



HAL
open science

Place de l'exploration endoscopique dans la prise en charge de l'infertilité idiopathique : données de la littérature et méta-analyse de 25 études

Blandine L'Hirondel

► To cite this version:

Blandine L'Hirondel. Place de l'exploration endoscopique dans la prise en charge de l'infertilité idiopathique : données de la littérature et méta-analyse de 25 études. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03207708

HAL Id: dumas-03207708

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03207708>

Submitted on 26 Apr 2021

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 LA REUNION

UFR SANTE

Année 2021

N° 2021LARE002M

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN MEDECINE

**PLACE DE L'EXPLORATION ENDOSCOPIQUE DANS LA PRISE EN
CHARGE DE L'INFERTILITE IDIOPATHIQUE :**

Données de la littérature et méta-analyse de 25 études.

Présentée et soutenue publiquement le 29/01/2021 à
la Réunion

Par Blandine L'HIRONDEL

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Malik BOUKERROU

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Peter VON THEOBALD

Madame le Docteur Phuong Lien Tran

Madame le Docteur Agnès PREVOST-FEREY

Madame le Docteur Hélène FLYE SAINTE MARIE

Directeur de Thèse :

Docteur Marc GABRIELE

Table des matières

I.	INTRODUCTION	5
A.	Définitions	6
1.	Assistance Médicale à la Procréation (AMP).....	6
2.	Infertilité idiopathique	6
3.	Les différents types d'exploration endoscopique : coelioscopie, micro-coelioscopie et fertiloscopie.....	7
B.	Epidémiologie.....	7
C.	Contexte et intérêt de l'étude :.....	8
1.	Recommandations françaises :	8
2.	Recommandations internationales	14
3.	Revue de la littérature.....	15
4.	Problématiques de notre étude :.....	16
5.	Hypothèses de départ	26
6.	Objectifs	27
7.	Méthodologie : Revue de la littérature et Méta-analyse des données publiées sur la place de l'exploration endoscopique dans la prise en charge des infertilités idiopathiques.....	27
8.	Plan de l'étude.....	28
II.	REVUE DE LA LITTÉRATURE ET META-ANALYSE DES DONNEES PUBLIEES SUR LA PLACE DE L'EXPLORATION ENDOSCOPIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DES INFERTILITES IDIOPATHIQUES	30
A.	Objectif.....	30
B.	Matériel et Méthode :.....	30
1.	Méthode de recherche des essais :.....	30
2.	Populations d'analyse.....	32
3.	Critère de jugement principal :.....	32
4.	Critères de jugement secondaires :.....	32
5.	Recueil de données	33
6.	Analyse statistique des résultats.....	34
C.	Description des 25 études sélectionnées.....	36
1.	Les 19 études épidémiologiques analytiques de cohorte :.....	36
2.	Les 6 essais contrôlés randomisés, études cas/témoins	37
D.	Les risques de biais.....	38
1.	Calcul du risque de biais pour les études non randomisées selon le ROB-S-I.....	38
2.	Evaluation du risque de biais des études randomisées par le ROB 2.....	40
3.	Analyse de l'homogénéité des études	43
E.	Résultats.....	44
1.	Caractéristiques des études	44
2.	Caractéristiques des cas	45

3.	Résultats concernant le taux de pathologies retrouvées à la coelioscopie (H1) :	47
4.	Type de pathologies :	48
5.	Incidence ou taux de grossesses obtenues après EE (H2) :	50
6.	Prise en charge chirurgicale	53
7.	Analyses comparatives en sous-groupe	55
8.	Conclusion :	74
F.	Discussion	77
1.	Taux de pathologie retrouvée et taux de fécondité après exploration endoscopique.....	77
2.	Durée d'infertilité	79
3.	Type d'infertilité	80
4.	Age.....	80
5.	Infection Chlamydiae Trachomatis (CT)	81
6.	Causes d'infertilité retrouvées en exploration endoscopique	83
7.	Timing de la coelioscopie	84
8.	Coût et rentabilité de l'EE.....	85
9.	Les limites de notre étude.....	86
10.	Les forces de notre étude :.....	90
11.	Les autres avantages de l'exploration endoscopiques.....	91
12.	Alternative à la coelioscopie : Intérêt de la fertioscopie dans la prise en charge de l'infertilité idiopathique	91
13.	Intérêt de la micro-coelioscopie dans la prise en charge de l'infertilité idiopathique	97
III.	ELEMENTS PERMETTANT DE PROPOSER L'INDICATION ET LA PLACE DE L'EXPLORATION ENDOSCOPIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITE IDIOPATHIQUE EN 2020	98
A.	Le bilan initial dans la prise en charge d'une infertilité.....	98
1.	L'échographie de référence	98
2.	Anticorps anti spermatozoïdes (ACAS) par MAR test systématique.....	99
3.	L'AMH	99
4.	Quand proposer ce bilan ?	103
B.	La remise en cause de la place des inséminations artificielles en 1 ^{ère} ligne dans la prise en charge des infertilités idiopathiques. Proposition d'inclure systématiquement l'EE au bilan de 2 ^{ème} intention en cas d'infertilité Idiopathique	103
C.	L'âge	104
D.	La durée et le type d'infertilité.....	106
E.	La réserve ovarienne	106
F.	Tentatives d'AMP après EE.....	107
G.	L'Exploration Endoscopique pendant la période d'attente en vue d'une FIV	108
IV.	CONCLUSION	109
1.	Organigramme: prise en charge de l'infertilité idiopathique.....	111

Sommaire des tableaux et des figures

Figure 1 ABM - Taux de grossesses selon la technique d'AMP et l'origine des gamètes en France en 2017.	17
Figure 2 Taux cumulatif de grossesses en fonction de l'AMH	20
Figure 3 CNGOF 2010 Le score tubaire distal d'opérabilité et les résultats en terme de fertilité	23
Figure 5 Flow chart résumant la sélection des études incluses dans la méta-analyse.	31
Figure 6 Funnel plot des 6 essais cliniques randomisés.....	44
Figure 7 Proportions moyennes des caractéristiques et antécédents des cas.....	46
Figure 8 Répartition des types de traitement de l'infertilité avant EE	47
Figure 9 Résultats des 6 ECR sous forme de forest plot.	52
Figure 12 Pourcentage de pathologie retrouvée en fonction des tranches d'âge	59
Figure 13 Répartition des causes d'infertilité retrouvées en chirurgie pour les grossesses obtenues.....	66
Figure 14 Synthèse des résultats concernant les taux de pathologies retrouvées en EE, en fonction du type d'infertilité sous forme d'un forest plot	75
Figure 15 Synthèse des différents résultats concernant les taux de grossesses de notre méta-analyse sous forme d'un diagramme en forest plot..	76
Figure 16 LIAO 2019. Probabilité de grossesse clinique en fonction du CFA.....	100
Figure 17. ANSRM décembre 2017. Taux de fécondité par rapport à l'âge	105
Tableau 1 Boujenah et al. 2015 Indications et place de la coelioscopie dans l'infertilité	16
Tableau 2 Score adhérentiel tubaire selon Mage, Wattiez, Pouly, Canis.	24
Tableau 3 Présentation et caractéristiques de toutes les études analysées.	36
Tableau 4 Présentation et caractéristiques des 19 études descriptives.....	37
Tableau 5 Description et caractéristiques de 6 essais cliniques randomisés	38
Tableau 6 Evaluation globale du risque de biais pour une étude non randomisée selon l'outil ROBS-I de la Cochrane.....	39
Tableau 7 Evaluations indépendantes et globales des différents risques de biais de chaque étude non randomisée de notre méta-analyse selon l'outil ROBS-I.....	40
Tableau 8 Evaluation par item et globale du risque de biais de chaque étude randomisée selon ROB 2	42

Tableau 9 Critères d'évaluation globale du risque de biais d'une étude randomisée selon le ROB 2.....	43
Tableau 10 Antécédents et caractéristiques des cas.....	45
Tableau 11 : Nombre et types de prise en charge AMP avant exploration endoscopique dans les 12 études.....	46
Tableau 12 Résultats de l'exploration endoscopique par étude	48
Tableau 15 Répartition détaillée par étude des types de pathologies retrouvées à l'EE.....	49
Tableau 16 Synthèse des résultats avec nombre et proportion des types de pathologie	50
Tableau 14 Taux de grossesses obtenues après EE et délais de conception.....	51
Tableau 14 Résultats des 6 essais randomisés de notre étude qui comparent la probabilité d'obtention d'une grossesse suivant la réalisation ou non d'une EE.....	52
Tableau 17 Taux de complications post opératoires	54
Tableau 18 Changement de prise en charge initiale de l'infertilité après EE	55
Tableau 19 Broekhuizen. Comparaison des caractéristiques épidémiologiques des patientes avec coelioscopie normale et anormale	56
Tableau 20 Corson. Comparaison des caractéristiques épidémiologiques des patientes avec coelioscopie normale et anormale.....	56
Tableau 21 Taux d'explorations endoscopiques anormales en fonction de la durée moyenne d'infertilité par étude	56
Tableau 22 Taux de pathologies retrouvées à l'EE en fonction de l'âge moyen par étude.....	58
Tableau 23 Taux de pathologies en fonction de 3 classes d'âge : <30, 30-32, et > 33 ans.....	59
Tableau 24 Nombre de cas avec coelioscopie normale ou anormale en fonction de l'âge.	61
Tableau 25 Taux de pathologies retrouvées à l'EE en fonction du type d'infertilité par étude ...	61
Tableau 26 Kahyaoglu Comparaison des résultats de la coelioscopie en fonction du type d'infertilité, primaire ou secondaire	63
Tableau 27 Kahyaoglu. Taux de pathologies retrouvées et de changement de prise en charge après chirurgie en fonction du type d'infertilité, primaire ou secondaire	63
Tableau 28 répartition par étude du nombre de grossesses obtenues, tout traitements confondus, en fonction des résultats de la coelioscopie	63
Tableau 29 Taux de grossesses obtenues, toutes méthodes confondues, en fonction du type de pathologie retrouvée en exploration endoscopique, par étude.	65
Tableau 30 Taux de grossesses toutes confondues en fonction de la prise en charge avant exploration endoscopique détaillés par étude	68

Tableau 31 Critères ayant orienté les différentes prises en charge (expectative ou thérapeutique) post EE en vue d'une grossesse, pour les 14 études.....	69
Tableau 32 Taux de grossesses obtenues en fonction du type de prise en charge après EE, détaillés par étude	72
Tableau 33 Récapitulatif des résultats en sous-groupe de notre étude concernant les facteurs de risques (type d'infertilité et âge) sur les taux de pathologies retrouvées à l'exploration endoscopique	74
Tableau 34 Récapitulatif des résultats en sous-groupe de notre étude sur les taux de grossesses en fonction de l'âge, de la réalisation d'une EE, de ses résultats, et de la prise en charge pré et post EE	75
Tableau 35 Schwartz. 1981. Fécondabilité des couples en fonction de leur durée d'infertilité ..	79
Tableau 36 Hoenderboom 2019. Association entre infection à Chlamydiae Trachomatis et Pathologie infectieuse pelvienne, Grossesse extra-utérine et Infertilité tubaire.....	82
Tableau 37 Tanahatoe. Taux de grossesses dans le groupe DLSF et le groupe IUIF.....	84
Tableau 40 Répartition du nombre d'étude et de patientes pour chaque critère analysé dans notre méta-analyse	89
Tableau 41 E. Nohuz Fertiloscopie : l'expérience clermontoise	93
Tableau 42 E. Nohuz Fertiloscopie : L'expérience clermontoise	94
Tableau 43 C. Braidya. 2014.....	96
Tableau 44 Liao 2019. Marqueurs prédictifs de grossesse en FIV, après régression logistique. 101	
Tableau 45 Revue d'expert de l'AJOG. Comparaison des différents marqueurs de la réserve ovarienne.....	102
Tableau 46 Facteurs prédictifs de grossesses d'après J.L Pouly. Mont Royal 02/04/2005	106

Abréviations

AMP: Assistance Médicale à la Procréation
ACAS : Anti-Corps Anti-Spermatozoïdes
CNGOF: Collège National des Gynécologues-Obstétriciens de France
CT: Chlamydiae Trachomatis
DI : Durée d'infertilité
DS: Différence Significative
EE: Exploration Endoscopique
EEAC: Etude Epidémiologique Analytique de Cohorte
ECR: Essais Cliniques Randomisés
Endom : Endométriose
H1: Hypothèse numéro 1
H2: Hypothèse numéro 2
HSC: Hystérocopie
HSG: Hystérosalpingographie
IA: Insémination Artificielle
IAC: Insémination Avec Conjoint
IAD: Insémination Avec Donneur
IC: Indice de Confiance
ICSI : Intra Cytoplasmic Sperm Injection
IIU: Insémination Intra-utérine
IS: Stimulation Simple
IGH: Infection Génitale Haute
GEU: Grossesse Extra-Utérine
FIV: Fécondation In Vitro
OR : Odd Ratio
P : degrés de signification
PMA : Procréation Médicale Assistée
RR : Risque Relatif
SS : Stimulation Simple
TEC : Transfert d'Embryon Congelé

I. INTRODUCTION

On estime qu'en moyenne, dans leur vie, un couple sur sept consultera pour infertilité.

L'Assistance Médicale à la Procréation ou AMP a pour objet de remédier à l'infertilité dont le caractère pathologique a été médicalement diagnostiqué, selon l'arrêté du 30/06/2017 relatif aux règles de bonnes pratiques de l'AMP(1).

En France, l'infertilité est reconnue comme une maladie, avec accès à une prise en charge à 100% avant les 43 ans de la femme, dans le cadre d'une affection hors liste, si le couple répond aux critères légaux suivants : couple hétérosexuel, vivant, en âge de procréer, consentant, et infertilité médicalement diagnostiquée. Une démarche diagnostique recherchera une étiologie. A l'issue de ce bilan minimum des facteurs d'infertilité sont identifiés, en l'absence d'anomalie elle est classée comme idiopathique.

Les dernières recommandations, à ce sujet, du Collège National des Gynécologue Obstétriciens de France (CNGOF) datent de 2010 (2). Elles ne préconisent la réalisation d'une exploration endoscopique (coelioscopie) qu'en cas de facteur de risque de pathologies tubo-pelviennes, c'est-à-dire antécédents de chirurgie pelvienne, infections génitales hautes, hydrosalpinx, clinique évocatrice d'une endométriose etc... Cependant, aucune recommandation n'est faite en cas d'infertilité idiopathique.(3)

En 10 ans les méthodes d'exploration et les techniques de prise en charge de l'infertilité ont évolué.

Tout d'abord, la qualité des échographes et la spécialisation des opérateurs avec des échographistes référents, ont fait de l'échographie gynécologique un excellent examen morphologique, statique et dynamique. Elle se substitue même dans certains centres l'IRM pour l'endométriose et l'AMH plasmatique pour la réserve ovarienne.

D'autres examens complémentaires se sont développés, comme la fertioscopie, que nous détaillerons dans notre travail ainsi que l'HYFOSY ou Fertiliscan, dont la sensibilité et la spécificité égales celles de l'hystérosalpingographie.

Ensuite, l'instrumentation de la coelioscopie s'est miniaturisée, permettant la réalisation en ambulatoire avec la micro-coelioscopie.

Nous verrons dans le prochain chapitre, que la définition de l'AMP et le bilan d'infertilité sont régis par l'arrêté du 30 Juin 2017 des règles de bonnes pratiques cliniques et

biologiques d'AMP. Ils ont malheureusement peu évolués depuis celui du 11 avril 2008. Les résultats d'AMP en termes de naissances vivantes sont allés également dans le même sens puisqu'ils qui sont restés à environ 20% entre 2008 et 2017.

Le bilan, notamment au niveau tubo-pelvien, comporte 30% de faux négatifs. Or, dans les infertilités idiopathiques, les seuls facteurs de fertilités qui sont améliorables sont tubo-péritonéaux et donc accessible par chirurgie coelioscopique. La chirurgie endoscopique aurait donc un intérêt bénéfique dans la prise en charge des infertilités idiopathiques en traitant les causes non retrouvées lors des premiers examens (les faux négatifs) et en améliorant la fertilité spontanée.

Plusieurs questions sont donc à se poser ; Y aurait-il, dans les infertilités idiopathiques, des facteurs d'infertilité qui seraient sous diagnostiqués par le bilan standard ? Faut-il modifier ce bilan ? Que dit la littérature sur la pertinence de la réalisation d'une coelioscopie diagnostique et opératoire ? Et selon quels critères ? Enfin, cela doit-il changer la prise en charge par rapport à l'attitude actuelle ?

C'est pour toutes ces raisons que ce travail a pour objectif de déterminer la qualité du bilan d'infertilité et la place de l'exploration endoscopique systématique ou ciblée dans la prise en charge de l'infertilité idiopathique, par une revue de la littérature.

A. Définitions

1. Assistance Médicale à la Procréation (AMP)

L'Assistance Médicale à la Procréation (AMP), « s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, la conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons. »(1). En pratique cela concerne les Inséminations Artificielles (IA) et les Fécondations In Vitro (FIV).

2. Infertilité idiopathique

Selon l'ASRM 2006 (4) et l'ESHRE (5), l'infertilité est définie par l'absence de conception après 1 an de rapports sexuels réguliers non protégés, ou après six mois si

la femme est âgée de plus de 35ans. Elle est dite idiopathique lorsque le bilan standard d'infertilité ne retrouve aucune pathologie, notamment pas de trouble de l'ovulation ni de pathologie tubo-annexielle, et un bilan masculin de bonne qualité.

