoniste de la GnRH (Décapeptyl ®Ipsen triptoréline, 2 ampoules de 0,1mg) en cas de risque d'hyperstimulation ovarienne (uniquement dans les protocoles antagonistes).

2.6. Ponction ovocytaire et transfert d'embryons frais

La ponction ovocytaire avait lieu 36 heures après le déclenchement de l'ovulation. Elle se déroulait au bloc opératoire par voie vaginale écho-guidée sous anesthésie générale ou locale. Pendant ce temps, après un délai d'abstinence de 2 à 5 jours, le sperme était collecté au laboratoire. Les ovocytes étaient ensuite mis en fécondation in vitro avec ou sans micro-injection.

Un soutien de la phase lutéale était débuté le soir même de la ponction, par progestérone (Estima® ou Progestan®). Il commençait à 200 mg le soir même de la ponction, augmentait à 400 mg le lendemain, puis à 600 mg par jour à poursuivre jusqu'au test de grossesse réalisé au 12^{ème} jour après le transfert. Si une grossesse était obtenue, le traitement était augmenté à 800 mg/j et poursuivi jusqu'à l'échographie du premier trimestre.

L'embryon frais, était transféré 3 ou 5 jours après la ponction. Le nombre d'embryons transférés et le stade zygote ou blastocyste étaient à l'appréciation du gynécologue référent du couple, en discussion avec les biologistes.

Les embryons restants étaient congelés par vitrification. Un cathéter souple (Freedman CCD®, Paris) était utilisé pour le transfert avec dépôt de l'embryon dans la cavité utérine à 1 centimètre du fond utérin.

La qualité embryonnaire était évaluée selon la classification de Veeck de 1991 (30):

- Type 1 : Embryon présentant des blastomères de taille égale, pas de fragments.
- Type 2 : Embryon présentant des blastomères de taille égale, présence d'une quantité peu importante de fragments.
- Type 3 : Embryon présentant des blastomères de taille inégale, peu ou pas de fragments
- Type 4 : Embryon présentant des blastomères de taille égale ou inégale, présence d'une quantité importante de fragments.
- Type 5 : Embryon présentant peu de blastomères, fragmentation très importante ou complète.

Un embryon de type 1 correspondait à un top embryon avec les meilleures chances d'implantation. Les embryons de type 2 étaient également transférés.

Un premier dosage de beta HCG sanguin était réalisé au 12^{ème} puis au 14^{ème} jour après le transfert. S'il était positif, il était répété au 20^{ème} puis au 30^{ème} jour et une échographie pelvienne était faite 5 semaines après le transfert.

2.7. Transfert d'embryons congelés (TEC)

Après dévitrification, chaque embryon était observé pour évaluer le nombre de cellules. Les embryons étaient considérés comme ayant bien survécu à la décongélation si plus de 50 % des cellules étaient intactes et étaient alors éligibles au TEC.

La préparation endométriale était réalisée par un traitement hormonal substitutif (THS). Les estrogènes étaient débutés au premier jour des règles (Provames® 6 mg par jour). Une échographie était réalisée au 13^{ème} jour du cycle pour mesurer l'épaisseur de l'endomètre. Si celui-ci atteignait au moins 6 mm, la progestérone naturelle (Estima® ou Progestan® 600 mg par jour) par voie vaginale était administrée trois jours avant le transfert s'il s'agissait d'un embryon J3 ou cinq jours avant s'il s'agissait d'un blastocyste. Le THS était poursuivi jusqu'au test de grossesse, puis si la patiente était enceinte jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée.

En cas d'échec de tous les transferts d'embryons, on discutait une nouvelle tentative de fécondation in vitro.

En cas de succès, la patiente était suivie jusqu'à l'issue de la grossesse.

Une tentative de FIV était comptabilisée et comptée comme un rang, si elle débouchait sur une ponction ovocytaire avec au moins transfert d'un embryon.

2.8. Recueil des données

Les informations médicales et sociodémographiques étaient recueillies avec le logiciel Médifirst®. Les données récoltées étaient : l'âge, la consommation de tabac, le type d'infertilité, l'IMC, la durée d'infertilité, le bilan hormonal sérique basal au 2 ou 3^{ème} jour du cycle, l'AMH, le CFA, le spermogramme, les antécédents gynécologiques et chirurgicaux. Les données concernant les caractéristiques de la stimulation comprenaient le nombre FIV et de FIV-ICSI, la dose de gonadotrophines injectées cumulée, la durée de stimulation, le nombre de follicules > 14 mm au moment du déclenchement,

le bilan hormonal à l'issue de la stimulation, le nombre d'ovocytes totaux, d'embryons et de top embryons obtenus, le nombre de transferts mono et bi-embryonnaires ou chaque obtention de la grossesse.

La durée d'infertilité était définie comme le délai sans grossesse avec des rapports sexuels réguliers sans contraception au moment de l'inclusion dans l'essai. L'infertilité primaire était définie comme l'absence de grossesse issue de cette union.

Le critère principal de jugement était le taux de naissance vivante. La grossesse clinique était définie par un β hCG > 100 UI/ml, confirmée par la présence d'un sac gestationnel intra ou extra-utérin en échographie, cinq semaines après le transfert.

Les couples perdus de vue correspondaient aux couples n'ayant pas obtenus d'enfant vivant après les IIU et n'ayant pas poursuivi la prise en charge dans le centre.

Ils recevaient un questionnaire au domicile.

Les principales questions étaient :

- La survenue d'une grossesse spontanée,
- La poursuite de la prise en charge dans un autre centre d'assistance médicale à la procréation, la technique et le résultat obtenu,
- Les raisons de l'arrêt de la prise en charge (cf annexes).

2.9. Analyses statistiques

Les variables quantitatives étaient représentées par leur moyennes et écart-type ou leur médiane et intervalle interquartile, en fonction de leur distribution. Les variables qualitatives étaient résumées par leur effectif et pourcentage.

Les comparaisons entre groupes ont été réalisées par le test de Student ou le test de Mann et Whitney en accord avec le théorème central limite. Les variables qualitatives ont été comparées avec le test du Chi² avec correction de continuité lorsque cela était nécessaire.

L'étude des facteurs associés à la naissance en IIU en comparaison des naissances en FIV a été effectuée par régression logistique. Une étape multivariée a été réalisée puis une procédure de sélection de variable pas à pas mixte a été utilisée de façon à identifier le modèle et à minimiser le critère d'Akaike. La modélisation des facteurs en lien avec la réussite d'une FIV a été réalisée à l'aide d'une procédure d'estimations d'équations généralisées (GEE) afin de prendre en compte la corrélation entre procédures chez une même patiente. Nous avons utilisé l'indice QIC (Critère d'Information de Quasi-vraisemblance) adapté aux GEE afin d'identifier la structure de corrélation optimale ainsi que la combinaison de variables permettant de minimiser cet indice. Le risque de première espèce a été fixé à 5% en situation bilatérale.

L'ensemble des analyses a été réalisé avec R version 5.1. Le paquet GEE a été utilisé pour les modélisations basées sur les estimations d'équations généralisées.

3. Résultats

Entre février 2008 et novembre 2014, 413 couples présentant une infertilité inexpliquée et ayant bénéficiés d'IIU, ont été étudiés. Parmi eux, 251 ont été inclus. Les exclusions correspondaient aux données manquantes, aux infertilités ne correspondant pas strictement à la définition d'infertilité inexpliquée et aux deuxièmes demandes de prise en charge.

Parmi les 251 couples inclus, 80 couples ont obtenu une naissance vivante en IIU (27), 91 ont été pris en charge en FIV et 80 couples ont été perdus de vue (figure 1).

Parmi les 91 patientes prises en charge en FIV, 38 n'ont pas obtenu de naissance vivante. Il y a eu 9 fausses couches spontanées précoces (FCSP), 2 grossesses extra-utérines (GEU) et 53 naissances vivantes.

Le taux de grossesses cliniques en FIV+/- ICSI est de 70,3% par couple et le taux de naissances vivantes de 58,2% par couple.

L'âge moyen des patientes prises en charge en FIV± ICSI est de 32,6 ans avec un IMC moyen de 22,6 kg/m². La majorité des patientes présentent une infertilité primaire (68,1%). L'AMH est en moyenne de 4,3 ng/mL avec un CFA à 15,6 (tableau 1).

Sur 168 cycles étudiés, 133 sont comptés comme une tentative, avec au minimum un transfert embryonnaire. 35 cycles ont été débutés puis arrêtés, dont 49 % pour réponse insuffisante, 37 % pour réponse excessive, 11 % pour échec total de fécondation, 3% pour échec de développement embryonnaire.

Les patientes ont bénéficié d'une moyenne de 1,5 (± 0.89) tentatives de FIV±ICSI. Deux patientes ont réalisé 5 tentatives.

Le taux de naissances vivantes est de 40% par tentative de FIV±ICSI, de 38% par ponction et de 31% par cycle débuté.

La naissance vivante est obtenue en moyenne après la 1.4^{ème} (±0,65) tentative de FIV ±ICSI.

La probabilité cumulée de naissance vivante selon la méthode de Kaplan-Meier diminue avec l'augmentation des rangs de tentative de FIV. La majorité des naissances vivantes sont survenues au cours des deux premiers cycles (figure 2).

Lorsque que l'on compare les caractéristiques des couples ayant obtenu une naissance vivante en FIV (FIV+) *versus* en IIU (IIU+), on observe que le groupe IIU+ présente un CFA significativement plus élevé que le groupe FIV+ (19,29 ± 9,2, *versus* 15,28 ± 5,3 p=0,005). Les autres caractéristiques sont comparables. (Tableau 2).

Après analyse multivariée et procédure de sélection des variables, le CFA apparaît comme un facteur prédictif de naissance vivante en IIU (CFA >20, OR 5,21 IC [1.34-21.9]) (tableau 3).

Lorsque l'on analyse les caractéristiques des couples ayant obtenu une naissance en FIV± ICSI (FIV +) avec le groupe avec un échec de grossesse (FIV -), il n'y a pas de différence significative (tableau 4).