D'après le CNGOF, il n'existe pas de définition unanime en termes d'examen à réaliser ni de délais d'attente avant de parler d'une infertilité idiopathique. (2)

3. Les différents types d'exploration endoscopique : coelioscopie, micro-coelioscopie et fertiloscopie

On entend par exploration endoscopique toutes les explorations visuelles à l'intérieur d'une cavité. Dans notre étude, on introduira dans l'exploration endoscopique : l'hystéroscopie, couplée ou non à la coelioscopie/micro-cœlioscopie ou fertiloscopie.

La cœlioscopie est une technique chirurgicale consistant à explorer la cavité abdominale à l'aide d'un endoscope que l'on introduit par un orifice à travers la paroi abdominale après avoir insufflé du CO₂ dans l'abdomen. La micro-cœlioscopie est une cœlioscopie utilisant des instruments de plus petit diamètre. Le trocart d'optique mesure 3 à 5mm et les trocarts d'instruments 3mm.

Les techniques et les résultats de la micro-cœlioscopie en comparaison à la cœlioscopie standard sont similaires (6). Son intérêt réside dans la diminution de, la douleur post opératoire, la durée d'hospitalisation, le temps de récupération (diminution des arrêts de travail) et dans le bénéfice esthétique (7).

Enfin, la fertiloscopie est une technique baptisée « hydrolaparoscopie transvaginale » consistant à l'exploration tubo-ovarienne avec création d'un hydro-péritoine, par introduction d'une aiguille de Palmer dans le cul de sac de Douglas, suivi d'un optique.

B. Epidémiologie

La prévalence de l'infertilité inexplicée est estimée à environ 21% chez les femmes de moins de 35 ans et à 26% chez les femmes de plus de 35 ans d'après une étude de 2008 de Maheshwari (8).

Le CNGOF est un peu moins précis en estimant sa fréquence entre 8 et 28%. (9)

Selon un rapport de l'INSERM publié en 2012, l'infertilité serait à ce jour, inexpliquée chez 15 à 30 % des couples(10). De par sa fréquence, c'est donc un problème de santé publique.

C. Contexte et intérêt de l'étude :

Il n'existe aucun consensus quant à la place de l'exploration endoscopique dans la prise en charge de l'infertilité idiopathique.

Les dernières recommandations datent d'il y a 10 ans et ne recommandent une coelioscopie avant prise en charge en AMP que sur signes d'appels anamnestiques, cliniques, para cliniques ou biologiques. Dans les règles de bonnes pratiques il n'y a aucune mention sur la place de la chirurgie au cours d'une prise en charge en AMP.

Actuellement après bilan standard d'infertilité, peu de centres réalisent une exploration endoscopique à la recherche d'une étiologie tubo-pelvienne lorsque l'HSG est normale. Un traitement de l'infertilité idiopathique se fait par l'AMP. Or plusieurs études récentes confirment le taux important de faux négatifs de l'HSG, et l'intérêt diagnostique et thérapeutique de la coelioscopie dans ce contexte.

Nous allons donc étudier la pertinence du bilan réalisé, puis analyser l'intérêt d'une coelioscopie dans l'infertilité idiopathique en fonction des données de la littérature.

1. Recommandations françaises :

a. *Le bilan d'infertilité*

- 1ere intention

D'après le décret n°159 du 8 juillet 2017 de l'Agence de Biomédecine (1), une investigation clinico-biologique est réalisée avant AMP. Elle vise à rechercher et évaluer les étiologies d'infertilité du couple afin de porter un diagnostic médical à l'infertilité, nécessaire légalement pour bénéficier des techniques d'AMP. Elle permet d'évaluer la balance bénéfice-risque des différentes techniques de prise en charge en AMP au

terme d'un bilan pré AMP pour les personnes concernées, avec notamment la recherche de ses contre-indications. Enfin, s'y ajoute le bilan pré-conceptionnel.

L'interrogatoire comprend : âge, durée d'infertilité, nombre de rapports sexuels hebdomadaires, antécédents médicaux et chirurgicaux, antécédents familiaux, statut vaccinal, régularité des cycles menstruels chez la femme, symptomatologie. Il recherchera également des facteurs de risque tels que le poids, la prise de toxiques, les conditions de vie. Enfin, l'interrogatoire évaluera le bien-être de l'enfant à naître.

Ensuite, au minimum et après anamnèse à la recherche de facteurs de risque spécifiques, on réalisera :

- Chez les deux membres du couple :
 1. Un examen clinique approfondi
 2. Tests de sécurité sanitaire pré-AMP

- Chez la femme :
 1. Exploration du cycle et du statut ovarien
 2. Exploration utérine ou utéro-tubaire : morphologique et recherche d'infection à chlamydia trachomatis (CT) par PCR et sérologies.

- Chez l'homme, exploration du sperme avec :
 1. Spermogramme
 2. Spermocytogramme
 3. Spermoculture avec PCR CT
 4. Test de migration survie des spermatozoïdes pré AMP

L'exploration du cycle et du statut ovarien comprend un monitoring du cycle, le compte des follicules antraux, le dosage d'une progesteronémie à J21, et d'un bilan hormonal standard (avec au minimum FSH et plus ou moins Prolactinémie et Œstradiol).

L'exploration utérine ou utéro-tubaire peut être réalisée par une hystérogrographie (HSG) ou une Hyfosal dans certains centres.

- Bilan de 2eme intention :

Il est orienté au cas par cas, en fonction du contexte clinique et biologique. La liste est longue. Il peut comprendre un bilan hormonal orienté chez la femme, une AMH, une biopsie d'endomètre ainsi qu'une exploration endoscopique. Chez l'homme une échographie testiculaire, de vésicules séminales, de la prostate ; un bilan hormonal ; une consultation andrologique, peuvent être proposés. En fonction des antécédents et du contexte, un caryotype et une consultation génétique peuvent être réalisés.

b. *Prise en charge de l'infertilité idiopathique*

L'AMP a pour objet de remédier à l'infertilité d'un couple dont le caractère pathologique est médicalement diagnostiqué. Après un bilan étiologique minimum comme défini ci-dessus, l'infertilité idiopathique est reconnue comme une cause à caractère pathologique, médicalement diagnostiquée, un recours à l'AMP peut donc être proposé.

De manière générale, peuvent avoir recours à une AMP les couples vivants, hétérosexuels, en âge de procréer, après consentement préalable. (1)

Les recommandations Française de 2010 se basent sur la méta-analyse de la Cochrane, publiée en 2005 et sont en faveur de la réalisation d'une association par stimulation de l'ovulation et inséminations intra utérines (IIU) « chez la femme jeune » durant 4 à 6 cycles suivie d'une FIV en cas d'échec. Ils ne précisent pas d'âge limite et n'incluent pas la réalisation d'une exploration endoscopique dans la prise en charge. (9)

Les recommandations anglaises, basées sur la NICE guidelines de 2013 recommandent aux couples ayant une infertilité inexplicée d'attendre 2 ans avec des rapports sexuels non protégés réguliers avant une prise en charge ou 1 an après les premières investigations. En cas d'absence de grossesse après expectative, il est préconisé de réaliser une FIV. (11)

La dernière revue de la Cochrane regroupant huit essais contrôlés randomisés en deux groupes parallèles et comparant l'intérêt de la FIV pour infertilité inexplicées versus autre prise en charge a été publiée en 2015.(12)

D'après cette revue, de faible puissance comme le signalent les auteurs, la FIV paraîtrait supérieure à la prise en charge expectative et aux (IA) non stimulées en termes de naissance vivante et de taux de grossesse clinique.

Cependant, la revue de la Cochrane n'a pas montré de différence significative entre la FIV et les IA (stimulées par clomifène ou gonadotrophines), en termes de naissance vivante :

- FIV vs IA stimulées par gonadotrophines (OR 1.27, IC95% [0.94 -1.73], 4 essais cliniques randomisés, 745 femmes),
- FIV vs IA stimulées par clomifène (OR 2.51, IC95% [0.96 - 6.55], un essai clinique randomisé, 103 femmes).

Enfin, il n'y avait pas non plus de différence significative en termes de grossesses multiples, fausses couches spontanées pour la FIV vs les IUI stimulées par gonadotrophines (OR 1.16, IC 95% [0.44 ;3.02], un essai et 103 femmes) ou FIV vs les IUI stimulées par clomifène (OR 1.16, IC 95% [0.44 ;3.02])

En conclusion, comme les IA stimulées et les FIV ont les mêmes taux de succès, d'après ces données, on optera pour des IA sur cycles stimulés par gonadotrophines en première intention, qui sont moins invasive et moins onéreuses que des FIV.

La coelioscopie pourrait être également envisagée dans la prise en charge en 1^{ère} intention pour ce type d'infertilité. Certains centres la réalisent après échec d'IA, d'autre en dernier recours.

Aucune société savante ne se positionne sur sa réalisation et chaque centre fait « au cas par cas ».

c. . Les Recommandations pour la Pratique Clinique du CNGOF 2010 (2)

- Prise en charge de l'infertilité idiopathique

Pour rappel, le CNGOF préconise de débiter par des IA (4 à 6 cycles stimulés) si le taux de succès attendu est considéré comme « suffisant », suivi de FIV en cas d'échec

ou FIV d'emblée. Il n'y a pas de mention pour la coelioscopie dans l'infertilité idiopathique.

- Le bilan de la réserve ovarienne

« En présence de signe d'appel vers une baisse de la réserve ovarienne (âge > 35 ans, cycles courts, irrégularité du cycle, antécédents familiaux d'insuffisance ovarienne, antécédents personnels d'agression ovarienne), il est recommandé de faire un bilan de réserve ovarienne chez la femme d'un couple pris en charge pour infécondité (grade B). En l'absence de ces signes, la prescription du bilan de réserve ovarienne n'est pas nécessaire, hormis dans les cas de recours prévisible à l'assistance médicale à la procréation (grade B).

Les marqueurs validés de la réserve ovarienne sont l'âge de la patiente, la FSH couplée à l'E2, l'AMH et le compte des follicules antraux (grade A). Les tests dynamiques ne sont pas utiles (grade A). (...)

Il est recommandé de réaliser un compte des follicules antraux par échographie pelvienne par voie endovaginale en première intention (grade A). »

- L'Hystérosalpingographie

« L'HSG est l'examen d'imagerie recommandé pour l'exploration initiale de l'appareil génital féminin dans un contexte d'infécondité (grade A), c'est l'HSG qui réalise le meilleur compromis innocuité/efficacité. »

- La Cœlioscopie

« La cœlioscopie est recommandée en cas de pathologie tubo-pelvienne suspectée (antécédents d'appendicite compliquée, de chirurgie pelvienne, de maladie inflammatoire pelvienne, clinique évocatrice d'endométriose, séropositivité pour chlamydiae et/ou de présence d'hydrosalpinx.

Son objectif est double : diagnostiquer et éventuellement, selon la stratégie de prise en charge, corriger les anomalies anatomiques (accord professionnel). »

- Hystérocopie

« L'hystérocopie est recommandée en cas de suspicion d'anomalie endocavitaire (grade A). Elle permet de vérifier l'intégrité de la cavité utérine avant AMP (grade B). »

- Chirurgie de la reproduction

Dans les infertilités idiopathiques l'HSG est normale, mais compte tenu des faux négatifs on peut retrouver des adhérences tubo-ovariennes ou des atteintes distales non occlusives ainsi que de l'endométriase minime à modérée.

« L'adhésiolyse cœlioscopie est recommandée en cas d'adhérences tubo-ovariennes minimales ou légères (...) car elle entraîne une augmentation de la fertilité spontanée (grade C).

(...) Dans les cas d'atteintes adhérentielles sévères la prise en charge en AMP d'emblée est recommandée en raison des risques opératoires, de la fréquence des récurrences et du peu de bénéfice de l'adhésiolyse cœlioscopie (grade C).

(...) En cas d'obstruction tubaire distale, il est recommandé de pratiquer une cœlioscopie (grade A).

(...) Dans les cas de bon pronostic et si les autres paramètres de fertilité du couple le permettent, il est recommandé de réaliser une fimbrioplastie ou une néosalpingostomie cœlioscopie, bien qu'il n'existe pas de données comparatives comparant la chirurgie tubaire distale à la FIV d'emblée (accord professionnel).

(...) Lorsque le bilan d'infertilité conduit à suspecter une endométriase, la pratique d'une cœlioscopie est recommandée sauf en cas d'infécondité masculine qui justifie le recours à la FIV (grade B).

Dans l'endométriase minime et modérée : le traitement cœlioscopie est recommandé dans les formes légères à moyennes (grade A). »

Les nouvelles recommandations de 2017 (13) précisent l'intérêt de la réalisation d'une exploration endoscopique dans les cas d'infertilité idiopathique avec suspicion clinique d'endométriase, suivie de stimulation avec ou sans IA.

« En cas d'endométriose sévère : en cas de lésions sévères et profondes, le traitement cœlioscopie améliore la fertilité mais expose à des complications.

Pour les endométriomes : il est recommandé de réaliser le traitement chirurgical des endométriomes ovariens par cœlioscopie (grade B). »

Dans les recommandations de 2010, de nombreuses pathologies tubo péritonéales sont retenues car leur traitement améliore la fertilité. Cela soulève encore une fois la question alors de l'indication une cœlioscopie diagnostique/thérapeutique dans le cadre des infertilités idiopathiques compte tenu des faux négatifs de l'HSG, et d'autant plus que le traitement cœlioscopie de ces lésions améliore la fertilité spontanée.

2. Recommandations internationales

Les recommandations, quant à la place de la cœlioscopie dans le bilan et la prise en charge des infertilités idiopathique, n'est pas plus clair à l'international.

Selon les recommandations de l'ASRM (American Society of Reproductive Med), dans le cas des infertilités inexplicées, elle est indiquée s'il existe une forte suspicion d'endométriose, d'occlusion tubaire ou de facteurs de risques péritonéaux, ou après trois ans d'infertilité.(4)

Dans le guide de bonne pratique NICE de 2014 (Angleterre), il n'y a aucune recommandation concernant la place de la cœlioscopie dans la prise en charge de l'infertilité idiopathique.(11)

Les seules recommandations concernant l'infertilité idiopathique sont les suivantes :

- La stimulation ovarienne par citrate de clomifène n'est pas indiquée.
- Chez les patientes de moins de 36 ans il est recommandé de proposer aux patientes d'avoir des rapports sexuels non protégés et réguliers pendant 2 ans avant d'envisager une prise en charge en AMP. Chez les plus de 36 ans, ce délai pourra être raccourci.
- Après 2 ans de rapports sexuels non protégés et réguliers chez un couple avec infertilité idiopathique, il est recommandé de pratiquer une FIV d'emblée.

Concernant la place de la coéloscopie dans la prise en charge d'une infertilité, les critères de NICE rejoignent les recommandations de l'ASRM et du CNGOF :

- Chez les femmes non connues pour avoir des antécédents de pathologie tubo pelviennes, l'HSG est recommandée en première intention car elle est moins invasive que la coéloscopie.
- En revanche, chez les femmes avec facteurs de risque de pathologie tubaire ou pelvienne, il est recommandé de réaliser d'emblée une coéloscopie afin de traiter dans le même temps si besoin.

3. Revue de la littérature

Une revue de la littérature internationale (publiée par Boujenah et al. en 2015) issue de la base de données Pubmed a été réalisée pour répondre à la question « y a-t-il une place pour la coéloscopie dans le parcours en assistance médicale à la procréation ? ». Cent vingt-deux articles publiés entre 1983 et 2015 ont été sélectionnés. Les auteurs nous donnent des recommandations d'indications de la coéloscopie ainsi que de son timing pour le diagnostic et le traitement des pathologies pelviennes en cas d'infertilité (toutes causes confondues) dans le tableau suivant. (14)

Il conclut que l'indication de la coéloscopie est « discutable » en cas d'infertilité idiopathique mais « recommandée » pour améliorer la fertilité (spontanée et/ou avec stimulation et IA) lorsque celle-ci découvre des pathologies tubaires distales ou de l'endométriose superficielle. A noter qu'il en est de même pour les femmes avec diminution de la réserve ovarienne. Enfin, les auteurs montrent l'intérêt de la réalisation d'une EE en cas de risque d'échec ou abandon en FIV.

Tableau 1 Boujenah et al. 2015. Indications et place de la coelioscopie dans l'infertilité

	À rechercher avant stimulation ou IUI : « coelioscopie diagnostique »	Coelioscopie thérapeutique pour amélioration de la fertilité spontanée et/ou fertilité avec stimulation ± insémination intra-utérine	Traitement chirurgical avant passage en FIV	Remarques
Pathologie tubaire distale	Recommandé	Recommandé	Recommandé	
Pathologie tubaire proximal	Discutable	Non recommandé	Non recommandé	Alternative : cathétérisme tubaire radiologique
Syndrome des ovaires polykystiques		Discutable	Discutable	
Endométriose péritonéale superficielle	Recommandé	Recommandé	Discutable	
Endométriome	Non recommandé	Discutable	Non recommandé	À discuter au cas par cas selon critère de taille, et de symptomatologie PHRC en attente
Endométriose pelvienne profonde ± digestive	Non recommandé	Discutable	Non recommandé	
Réperméabilisation tubaire	Recommandé	Recommandé	Recommandé	
Infertilité inexplicquée	Discutable	Recommandé	Discutable	D'autant plus qu'il existe des arguments anamnestique, sérologique et hystéro-salpingographique
Diminution de la réserve ovarienne	Discutable	Recommandé	Discutable	À discuter au cas par cas en particulier en cas de risque d'échec de FIV ou d'abandon

Aucune revue de la littérature ni méta-analyse ne s'est intéressé à cette même question dans une population de couples avec infertilité inexplicquée.

4. Problématiques de notre étude :

a. *Arguments contre l'exploration endoscopique*

L'AMP ferait mieux que la chirurgie : à l'heure actuelle, les progrès des méthodes en AMP notamment avec la FIV, l'ICSI, le Don d'Ovocyte (DO) ont de bons taux de réussite et ont, comparés à la chirurgie, globalement une meilleure balance bénéfice risque. Sur les données publiées de l'ABM en 2019, le taux de grossesses échographiques en 2017 quel qu'en soit l'origine, par FIV, ICSI, et don d'ovocytes, étaient de 24%, 23,5% et 26,7% respectivement. (cf figure 1). Il est classique de dire que les taux sont les mêmes dans l'infertilité idiopathique.

Par ailleurs, les résultats globaux des techniques d'AMP (FIV, ICSI et IAC) sont stables jusqu'à 35 ans. Sur les données de 2004 publiées en 2008 par l'agence de la biomédecine la chute des taux de succès s'amorce à partir de 35 ans et s'accroît dès 37 ans. Pour la FIV ou l'ICSI, les taux de grossesses et d'accouchement sont de 20 et 15% avant 35 ans, de 16 et 12% à 38 ans, 14 et 9% à 40 ans et 9 et 6% à 42 ans (15).

Ils équivalent donc aux taux de chance de grossesse spontanée et naturelle par cycle dans la population générale (environ 25% par cycle avant 25ans, 12% à 35 ans et 6% à 42 ans).

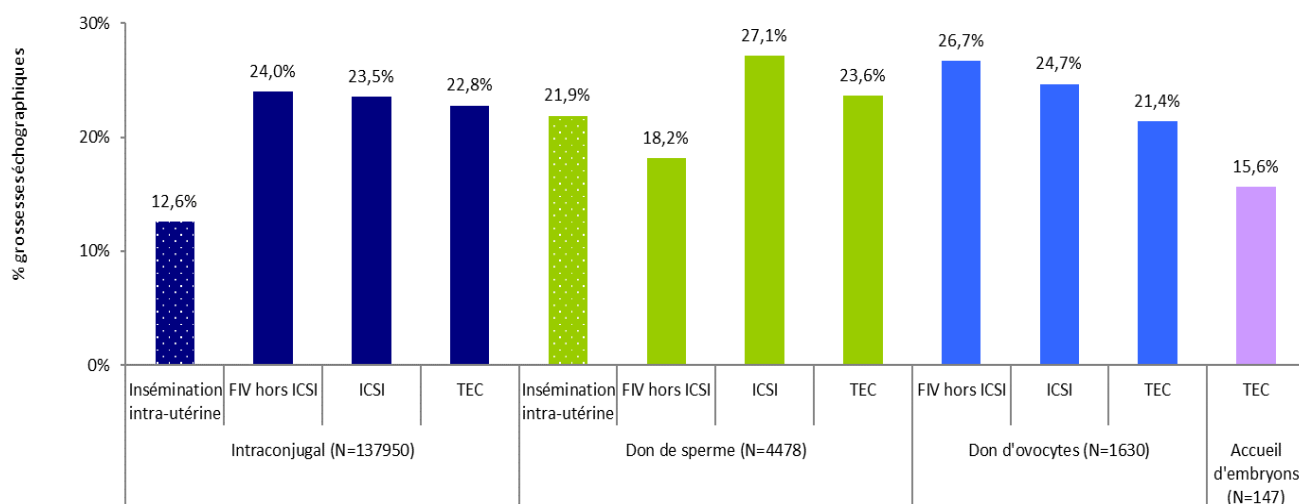


Figure 1 ABM - Taux de grossesses selon la technique d'AMP et l'origine des gamètes en France en 2017. ICSI= Intra Cytoplasmic Sperm Injection, TEC : Transfert d'Embryon Congelés.

De plus, l'exploration endoscopique expose à des risques notamment liés à l'anesthésie, aux complications per-opératoires et post opératoires immédiates ou différées. D'après une revue de la littérature sur 27 études publiée par Chapron et al. (16), le taux de complications ayant entraîné une laparotomie après une cœlioscopie diagnostique ou cœlioscopie à « gestes mineurs » oscille entre 0,4 et 10,6 pour 1000. Le taux de mortalité est compris entre 0 et 0,2 pour 1000.

Depuis 1980 l'AMP a fait preuve de son efficacité, la démocratisation de son accès et la publication d'articles ne démontrant pas de bénéfice de la cœlioscopie en terme de diagnostic étiologique de l'infertilité ou en terme d'amélioration des taux de grossesses spontanées par comparaison avec les résultats observés après assistance médicale à

la procréation (17), a conduit de nombreux praticiens à abandonner progressivement la coelioscopie, au profit de l'AMP, à la fin des années 2000.

b. *Arguments pour l'exploration endoscopique : Augmentation des chances de grossesse spontanée*

Plusieurs études publiées fin des années 2010 remettent en causes ces derniers arguments. Les chances de grossesses spontanées, dans les 12 à 18 mois après chirurgie de l'infertilité seraient évaluées à presque 50%, mais ces taux sont influencés par l'âge et la durée d'infertilité (18). Même si les chances de grossesses spontanées sont maximales dans les 12 mois suivant l'intervention, le bénéfice est permanent, à la différence de celui des FIV. Les patientes bénéficiant d'une coelio chirurgie de bon pronostic, ce qui est le plus souvent le cas des lésions traitées dans le cadre des infertilités idiopathiques, ont un taux cumulé de grossesse supérieur à celui de l'AMP

c. *Arguments pour l'exploration endoscopique : Les limites du bilan d'infertilité, l'Hystérosalpingographie (HSG) et la réserve ovarienne (RO)*

- L'Hystérosalpingographie (HSG)

Une « HSG normale » ne signifie pas « absence d'anomalies pelviennes ». L'HSG a environ 10% à 56% faux négatifs. La coelioscopie reste le gold standard pour le diagnostic des pathologies tubo-pelviennes.

Par ailleurs, une HSG n'est juste que le reflet de la perméabilité des trompes. Or, des trompes perméables ne sont pas synonyme de trompes fonctionnelles. En effet, les trompes peuvent être inflammatoires, le siège de lésion d'endométriose ou d'anomalie des cils.

Une méta analyse de 1995 (19) de 20 études comparant HSG et coelioscopie pour la détection des anomalies tubaires et adhérences péri tubaires concluait que l'HSG est limitée dans la détection des pathologies tubaires. L'HSG a une faible sensibilité mais une forte spécificité. Elle permet de confirmer la présence d'obstruction tubaire mais

n'est pas un bon examen pour la recherche d'anomalie tubaire et péri tubaire telles les adhérences et l'endométriase.

Une étude plus récente de Nayak en 2013 (20) réalisée sur 300 patientes avec hystérosalpingographie normale, retrouve une pathologie à la coelioscopie couplée à l'hystérocopie chez 108 des 206 avec infertilité primaire (26%) et chez 49 des 94 avec infertilité secondaire (26%).

Pour d'autres, la coelioscopie retrouve une pathologie dans 21 à 68% des cas après une hystérosalpingographie normale (21,22).

Cela nous conforte dans la question de l'intérêt de l'exploration endoscopique dans la prise en charge de l'infertilité idiopathique, afin d'augmenter la fertilité spontanée du couple.

A noter récemment la tendance par certains centres à remplacer l'HSG par l'HYFOSY. Sa sensibilité n'est pas supérieure à l'HSG, et serait probablement inférieure pour les phimosis. Par contre la réalisation d'une échographie avec un appareil haute définition par un échographiste spécialisé permet un examen morphologique, mais aussi la recherche de perte de la mobilité (adhérences) et d'endométriase profonde. Cette échographie de référence peut être couplée à un compte des follicules antraux et une HYFOSY, ce qui devrait en faire un examen diagnostique indispensable au bilan de première intention.

- La réserve ovarienne (RO)

L'AMH et le CFA sont de bons reflets de la réserve ovarienne. Ils permettent de définir la dose de gonadotrophines pour les stimulations mais ne sont pas un bon facteur pronostic de l'infertilité.

En effet, une AMH basse n'est pas synonyme d'hypofertilité, et inversement.

Par exemple, dans le cas d'un Syndrome des Ovaires Polykystique (SOPK), l'AMH est anormalement élevée alors que les patientes sont hypofertiles par troubles du cycle menstruel. Inversement, chez les femmes jeunes, l'AMH peut être basse alors que la fertilité est normale.

D'ailleurs, sur une cohorte de 186 femmes suivies pendant 6 cycles, Hagen (23) montre qu'il n'y avait pas de différence en terme de fécondabilité chez les patientes avec AMH basse ou normale, après ajustement des variables (âge, IMC, Tabac etc...).

Sur la figure suivante, les patientes ayant une AMH basse ont un taux cumulatif de grossesses supérieures aux autres dès le 1^{er} cycle. En revanche, celles avec une AMH très haute ont un très faible taux de grossesses au 1^{er} cycle. On voit également qu'au bout de 5 à 6 cycles spontanés, il y a peu de différence en termes de grossesses en fonction du taux d'AMH.

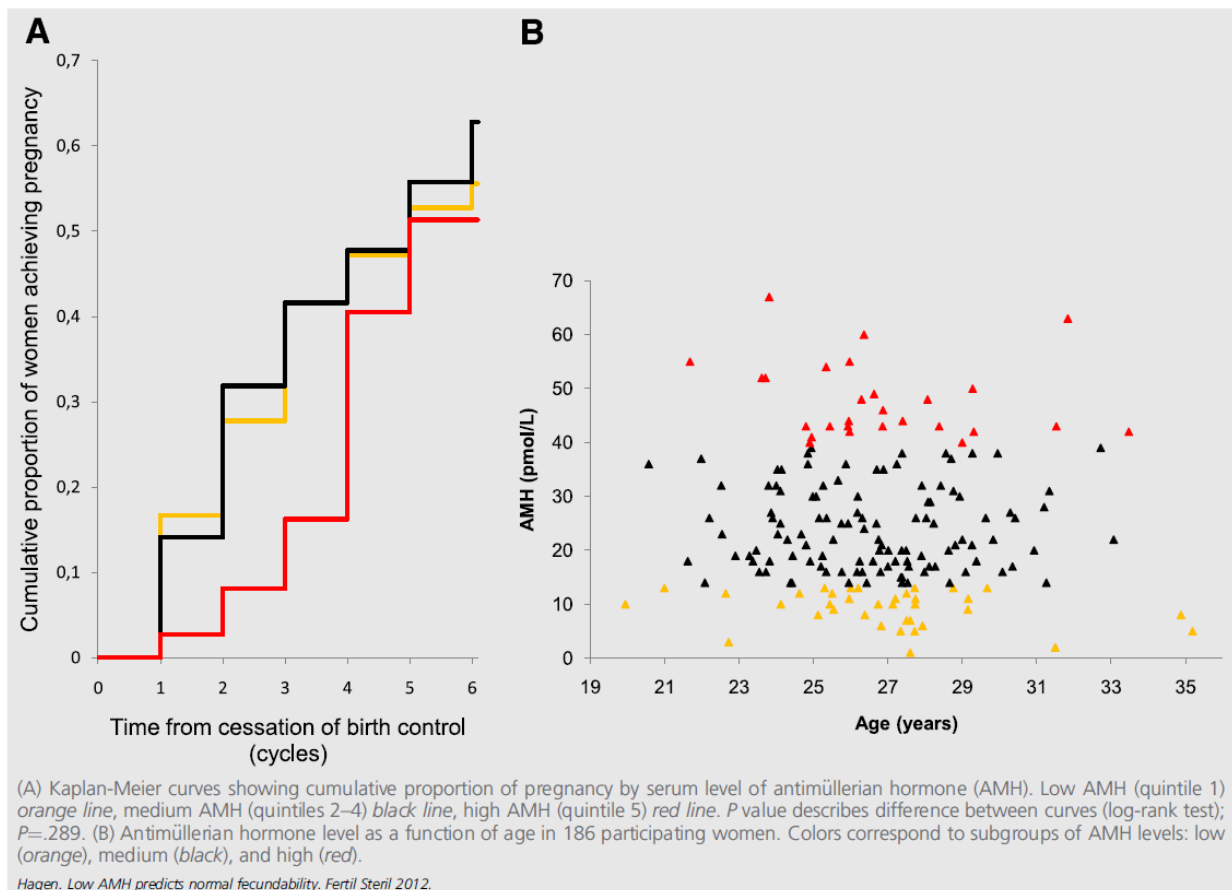


Figure 2 Taux cumulatif de grossesses en fonction de l'AMH

La première problématique du sujet est que l'on ne peut conclure de façon certaine à une infertilité idiopathique au terme du bilan minimum de première intention.

- d. *Arguments pour l'Exploration Endoscopique : Intérêt de la chirurgie dans la prise en charge des différentes pathologies pouvant être retrouvées en cas d'infertilité dite « idiopathique »*

- Anovulation après échec de traitement :

Capelo et al. (24) ont montré dans leur étude regroupant 92 femmes diagnostiquées comme anovulantes (et HSG normale) après échec de 4 cycles de citrate de clomifène, que le taux de pathologies retrouvées en coéloscopie était de 64% (59 patientes). Ils concluent donc que la coéloscopie a toute sa place dans ce contexte car elle permet de gagner du temps et est plus économique que la succession inutile de certaines prises en charge d'AMP.

- Endométriose superficielle minime à légère :

D'après plusieurs études, il est classique que le traitement chirurgical de l'endométriose augmente le taux de grossesse (25–28).

D'ailleurs, une étude de la Canadian Collaborative group on Endometriosis (29) incluant 341 patientes infertiles présentant des lésions d'endométrioses minimales à modérées, a prouvé un bénéfice thérapeutique du traitement coéloscopie de ces lésions. Dans un délai de 36 semaines après la coéloscopie, le taux de grossesses menées à plus de 20 semaines était de 29 % dans le groupe traité et de 17 % dans la groupe non traité ($p = 0,006$).

Les auteurs concluent que la résection coéloscopie des lésions d'endométrioses minimales à modérées semble donc améliorer la fertilité.

D'après une méta-analyse de la Cochrane Library de Jacobson et al., l'ablation des lésions d'endométrioses péritonéales améliore les taux de grossesses dans le groupe traité par rapport au groupe non traité (et diagnostiqué) avec un OR de 1,6 et un IC95% [1,1-2,6].(25)

Les recommandations du CNGOF de 2017 concernant la prise en charge de l'endométriose stipulent que :

« La coéloscopie diagnostique peut être indiquée en cas de suspicion clinique d'endométriose, alors que les examens préopératoires n'en ont pas fait la preuve (Grade C). L'indication de cette coéloscopie diagnostique doit s'insérer dans une stratégie de prise en charge des douleurs ou de l'infertilité. »

« Dans le cadre de la prise en charge hors FIV d'une endométriose minime à légère (Stades I et II d'après la classification ASRM) prouvée après cœlioscopie, l'utilisation d'une stimulation ovarienne, avec ou sans insémination intra-utérine, en postopératoire, peut être envisagée (Grade C). »

« Dans un contexte d'endométriose et d'infertilité, il n'est pas recommandé de réaliser un traitement chirurgical de l'endométriose superficielle dans le seul but d'augmenter les chances de grossesses en FIV (grade C) » (13)

Les recommandations sont donc en faveur d'une exploration endoscopique dans le cadre des infertilités idiopathiques, avec suspicion clinique d'endométriose, suivie de stimulation avec ou sans IA. Ils ne recommandent pas le traitement chirurgical dans le but d'augmenter la fertilité en FIV.

- Endométriose profonde :

L'endométriose profonde est parfois asymptomatique et découverte lors d'une cœlioscopie, d'où l'intérêt d'inclure une échographie gynécologique de référence dans le bilan initial.

Dans la littérature, les taux de grossesses chez les femmes opérées d'une endométriose colorectale varient autour de 50%, mais la prise en charge d'endométriose profonde est vivement débattue.

Sur une série de 216 patientes présentant une endométriose sévère, suivies pendant deux ans après cœlioscopie ou laparotomie, la probabilité de grossesses était majorée de 45 %, deux ans après un traitement par cœlioscopie et de 63% deux ans après un traitement par laparotomie (30).

Selon l'ESHRE « pour les femmes infertiles avec une endométriose profonde, nous n'avons pas identifié de niveau de preuve élevé qui recommande la chirurgie des lésions profondes avant la prise en charge en assistance médicale à la procréation dans le but d'améliorer les résultats en termes de fertilité. (...) L'efficacité sur la fertilité de l'exérèse chirurgicale des nodules d'endométriose profonde avant un traitement d'AMP chez les femmes avec infertilité associée n'est pas bien établie ».

Bendifallah et H. Roman dans une étude randomisée et prospective de 2017, incluant 110 femmes atteintes d'endométriose profonde avec atteinte colorectale et divisées en deux groupes distincts : FIV d'emblée et chirurgie de l'endométriose par coelioscopie suivi de FIV a montré le bénéfice de la chirurgie. Le taux de grossesse et le taux de naissance vivante au premier cycle de FIV étaient significativement plus élevés chez les patientes ayant eu d'abord un traitement chirurgical (62,2% et 48,6% respectivement), comparés à celles ayant eu seulement des FIV (42,4% et 21,2% respectivement). (31)

- Obstruction tubaire distale :

Les lésions tubo-péritonéales (obstructives ou adhérentielles) sont les causes les plus répandues lors d'une infertilité idiopathique. Le statut tubaire et adhérentiel est le principal facteur de succès ou d'échec de la chirurgie tubaire distale. Dès lors, le diagnostic et l'interprétation de la gravité de ces lésions tubo-péritonéales est primordial puisqu'ils vont conditionner la décision de réaliser un geste chirurgical ou de proposer d'emblée une FIV.