Dans le groupe FIV+, 18,9% des couples ont bénéficié d'au moins un cycle avec la technique d'ICSI contre 34,2% dans le groupe FIV- (figure 3).

Sur les 138 ponctions, 35 (25%) ont été réalisés avec la technique d'ICSI, et 103 (75%) en FIV classique. Le taux de naissances vivantes par ponction de FIV classique est de 42% contre 29% par FIV-ICSI ($p=0.24$) (tableau 5).

Il y a eu 4 cycles (3,2%) avec échec de fécondation en FIV contre aucun en ICSI.

Dans l'analyse des caractéristiques de stimulation, on met en évidence que le nombre moyen de tentatives est plus élevé dans le groupe FIV- ($p=0,042$) sans que le nombre de cycles annulés soit significativement différent. Les patientes du groupe FIV- reçoivent une dose totale de gonadotrophines significativement plus importante ($2031,8 \pm 774,5$ versus $1564,8 \pm 452,2$, $p=0,02$) avec une durée de stimulation plus longue ($11,04 \pm 1,21$ versus $10,38 \pm 1,35$, $p=0,001$). Lorsque l'on compare les issues de stimulations, on observe que le nombre total d'embryons de bonne qualité obtenus et le nombre d'embryons transférés sont significativement plus élevés dans le groupe FIV + *versus* FIV - ($6,04 \pm 3,49$ *versus* $3,68 \pm 3,15$, $p=0,001$, et $3 [2 ; 4]$ *versus* $2 [1 ; 3]$, $p=0,045$) (tableau 6).

Les protocoles les plus utilisés sont le protocole antagoniste et le protocole long agoniste dans 33% et 32 % de l'ensemble des cycles débutés, et majoritairement dans le rang 1 (70%). Il n'y a pas de différence en termes de naissances vivantes en comparant les différents protocoles choisis (tableau 7).

En analyse multivariée, le nombre total d'embryons de bonnes qualités obtenus est plus élevé en cas de naissances vivantes (plus de 4 embryons, OR 36,6 $p=0,00168$) (tableau 8). Après procédure de sélection automatique de variables, les deux facteurs les plus pertinents qui ressortent de l'analyse sont le type de protocole et le nombre d'embryons de bonne qualité obtenus. Le protocole long agoniste retard semble être associé à un plus grand nombre de naissances vivantes mais de manière non significative (OR 2.54, $p=0.0765$). Le nombre d'embryons de bonne qualité obtenus est le meilleur facteur prédictif de naissances vivantes (plus de deux embryons, OR 2.95, $p<0.0378$) (tableau 8).

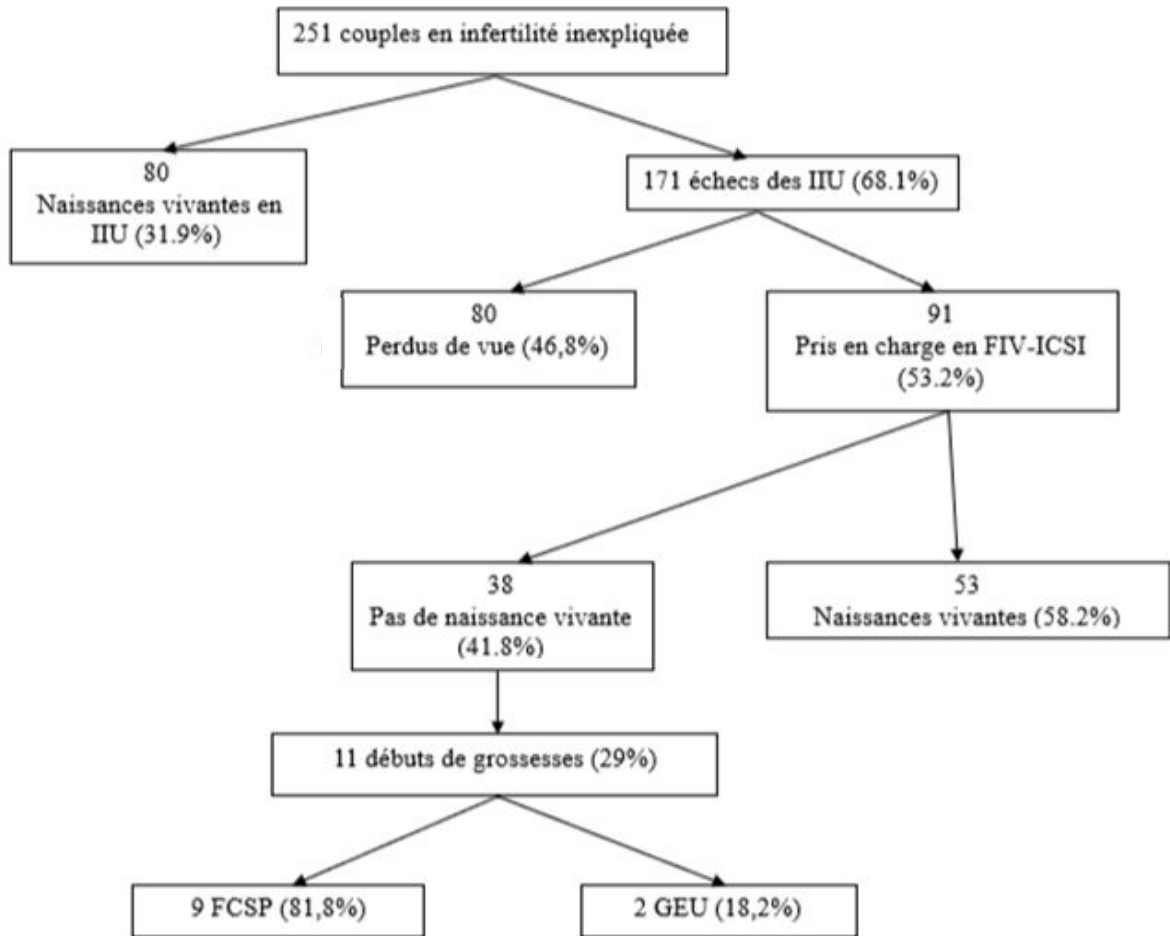
Figure 1 : Flow chart

Tableau 1 : Caractéristiques des couples pris en charge en FIV± ICSI

Variables	
Total	91
Age	32,6 (4,0)
IMC (kg/m ²)	22,6 (3,8)
Durée d'infertilité (mois)	58,6 (25,5)
Type d'infertilité :	
Infertilité primaire n (%)	62 (68,1)
Infertilité secondaire n (%)	29 (31,9)
Tabac n (%)	29 (31,9)
FSH basale (mUI/L)	6,9 (1,9)
LH basale (mUI/mL)	5,6 (2,4)
E2 basale (pg/mL)	38,3 (14,6)
AMH basal (ng/mL)	4,3 (2,4)
CFA basal (n)	15,6 (5,6)
Concentration sperme (millions/mL)	69,8 (40,2)
Mobilité (a+b) (%)	56,1 (13,3)
Forme typique (%)	49 (13,3)

Paramètres qualitatifs : Effectif n (%)

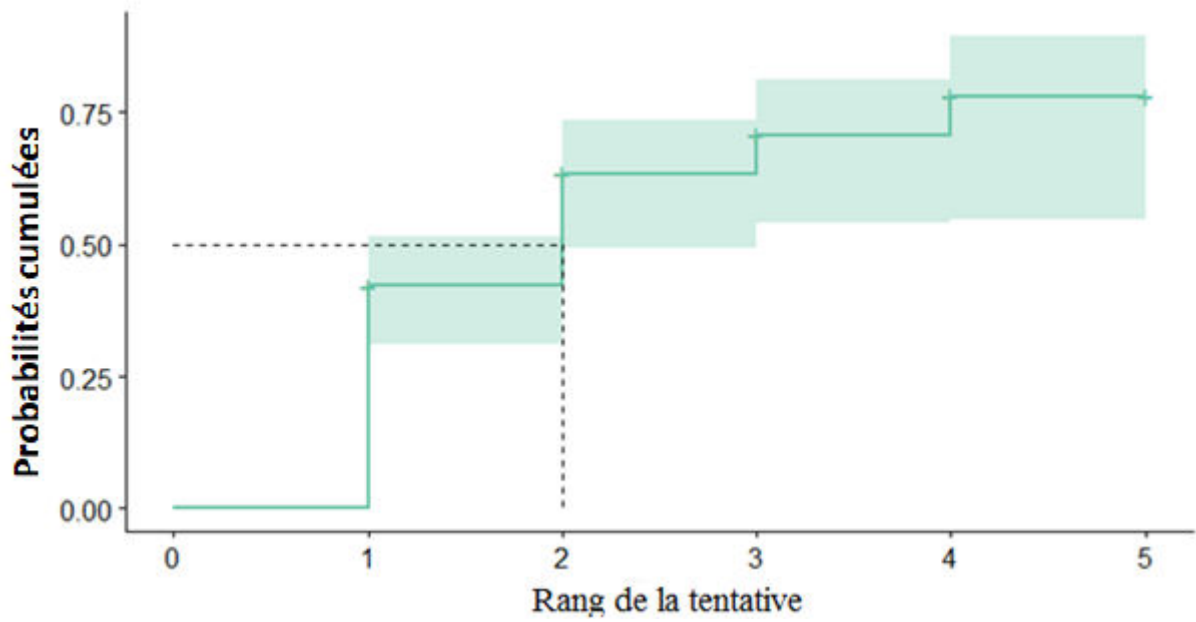
Paramètres quantitatifs : Moyenne ± écart-type

IMC : Index de Masse Corporelle

CFA : Compte Follicules Antraux

AMH : Hormone anti-müllérienne

Figure 2 Probabilité de naissances vivantes cumulées en fonction du rang de la tentative en FIV (courbe de Kaplan Meyer).