Le score tubaire distal d'opérabilité, proposé par les Français Mage, Wattiez et Pouly, associe les données de l'HSG (pour les plissements muqueux) et de la coelioscopie (perméabilité tubaire et paroi tubaire) pour décrire quatre stades. Les taux de réussite étaient de 42,3%, 33,9%, 19% 4,1% des stades I à IV. (32,33)

Tableau 2 Score tubaire distal d'opérabilité et résultats en termes de fertilité ultérieure [31]. Table 2 Distal tubal scoring and reproductive outcome [31].			
Score tubaire distal			
Perméabilité tubaire	Plissement muqueux	Paroi tubaire	
Normale (0)	Conservé (0)	Normale (0)	
Phimosi (2)	Diminué (5)	Mince (5)	
Hydrosalpinx (5)	Absent (10)	Scléreux (10)	
Stades		% GIU	% GEU
2-5 : stade I		42,3	8,2
6-10 : stade II		33,9	11,1
11-15 : stade III		19,0	16,6
> 15 : stade IV		4,1	0
GIU : grossesse intra-utérine ; GEU : grossesse extra-utérine.			

Figure 3 CNGOF 2010 Le score tubaire distal d'opérabilité et les résultats en terme de fertilité

Dans des études plus récentes, le traitement par coéloscopie des obstructions tubaires distales a des taux de succès proche de 60% et les taux de grossesses spontanées observées après chirurgie tubaire distale varient entre 25 et 50 % (19).

Dans une étude rétrospective de 2015, S. Sarah (34) a inclus au total 511 femmes avec diagnostique d'infertilité idiopathique ayant bénéficié d'une coéloscopie après échec de clomifène ou IIU, et les a réparti en deux grands groupes. Dans le groupe intervention, toutes les femmes ont eu une fimbrioplastie quel que soit l'apparence de la trompe. Dans le groupe contrôle aucun geste n'a été réalisé. Chez les moins de 35 ans, le taux de grossesse était significativement plus élevé dans le groupe intervention que dans le groupe contrôle (51.5% versus 28.8%). Les auteurs concluent donc à l'intérêt de la coéloscopie dans le diagnostic et le traitement des infertilités idiopathiques.

Un comité d'opinion publié en 2015, recommande de réaliser une néosalpingostomie chez les femmes jeunes sans autre facteur de risque d'infertilité (35).

- Adhérences :

Comme pour les obstructions tubaires, un score adhérentiel a été proposé afin d'établir un pronostic sur la fertilité et d'orienter la prise en charge ultérieure.

Les mêmes auteurs cités précédemment (32,33) ont donc établi un score en fonction de plusieurs critères ; le type, le site et l'extension des adhérences. Il permet de décrire 3 stades ; léger, modéré et sévère, dont les taux de grossesses sont de 32%, 26% et 5,5% respectivement.

Tableau 2 Score adhérentiel tubaire selon Mage, Wattiez, Pouly, Canis.

Organe	Type d'adhérence	Surface de l'organe concerné par les adhérences		
		1/3	2/3	3/3
Trompe proximale	Voile	1	1	1
	Vasculaire	2	4	6

	Dense	2	5	10	
Trompe distale	Voile	1	1	1	
	Vasculaire	2	4	6	
	Dense	5	10	15	
Ovaire		1/4	2/4	3/4	4/4
	Voile	1	1	1	1
	Vasculaire	2	4	6	8
	Dense	5	10	15	20

Le score adhérentiel est le suivant:

- Absence d'adhérence : score = 0
- Stade léger : score entre 1 et 9
- Stade modéré : score entre 10 et 20
- Stade sévère : score > 20

Pour d'autres, l'adhésiolyse coelioscopique en cas d'adhérences péri tubaires, ovariennes ou utérines empêchant la captation de l'œuf permet d'augmenter le taux de grossesse de près de 70%.

Pour Harry et al., les taux de grossesse ont été estimés à 57% après traitement coelioscopique des adhérences pelviennes .(36)

L'exploration endoscopique paraît donc avoir toute sa place dans le contexte de pathologie tubaire.

- Kyste hydatique :

Les kystes hydatiques de Morgagni sont des vestiges embryonnaires des structures para-mésonephriques. Il s'agit de petits kystes péri-tubaires asymptomatiques que l'on peut retrouver fortuitement en coelioscopie.

Rasheed et al., dans une étude parue dans « European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology » en 2011 ont étudiés les effets des kystes de

Morgagni sur les taux de grossesses spontanées chez des femmes avec infertilité idiopathique. (37)

Il s'agit d'une étude contrôlée non randomisée de 2006 à 2010 incluant 213 patientes avec une infertilité idiopathique et chez qui ont été découvert des kystes de Morgagni en coelioscopie. Dans le premier groupe de 127 femmes, les kystes ont été excisés, et dans le deuxième groupe de 87 femmes il n'y a pas eu d'intervention sur ceux-ci. Les deux groupes ont ensuite été suivis pendant 6 mois, sans aucun traitement de l'infertilité.

Les taux de grossesses dans le groupe 1 (excision des kystes) étaient significativement plus élevés comparés au groupe 2, 58,7% vs 28,6% avec $p < 0,001$.

Par ailleurs, 52% des femmes avec infertilité idiopathique présentaient des kystes hydatiques de Morgagni, contre 26% chez celles avec infertilité dont la cause avait été retrouvée.

En conclusion, la présence de ces vestiges embryonnaires qui sont exceptionnellement diagnostiqués lors du bilan initial, est donc très probablement une cause d'infertilité, particulièrement en cas d'infertilité idiopathique. Le traitement simple et accessible par coelioscopie permet d'augmenter significativement le taux de grossesses spontanées.

e. *Conclusion :*

D'après toutes ces données de la littérature, il semble que la chirurgie dans l'infertilité idiopathique a toute sa place et permet d'augmenter les chances de grossesses spontanées en diagnostiquant et traitant des pathologies non retrouvées dans le bilan de première intention.

5. Hypothèses de départ

Nous avons donc vu dans cette introduction qu'il n'y a à l'heure actuelle aucune recommandation, ni internationale, ni française (du CNGOF en 2010 ou de l'Agence de Biomédecine en 2017), sur la réalisation d'une exploration endoscopique lors du bilan de 1^{ère} intention chez les couples souffrant d'infertilité idiopathique.

Cependant, plusieurs publications de bon niveau de preuve mettent en valeur le bénéfice certain des traitements chirurgicaux des pathologies retrouvées dans l'infertilité idiopathique avec une augmentation significative de grossesses spontanées.

Or, comme nous l'avons précisé précédemment, de nombreux couples sont étiquetés comme souffrant d'une infertilité idiopathique alors qu'il existe une pathologie sous-jacente méconnue lors du bilan.

C'est pourquoi, nos deux hypothèses de départ sont;

La première hypothèse (H1) : L'exploration endoscopique diagnostique (coélioscopie et hystéroscopie) permettrait de retrouver une étiologie chez les couples souffrant d'infertilité idiopathique.

La deuxième hypothèse (H2) : La coélioscopie opératoire augmenterait significativement les chances de grossesses ultérieures, comparé aux couples sans intervention préalable.

6. Objectifs

L'objectif de ce travail sera donc d'une part de confirmer l'intérêt de la réalisation d'une exploration endoscopique après bilan d'infertilité minimum normal, en faisant une synthèse des résultats de la littérature sur le nombre de pathologies retrouvées après coelio/hystéroscopie ainsi que des taux de grossesses après cette intervention chez des patientes étiquetées « infertilité idiopathique ».

L'objectif secondaire consistera à discuter le bénéfice-risque de cette coélioscopie dans différents sous-groupes de population en fonction de l'alternative AMP.

7. Méthodologie : Revue de la littérature et Méta-analyse des données publiées sur la place de l'exploration endoscopique dans la prise en charge des infertilités idiopathiques

Pour cette même question, différentes études indépendantes ont pu être conduites, dont les résultats sont nécessairement différents et les conclusions contradictoires.

A défaut de pouvoir sélectionner (avec les risques de biais inhérents) les essais qui seraient dits « les meilleurs », il faut donc être capable de synthétiser leurs résultats afin de répondre à la question clinique initiale.

La méta-analyse se distingue de la revue d'essais randomisés par son exhaustivité et par la production in fine d'une synthèse quantitative de l'effet du traitement étudié.

L'intérêt majeur de la méta-analyse est d'entraîner une augmentation de la puissance statistique liée à l'augmentation du nombre de patients inclus.

Pour cette raison, et parce qu'elles constituent le plus haut niveau de preuve dans la médecine factuelle, nous avons décidé de conduire une méta-analyse des études ayant le même sujet : l'intérêt et la place de l'exploration endoscopique dans l'infertilité idiopathique.

Un travail autour d'une méta-analyse a été choisi afin de répondre au mieux aux problématiques suivantes :

- améliorer la précision de l'estimation de la taille de l'effet ;
- lever le doute en cas de résultats discordants ;
- tester et augmenter la généralisation d'un résultat à un large éventail de patients ;
- expliquer la variabilité des résultats entre essais (notamment par suite de biais dans certains essais);
- réaliser des analyses en sous-groupes ;
- répondre à des questions non initialement posées par les essais.

8. Plan de l'étude

Dans la première partie « Matériel et Méthode » nous décrivons les étapes de la recherche et de la sélection des études, l'évaluation de leur qualité et les méthodes de recueil et d'analyse des résultats.

Ensuite, nous commenterons les résultats obtenus avec leur analyse et leur synthèse.
Enfin, nous établirons une discussion afin d'argumenter la place de l'exploration endoscopique dans les infertilités idiopathiques.

II. REVUE DE LA LITTÉRATURE ET META-ANALYSE DES DONNEES PUBLIEES SUR LA PLACE DE L'EXPLORATION ENDOSCOPIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DES INFERTILITES IDIOPATHIQUES

A. Objectif

L'objectif de cette partie est tout d'abord de démontrer, ou non, à partir de l'analyse de la littérature, l'intérêt d'une exploration endoscopique dans l'infertilité idiopathique. Met-elle en évidence, avec une fréquence suffisante, la présence de pathologies de bon pronostic dont le traitement dans le même temps opératoire améliore la fertilité spontanée ou de mauvais pronostic orientant vers une FIV ?

Ensuite, nous tenterons de définir la place de cet examen dans la prise en charge de l'infertilité idiopathique : systématique en 1^{ère} intention, en fonction des caractéristiques et des antécédents des couples, en cours ou après AMP.

Pour cela, il s'agit de rechercher dans la littérature toutes les études (études épidémiologiques analytiques de cohorte et essais cliniques randomisés) pour lesquelles a été réalisée une cœlioscopie chez les femmes avec infertilité d'origine indéterminée.

Nous analyserons donc les taux et types de pathologies retrouvés, puis nous étudierons les résultats en fonction des facteurs indépendants : âge, type d'infertilité, antécédents de tentative d'AMP, traitement de l'infertilité après chirurgie, en analyse en sous-groupe.

B. Matériel et Méthode :

1. Méthode de recherche des essais :

La recherche d'études s'est déroulée entre octobre 2017 et novembre 2018 et a été la plus exhaustive possible. Nous avons fait cette recherche sur les bases de données bibliographiques informatisées.

Notre recueil s'est fait principalement par les bases de données les plus connues ; Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) et EMBASE. Notre recherche s'est faite à l'aide des deux mots clés : « laparoscopy » et « unexplained infertility ».

Au total, 210 études ont été proposées par le serveur de recherche cité précédemment et 6 par les autres serveurs.

Nous avons fait une première sélection à la lecture des titres et des résumés, ce qui nous a permis d'en retenir 49. 167 études ne présentaient pas tous les critères d'inclusion ou ne présentaient qu'un seul critère d'exclusion. Après lecture complète des articles, 25 ont été retenus, car dans 24 études, les cas n'étaient pas considérés comme avec une infertilité idiopathique.

Vingt-trois études ont été obtenues par la base de données Medline, et deux par les autres bases de données (EMBASE).

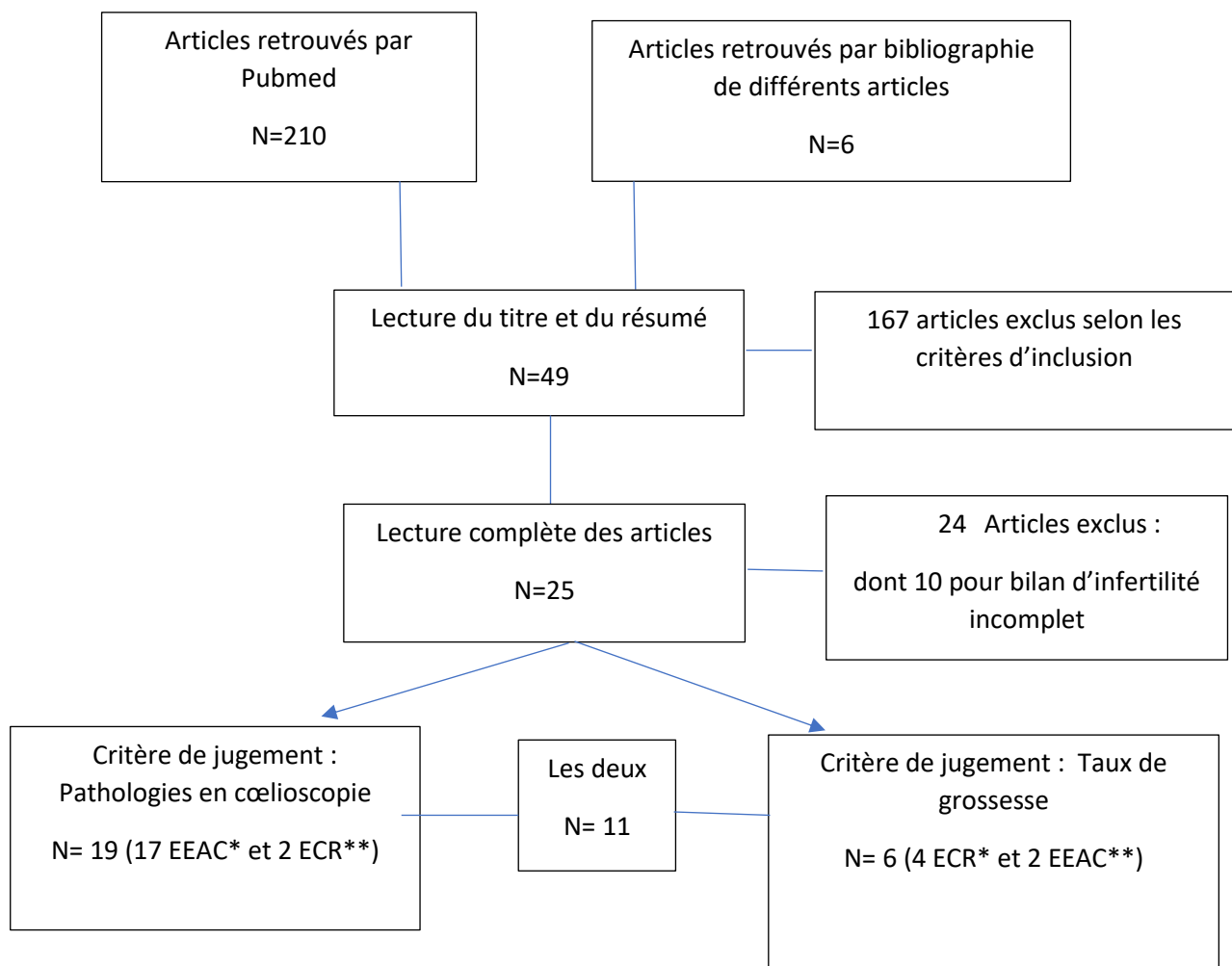


Figure 4 Flow chart résumant la sélection des études incluses dans la méta-analyse.
EE*= Etudes Epidémiologiques Analytique de Cohortes ECR*= Essais Cliniques Randomisés

2. Populations d'analyse

a. *Critères d'inclusion :*

La population étudiée regroupe des femmes ayant une infertilité idiopathique. Ceci est défini par un bilan d'infertilité normal, comprenant au minimum une exploration de l'ovulation (bilan J3 et/ou échographie), et une exploration de l'état tubaire par une hystérosalpingographie et un spermogramme.

Après bilan d'infertilité normale, toutes les femmes bénéficiaient d'une exploration endoscopique avec coélioscopie, plus ou moins couplée à une hystérocopie, soit en première intention soit après échec de stimulations simples ou IA.

b. *Critères d'exclusion :*

Femmes âgées de moins de 18 ans ou plus de 43 ans,
Durée d'infertilité inférieure à 1 an ou supérieure à 6 ans,
Pas de bilan d'infertilité minimal.

3. Critère de jugement principal :

Le bénéfice absolu de la coélioscopie devrait pouvoir être chiffré non seulement par l'évaluation des pathologies identifiées et traitées mais également par la connaissance des taux de grossesses. Ceci supposerait de respecter un délai minimal d'observation post-opératoire.

Le critère de jugement principal étudié est donc;

Le taux de pathologies retrouvées en exploration endoscopique.

4. Critères de jugement secondaires :

Les autres critères à étudier seront :

- (1) Le taux de grossesses obtenues après exploration endoscopique (ou incidence des grossesses),
- (2) Le type de pathologie,
- (3) Le taux de traitement chirurgical,
- (4) Le taux de complications,
- (5) Le changement de stratégie initiale,
- (6) Les critères démographiques.