Rang de la tentative de FIV	1	2	3	4	5
Nombre de naissances vivantes cumulées	38	49	51	53	53

Tableau 2 : Comparaison de la population avec une naissance vivante en FIV (FIV+) *versus* naissance vivante en IIU (IIU+)

Variables	FIV+	IIU+	p
Total	53	80	
Âge à la prise en charge (mois)	32.58 (3.62)	32.83 (3.86)	0.719
IMC (Kg/m ²)	22.46 (3.51)	23.27 (4.36)	0.260
Durée d'infertilité (en mois)	58.19 (24.65)	58.95 (26.11)	0.866
Type d'infertilité			0.903
Primaire (%)	35 (66)	52 (65)	
Secondaire (%)	18 (34)	28 (35)	
FSH (mUI/L)	6.64 (1.97)	6.47 (1.93)	0.622
LH (mUI/L)	5.64 (2.58)	5.32 (2.02)	0.413
E2 (pg/mL)	37.74 (15.90)	39.33 (15.30)	0.565
AMH (ng/mL)	4.38 (2.59)	4.32 (3.02)	0.905
CFA (n)	15.28 (5.30)	19.29 (9.20)	0.005
Tabac (%)	19 (36)	21 (26)	0.240
Concentration sperme (millions par mL)	74.85 (43.39)	69.42 (36.02)	0.435
Mobilité a+b (%)	55.98 (12.31)	55.73 (12.97)	0.910
Forme typique (%)	47.40 (13.20)	50.46 (12.57)	0.179

Paramètres qualitatifs : Effectif n (%), paramètres quantitatifs : Moyenne ± écart-type

Résultat significatif si $p < 0.05$

IMC : Index de Masse Corporelle

CFA : Compte Follicules Antraux

AMH : Hormone anti-müllérienne

Tableau 3 : Modèle de régression logistique multivarié des facteurs prédictifs de naissance vivante en IIU versus FIV et modèle proposé après la procédure de sélection automatique de variables.

Variables	Analyse multivariée			Modèle proposé		
	OR	95% IC	P value	OR	95% IC	p
Âge à la prise en charge :						
- >= 38	1					
- [35 à 38[0.833	0.147 - 4.04	0.825			
- [30 à 35[0.673	0.132 - 2.8	0.599			
- <30	0.8	0.151 - 3.53	0.775			
IMC :						
- < 18.5	1					
- [18.5 à 25[0.767	0.19 - 2.73	0.689			
- [25 à 30[1	0.208 - 4.46	1			
- >= 30	1.52	0.249 - 10.2	0.648			
Durée d'infertilité (en mois) :						
- < 3	1					
- [3 à 5[0.757	0.22 - 2.32	0.637			
- >= 5	0.654	0.169 - 2.33	0.52			
Type d'infertilité :						
- Primaire	1					
- Secondaire	1.05	0.506 - 2.2	0.902			
FSH :						
- < 10	1					
- >= 10	0.477	0.0908 - 2.25	0.346			
LH :						
- < 5	1					
- >= 5	0.871	0.434 - 1.75	0.697			
E2 :						
- < 20	1					
- [20 à 50[1.06	0.329 - 3.23	0.916			
- >= 50	0.889	0.25 - 3.02	0.851			
AMH :						
- < 2	1					
- [2 à 4[1.03	0.337 - 2.97	0.96			
- >= 4	0.823	0.238 - 2.08	0.553			
CFA :						
- < 10	1					
- [10 à 15[0.625	0.225 - 1.69	0.357	0.745	0.249 - 2.2	0.593
- [15 à 20[1.35	0.429 - 4.31	0.608	2.2	0.596 - 8.55	0.241
- >= 20	2	0.674 - 6.03	0.211	5.21	1.34 - 21.9	0.0197
Tabac :						
- Non	1					
- Oui	0.637	0.3 - 1.35	0.239			

Résultat significatif si $p < 0.05$, IC intervalle de confiance, OR Odds Ratio.

Tableau 4 : Comparaison de la population avec une naissance vivante (FIV+) *versus* absence de naissance vivante en fécondation in vitro (FIV-).

Variables	FIV-	FIV+	p
Total	38	53	
Âge à la prise en charge (mois)	32.54 (4.60)	32.58 (3.62)	0.959
IMC (Kg/m ²)	22.52 (4.12)	22.46 (3.51)	0.943
Durée d'infertilité (en mois)	58.91 (27.33)	58.19 (24.65)	0.897
Type d'infertilité			0.677
Primaire n (%)	27 (71)	35 (66)	
Secondaire n (%)	11 (29)	18 (34)	
FSH (mUI/L)	7.34 (1.63)	6.64 (1.97)	0.077
LH (mUI/L)	5.45 (2.29)	5.64 (2.58)	0.719
E2 (pg/mL)	38.91 (12.76)	37.74 (15.90)	0.710
AMH (ng/mL)	4.13 (2.27)	4.38 (2.59)	0.633
CFA (n)	16.27 (6.0)	15.28 (5.3)	0.412
Tabac n (%)	10 (26)	19 (36)	0.250
Concentration sperme (millions/mL)	62.84 (35.19)	74.85 (43.39)	0.167
Mobilité a+b (%)	56.76 (14.57)	55.98 (12.31)	0.786
Forme typique (%)	51.51 (13.42)	47.40 (13.20)	0.152

Paramètres qualitatifs : Effectif n (%)

Paramètres quantitatifs : Moyenne (± écart-type)

Résultat significatif si $p < 0.05$

IMC : Index de Masse Corporelle

CFA : Compte des Follicules Antraux

AMH : Hormone anti-müllérienne

Figure 3 : Type de technique (FIV classique ou FIV ICSI) utilisé dans le groupe naissance vivante ou absence de naissance vivante (OAS : oligo-asthénospermie, OATS oligo-asthéo-tératospermie)

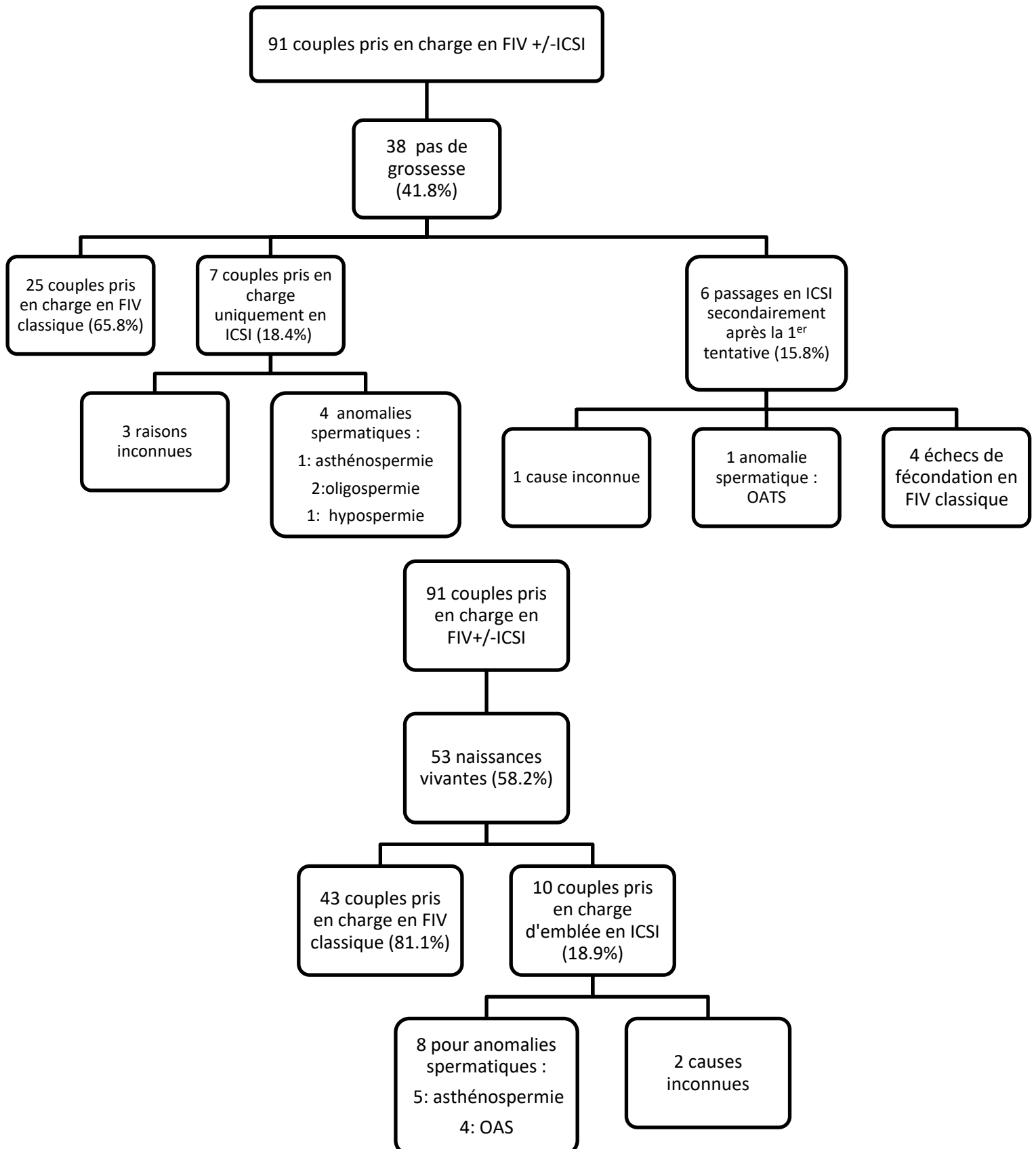


Tableau 5 : Comparaison des ponctions selon la technique (FIV classique ou FIV-ICSI) et l'issue de la ponction (naissance vivante ou pas de naissance vivante).

Variables	Pas de naissance vivante	Naissance vivante	p
Total	85	53	
ICSI	25 (30)	10 (20)	0,24
FIV	60 (70)	43 (80)	

Paramètres qualitatifs : Effectif n (%)

Résultat significatif si $p < 0.05$

Tableau 6 : Comparaison des caractéristiques de stimulations dans la population avec naissance vivante *versus* absence de naissance vivante en fécondation in vitro.

Variables	FIV-	FIV+	p
Total	38	53	
Nombre de tentative (n)	1 [1 ; 3]	1 [1 ; 2]	0.042
Nombre de FIV (n)	1.51 (1.19)	1.26 (0.96)	0.277
Nombre d'ICSI (n)	0.65 (1.18)	0.34 (0.83)	0.149
Nombre de stimulations abandonnées (n)	0.46 (0.73)	0.26 (0.49)	0.131
Durée de stimulation (jour)	11.04 (1.21)	10.38 (1.35)	0.020
Dose FSH injectée (UI)	2031.80 (774.50)	1594.84 (452.25)	0.001
E2 au déclenchement (pg/mL)	1806.97 (719.91)	1840.16 (708.27)	0.828
Nombre de follicule > 14 mm (n)	9.94 (5.66)	10.07 (4.92)	0.906
Nombre total d'ovocytes recueillis (n)	12.35 (9.39)	14.43 (8.31)	0.270
Nombre total d'embryons obtenus (n)	7.81 (6.32)	9.25 (5.03)	0.235
Nombre total de top embryons (n)	3.68 (3.15)	6.04 (3.49)	0.001
Nombre embryons transférés (n)	2 [1 ; 3]	3 [2 ; 4]	0.045
Nombre de transfert mono-embryonnaire (n)	2,68 (2)	2,79 (2,52)	0,820
Nombre de transfert bi-embryonnaire (n)	0,79 (1,15)	0,79 (1,34)	0,991

Paramètres qualitatifs : Effectif n (%) (\pm écart-type)

Paramètres quantitatifs : Moyenne (\pm écart-type) ou leur médiane [intervalle interquartile]

Résultat significatif si $p < 0.05$

Tableau 7 ; Comparaison des cycles débutés selon les protocoles et l'issue du cycle (naissance vivante ou pas de naissance vivante). Protocoles comparés au protocole antagoniste.

Variables	Pas de naissance vivante		p
		Naissance vivante	
Total	115	53	
Antagoniste	39 (34)	17 (32)	
Court agoniste	17 (15)	3 (6)	0,3
Long agoniste	31 (27)	7 (13)	0,3
Long agoniste retard	28 (24)	26 (49)	0,09

Paramètres qualitatifs : Effectif n (%)

Résultat significatif si $p < 0.05$

Tableau 8: Modèle de régression logistique multivarié des facteurs prédictifs de succès en FIV et modèle proposé après la procédure de sélection automatique de variables.

Variables	Modèle multivarié			Modèle proposé		
	OR	95% IC	p	OR	95% IC	p
Protocole :						
- Antagoniste	1					
- Court agoniste	0.189	0.00571 - 6.28	0.352	0.429	0.0854 - 2.16	0.305
- Long agoniste	0.151	0.0153 - 1.5	0.106	0.511	0.154 - 1.7	0.273
- Long agoniste retard	1.23	0.259 - 5.82	0.796	2.54	0.906 - 7.12	0.0765
Technique						
- ICSI	1					
- FIV	1.84	0.637 - 5.32	0.26			
Âge à la prise en charge :						
- >= 38	1					
- [35 à 38]	4.21	0.261 - 68	0.311			
- [30 à 35]	1.98	0.125 - 31.4	0.627			
- <30	1.19	0.0931 - 15.3	0.892			
IMC :						
- < 18,5	1					
- [18.5 à 25[0.498	0.0356 - 6.99	0.605			
- [25 à 30[1.77	0.162 - 19.5	0.639			
- >= 30	31.5	0.998 - 992	0.0502			
Durée d'infertilité (en mois) :						
- < 3	1					
- [3 à 5[3.39	0.41 - 28.1	0.257			
- >= 5	3.59	0.315 - 40.9	0.304			
Type d'infertilité :						
- Primaire	1					
- Secondaire	1.25	0.361 - 4.3	0.727			
Tabac :						
- Non	1					
- Oui	1.28	0.341 - 4.78	0.717			
FSH :						
- < 10	1					
- >= 10	2.81	0.391 - 20.2	0.304			
LH :						
- < 5	1					
- >= 5	1.1	0.353 - 3.43	0.87			

Variables	Modèle multivarié			Modèle proposé		
	OR	95% IC	p	OR	95% IC	P
E2 :						
- < 20	1					
- [20 à 50[0.404	0.0541 - 3.02	0.377			
- >= 50	1.28	0.0988 - 16.6	0.851			
AMH :						
- < 2	1					
- [2 à 4[0.166	0.018 - 1.53	0.113			
- >= 4	1.37	0.413 - 4.51	0.61			
CFA :						
- < 10	1					
- [10 à 15[2.01	0.371 - 10.8	0.419			
- [15 à 20[2.82	0.306 - 26	0.36			
- >= 20	1.47	0.215 - 10.1	0.695			
Dose de FSH :						
- >= 2000	1					
- [1000 à 2000[9.74	0.744 - 128	0.0829			
- < 1000	7.62	0.542 - 107	0.132			
Taux E2 au déclenchement :						
- >= 3000	1					
- [2000 à 3000[6.27	0.571 - 68.9	0.133			
- [1000 à 2000[1.6	0.149 - 17.2	0.696			
- < 1000	3.11	0.121 - 79.7	0.493			
Nombre de follicules > 14 mm :						
- < 3	1					
- [3 à 6[2.79	0.0597 - 130	0.601			
- [6 à 10[1.6	0.0304 - 84	0.816			
- >= 10	1.09	0.0122 - 97.1	0.971			
Nombre d'ovocytes recueillis :						
- < 6	1					
- [6 à 10[0.572	0.0979 - 3.34	0.534			
- >= 10	1.69	0.231 - 12.4	0.605			

Variables	Modèle multivarié			Modèle proposé		
	OR	95% IC	p	OR	95% IC	P
Nombre d'embryons obtenus :						
- < 2	1					
- [2 à 4[0.813	0.0178 - 37	0.915			
- [4 à 6[4.11	0.135 - 125	0.417			
- >= 6	1.7	0.0248 - 116	0.806			
Nombre de top embryons :						
- < 2	1					
- [2 à 4[8.86	0.533 - 147	0.128	2.95	1.06 - 8.16	0.0378
- [4 à 6[36.6	1.92 - 698	0.0168	16.5	4.65 - 58.4	< 0.0001
- >= 6	30	0.43 - 2090	0.116	12.3	3.16 - 48.1	0.000295
Nombre d'embryons transférés :						
- < 2	1					
- [2 à 4[0.189	0.0329 - 1.08	0.0617			
- [4 à 6[0.29	0.0272 - 3.09	0.305			
- >= 6	1.52	0.0445 - 51.7	0.817			
Corrélation		-0.158			-0.0387	
QIC		150			148	

Résultat significatif si $p < 0.05$, IC intervalle de confiance, OR Odds Ratio.

QIC : Critère d'Information de Quasi-vraisemblance

Sur 171 couples n'ayant pas obtenu de naissance vivante après la prise en charge en IIU, 80 couples n'ont pas poursuivi de suivi dans notre centre. Il y a eu trois arrêts pour cause médicale, en lien avec un âge limite.

Nous avons reçu quatorze réponses (17,5%) au questionnaire envoyé. Trois couples sont partis dans un autre centre d'AMP et ont réalisé des FIV qui ont abouti à une naissance vivante pour deux des couples. Onze couples ont arrêté tout traitement de fertilité. Il y a eu quatre naissances vivantes spontanées (figure 4).

La contrainte du traitement et du suivi (82%), l'impact psychologique (64%), l'impression d'inefficacité des traitements (18%), un parcours trop long (27%) et les effets secondaires (27%) sont revenus comme les principales raisons d'abandon.

Les patientes ayant arrêté la prise en charge présentaient significativement plus souvent une infertilité secondaire, en comparaison aux patients prolongeant les traitements ($p=0,0002$) (tableau 10).

Les couples ayant arrêté la prise en charge ont réalisé en moyenne 3 IIU. Vingt couples avaient eu une proposition médicale de passage en FIV après échec de 4 à 6 cycles.

Figure 4 : résultats du questionnaire : flow chart sur nombre d'envoi réponse et contenu de la réponse.