5. Recueil de données

a. *Analyse descriptive*

La première partie d'analyse descriptive s'attachera à la description des études et des cas. Ensuite, nous rechercherons la prévalence de pathologies retrouvées lors de l'exploration endoscopique EE (taux de pathologies) ainsi que la prévalence des grossesses post intervention (taux de grossesses post EE). Ces deux derniers résultats seront donnés en chiffre et en pourcentage par rapport à tous les cas étudiés.

b. *Analyse comparative en sous-groupe :*

Les critères de jugements principaux seront recherchés dans différents sous-groupe, qui sont les suivants :

- (1) L'âge,
- (2) La durée d'infertilité,
- (3) Le type d'infertilité,
- (4) Les résultats de l'Exploration Endoscopique (EE) : anormale (EE+) ou normale (EE-),
- (5) Le type de pathologie : Aucune, Endométriose stade I, II, III et IV de l'ASRM (c'est-à-dire endométriose minime, modérée, moyenne et sévère), Pathologie tubaire, Adhérences pelviennes, Pathologies ovarienne (SOPK) et utérines (malformations utérine et pathologies intra-cavitaires),

(6) La prise en charge avant EE : Abstention, Insémination Artificielle (IA), Fécondations In Vitro (FIV),

(7) La prise en charge après EE : Abstention, IA, FIV.

6. Analyse statistique des résultats

Les premiers résultats donnés seront ceux en lien avec la présentation des études et des cas. Ils seront donnés sous forme de moyenne et de pourcentage (type d'infertilité, antécédents médico-chirurgicaux et antécédents de traitement d'infertilité).

Pour le taux de pathologies retrouvées à l'exploration endoscopique, le taux de grossesses obtenues post EE, le taux de traitement chirurgical, de complication post-opératoire et de changement de stratégie initiale, les résultats seront donnés en nombre et en pourcentage.

Dans une dernière partie, nous effectuerons une analyse en sous-groupe, afin de mettre en évidence des liens entre des facteurs d'exposition et des évènements.

Les différents facteurs d'expositions étudiés sont :

- L'âge,
- La durée d'infertilité,
- Le type d'infertilité,
- Les résultats de l'exploration endoscopique,
- Le type de pathologie : Endométriose stade I et II, pathologie tubaire, adhérences pelviennes, pathologies ovariennes (SOPK), pathologie utérines (malformations utérines, endocavitaire type polype ou fibrome, synéchies),
- La prise en charge de l'infertilité avant EE,
- La prise en charge de l'infertilité après EE.

Les évènements étudiés seront :

- Résultats de l'exploration endoscopique,
- Le taux de grossesse.

Les résultats seront comparés avec :

- Un groupe témoins dont les caractéristiques sont comparables au groupe étudié, mais sans facteur d'exposition, c'est-à-dire, respectivement aux cas décrits ci-dessus :

- Âge >35 ans,
- Durée d'infertilité >3 ans,
- Infertilité secondaire,
- Exploration endoscopique normale,
- Aucune pathologie retrouvée,
- Prise en charge avant exploration endoscopique par IA ou FIV,
- Prise en charge après exploration endoscopique par IA ou FIV.

Pour mettre en évidence d'un lien entre le facteur d'exposition et, nous nous aiderons d'un outil de calcul médico-statistique qui permettra de calculer le Risque Relatif (RR), le rapport des côtes (OR), l'intervalle de confiance à 95% de l'OR et le degré de signification (p), grâce au test de Chi² selon les équations suivantes :

Le Risque Relatif (RR) d'un événement est le rapport entre la probabilité de l'évènement chez les exposés et la probabilité de l'évènement chez les non exposés.

- Interprétation :

RR=1 : Il n'y a pas d'association entre le fait d'être exposé ou non,

RR>1 : le risque de survenue de l'évènement étudié est augmenté chez les exposés comparé au non exposé,

RR<1 : le risque de survenue de l'évènement est diminué dans le groupe exposé, comparé au non exposé.

IC95% ne comprend pas la valeur 1 : l'association est significative

IC95% comprend la valeur 1 : l'association est non significative.

La probabilité que la vraie valeur recherchée dans la population soit comprise entre les deux bornes de l'indice de confiance est de 95%. Donc, plus l'indice de confiance est large, plus faible est la puissance, ou plus l'effectif est réduit.

C. Description des 25 études sélectionnées

Tableau 3 Présentation et caractéristiques de toutes les études analysées. ECR= Essais Clinique Randomisé

Nom Du 1er auteur	Année de Publication	Retro- Pro- ECR			Etude		Durée (années)
		spective			Pays	Multi centrique	
Algergawi (39)	2016	non	oui	oui	Egypte	non	1
Aslam (40)	2016	oui	non	non	Pakistan	non	3
Aziz (41)	2010	non	oui	non	Pakistan	non	2
Badawy (21)	2010	non	oui	oui	Egypte	non	5
Bhandari (42)	2017	oui	non	non	Inde	non	1
Bonneau (43)	2012	non	oui	non	France	non	5
Broekhuizen (44)	1980	oui	non	non	USA	non	7,5
Capelo (24)	2003	oui	non	non	USA	non	7
Corson (22)	2007	non	oui	non	USA	non	4
De Cicco (45)	2015	oui	non	oui	Allemagne	non	5
Drake (46)	1977	non	oui	non	USA	non	2,5
Firmal (47)	2014	non	oui	non	Inde	non	1,5
Kahyaoglu (48)	2008	non	oui	non	Turquie	non	2
Kanda (49)	2017	oui	non	non	Japon	non	10
Khatuja (50)	2012	oui	non	non	Inde	non	7
Komori (51)	2003	oui	non	non	Japon	non	4
Lavy (52)	2003	oui	non	non	Israël	non	2
Mahran (53)	2017	non	oui	non	Egypte	non	3
Nakagawa (54)	2017	non	oui	oui	Japon	non	2,5
Park (55)	2015	oui	non	non	USA	non	6
Sharma (56)	2017	oui	non	non	Inde	non	3,5
Shimizu (57)	2011	oui	non	oui	Japon	non	8
Tanahatoe (58)	2005	non	oui	oui	Pays Bas	non	3
Tsuji (59)	2009	non	oui	non	Japon	non	9
Younas (60)	2014	oui	non	non	Angleterre	oui	3

1. Les 19 études épidémiologiques analytiques de cohorte :

Tableau 4 Présentation et caractéristiques des 19 études descriptives

	Etude		Nb	II?	Cas		CdJ ppal		CdJ secondaire			1 cas = plusieurs patho?
	retro- spective	pro-			Bilan Complet?	Si non pourquoi?	Pathologies: taux et type	Taux de grossesse	Taux de grossesse	Changement de stratégie initiale	Gestes chir	
Aslam	oui	non	52	oui	non	Pas d'HSG*	x					oui
Aziz	non	oui	50	oui	non	Pas d'HSG*	x					non
Bandhari	oui	non	198	oui	oui		x		x		x	oui
Bonneau	non	oui	114	oui	oui		x	x			x	oui
Broekhuizen	oui	non	25	oui	non	Inf mascu**	x					non
Capelo	oui	non	92	oui	oui		x			x		oui
Corson	non	oui	100	oui	oui		x			x	x	non
Drake	oui	non	24	oui	oui		x			x		non
Firmal	non	oui	30	oui	oui		x		x	x	x	oui
Kayaoglu	non	oui	191	oui	oui		x		x		x	oui
Kanda	oui	non	138	oui	oui		x	x				oui
Khatuja	oui	non	178	oui	oui		x					oui
Komori	oui	non	61	oui	oui			x				NS
Lavy	oui	non	86	oui	non	Patho tubaire unilat incluses***	x					non
Mahran	oui	non	229	oui	oui			x				NS
Park	oui	non	100	oui	oui		x					oui
Sharma	oui	non	130	oui	non	Pas d'HSG*	x					oui
Tsuji	non	oui	57	oui	oui		x	x				oui
Younas	oui	non	432	oui	NS		x	x			x	oui

CdJ= Critère de Jugement

II= Infertilité Idiopathique

NS= Non Spécifié

Le bilan d'infertilité n'était pas complet pour les raisons suivantes:

* Il ne comprenait pas d'Hysterosalpingographie

** Dans les couples sélectionnés il existait une infertilité d'origine masculine

*** Les patientes avec pathologie tubaire unilatérale étaient incluses

Sur les 25 études et les 3827 patientes, il y a 6 essais contrôlés randomisés (1540 cas) et 19 études descriptives (2287 cas). Parmi ces 19 études descriptives, les cas ont été recrutés de façon prospective pour 6 études, et de façon rétrospective pour les autres.

Six études sont des études de cohortes « exposés-non exposés » en considérant que l'exposition est la positivité de l'exploration endoscopique, avec comme un des critères de jugement principal l'incidence de survenue d'une grossesse dans la période d'étude. Les 13 autres études sont des études de cohortes observationnelles.

2. Les 6 essais contrôlés randomisés, études cas/témoins

Tableau 5 Description et caractéristiques de 6 essais cliniques randomisés

	Nombre	Populations cas		Population témoins			Durée de suivi (mois)	Randomisation aléatoire des C/T?	Analyse des résultats		
		II	PEC après EE	Nombre	II	PEC			CDJ Principal	2aire	χ2 test
Algergawi	218	oui	Expectative	205	oui	6 cycles IA +/-FIV	12	oui	TCG	TTP	.
Badawy	255	oui	6 cycles IA	257	oui	IA	6	oui	TCG	TTP	oui
De Cicco	86	oui	Expectative ou AMP	100	oui	Expectative ou FIV	6 à 12	non*	TCG	TTP	oui
Nakagawa	47	oui	FIV	193	oui	FIV	27	.	TCG	TTP	oui
Shimizu	51	oui	Expectative puis FIV	41	oui	FIV	6	non*	TTP	TCG	oui
Tanahatoe	64	oui	IA	23	oui	IA puis EE	6 IA	oui	TTP	TCG	oui

CDJ= Critères de Jugement, EE= Exploration Endoscopique

TCG= Taux Cumulatif de Grossesse

TTP= Taux et type de pathologies

II= Infertilité Idiopathique, IA= Inseminations artificielles, FIV= Fecondation In Vitro

* la randomisation des cas se faisait selon le souhait des patientes

Au total, les essais cliniques randomisés concernaient 1540 patientes souffrant d'infertilité idiopathique. Les cas, au nombre de 721, ont eu une exploration endoscopique, et ont été comparées avec les témoins au nombre de 819.

D. Les risques de biais

1. Calcul du risque de biais pour les études non randomisées selon le ROBS-I

Pour évaluer la qualité des études non randomisées incluses dans une méta-analyse, la Cochrane a créé un outil de risque de biais en 2014 « A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI) » (61), revu en 2016 par le même auteur « Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) » (62)

Chaque étude est soumise à une évaluation indépendante de ses biais selon 7 critères suivant :

- Biais dû à l'ajustement des facteurs de confusion
- Biais de sélection des patients
- Biais dans la réalisation de l'intervention

- Biais liés à la déviation de l'analyse en intention de traiter
- Biais dû aux données manquantes
- Biais de mesure du critère de jugement principal
- Biais dans le report des résultats

Chacun de ces biais étaient considérées, selon des critères indépendants, comme à risque faible, moyen, sévère critique, ou non classé par manque d'information.

a. *Evaluation globale du risque de biais*


- Risque faible : Si tous les critères sont jugés comme à faible risque.
- Risque moyen : Si quelques tous les critères sont jugés à risque faible et moyen.
- Risque sévère : Si au moins un critère est jugé à risque sévère.
- Risque critique : Si au moins un critère est jugé à risque critique.
- Pas d'information : Si trop de données sont manquantes et que le risque de biais ne peut pas être évalué.

Tableau 6 *Evaluation globale du risque de biais pour une étude non randomisée selon l'outil ROBS-I de la Cochrane*

Table 2. Reaching an overall RoB judgement for a specific outcome.

RESPONSE OPTION	CRITERIA
<u>Low risk of bias</u> (the study is comparable to a well-performed randomized trial);	The study is judged to be at low risk of bias for all domains .
<u>Moderate risk of bias</u> (the study appears to provide sound evidence for a non-randomized study but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial);	The study is judged to be at low or moderate risk of bias for all domains .
<u>Serious risk of bias</u> (the study has some important problems);	The study is judged to be at serious risk of bias in at least one domain, but not at critical risk of bias in any domain.
<u>Critical</u> risk of bias (the study is too problematic to provide any useful evidence and should not be included in any synthesis);	The study is judged to be at critical risk of bias in at least one domain .
<u>No information</u> on which to base a judgement about risk of bias.	There is no clear indication that the study is at serious or critical risk of bias <i>and</i> there is a lack of information in one or more key domains of bias (<i>a judgement is required for this</i>).

Tableau 7 Evaluations indépendantes et globales des différents risques de biais de chaque étude non randomisée de notre méta-analyse selon l'outil ROBS-I

	Sélection des cas		Intervention	Résultats				Evaluation globale du risque de biais
	facteurs de confusion	Biais de sélection	Réalisation	Analyse en ITT*	Données manquantes	Mesure du CDJ*	Report des résultats	
Aslam								
Aziz								
Bandhari								
Bonneau								
Broekhuizen								
Capelo								
Corson								
Drake								
Firmal								
Kayaoglu								
Kanda								
Khatuja								
Komori								
Lavy								
Mahran								
Park								
Sharma								
Tsuji								
Younas								
 <ul style="list-style-type: none"> Risque de biais faible Risque de biais moyen Risque de biais sévère Risque de biais critique Pas d'information 								<ul style="list-style-type: none"> * ITT = Intention de Traiter * CDJ = critère de Jugement

2. Evaluation du risque de biais des études randomisées par le ROB 2

Pour évaluer le risque de biais d'une étude randomisée, la Cochrane a mis au point un outil, revu en aout 2019, nommé « Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) ».(63)

Cet outil s'attache à 5 critères, que l'on peut mesurer de faible, moyen et haut risque ou risque élevé :

a. *Biais relatif au processus de randomisation*

- Faible risque : Randomisation séquentielle aléatoire sans problème
- Risque moyen : Randomisation séquentielle aléatoire suggérant des problèmes
- Risque élevé : Randomisation non aléatoire. (Dans le cas actuel, selon le souhait des couples)

b. *Biais de sélection des cas, secondaire à l'attribution d'un traitement en intention de traiter ou per protocole*

- Faible risque : Ni les participants ni les praticiens ne sont au courant du protocole (ce qui est impossible dans le cas d'une intervention chirurgicale) et l'analyse est appropriée pour évaluer le risque de l'intervention. L'étude est en intention de traiter, c'est-à-dire que les patients reçoivent le traitement (intervention ou non) qui leur ait attribué dès la randomisation.
- Risque moyen : Intervention en « double aveugle » impossible à cause de l'essai clinique, mais n'affectant pas les résultats de l'étude, c'est-à-dire le taux de grossesse et ou de pathologie (ce qui est le cas dans nos études car les résultats sont indépendants de la volonté des patientes). Analyse en per protocole (changement de groupe des patientes en cours d'étude), mais n'affectant pas les résultats.
- Risque élevé : Cet écart affecte les résultats de l'étude.

c. *Biais de mesure du critère de jugement*

- Faible risque : La mesure du critère de jugement est appropriée. Elle est la même dans les deux groupes. Les chercheurs ne sont pas au courant de l'intervention, ou s'ils le sont, cela n'influence pas le recueil des résultats.
- Risque moyen : Les chercheurs sont au courant de l'intervention et cela influence le recueil des résultats.
- Risque élevé : La mesure du critère de jugement est inappropriée, ou elle diffère entre les deux groupes.

d. *Biais dans le recueil des résultats concernant les données manquantes*

- Faible risque : Les données ont été recueillies pour tous les participants, ou, si ce n'est pas le cas, cela ne biaise pas les résultats de façon certaine.
- Risque moyen : Les données n'ont pas été recueillies pour tous les participants et cela biaise probablement les résultats.
- Risque élevé : Les données ne sont pas recueillies pour tous les participants et cela biaise les résultats de façon certaine.

e. *Biais dans le report des résultats*

- Faible risque : Les résultats sont sélectionnés avec la même mesure, et la même analyse du critère de jugement pour chaque patiente. L'analyse des résultats est en accord avec le plan prévu initialement.
- Risque moyen : Au moins un des critères ci-dessus n'est pas validé.
- Risque élevé : aucun des critères n'est validé.

Tableau 8 Evaluation par item et globale du risque de biais de chaque étude randomisée selon ROB 2

	Avant intervention		Après intervention			Evaluation globale Du risque de biais
	Biais de Sélection	ITT	Mesure du CDJ	Données Manquantes	Report des Résultats	
Algergawi						
Badawi						
De Cicco						
Nakagawa						
Shimizu						
Tanahatoe						
		<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"> <div style="width: 15px; height: 15px; background-color: #90EE90; margin-bottom: 2px;"></div> <div style="width: 15px; height: 15px; background-color: #FFD700; margin-bottom: 2px;"></div> <div style="width: 15px; height: 15px; background-color: #FF0000; margin-bottom: 2px;"></div> <div style="width: 15px; height: 15px; background-color: #FFFFFF;"></div> </div>	Risque de biais faible Risque de biais moyen Risque de biais élevé Pas d'information			

f. *Evaluation globale du risque de biais par étude :*

- Risque faible : Si tous les critères sont jugés comme à faible risque.
- Risque moyen : Si quelques critères sont à risque moyen et qu'aucun n'est considéré comme à risque sévère.
- Risque élevé : Si plusieurs critères sont jugés à risque moyen, ou si au moins un critère est jugé à risque élevé.

Sur les 6 études randomisées de notre méta-analyse, 2 sont donc considérées comme à haut risque de biais et les 4 autres à risque moyen.

Tableau 9 Critères d'évaluation globale du risque de biais d'une étude randomisée selon le ROB 2.

Overall risk-of-bias judgement	Criteria
Low risk of bias	The study is judged to be at low risk of bias for all domains for this result.
Some concerns	The study is judged to raise some concerns in at least one domain for this result, but not to be at high risk of bias for any domain.
High risk of bias	The study is judged to be at high risk of bias in at least one domain for this result. Or The study is judged to have some concerns for multiple domains in a way that substantially lowers confidence in the result.

3. Analyse de l'homogénéité des études

Le test d'homogénéité des études dans une méta-analyse permet d'établir s'il existe des différences entre les grandeurs d'effet de chaque étude, qui pourraient résulter d'une erreur d'échantillonnage de l'étude.

Nous avons réalisé un funnel plot pour les 6 essais contrôlés randomisés.

Dans la figure suivante, le funnel plot a une forme en « entonnoir », et permet de confirmer l'homogénéité des études.

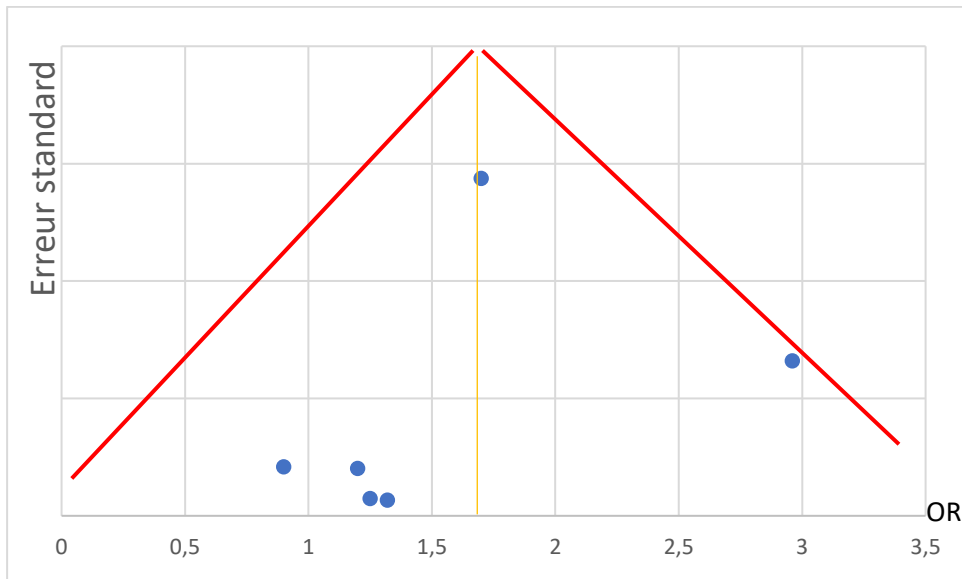


Figure 5 Funnel plot des 6 essais cliniques randomisés. En abscisse l'OR, en ordonnées l'Erreur standard. Le trait orange représente l'OR moyen.

E. Résultats

1. Caractéristiques des études

Nous avons donc retenu 25 études au total. Il y avait 19 études épidémiologiques analytiques, dont 6 études de cohorte avec suivi des cas dans le temps et de façon prospective, et 13 études avec sélection des cas de façon rétrospective. Enfin, 6 essais étaient contrôlés et randomisés.

Pour les études épidémiologiques, 17 avaient comme critère de jugement principal le taux et le type de pathologie, alors que pour les 2 autres le critère de jugement principal était les taux de grossesse.

Les critères de jugements secondaires pouvaient être :

- Taux de grossesse (4 études)
- Changement de stratégie initiale (3 études)
- Réalisation de gestes chirurgicaux (6 études)
- Critères démographiques des cas (5 études).

Concernant les 6 essais contrôlés randomisés, dans toutes les études les cas traités bénéficiaient d'une exploration endoscopique, et les témoins d'un traitement par assistance médicale à la procréation (IA ou FIV, abstention pour une étude). 3 études avaient réalisé une randomisation aléatoire, et pour 2 études la répartition se faisait selon le désir des couples de réaliser, ou non, une coelioscopie. Le taux de grossesse était le critère de jugement principal pour 4 études et le critère de jugement secondaire pour les 2 autres (le taux et type de pathologie étant le critère de jugement principal pour ces dernières).

La durée moyenne de recrutement et de suivi des cas des études épidémiologiques était de 4 ans. La durée moyenne de suivi des cas dans les 6 essais randomisés était de 12 mois.

2. Caractéristiques des cas

Cette méta-analyse inclus 3827 patientes souffrant d'infertilité idiopathique.

La moyenne d'âge était de 30,6 ans et la durée moyenne d'infertilité de 3,8 ans.

Chez 2823 patientes le critère de jugement principal était : les taux et types de pathologies retrouvées, et chez 1987 patientes il s'agissait du taux de grossesses obtenues.

Tableau 10 Antécédents et caractéristiques des cas. ATCD d'IG= Antécédents d'Infection Génitale. ATCD séro CT : antécédent d'une sérologie à Chlamydia Trachomatis positive.

Caractéristique des cas	Nombre	Nb total cas	Nb étude	%
Infertilité primaire	1134	1779	14	63,70%
Infertilité secondaire	645	1779	14	36,30%
ATCD chirurgie pelvienne	46	335	3	13,70%
ATCD d'IG	15	52	1	28,80%
ATCD séro CT	9	59	1	15,20%

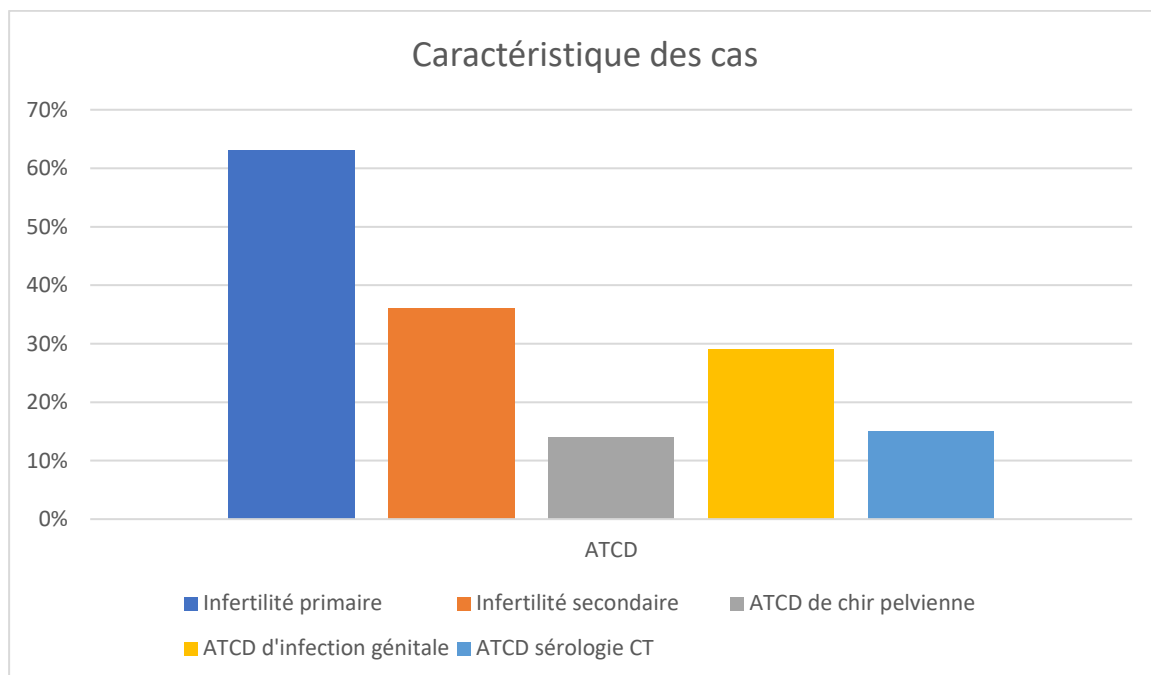


Figure 6 Proportions moyennes des caractéristiques et antécédents des cas

Presque 64% des cas souffraient d'infertilité primaire, 36% d'infertilité secondaire (14 études et 1779 cas) et 14% avaient un antécédent de chirurgie pelvienne (3 études et 335 cas).

Tableau 11 : Nombre et types de prise en charge AMP avant exploration endoscopique dans les 12 études. SS= Stimulations simples, IA=Inséminations Artificielles

PEC AMP avant coelio	Nb cas	Nb moyen de cycles
SS +/-6 IA	533	5
FIV	106	/
Aucune	329	/
TOTAL	968	5

Douze études ont inclus dans leurs cas des patientes ayant bénéficié d'une prise en charge en AMP avant exploration endoscopique. Cela correspond à 968 femmes (31% de toutes les études confondues).

Parmi elles, 533 ont eu stimulation simple avec plus ou moins IA et 106 une FIV mais le nombre de cycle moyen pour ce dernier n'était pas précisé.

Dans ces 12 études, 329 femmes n'avaient pas eu de traitement avant EE.

Au total, toutes études confondues, 3103 femmes ont eu recours à l'EE lors du bilan de 1^{ère} intention (79% de toutes les études confondues).

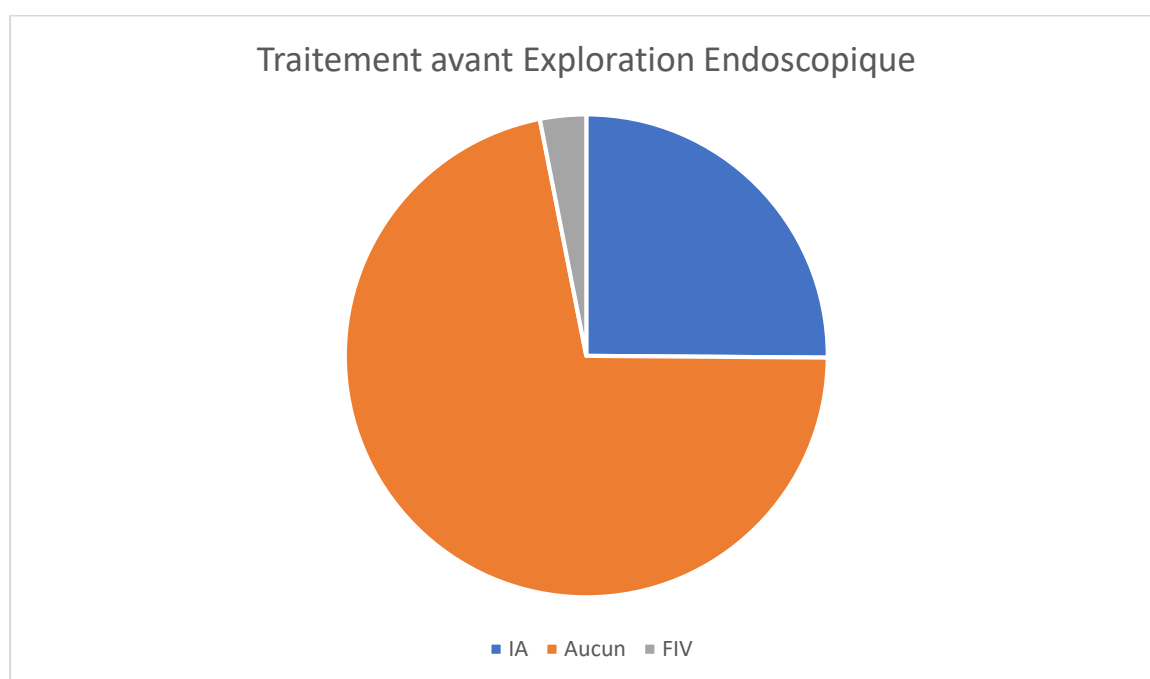


Figure 7 Répartition des types de traitement de l'infertilité avant EE

3. Résultats concernant le taux de pathologies retrouvées à la coelioscopie (H1) :

Sur 2813 patientes, 1847 ont eu une EE anormale, soit 66%.

Cela signifie que l'exploration endoscopique a mis en évidence un facteur d'infertilité chez 66% des couples suivis pour infertilité dite inexplicée. Notre première hypothèse est donc vérifiée.

Tableau 12 Résultats de l'exploration endoscopique par étude (EE+=EE anormale et EE-= EE normale)

	EE-			EE+	
	Cas totaux	nombre	%	nombre	%
Algergawi	218	54	24,7	164	75
Aslam	52	12	23	40	77
Aziz	50	10	20	40	80
Badawy	255	201	78,8	54	21,2
Bandhari	198	95	48	103	52
Bonneau	114	19	16,6	95	83,3
Broekhuizen	25	7	28	18	72
Capelo	92	33	35,9	59	61
Corson	100	32	32	68	68
De Cicco	170	86	50,6	84	49,4
Drake	24	6	25	18	75
Firmal	30	19	63,3	11	36,7
Kayaoglu	191	68	35,6	123	64,4
Kanda	138	55	39,8	83	61
Khatuja	221	38	17,2	183	83
Lavy	41	34	82,9	7	17
Nakagawa	47	6	12,7	41	87
Park	100	10	10	90	90
Sharma	130	19	14,6	111	85,4
Shimizu	51	9	17,6	42	82,3
Tanahatoe	77	43	55,8	34	44
Tsuji	57	11	19,3	46	80,7
Younas	432	99	22,9	333	77
TOTAL	2813	966		1847	
%	100%	34%		66%	

4. Type de pathologies :

La répartition des causes retrouvées en coéloscopie se répartissent selon les tableaux 18, 19 et la figure 17.

Les causes dites « ovariennes » correspondent au syndrome des ovaires micro-polykystiques (SOMPK). Les causes « utérines » correspondent aux malformations utérines, fibromes utérins, et pathologies intra cavitaires type polype ou fibrome.

Un cas pouvait avoir plusieurs pathologies et donc plusieurs causes d'infertilité. La coelioscopie a permis de mettre en évidence 2168 pathologies chez 2813 femmes.

Tableau 13 Répartition détaillée par étude des types de pathologies retrouvées à l'EE.

*stade de l'ASRM : I=minime, II=modérée, III= moyenne, IV =sévère. NP= Non Précisé

		Exploration Endoscopique							Nombre cas totaux			
		Pas de pathologie	Tubaire uni ou bilat	Adhérences pelviennes	Cause Ovarienne	Endométriose*						
						NP	I	II	III	IV	Cause utérine	
1	Algergawi	54	27	33	0		68		36		0	218
2	Aslam	12	0	22	10	13					5	52
3	Aziz	10	13	10	7	6					4	50
4	Badawy	201	45	0	0	32					0	255
5	Bandhari	95	42	35			48	41	7			198
6	Bonneau	19	18	46			51		21		0	114
7	Broekhuizen	7	0	3	0		8		5	2		25
8	Capelo	33	1	30			27		10			92
9	Corson	32	24	34			23		13	6		100
10	De Cicco	86	22	15			28		4		27	170
11	Drake	6	6	7			5		6		0	24
12	Firmal	19	1	7	1	6					1	30
13	Kayaoglu	68	38	32		49					0	191
14	Kanda	55	9	4			52	12	6		0	138
15	Khatuja	38	99	52		15	0				0	221
16	Komori	NS*	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	/
17	Lavy	34	5	2		0						41
18	Mahran	NS	NS	NS	NS		NS				NS	/
19	Nakagawa	6	3	17	0		21				0	47
20	Park	10	14	46	0		72					100
21	Sharma	19	12	38	31	19					8	130
22	Shimizu	9	0	4	0	32					0	51
23	Tanahatoe	43		3		40						77
24	Tsuji	11	5		1		14	7	8	7	6	59
25	Younas	99	77	153	0	171						432
TOTAL		966	461	593	68	995	501	131	51			2813
TOTAL PATHO						2168						
						3134						

Tableau 14 Synthèse des résultats avec nombre et proportion des types de pathologies
 * dont 7 avec pathologie tubaire et adhérences pelviennes. ** résultats sous évalués car certains auteurs ne précisait pas le stade d'endométriose.

Type de Patho	Nombre	%
Aucune pathologie	966	31%
Pathologie tubaire*	461	15%
Adhérences pelviennes*	593	19%
Ovaires SOMPK)	68	2%
Endométriose:		
Tous stades	995	32%
Stade I / II**	501	16%
Stade III / IV**	131	4%
Utérin	51	1%
TOTAL	3134	100%

Dans l'ordre de fréquence des pathologies nous retrouvons l'endométriose tous stades confondus, les adhérences pelviennes, les pathologies tubaires, ovariennes et utérines avec comme pourcentage 32%, 19%, 15%, 2% et 1% respectivement.

5. Incidence ou taux de grossesses obtenues après EE (H2) :

a. *Analyse descriptive sur 14 des 25 études :*

Sur les 1987 patientes chez qui a été recherché le taux de grossesses post EE, 929 soit **47% ont été enceintes après EE**. Le délai moyen de conception était de 14 mois.