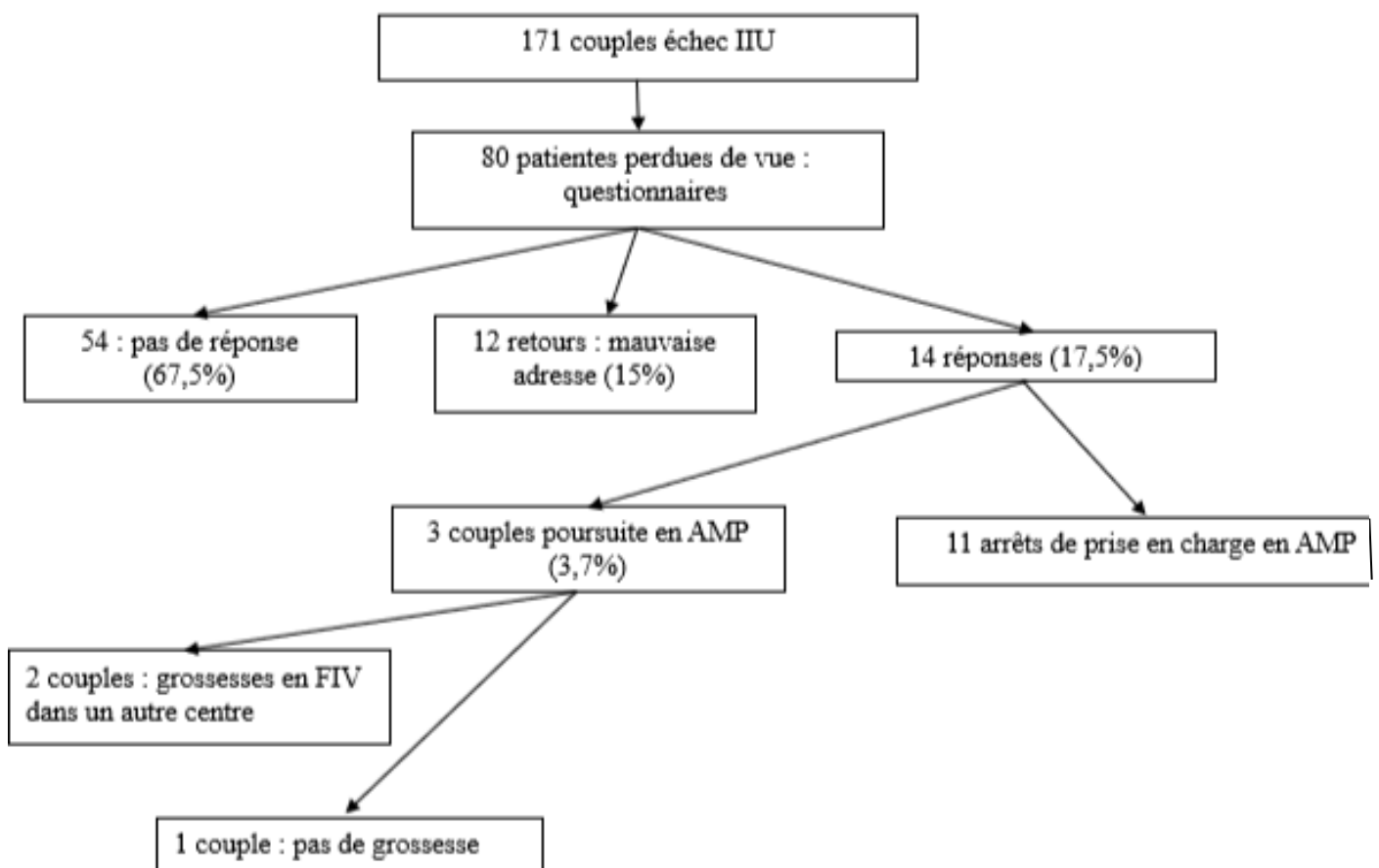


Tableau 9: Caractéristiques des couples poursuivant la prise en charge après échec des IIU et des couples ayant arrêté tout traitement.

Variables	Groupe poursuite en FIV	Groupe ayant arrêté la prise en charge	p
Total	94	11	
Age	32,6 (4,0)	33,8 (3,5)	0,28
IMC (kg/m ²)	22,6 (3,8)	21,8 (3,4)	0,48
Durée d'infertilité (mois)	57,9 (25,4)	63,6 (32,2)	0,58
Type d'infertilité :			
- Primaire n (%)	64 (68,1)	1 (9,1)	0,0002
- Secondaire n (%)	30 (31,9)	10 (90,9)	0,0002
Tabac n (%)	29 (30,9)	1 (9,1)	0,17
FSH basale (mUI/L)	6,9 (1,8)	6,5 (1,6)	0,40
LH basale (mUI/mL)	5,6 (2,4)	5,2 (2,0)	0,58
E2 basale (pg/mL)	38,2 (14,5)	36,2 (20,5)	0,76
AMH basal (ng/mL)	4,3 (2,4)	4,7 (2,5)	0,63
CFA basal (n)	15,8 (5,6)	17,8 (10,1)	0,53
Concentration sperme (millions/mL)	71,4 (43,1)	71,2 (38,8)	0,98
Mobilité (a+b) (%)	56,1 (13,2)	66,4 (15,3)	0,06
Forme typique (%)	49,1 (13,1)	54,2 (11,4)	0,19
Nombre IIU (n)	5,1	3,0	0,0009

Paramètres qualitatifs : Effectif n (%)

Paramètres quantitatifs : Moyenne (\pm écart-type)

Résultat significatif si $p < 0.05$

4. Discussion

Notre étude s'est intéressée au devenir des couples en infertilité inexplicée, après échec des inséminations intra-utérines. Nous avons mis en évidence un grand nombre de perdus de vue et un peu plus de la moitié ont poursuivi la prise en charge en FIV dans notre centre.

Les faiblesses de notre étude résident dans le très faible effectif de celle-ci. Il s'agit d'une étude monocentrique et rétrospective ce qui peut induire des biais dans le recueil des informations. Nous n'avons eu que 14 réponses aux questionnaires. Enfin les patientes du groupe FIV- ont réalisé en moyenne 1,7 tentatives, et on ne sait pas si elles auraient obtenu une naissance vivante en poursuivant la prise en charge.

Néanmoins nous avons respecté des critères stricts de sélection des couples en infertilité inexplicée, et nous sommes restés proches de la pratique clinique quotidienne.

Les recommandations de prise en charge des couples en infertilité inexplicée reposent sur la réalisation d'inséminations intra-utérines en première intention, puis sur la poursuite par des cycles de FIV si échec (8,31). Mais les études s'intéressant au traitement des infertilités inexplicées sont hétérogènes et les résultats à interpréter avec prudence. La difficulté d'analyse de la littérature repose sur les différentes définitions de l'infertilité inexplicée, les différents examens qui ont amené à ce diagnostic, et les différents protocoles et nombre de cycle réalisé.

La FIV est un traitement plus efficace que l'expectative ou les IIU en cycle naturel (32–34) dans l'infertilité inexplicée. Selon la méta-analyse de la Cochrane de 2015 (33), le taux de grossesse clinique est supérieure en FIV en comparaison aux IIU avec stimulation ovarienne, mais aucune étude randomisée n'a montré une différence significative en terme de taux de naissances vivantes (9,18,19,35) en dehors des femmes âgées de plus de 38 ans (36). Par contre, le passage en FIV permet d'obtenir une naissance vivante plus rapidement (20,36), l'âge avançant de la patiente n'améliorant pas les chances de grossesse (22).

Dans la littérature, entre 18 % et 32% des couples en infertilité inexplicée vont obtenir une naissance vivante après réalisation des IIU avec stimulation ovarienne. Dans notre étude préliminaire, 32% des couples obtenaient une naissance vivante (27,37,38).

Dans notre étude, 58% des couples ayant poursuivi la prise en charge en FIV ont obtenu une naissance vivante après en moyenne la 1,4^{ème} tentative, et le 4,3^{èmes} embryons transférés. Des taux similaires de naissances vivantes en FIV après échec des IIU sont retrouvés dans la littérature, allant respectivement de 47 à 52% chez des couples en infertilité inexplicée (20,39). Le taux de naissances vivantes par ponction était de 38% ce qui est supérieur au taux retrouvé toutes infertilités confondues, ce

dernier étant de 20 % (41). La FIV, en contournant plusieurs étapes qui, in vivo, peuvent être responsables d'une baisse de la fertilité, est un traitement efficace pour ces couples.

Dans notre étude, 72% des naissances vivantes ont été obtenues lors du premier cycle de FIV, avec un taux de 42% de naissance vivante par couple à la première tentative. L'étude de Mc Lemon a établi un modèle de prédiction de naissance vivante validé en FIV sur 113 873 patientes, toutes infertilités confondues, en fonction de l'âge, de la durée d'infertilité, de l'étiologie de l'infertilité et du type d'infertilité. Une patiente de 32 ans, présentant une infertilité inexplicée d'une durée de 5 ans, a 42,3% de chance d'obtenir une naissance vivante en FIV lors de son premier cycle, ce qui est cohérent avec nos résultats (42,43).

La probabilité d'obtenir une naissance vivante diminue avec le rang des tentatives, et il n'y a eu aucune naissance vivante au rang numéro 5. Dans la littérature, différentes études ont montré, toutes indications mélangées, que les chances de naissances vivantes étaient les plus élevées lors de la première tentative de FIV et diminuaient après la 4^{ème} et 6^{ème} tentatives, ce qui correspond à nos données (44-46). Il n'y a donc pas d'intérêt à poursuivre au-delà, même dans le cadre d'infertilité inexplicée.

En comparant les couples ayant obtenu une naissance vivante en FIV et en IIU, nous souhaitons pouvoir mettre en évidence des caractéristiques permettant de sélectionner les couples qui pourraient bénéficier d'une prise en charge d'emblée en FIV.

Le compte des follicules antraux (CFA) est apparu comme un facteur prédictif de réussite en IIU (CFA >20, OR 5,21 IC [1.34-21.9]). Quel que soit le type d'infertilité, le CFA est un marqueur de la réponse ovarienne à la stimulation en FIV (47) (48). Un CFA élevé semble également être un facteur pronostic de succès en IIU dans l'infertilité inexplicée (49). Ces résultats avaient déjà été suggérés par notre analyse préliminaire, mais de manière non significative (27). En effet, la stimulation bi-folliculaire, facteur prédictif de naissance vivante en IIU chez les femmes normo-ovulantes (27,50), est plus facilement obtenu.

D'autres études se sont intéressées aux caractéristiques de ces couples, sans toutefois étudier les marqueurs de la réserve ovarienne. Une étude randomisée néerlandaise (51) n'a identifié aucun facteur prédictif de réussite en FIV *versus* IIU dans une population de patientes de moins de 38 ans parmi l'âge de la patiente, le type d'infertilité, la durée d'infertilité, le BMI, le tabac, le TMC (Total Motile Count ou nombre total de spermatozoïdes mobiles) et l'origine ethnique. Tjon-Kon-Fat et al.(25) ont montré qu'un TMC < 110 x10⁶ spermatozoïdes, pouvait être un critère de sélection pour une prise en charge en FIV, mais l'étude incluait des hommes avec des anomalies mineures du spermogramme (TMC > 3x10⁶ spermatozoïdes).

Dans notre série, nous avons comparé les caractéristiques des patients et de la stimulation selon la réussite ou l'échec de la FIV. Nous n'avons pas mis en évidence de différences significatives sur les caractéristiques des patientes.