Tableau 15 Taux de grossesses obtenues après EE et délais de conception. NS=Non Spécifié

	Nb de cas Totaux suivis post EE	Grossesses obtenues après EE			
		Non	Oui		
		Nombre	Nombre	Délais (mois)	
1	Algergawi	218	134	84	12
2	Aslam	NS	NS	NS	NS
3	Aziz	NS	NS	NS	NS
4	Badawy	255	141	114	NS
5	Bhandari	NS	NS	NS	NS
6	Bonneau	114	37	77	NS
7	Broekhuizen	25	21	4	NS
8	Capelo	NS	NS	NS	NS
9	Corson	100	32	68	12
10	De Cicco	86	35	51	NS
11	Drake	NS	NS	NS	NS
12	Firmal	NS	NS	NS	NS
13	Kayaoglu	NS	NS	NS	NS
14	Kanda	119	65	54	6
15	Khatuja	NS	NS	NS	NS
16	Komori	NS	NS	NS	24
17	Lavy	NS	NS	NS	NS
18	Mahran	229	145	84	NS
19	Nakagawa	47	24	23	6,3
20	Park	100	32	68	NS
21	Sharma	NS	NS	NS	NS
22	Shimizu	51	12	39	NS
23	Tanahatoo	154	82	72	NS
24	Tsuji	57	28	29	NS
25	Younas	432	270	162	24
	TOTAL	1987	1058	929	14,04
	%	100%	53%	47%	

b. Comparaison avec un groupe témoins :

Tableau 16 Résultats des 6 essais randomisés de notre étude qui comparent la probabilité d'obtention d'une grossesse suivant la réalisation ou non d'une EE.

DS= Différence significative

	Cas= Coelioscopie			Témoins= Pas de coelioscopie			Résultats				
	Nb total	Nb grossesse	%	Nb total	Nb grossesse	%	DS	χ^2	OR	IC 95%	p
Algergawi	218	84	38,53	205	86	41,95	non	.	1,25	0,86-1,82	>0,05
Badawi	255	114	44,7	257	107	41,6	non	5,55	1,32	0,8-1,6	>0,05
De Cicco	86	51	32,5	100	14	14	oui	.	2,96	1.43–6.11	<0,01
Nakagawa 26-30ans	47	23	49	193	44	85	non	.	1,7	0,97-3,20	>0,05
	12	9	75	12	4	33,3	oui	.	6	1,02-35	<0,05
Shimizu	51	39	82	41	32	78	non	.	0,9	0,3-2,4	>0,05
Tanahatoe	77	34	44	77	38	49	non	.	1,2	0,7-2,3	0,6
TOTAL	746	357	48	885	325	37	oui	39,36	1,7	1,3-1,93	<0,05

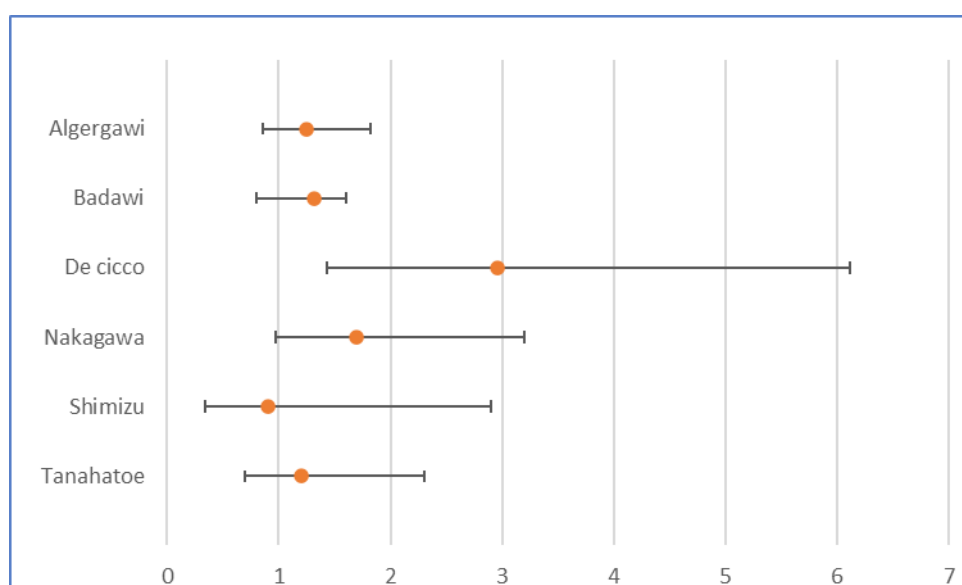


Figure 8 Résultats des 6 ECR sous forme de forest plot. Le point orange représente l'OR et la barre noire l'IC à 95% de l'OR.

Six études étaient des essais cliniques avec deux groupes randomisés. Pour tous les essais, les cas étaient des patientes avec un diagnostic d'infertilité idiopathique au bilan de 1ère intention. Les caractéristiques de ces études sont dans le tableau 6. Le premier groupe avait une exploration endoscopique suivie, ou non, d'une prise en charge active. Le second avait directement une prise en charge par Assistance Médicale à la Procréation. Les patientes ont été suivies et les taux de grossesses recueillis. La moitié des études retrouvait une différence significative du nombre de grossesses après EE comparé au groupe témoins.

Au total, nous retrouvons que 48% des femmes ayant bénéficié d'une exploration endoscopique avaient obtenu une grossesse contre 37% dans l'autre groupe.

Calcul du risque relatif :

Pour le calcul de l'OR, nous considérerons que le groupe avec EE est le groupe exposé et celui sans, le groupe témoins.

OR= 1,70

A l'aide d'un outil statistique, nous avons calculé que l'intervalle de confiance de l'OR était de :

[IC 95% 1,3-1,93]

Nous pouvons donc conclure que **la réalisation d'une exploration endoscopique dans le contexte d'une infertilité idiopathique augmente de façon significative les taux de grossesses ultérieures**, l'hypothèse 2 est confirmée.

6. Prise en charge chirurgicale

a. *Complications*

Il n'y a que deux études qui ont répertorié les complications post opératoires (36, 37). Cela représente 53 patientes sur 102 au total. Une seule étude a rapporté le taux de GEU qui était de 2/218 soit 0,9%.

Tableau 17 Taux de complications post opératoires

	Nausées/vomissements	Infection cutanée	Fièvre post op	GEU
Nombre	46	3	4	2
TOTAL	102			218
%	45,10%	2,90%	4%	0,9%

b. *Gestes thérapeutiques*

Sur les 25 études, 7 précisent le nombre de patientes ayant eu, ou non, un geste chirurgical au cours de la coelioscopie (43,24,22,47,58,60,46). Les gestes effectués étaient ; l'adhésiolyse, le traitement d'endométriome par coagulation ou exérèse de lésions, les plasties tubaires, et le drilling ovarien.

Au total, 585 patientes sur les 869 étudiées ont eu un traitement chirurgical, ce qui représente 67,3% de toutes les patientes ayant eu une EE.

c. *Changement de prise en charge initiale*

Certaines études (42,43,47,48,59) ont évalué le nombre de patientes chez qui la prise en charge initiale de l'infertilité en post-chirurgicale a été modifiée. Il s'agit par exemple du passage en FIV directement après coelioscopie dans le cas de la découverte d'une pathologie de mauvais pronostic et de l'impossibilité d'un traitement efficace, qui fait que les chances de grossesses spontanées sont plus faibles qu'en AMP.

Au total, environ **37% des patientes ont vu leur prise en charge se modifier** suite aux résultats de la chirurgie. Le plus souvent, il s'agissait d'un changement vers une FIV.

Tableau 18 Changement de prise en charge initiale de l'infertilité après EE

	Nombre total de cas	Nombre de cas avec changement	%	Changement pour :	
				FIV	IA
Bhandari	193	63	33	19	23
Bonneau	114	73	64		
Firmal	30	9	30	9	
Kahyaoglu	191	63	33		
Tsuji	57	8	14		
TOTAL	585	216	37%	28	23

7. Analyses comparatives en sous-groupe

Ces premiers résultats confirment l'intérêt de la coéloscopie dans la prise en charge d'une infertilité. Afin de déterminer sa place, par rapport notamment aux antécédents et au contexte d'infertilité, des analyses en sous-groupes ont été collectées pour ces mêmes études lorsque cela était possible.

a. *Recherche des facteurs de risque*

Deux études (22,44) ont comparé a posteriori les caractéristiques des femmes avec une coéloscopie positive (ou anormale) et négative (ou normale).

Dans le premier cas, elles étaient en moyenne plus jeunes, avec une infertilité primaire et avaient une durée d'infertilité plus longue.

Tableau 19 Broekhuizen. Comparaison des caractéristiques épidémiologiques des patientes avec coelioscopie normale et anormale

	Total	Positive laparoscopic findings		Negative laparoscopic findings		
No. of patients	25	18 (72%)		7 (28%)		
Age	22–36	22–36		27–36		
Average age	29.3	29		30.2		
Years of infertility	2–12	3–12		2–9		
Infertility	Primary	Secondary	Primary	Secondary	Primary	Secondary
No. of patients	21	4	17	1	4	3
Average years	5.1	4	6.2	2	3.2	4.6
Average cycles of AID		8.6		8.5		8.7

Tableau 20 Corson. Comparaison des caractéristiques épidémiologiques des patientes avec coelioscopie normale et anormale

	Abnormal (n = 68)	Normal (n = 32)
Mean (SD) age (yrs)	32.8 (4.7)	32.6 (4.1)
Duration of infertility (mo)	28.5	26.7 (19.7)
Prior conception, men (%)	36.8	25
Prior conception, women (%)	25.0	25.0
Prior conception, couple (%)	22.1	18.8
Ovulatory dysfunction (%)	8.8	15.6

b. Taux de pathologies en fonction de la durée d'infertilité

Dans 15 études il est précisé la durée d'infertilité moyenne, ce qui correspond à 1755 cas.

Tableau 21 Taux d'explorations endoscopiques anormales en fonction de la durée moyenne d'infertilité par étude

Durée moyenne d'infertilité (an)	Nombre d'étude	Nombre de cas	Nombre cas EE+	%
< ou = 3	5	841	565	67
> 3	10	914	491	53,7

Le taux de pathologies retrouvées au cours de l'intervention est plus élevé chez les couples souffrant d'infertilité depuis 3 ans ou moins (67%), que ceux avec une durée supérieure à 3 ans (53,7%).

Mais ces résultats sont à pondérer, car, habituellement (selon le NICE), plus la durée d'infertilité est longue plus il y a de risque de trouver une pathologie. Nous pouvons supposer que les patientes avec une durée d'infertilité longue souffrent, entre autres, plus d'insuffisance ovarienne prématurée, qui ne se retrouve pas en coelioscopie.

c. Taux de pathologies en fonction de l'âge

Le tableau suivant montre la répartition du nombre de pathologies en fonction de la moyenne d'âge de chaque étude (21,22,24,40,43,46–50,57–60,64–66).

Tableau 22 Taux de pathologies retrouvées à l'EE en fonction de l'âge moyen par étude

	Nombre de pathologies en fonction de l'âge moyen de chaque étude		
	âge	Nombre d'EE+	Total des cas
Aslam	31	40	52
Badawi	28,2	201	255
	29,5	103	150
Bandhari	29,8	103	198
Bonneau	32	95	114
Capelo	30,3	59	92
Corson	32,5	68	100
De cicco	33,8	84	170
Drake	26,5	18	24
Firmal	27,6	11	30
Kayaoglu	28	123	191
Kanda	33	83	138
Khatuja	25,6	183	221
Nakagawa	33	41	46
Shimizu	32	42	51
Tanahatoe	33	35	77
Tsuji	32	36	57
Younas	29	58	72
	30	275	360

Tableau 23 Taux de pathologies en fonction de 3 classes d'âge : <30, 30-32, et > 33 ans

Analyse du taux de pathologies en sous-groupe d'âge				
Nombre d'études	Age moyen	Nombre de Pathologies	Total des Cas	%
7	<30	800	1141	70%
6	30-32	547	726	75%
4	>33	245	431	57%

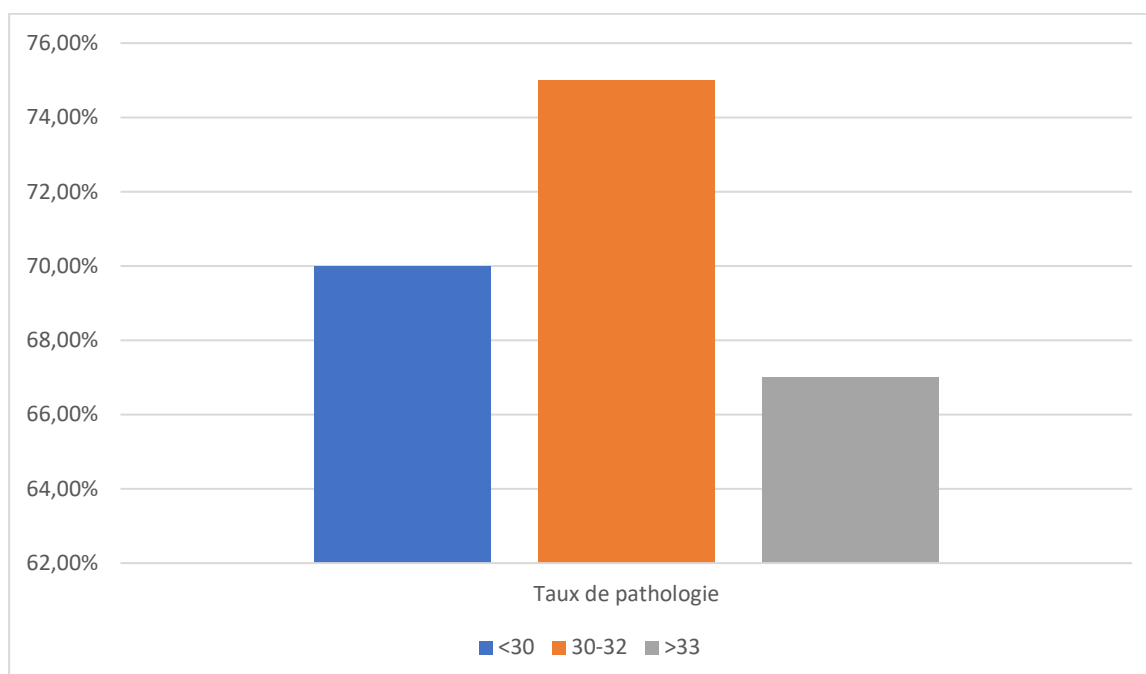


Figure 9 Pourcentage de pathologie retrouvée en fonction des tranches d'âge

D'après le tableau précédent, dans les études avec un âge moyen inférieur à 30 ans, le taux de pathologie retrouvée après exploration endoscopique était de 70%. Pour les études dans les tranches d'âge moyennes de 30-32 ans et plus de 33 ans, ces proportions sont de 75% et 57% respectivement.

- Comparaison avec le taux de pathologie retrouvée à l'EE chez tous les cas étudiés

Pour rappel, chez 66% des patientes ayant eu recours à une intervention, une pathologie a été retrouvée (tableau 14). Nous pouvons comparer les taux d'EE+ par tranche d'âge par rapport à tous les cas étudiés car les deux populations sont comparables en nombre.

Âge	< 30 ans	30-32 ans	>33 ans
OR	1,2	1,14	0,68
[IC 95%]	[0,66-2,18]	[0,38-1,20]	[0,38-1,20]

Il n'y a pas de différence significative du taux de pathologie retrouvée en coelioscopie en fonction de l'âge moyen par étude.

Ces résultats ne sont qu'à titre informatif car il ne s'agit que de l'âge moyen des patientes par études, nous ne pouvons intégrer ces chiffres aux données de notre méta-analyse.

d. Taux de grossesses en fonction de l'âge après exploration endoscopique

Seules deux études ont analysé le taux de grossesses en fonction de l'âge après exploration endoscopique (49,66).

Chez les femmes âgées de moins de 35 ans, 51% ont eu une grossesse après EE, pour celles de plus de 35 ans, ce résultat est de 35%.

	<30		31-34		>35	
	Grossesse	Nb total	Grossesse	Nb total	Grossesse	Nb total
Kanda	8	12	17	32	6	11
Nakagawa	10	13	9	29	0	6
Total	18	25	26	61	6	17
%	72%		43%		35%	
	51%				35%	

Tableau 24 Nombre de cas avec coelioscopie normale ou anormale en fonction de l'âge.

- Comparaison des deux groupes <35 ans et > ou = 35 ans :

Nous considèrerons que les femmes de moins de 35 ans sont le groupe exposé (R1) et celles de plus de 35 ans le groupe contrôle (R0), alors :

OR= 1,92

[IC95% 0,65 - 5,6]

Il semblerait que l'âge inférieur à 35 ans augmenterait les chances de grossesses après intervention, en comparaison avec les femmes de 35 ans ou plus mais nous ne l'avons pas mis en évidence de manière significative.

Cela est probablement dû à la différence de l'effectif entre les deux groupes étudiés.

e. Taux de pathologies en fonction du type d'infertilité

Six études ont reporté le taux de pathologies en coelioscopie en fonction du type d'infertilité, primaire ou secondaire (11–16). Cela regroupe au total 631 cas. Le taux d'anomalies retrouvées en chirurgie est plus élevé en cas d'infertilité primaire (62%, $R1=0,62$) qu'en cas d'infertilité secondaire (50%, $R2=0,5$)

Tableau 25 Taux de pathologies retrouvées à l'EE en fonction du type d'infertilité par étude

	Infertilité Primaire			Infertilité Secondaire			Nombre total de patientes
	Nb	Total	%	Nb	Total	%	
Aslam	9	27	33,3	14	25	56	52
Aziz	24	32	75	16	18	89	50
Bandhari	70	109	64	33	89	37	198

Corson	51	67	76	17	43	39,5	110
Firmal	8	24	33,3	3	6	50	30
Kahyaoglu	64	106	60,4	49	85	57,6	191
TOTAL	226	365	62%	132	266	50%	631

Calcul du risque relatif (RR) :

Nous considèrerons que les femmes souffrant d'infertilité primaire sont dans le groupe exposé (R1) et celles avec infertilité secondaire dans le groupe contrôle (R0), alors :

OR= 1,6

[IC95% 1,2 -2,27]

L'infertilité primaire augmente de façon significative, 1,6 fois, les risques de retrouver une pathologie à l'EE.