26% des tentatives ont été réalisées avec la technique d'ICSI. Pour 19 % des couples, l'infertilité n'était pas vraiment inexplicée puisque des anomalies spermatiques ou un échec de fécondation ont été mis en évidence au moment de la FIV. Pour autant, la réalisation de la technique d'ICSI n'a pas semblé améliorer les chances de naissances vivantes. Le taux de naissances vivantes par ponction était meilleur en FIV mais de manière non significative (42% versus 29% en ICSI, $p=0,24$).

Cependant, quatre échecs totaux de fécondation ont été rapportés en FIV classique, contre aucun en ICSI. Une anomalie de la fécondation peut être une cause d'échec en IUI, chez les couples présentant une infertilité inexplicée. La réalisation d'ICSI en systématique pourrait être une solution intéressante. Selon la méta-analyse de Johnson *et al.*, les taux d'échecs totaux de fécondation en FIV classique varient de 7 à 42 % contre 0 à 4% en ICSI. Le risque relatif d'échecs totaux de fécondation étaient significativement plus élevés dans le groupe pris en charge en FIV classique (RR 8,22 IC 95% [4.44-15.23]) et il faudrait traiter 1 couple sur 5 avec la technique d'ICSI pour prévenir un cas d'échec total de fécondation (52).

En revanche certaines études ne montrent pas de différence significative en termes de taux de fécondation entre la FIV classique et l'ICSI (40,53,54). L'ICSI n'a pas démontré d'amélioration de la qualité embryonnaire (53), et les taux d'implantation, de grossesses cliniques ou de naissances vivantes par couple ne diffèrent pas (40,54).

Dans notre cohorte, le type de protocole n'a pas influencé l'issue des stimulations de manière significative. Ces résultats sont retrouvés dans la littérature où aucune différence significative en terme de naissance vivante n'a été mis en évidence (55–57).

Les patientes du groupe FIV- ont été stimulées avec des doses de FSH totale plus importantes, sur une durée de stimulation plus longue mais avec cependant un nombre d'embryons de bonne qualité moindres. D'autre part, 76% des cycles annulés pour réponse insuffisante appartenaient au groupe FIV-. Ces résultats mettent en évidence une altération probable de la qualité ovocytaire chez ces patientes, non diagnostiquée avant la prise en charge car il n'existe pas de marqueur de la qualité ovocytaire. Après modèle de sélection des variables, le seul facteur prédictif de réussite en FIV est le nombre d'embryons de bonne qualité obtenus. La qualité des embryons est bien connu comme étant un facteur pronostic de naissance en FIV (58–62). On peut comprendre qu'il soit le seul chez des couples en infertilité inexplicée, puisque la qualité ovocytaire mais aussi la fécondation et le développement embryonnaire ne peuvent être évalués par les examens habituels.

La seule étude retrouvée, reprenant des couples en infertilité inexpliquée traités par FIV, a identifié l'âge, le FORT (compte des follicules pré-ovulatoires /compte des follicules antraux) et le nombre d'embryons transférés comme des facteurs prédictifs de réussite (63). Les patientes étaient un peu plus jeunes que dans notre analyse ($28,9 \pm 6.2$ versus $30,4 \pm 6.1$ ans, OR 0.94 [0.91–0.98] $p=0.01$) mais avaient un nombre d'embryons transférés similaires (1.8 ± 0.4 versus 1.5 ± 0.5 , OR 2.49 [1.37–4.52] $p=0.003$). Cependant cette étude ne précisait pas si les couples avaient déjà bénéficié d'IIU, utilisait la grossesse clinique comme critère de jugement principal, et transférait uniquement des blastocystes.

Dans notre étude, quatre-vingts couples soit 47 % des patients présentant une infertilité inexpliquée, ont interrompu la prise en charge en cours de traitement, sans avoir obtenu de grossesse, avec une moyenne de 3 IIU réalisées.

Dans la littérature, les taux d'abandons en IIU sont moindres, variant entre 13 et 28 %, selon les études, majoritairement après la 2^{ème} ou la 3^{ème} IIU (23,64,65). Notre étude a fait le choix d'inclure uniquement des infertilités inexpliquées avec des critères précis. L'absence d'étiologie retrouvée à l'infertilité peut encourager les couples à essayer de concevoir naturellement. L'absence de cause précise peut aussi les pousser à changer de centre en l'absence de grossesse. Enfin, un nombre important de couples a été perdus de vue et nous fait sous-estimer les grossesses spontanées.

Le questionnaire que nous avons envoyé, a été réalisé à partir de notre expérience clinique et de la revue de la littérature sur les raisons d'abandon en traitement de fertilité. A notre connaissance, il n'existe pas de questionnaire standardisé et validé.

Nous n'avons eu que très peu de réponses. Ceci peut s'expliquer en partie par des déménagements. Cependant, on peut également évoquer l'existence de difficultés psychologiques et la souffrance à évoquer ces antécédents d'infertilité.

Dans notre étude, parmi les onze patientes ayant arrêté les traitements, 64% ont trouvé la prise en charge psychologiquement trop difficile. La détresse psychologique revient comme la principale cause d'arrêt de la prise en charge en IIU avec des taux allant de 33 à 52 % selon les études (64,66). Les problèmes relationnels et le retentissement sur la santé physique sont aussi largement retrouvés (67). Notre centre met à la disposition des couples une psychologue, mais sans caractère obligatoire.

Sur nos 80 couples perdus de vue, un quart des couples s'étaient vu proposer un passage en FIV. Beaucoup d'études ont montré des symptômes dépressifs et anxieux, lié au stress, à la contrainte et à la difficulté des traitements en FIV (68–72), souvent encore plus importants qu'en IIU(23). Dans l'étude de Von Dongen *et al.* (73), sur 674 patients en attente d'une FIV toutes indications confondues, 13 % des couples n'ont jamais commencé les traitements dont 36% pour des raisons personnelles.

Parmi les réponses aux questionnaires, quatre naissances vivantes spontanées ont été décrites, survenues après la décision d'arrêt des traitements. Ce chiffre est très probablement sous-estimé par le peu de réponses au questionnaire, et parce que nous avons choisis de nous intéresser uniquement aux grossesses dont nous connaissions l'issue. La survenue d'une grossesse spontanée peut être à elle seule une raison à l'arrêt des traitements. Dans l'étude de Custers *et al*, 18 % des arrêts de prises en charge en IUI toutes infertilité confondues sont liés à la survenue d'une grossesse spontanée (65).

Dans notre analyse, les infertilités secondaires arrêtaient plus facilement les traitements. Ces résultats sont néanmoins à interpréter en regard de notre faible effectif de patientes. Il paraît assez logique que les patientes ayant déjà eu un enfant, renoncent plus facilement à un deuxième enfant. Un âge plus élevé, une durée d'infertilité plus longue, et un dosage de FSH basal plus élevé ont aussi été retrouvés significativement plus souvent chez les patients ayant stoppé les thérapeutiques, probablement en lien avec un pronostic moins favorable (64,65).

5. Conclusion

L'étude du devenir des couples en infertilité inexpliquée après échec des inséminations nous a permis de mettre en évidence un pourcentage très important de perdus de vue, en partie liée à une souffrance psychique. L'objectif de notre centre est donc de repérer les patients les plus à risque d'abandonner et de les guider vers une prise en charge adaptée, d'autant plus que les taux de naissance vivante en FIV sont élevés et cela dès la première tentative. La FIV a permis de mettre en évidence des étiologies probables à l'infertilité avec des anomalies spermatiques, des échecs de fécondation, des échecs développement embryonnaire ou d'altération de la qualité ovocytaire. Le seul marqueur prédictif de naissance vivante s'est révélé être la qualité embryonnaire. Nous avons mis en évidence aucun critère permettant de sélectionner les couples pouvant bénéficier d'emblée d'une prise en FIV. Le nombre d'IU doit donc être limité à 3 tentatives. Le passage en FIV doit être discuté avec évaluation du rapport bénéfice/risque, de la pénibilité du traitement et du coût. Il serait intéressant de réaliser une étude randomisée à grande échelle chez les couples en infertilité inexpliquée comparant trois cycles d'IU avec un cycle de FIV incluant tous les transferts embryonnaires.

Bibliographie :

1. Dyer SJ. International estimates on infertility prevalence and treatment seeking: potential need and demand for medical care. *Hum Reprod*. 2009 Sep;24(9):2379–80; author reply 2380-2383.
2. Gurunath S, Pandian Z, Anderson RA, Bhattacharya S. Defining infertility--a systematic review of prevalence studies. *Hum Reprod Update*. 2011 Oct;17(5):575–88.
3. Evers JL. Female subfertility. *The Lancet*. 2002 Jul 13;360(9327):151–9.
4. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013 Jan;99(1):63.
5. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod*. 2000 Mar;15(3):723–32.
6. Gelbaya TA, Potdar N, Jevé YB, Nardo LG. Definition and epidemiology of unexplained infertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2014 Feb;69(2):109–15.
7. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2005 Sep;34(5):513.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S111-114.
9. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet*. 2000 Jan 1;355(9197):13–8.
10. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PGA, Habbema JDF, Eijkemans MJC, Broekmans FJ, et al. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2006 Jul 15;368(9531):216–21.
11. Templeton AA, Cooke ID, O'Brien PMS. *Evidence-based Fertility Treatment*. RCOG Press; 1998. 416 p.
12. Guzick D, Sullivan M, Adamson GD, Cedars M, Falk R, Peterson E, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertility and Sterility*. 1998 Aug 1;70(2):207–13.
13. Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Abdrazek A, Amin Y, Rhodes C. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertil Steril*. 2001 Jan;75(1):88–91.
14. Veltman-Verhulst SM, Hughes E, Ayeleke RO, Cohlen BJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 19;2
15. Bhattacharya S, Harrild K, Mollison J, Wordsworth S, Tay C, Harrold A, et al. Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ*. 2008 Aug 7;337-716.

16. Collins JA, Burrows EA, Wilan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril*. 1995 Jul;64(1):22–8.
17. Snick HK, Snick TS, Evers JL, Collins JA. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Hum Reprod*. 1997 Jul;12(7):1582–8.
18. Nandi A, Bhide P, Hooper R, Gudi A, Shah A, Khan K, et al. Intrauterine insemination with gonadotropin stimulation or in vitro fertilization for the treatment of unexplained subfertility: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2017;107(6):1329-1335.
19. Custers IM, König TE, Broekmans FJ, Hompes PGA, Kaaijk E, Oosterhuis J, et al. Couples with unexplained subfertility and unfavorable prognosis: a randomized pilot trial comparing the effectiveness of in vitro fertilization with elective single embryo transfer versus intrauterine insemination with controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2011 Nov;96(5):1107-1111.
20. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, Levine B-S, Thornton KL, Alper MM, et al. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril*. 2010 Aug;94(3):888–99.
21. Fertility problems: assessment and treatment | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2018 Jun 21]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/chapter/Recommendations#unexplained-infertility>
22. Taylor PJ, Collins JA. *Unexplained infertility*. Oxford University Press; 1992. 304 p.
23. Bendsdorp AJ, Tjon-Kon-Fat R, Verhoeve H, Koks C, Hompes P, Hoek A, et al. Dropout rates in couples undergoing in vitro fertilization and intrauterine insemination. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Oct;205:66–71.
24. Schröder AK, Katalinic A, Diedrich K, Ludwig M. Cumulative pregnancy rates and drop-out rates in a German IVF programme: 4102 cycles in 2130 patients. *Reprod Biomed Online*. 2004 May;8(5):600–6.
25. Tjon-Kon-Fat RI, Tajik P, Custers IM, Bossuyt PMM, van der Veen F, van Wely M, et al. Can we identify subfertile couples that benefit from immediate in vitro fertilisation over intrauterine insemination? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Jul;202:36–40.
26. van Rooij IAJ, Broekmans FJM, Hunault CC, Scheffer GJ, Eijkemans MJC, de Jong FH, et al. Use of ovarian reserve tests for the prediction of ongoing pregnancy in couples with unexplained or mild male infertility. *Reprod Biomed Online*. 2006 Feb;12(2):182–90.
27. Bourriquen M. Facteurs prédictifs d'échec après insémination intra-utérine dans l'infertilité inexpliquée = Predictive factors for pregnancy failure after intrauterine insemination in unexplained infertility [Thèse d'exercice]. [France]: Université Bretagne Loire; 2017.
28. Auger J, Eustache F, Ducot B, Blandin T, Daudin M, Diaz I, et al. Intra- and inter-individual variability in human sperm concentration, motility and vitality assessment during a workshop involving ten laboratories. *Hum Reprod*. 2000 Nov;15(11):2360–8.
29. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011 Jul;26(7):1616–24.

30. Veeck LL. Atlas of the Human Oocyte and Early Conceptus, Pre-embryo grading; pp. 121–149. In.
31. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique (guidelines). Texte des recommandations. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2010 Dec;39(8):S113–8.
32. Hughes EG, Beecroft ML, Wilkie V, Burville L, Claman P, Tummon I, et al. A multicentre randomized controlled trial of expectant management versus IVF in women with Fallopian tube patency. *Hum Reprod*. 2004 May;19(5):1105–9.
33. Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 19;(11)
34. Soliman S, Daya S, Collins J, Jarrell J. A randomized trial of in vitro fertilization versus conventional treatment for infertility. *Fertility and Sterility*. 1993 Jun 1;59(6):1239–44.
35. Bendsdorp AJ, Tjon-Kon-Fat RI, Bossuyt PMM, Koks C a. M, Oosterhuis GJE, Hoek A, et al. Prevention of multiple pregnancies in couples with unexplained or mild male subfertility: randomised controlled trial of in vitro fertilisation with single embryo transfer or in vitro fertilisation in modified natural cycle compared with intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation. *BMJ*. 2015 Jan 9;350:7771.
36. Goldman MB, Thornton KL, Ryley D, Alper MM, Fung JL, Hornstein MD, et al. A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the Forty and Over Treatment Trial (FORT-T). *Fertil Steril*. 2014 Jun;101(6):1574-1581.
37. Guzik DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of Superovulation and Intrauterine Insemination in the Treatment of Infertility. *New England Journal of Medicine*. 1999 Jan 21;340(3):177–83.
38. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, et al. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med*. 2015 Sep 24;373(13):1230–40.
39. Guerif F, Saussereau MH, Barthelemy C, Couet ML, Gervereau O, Lansac J, et al. Efficacy of IVF using frozen donor semen in cases of previously failed DI cycles compared with tubal infertility: a cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2004 Oct;9(4):404–8.
40. Foong SC, Fleetham JA, O’Keane JA, Scott SG, Tough SC, Greene CA. A prospective randomized trial of conventional in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in unexplained infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2006 Mar;23(3):137–40.
41. Agence de Biomédecine: Rapport médical et scientifique de l’assistance médicale à la procréation et de la génétique humaine en France. 2015.
42. McLernon DJ, Steyerberg EW, Velde ER te, Lee AJ, Bhattacharya S. Predicting the chances of a live birth after one or more complete cycles of in vitro fertilisation: population based study of linked cycle data from 113 873 women. *BMJ*. 2016 Nov 16;355:5735.
43. Leijdekkers JA, Eijkemans MJC, van Tilborg TC, Oudshoorn SC, McLernon DJ, Bhattacharya S, et al. Predicting the cumulative chance of live birth over multiple complete cycles of in vitro fertilization: an external validation study. *Hum Reprod*. 2018 Sep 1;33(9):1684–95.

44. Smith ADAC, Tilling K, Nelson SM, Lawlor DA. Live-Birth Rate Associated With Repeat In Vitro Fertilization Treatment Cycles. *JAMA*. 2015 Dec 22;314(24):2654–62.
45. Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative Live-Birth Rates after In Vitro Fertilization. *New England Journal of Medicine*. 2009 Jan 15;360(3):236–43.
46. Fukuda J, Kumagai J, Kodama H, Murata M, Kawamura K, Tanaka T. Upper limit of the number of IVF-ET treatment cycles in different age groups, predicted by cumulative take-home baby rate. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2001 Jan 1;80(1):71–3.
47. Ebrard-Charra S, Reyftmann L, Hédon B, Déchaud H. [Ultrasonographical predictive factors of ovarian response to stimulation prior to in vitro fertilization]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005 Oct;33(10):762–7.
48. Frattarelli JL, Levi AJ, Miller BT, Segars JH. A prospective assessment of the predictive value of basal antral follicles in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2003 Aug;80(2):350–5.
49. Erdem M, Erdem A, Guler I, Atmaca S. Role of antral follicle count in controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination cycles in patients with unexplained subfertility. *Fertil Steril*. 2008 Aug;90(2):360–6.
50. Erdem A, Erdem M, Atmaca S, Korucuoglu U, Karabacak O. Factors affecting live birth rate in intrauterine insemination cycles with recombinant gonadotrophin stimulation. *Reprod Biomed Online*. 2008 Aug;17(2):199–206.
51. Tjon-Kon-Fat RI, Tajik P, Zafarmand MH, Bendsdorp AJ, Bossuyt PMM, Oosterhuis GJE, et al. IVF or IUI as first-line treatment in unexplained subfertility: the conundrum of treatment selection markers. *Hum Reprod*. 2017 01;32(5):1028–32.
52. Johnson LNC, Sasson IE, Sammel MD, Dokras A. Does intracytoplasmic sperm injection improve the fertilization rate and decrease the total fertilization failure rate in couples with well-defined unexplained infertility? A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013 Sep;100(3):704–11.
53. Khamsi F, Yavas Y, Roberge S, Wong JC, Lacanna IC, Endman M. Intracytoplasmic sperm injection increased fertilization and good-quality embryo formation in patients with non-male factor indications for in vitro fertilization: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2001 Feb;75(2):342–7.
54. Bhattacharya S, Hamilton M, Shaaban M, Khalaf Y, Seddler M, Ghobara T, et al. Conventional in-vitro fertilisation versus intracytoplasmic sperm injection for the treatment of non-male-factor infertility: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2001 Jun 30;357(9274):2075–9.
55. Siristatidis CS, Gibreel A, Basios G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 9;(11).
56. Xiao J, Su C, Zeng X. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarian responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(9).

57. Wang R, Lin S, Wang Y, Qian W, Zhou L. Comparisons of GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with normal ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(4).
58. Niinimäki M, Veleva Z, Martikainen H. Embryo quality is the main factor affecting cumulative live birth rate after elective single embryo transfer in fresh stimulation cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Nov;194:131–5.
59. Gatimel N, Ladj M, Teston C, Lesourd F, Fajau C, Cohade C, et al. How many embryos should be transferred? A validated score to predict ongoing implantation rate. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017 May 1;212:30–6.
60. Hunault CC, Eijkemans MJC, Pieters MHEC, te Velde ER, Habbema JDF, Fauser BCJM, et al. A prediction model for selecting patients undergoing in vitro fertilization for elective single embryo transfer. *Fertil Steril*. 2002 Apr;77(4):725–32.
61. Strandell A, Bergh C, Lundin K. Selection of patients suitable for one-embryo transfer may reduce the rate of multiple births by half without impairment of overall birth rates. *Hum Reprod*. 2000 Dec;15(12):2520–5.
62. Ottosen LDM, Kesmodel U, Hindkjaer J, Ingerslev HJ. Pregnancy prediction models and eSET criteria for IVF patients--do we need more information? *J Assist Reprod Genet*. 2007 Jan;24(1):29–36.
63. Hassan A, Kotb M, AwadAllah A, Wahba A, Shehata N. Follicular output rate can predict clinical pregnancy in women with unexplained infertility undergoing IVF/ICSI: a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2017 Jun;34(6):598–604.
64. Brandes M, van der Steen JOM, Bokdam SB, Hamilton CJCM, de Bruin JP, Nelen WLDM, et al. When and why do subfertile couples discontinue their fertility care? A longitudinal cohort study in a secondary care subfertility population. *Hum Reprod*. 2009 Dec 1;24(12):3127–35.
65. Custers IM, van Dessel THJM, Flierman PA, Steures P, van Wely M, van der Veen F, et al. Couples dropping out of a reimbursed intrauterine insemination program: what is their prognostic profile and why do they drop out? *Fertility and Sterility*. 2013 Apr 1;99(5):1294–8.
66. Van den Broeck U, Holvoet L, Enzlin P, Bakelants E, Demyttenaere K, D'Hooghe T. Reasons for dropout in infertility treatment. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;68(1):58–64.
67. Gameiro S, Boivin J, Peronace L, Verhaak CM. Why do patients discontinue fertility treatment? A systematic review of reasons and predictors of discontinuation in fertility treatment. *Hum Reprod Update*. 2012 Dec;18(6):652–69.
68. Verberg MFG, Eijkemans MJC, Heijnen EMEW, Broekmans FJ, de Klerk C, Fauser BCJM, et al. Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2008 Sep;23(9):2050–5.
69. Cwikel J, Gidron Y, Sheiner E. Psychological interactions with infertility among women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Dec 1;117(2):126–31.
70. Klonoff-Cohen H, Chu E, Natarajan L, Sieber W. A prospective study of stress among women undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril*. 2001 Oct;76(4):675–87.

71. Eugster A, Vingerhoets AJ. Psychological aspects of in vitro fertilization: a review. *Soc Sci Med.* 1999 Mar;48(5):575–89.
72. Olivius C, Friden B, Borg G, Bergh C. Why do couples discontinue in vitro fertilization treatment? A cohort study. *Fertil Steril.* 2004 Feb;81(2):258–61.
73. van Dongen AJCM, Verhagen TEM, Dumoulin JCM, Land JA, Evers JLH. Reasons for dropping out from a waiting list for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010 Oct;94(5):1713–6.
74. Boivin J, Domar AD, Shapiro DB, Wischmann TH, Fauser BCJM, Verhaak C. Tackling burden in ART: an integrated approach for medical staff. *Hum Reprod.* 2012 Apr;27(4):941–50.

Liste des abréviations

AMH : Hormone Anti-Müllérienne

AMP : Assistance médicale à la Procréation

CFA : Compte des Follicules Antraux

E2 : 17beta-Estradiol

FCSP : Fausse Couche Spontanée Précoce

FIV : Fécondation In Vitro

FSH : Follicle Stimulating Hormone

GEE : Estimations d'Equations Généralisées

GEU : Grossesse Extra-Utérine

hCG : human Chorionic Gonadotropin

IAC : Insémination intra-utérine Avec sperme du Conjoint

ICSI : Intracytoplasmic Sperm Injection

IUI : Insémination Intra-Utérine

IMC : Index de Masse Corporelle

LH : Luteinizing Hormone

OAS : Oligo-Asthénospermie

OATS : Oligo-Asthéno-Tératospermie

PRL : Prolactine

QIC : Critère d'Information de Quasi-vraisemblance

TEC : Transfert Embryon Congelé

THS : Traitement Hormonal Substitutif

TMC : Total Motile Count

TMS : Test de Migration Survie

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

Annexes

QUESTIONNAIRE

Veillez remplir les renseignements suivants.

- Date : _/ _/ _
- Vos initiales : _/ _
- Date de naissance : _/ _/ _

Vous avez été pris en charge dans le service d'AMP du CHU de Rennes. Vous avez bénéficié d'une ou plusieurs tentatives d'inséminations intra-utérine mais malheureusement aucunes n'a permis d'obtenir une grossesse.

1) Avez-vous arrêté la prise en charge en Assistance Médicale à la Procréation (AMP)?

Oui

Non

Si oui : pour quelles raisons ? (Une ou plusieurs réponses possibles)

Grossesse spontanée, si oui, combien et en quelle année :

Adoption

Séparation du couple

Limites de l'âge

Renoncement au projet

Déménagement

Autres :

Commentaires :

2) Si vous avez renoncé au projet : est-ce en lien avec la prise en charge médicale ?

Oui

Non

Si oui, pourquoi ? (Plusieurs réponses possibles) :

Parcours trop long

Contrainte du traitement et du suivi

Impact psychologique de la prise en charge

Impression d'inefficacité des traitements

Effets secondaires des traitements

Autres :

Commentaires :

3) Si vous avez continué votre parcours en AMP :

Avez-vous été prise en charge dans un autre centre ?

Oui

Non

Si vous avez été pris en charge dans un nouveau centre, avez-vous bénéficié ?

-D'un don d'ovocytes :

Oui

Non

Si oui :

- Combien ?
- Avez-vous obtenu une grossesse ?
- Oui
- Non

-D'insémination intra-utérine :

Oui

Non

Si oui :

- Combien ?
- Avez-vous obtenu une grossesse ?
- Oui
- Non

- De FIV :

Oui

Non

Si Oui :

- Combien ?

- Avez-vous eu une grossesse ?

Oui

Non

Merci de votre participation

DEVILLE Marie - Devenir des couples en infertilité inexpliquée après échec des inséminations intra-utérines. 58 feuilles, 4 illustrations graphiques., 9 tableaux, 30 cm.- Thèse : (Médecine) ; Rennes 1; 2018 ; N° .

Résumé :

L'infertilité inexpliquée est caractérisée par un bilan du couple ne permettant pas d'expliquer le délai de conception. La prise en charge recommandée est de réaliser 4 à 6 cycles d'inséminations intra-utérine (IIU), puis de poursuivre en cas d'échec par des fécondations in-vitro (FIV). Le parcours peut être long et éprouvant et beaucoup abandonne en cours de traitement L'objectif de cette étude est d'analyser le devenir des couples présentant une infertilité inexpliquée après échec d'inséminations intra-utérines.

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique entre février 2008 et décembre 2014. Les couples inclus présentaient une infertilité inexpliquée et bénéficiaient d'IIU puis de FIV si échec. Le critère de jugement principal était la naissance vivante. Les couples perdus de vue étaient contactés par questionnaires.

Sur les 251 couples inclus, 80 ont obtenu une naissance vivante en IIU, 91 ont été pris en charge en FIV et 80 couples ont été perdus de vue. Le compte des follicules antraux (CFA) est apparu comme un facteur prédictif de naissance vivante en IIU (CFA >20, OR 5,21 [1,34-21,9] p=0,0197). Le taux de naissances vivantes par couple en FIV était de 58,2% après une moyenne de 1,4 tentatives. Le nombre d'embryons de bonne qualité étaient significativement plus important dans le groupe obtenant une naissance vivante en FIV (6,04 +/- 3,49 versus 3,68 +/- 3,15 p=0,001), confirmé sur le modèle après sélection de variables (plus de 4 embryons, OR 36,6 p=0,00168). Parmi les 14 réponses aux questionnaires, 11 couples ont arrêté toute prise en charge en lien avec la contrainte du traitement et du suivi (82%) et l'impact psychologique (64%).

Un compte des follicules antraux élevé est un facteur prédictif de grossesse en IIU versus FIV. Le nombre d'embryons de bonne qualité obtenus est un facteur prédictif de réussite en FIV. Dans notre étude, près de 48 % des couples n'ayant pas obtenu de grossesse après les IIU, ne poursuivent pas le traitement dans notre centre, probablement en lien avec le retentissement psychologique et les contraintes de la prise en charge.

Unexplained infertility is characterized by a fertility evaluation of the couple that does not explain the delay of conception. The recommended process is to perform 4 to 6 cycles of intrauterine inseminations (IUI), then to continue in case of failure by in-vitro fertilization (IVF). However, the journey can be long and stressful for these couples and many of them give up during treatment. The aim of this study is to analyze the future of couples with unexplained infertility after failure of intrauterine inseminations.

We performed a single-center retrospective study between February 2008 and December 2014. The included couples had unexplained infertility and got intrauterine inseminations with gonadotropin stimulation and in-vitro fertilization if no live birth was obtained. The main judgement criterion was live birth. Lost to follow-up couples were contacted by questionnaires.

Of the 251 included couples, 80 obtained live birth with IUI, 91 underwent IVF and 80 couples were lost to follow-up. Antra follicle count (AFC) appeared as a predictor of live birth in IUI (AFC >20, OR 5.21 [1.34-21.9] p=0.0197). The live birth rate per couple in IVF was 58.2% after an average of 1.4 attempts. The number of good quality embryos (type 1 according to the Veeck classification) was significantly higher in the group obtaining a live birth in IVF (6.04 +/- 3.49 versus 3.68 +/- 3.15, p=0.001), confirmed by the model after variables selection (more than 4 embryos, OR 36.6, p=0.00168). Of the 14 couples answered the questionnaire, of which 11 stopped all treatment in ART. The two main reasons cited were technical constraint of treatment and follow-up (82%) and psychological impact (64%).

A high antral follicle count is a predictor of pregnancy in IUI versus IVF. The number of good quality embryos obtained after the simulation is a predictor of success in IVF. In our study, nearly 48% of couples who did not obtain pregnancy after IUI, do not continue treatment in our center, probably related to the psychological impact and the technical constraints.

Rubrique de classement : Epidémiologique

Mots-clés : Infertilité inexpliquée, inséminations intra-utérine, fécondation in vitro, abandons, facteurs prédictifs, naissance vivante.

Mots-clés anglais MeSH : Unexplained infertility, intrauterine insemination, in vitro fertilization, drop out, predictive factors, live birth

Président :

Pr Levêque Jean, PU-PH, service de Gynécologie et Obstétrique, et Reproduction Humaine

JURY:

Assesseurs :

Dr Duros Solène, PHC, service de Gynécologie et Obstétrique et Reproduction Humaine.

Pr Lavoué Vincent, PU-PH, chef de service de Gynécologie.

Pr Ravel Célia, PU-PH, chef de service de Biologie de la Reproduction.