Une seule étude (44) s'est intéressée aux caractéristiques des patientes chez qui une pathologie a été retrouvée . Elles avaient une durée d'infertilité plus longue (6,2 vs 3,2), et souffraient plus d'infertilité primaire (17 sur 18 soit 94% vs 4 sur 7 soit 57%).

Pour Kahyaoglu (48), il n'y avait pas de différence significative du taux et du type de pathologie en fonction du type d'infertilité, mais les patientes avec infertilité secondaire avaient plus souvent recours à un traitement lors de la chirurgie comparées à celles avec infertilité primaire, avec un p=0,006 (tableau suivant). Pour ce même auteur, le risque de changement de stratégie initiale était significativement plus élevé chez les patientes avec infertilité secondaire (tableau 16). Les auteurs supposent que ces résultats sont corrélés avec les facteurs de risque plus nombreux chez les patientes avec infertilité secondaire (âge plus élevé, GEU et antécédents médico-chirurgicaux plus nombreux).

Tableau 26 Kahyaoglu Comparaison des résultats de la coelioscopie en fonction du type d'infertilité, primaire ou secondaire

Diagnostic laparoscopy findings	Primary infertile patients n: 106	Secondary infertile patients n: 85	Total n: 191	P-value†
Pelvic adhesion	13 (12%)	19 (22%)	32 (16%)	0.06
Bilateral proximal tubal occlusion	12 (11%)	9 (10%)	21 (11%)	NS
Bilateral distal tubal occlusion	8 (7%)	9 (10%)	17 (8%)	NS
Endometriosis	28 (26%)	21 (24%)	49 (26%)	NS
Pelvic infection	11 (10%)	15 (18%)	26 (13%)	0.14
Laparoscopically diagnosed pelvic pathologies	64 (61%)	59 (69%)	123 (64%)	0.19
Operative laparoscopy required during DLS	22 (21%)	33 (39%)	55 (28%)	0.006*
Normal pelvic anatomy	42 (39%)	26 (31%)	68 (35%)	0.19

Tableau 27 Kahyaoglu. Taux de pathologies retrouvées et de changement de prise en charge après chirurgie en fonction du type d'infertilité, primaire ou secondaire

Main outcome	Primary infertile women n: 106				Secondary infertile women n: 85			
	With risk factors n: 67	Without risk factors n: 39	Total n: 106	P-value†	With risk factors n: 55	Without risk factors n: 30	Total n: 85	P-value†
Pathology on DLS	41 (61%)	23 (59%)	64 (60%)	0.82	41 (74%)	18 (60%)	59 (69%)	0.16
Change in treatment strategy after DLS	29 (43%)	3 (9%)	32 (30%)	<0.0001*	27 (49%)	4 (13%)	31 (36%)	0.001*

f. Taux de grossesses en fonction des résultats de la coelioscopie

Tableau 28 répartition par étude du nombre de grossesses obtenues, tout traitements confondus, en fonction des résultats de la coelioscopie

Taux de grossesses en fonction de la découverte ou non d'une pathologie pelvienne							
	Nombre total de cas étudiés	EE+			EE-		
		Nb total	Nb grossesses	%	Nb total	Nb grossesses	%
Algergawi	218	164	78	47,5	54	8	15
Bonneau	114	86	65	75,5	16	12	75
Broekhuizen	25	18	4	22	7	NS	.
Corson	100	68	42	62	32	26	81
De Cicco	170	84	NS	NS	86	51	59
Kanda	119	64*	23*	36	55	31	56
Komori	109	71	42	59	38	26	68
Nakagawa	44	38**	18**		6	NS	NS
Tsuji	40	29*	13*	45	11	4	36
Younas	432	209	120	57,4	99	42	42,4
TOTAL	1371	700	351	50%	404	200	50%

* Il ne s'agissait que des patientes chez qui a été découvert une endométriose

** Il ne s'agissait que des patientes chez qui a été découvert endométriose et/ou adhérences pelviennes

EE+: Coelioscopie anormale / EE-: Coelioscopie normale

Sur ce tableau, on remarque qu'il n'y a pas de différence, concernant le nombre de grossesses, en fonction des résultats de la coelioscopie. Dans les deux cas, c'est-à-dire que la coelioscopie révèle ou non une pathologie, les chances de grossesses étaient de 50%. Le risque relatif et l'odds ratio sont donc de 1.

D'après notre outil de calcul, [IC 95% 0,8 - 1,3] et $p > 0,05$.

Le fait de retrouver une cause d'infertilité et de la traiter durant la coelioscopie, ne diminue pas les chances de grossesses par rapport à ceux chez qui on ne retrouve rien lors de l'EE.

g. Taux de grossesses en fonction du type de pathologie retrouvée

138 des 298 patientes chez qui a été découverte une endométriose légère à modérée, ont été enceintes dans les suites de l'intervention. Ce qui correspond à 46% de grossesses chez les patientes avec découverte d'endométriose. Ces résultats reposent sur 9 études (39,43,44,49,51,53,54,59,65).

Pour les 88 patientes diagnostiquées avec une pathologie tubaire, sur 5 études (39,44,49,51,53), 43 soit 49% ont eu une grossesse.

70% des patientes avec une cause utérine ont eu une grossesse après coelioscopie, mais ces résultats ne sont pas pertinents car l'effectif est très réduit ; 10 cas et une seule étude concernée, et les auteurs ne précisent pas la prise en charge. (51)

Sur deux études (39,49), 53% des patientes chez qui a été découvert des adhérences pelviennes ont été enceintes après chirurgie.

Enfin, dans le cas où aucune pathologie n'a été retrouvée, c'est-à-dire chez 604 patientes sur un total de 8 études (22,39,44,49,51,54,60,65), 50% ont obtenu une grossesse.

Tableau 29 Taux de grossesses obtenues, toutes méthodes confondues, en fonction du type de pathologie retrouvée en exploration endoscopique, par étude.

	Taux de grossesses en fonction du type de pathologie retrouvée														
	Endométriose stade I II			Patho tubaires			Adhérences			Utérine			Aucune		
	Nb gross	total	%	Nb gross	total	%	Nb gross	total	%	Nb gross	total	%	Nb gross	total	%
Algergawi	52	104	50	6	27	22	18	33	54,5				8	54	15
Bonneau													12	16	75
Broekhuisen	2	15	16,6											7	
Corson	24	41	58	18	27	66,7							26	32	81
De Cicco													51	86	59
Kanda	23	64	35,9										31	55	56,4
Komori	12	24	50	13	17	76,5	10	20	50	7	10	70	26	38	68,4
Nakagawa	12	21	59	6	17	38								6	
Tsuji	13	29	44,8										4	11	36,4
Younas													42	99	43
TOTAL par étude	138	298	46%	43	88	49%	28	53	53%	7	10	70%	200	404	50%
TOTAL sur les 416 gr	33%			10%			7%			2%			48%		
Nb études	9			5			2			1			8		

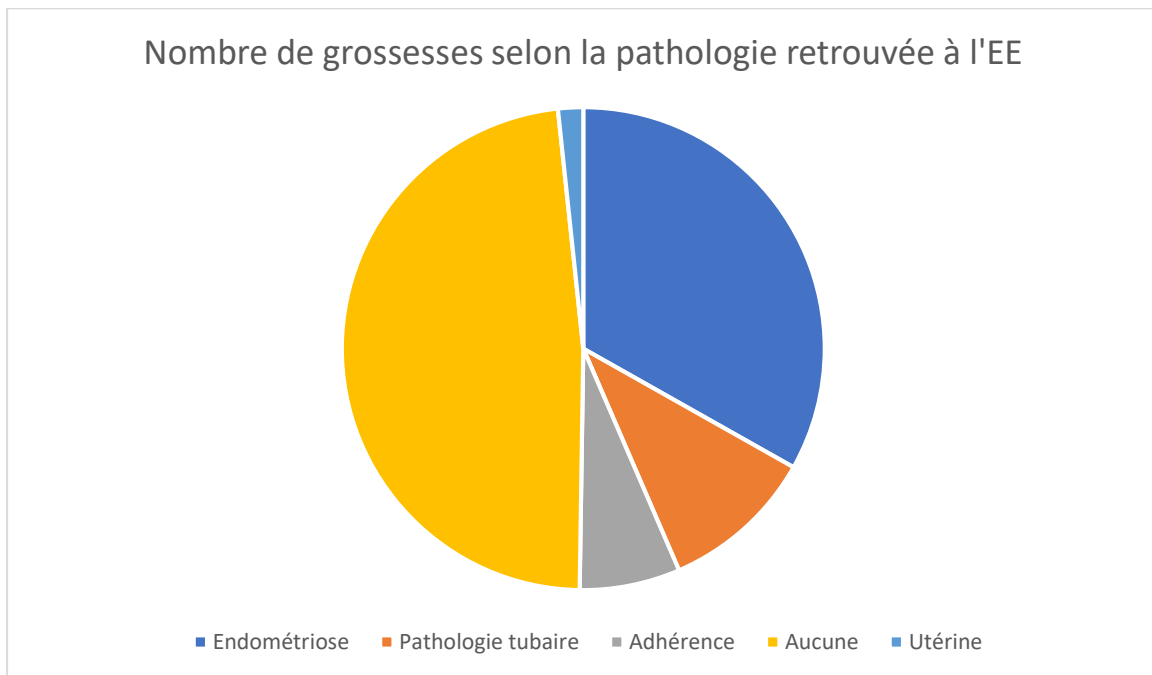


Figure 10 Répartition des causes d'infertilité retrouvées en chirurgie pour les grossesses obtenues.

Dans ces dernières données, le nombre de grossesses obtenues après exploration endoscopique normale représente moins de la moitié des causes retrouvées, et pourrait donc paraître en discordance par rapport aux données précédentes (où ce résultat était de 50%).

Il ne s'agit pas exactement des mêmes populations étudiées. Dans ces derniers résultats, certains auteurs (44,66) n'ont pas recherché les grossesses après EE lorsque celle-ci était normale.

Nous prendrons pour groupe témoins, dans l'analyse des résultats suivant, les cas chez qui aucune pathologie n'a été découverte, en supposant que la découverte d'une quelconque pathologie pourrait avoir un effet de supériorité grâce à son traitement.

	Grossesse	Pas de grossesse
Aucune pathologie	200	204
Endométriose	138	160
Pathologie tubaire	43	45
Adhérence	28	25
Toutes causes confondues	929	1987

- Comparaison des taux de grossesses en fonction des causes retrouvées : Endométriose, pathologie tubaire et adhérences pelviennes, versus aucune cause retrouvée

- Endométriose vs aucune cause retrouvée :

OR= 0,85

[IC95% 0,65 -1,19]

- Pathologie tubaire vs aucune cause retrouvée :

OR=0,96

[IC95% 0,61 -1,54]

- Adhérences pelviennes vs aucune cause retrouvée :

OR= 1,12

[IC95% 0,64 - 2,02]

Nous n'avons pas mis en évidence qu'une pathologie, plus qu'une autre, (endométriose légère à modérée, pathologie tubaire et adhérences pelviennes) augmenterait significativement les chances de grossesse futures.

h. *Prévalence des grossesses post EE en fonction de la prise en charge avant exploration endoscopique :*

Nous avons retenu 10 études précisant ce critère dans leurs analyses. Les femmes avec un diagnostic d'infertilité idiopathique et ayant directement eu recours à une EE ont eu une grossesse dans 54% des cas. Ces mêmes résultats étaient de 52% et 45% pour les patientes ayant eu recours à une FIV ou des IA avant chirurgie respectivement.

Tableau 30 Taux de grossesses toutes confondues en fonction de la prise en charge avant exploration endoscopique détaillés par étude

	Type de Prise en Charge								
	Aucune			6 SS+/-IA			FIV		
	nb	total	%	nb	total	%	nb	total	%
Badawi	114	255	44,7
Broekhuizen	.	.	.	4	15	26,7	.	.	.
Corson	41	70	58,6	14	30	46,7	13	26	50
De Cicco	28	36	77,8	.	.	.	23	50	50
Kanda	.	.	.	54	119	45	.	.	.
Nakagawa	.	.	.	23	47	49	.	.	.
Tsuji	29	57	51
Shimizu	16	51	31,4	.	.	.	18	31	58
Tanahatoe	34	77	36,3	38	77	57,1	.	.	.
Younas	162	208	78
TOTAL	424	754	54%	133	288	45%	54	107	52%

Nous prendrons pour groupe témoins, dans l'analyse des résultats suivants, l'abstention thérapeutique comparées aux traitements d'AMP, puis l'IA comparée à la FIV, en supposant qu'ils pourraient avoir un effet de supériorité. $R0= 0,45$

- Comparaison des taux de grossesses en fonction des différentes prises en charges avant EE : abstention vs IA, abstention vs FIV et IA vs FIV

- Abstention thérapeutique vs IA :

OR= 1,44

[IC95% 1,14 -1,97]

- Abstention thérapeutique vs FIV :

OR= 1,3

[IC95% 0,84 -1,89]

- IA vs FIV :

OR= 0,9

[IC95% 0,54 -1,30]

Avec une différence significative, l'abstention thérapeutique avant EE est supérieure aux IA. Nous n'avons cependant pas pu mettre en évidence de supériorité de l'abstention thérapeutique par rapport à la FIV ni des IA par rapport à la FIV.

i. *Prévalence des grossesses post EE en fonction du type de prise en charge après chirurgie*

Quatorze études ont pu être analysées (17,18,25,28,29,32,34,37–40,42–44). Une étude (51) a dû être exclue car elle ne précisait pas le type d'AMP utilisée.

Les critères orientant les différentes prises en charge sont décrits dans le tableau suivant.

Tableau 31 Critères ayant orienté les différentes prises en charge (expectative ou thérapeutique) post EE en vue d'une grossesse, pour les 14 études.

Type de PEC	Expectative	IA	FIV
Algergawi	218 cas : pas d'informations sur les critères de PEC		
Badawi		255 cas : selon protocole de l'étude	6 cas : pour mauvais pronostic EE
Bonneau	65 cas : pas d'information sur les critères de PEC		36 cas : pour mauvais pronostic à l'EE et 6 sans explication des auteurs
Broekhuisen		25 cas : selon protocole	

		de l'étude*	
Corson	70 cas : tentatives de PEC expectative	30 cas : pour mauvais pronostic à l'EE	26 cas : pour échec expectative et/ou IA
De Cicco	36 cas : Bon pronostic à l'EE et souhait des patientes		50 cas : mauvais pronostic à l'EE ou souhait des patientes
Kanda		119 cas : selon protocole*	
Mahran		229 cas : selon protocole *	
Nakagawa			47 cas : traitement de 1 ^{ère} intention
Park	Pas de précision sur le nombre total et les critères de PEC expectative et IA		
Shimizu	51 cas : selon protocole, passage en FIV si échec		31 cas : pour échec expectative pendant 6 mois
Tanahatoo	7 cas : grossesses spontanées avant IA	54 cas : IA selon protocole*	
Tsuji		49 : IA car bons pronostics	8 : FIV direct car mauvais pronostic après EE
Younas	432 cas : Aucune patiente n'a eu de traitement post EE. Pas de précision des auteurs sur ce choix.		

*IA et non FIV quelques soient les résultats à l'EE car les auteurs avaient pratiqué une chirurgie tubaire en cas d'obstruction bilatérale

Au total, sur les 1987 cas, 965 ont eu recours à une prise en charge par AMP après EE, soit 48,5%.

La plupart des études mettaient dans un même groupe les stimulations simples (IS) et les inséminations artificielles (IA), c'est pourquoi nous avons également mis dans un même groupe les patientes ayant eu une IS avec ou sans IA.

Au total, et comme nous l'avions vu précédemment, 929 grossesses ont été obtenues, sur les 1987 tentatives. Ces grossesses ont été obtenues sans aucun traitement pour 412 d'entre elles, 382 par stimulation simple et/ou IA, 135 par FIV +/- ICSI (il n'y avait

que 6 grossesses obtenues par ICSI, sur une seule étude). Cela correspond à 21%, 18,5%, 6,5%, et 1% respectivement de tous les cas et 44%, 40%, 14% et 2% respectivement de toutes les grossesses obtenues.

Afin de savoir si une prise en charge en Assistance Médicale à la Procréation (et si oui, laquelle) augmente les chances de concevoir après cœlioscopie, le risque relatif et l'odds Ratio peuvent être calculés.

Tableau 32 Taux de grossesses obtenues en fonction du type de prise en charge après EE, détaillés par étude

	Nb total de cas	Pas de Grossesse	Grossesses					Durée Suivi (années)
			Nb	IS ou IA***	FIV+/-ICSI	Spont- années	Délais conception (mois)	
Algergawi	218	134	84	0	0	84	12	1
Badawy	255	141	114	114	0	0	NS	5
Bonneau	114	37	77	19	42	16	NS	5
Broekhuizen	25	21	4	4	0	0	NS	7,5
Corson	100	32	68	14	13	41	12	4
De Cicco	86	35	51	0	28	23	NS	5
Kanda	119	65	54	54	0	0	6	10
Mahran	229	145	84	84	0	0	NS	3
Nakagawa	47	24	23	0	23	0	6,3	2,5
Park	100	32	68	38	0	30	NS	6
Shimizu	51	12	39	0	23	16	NS	8
Tanahatoe	154	82	72	44	0	28	NS	3
Tsuji	57	28	29	11	6	12	NS	9
Younas	432	270	162	0	0	162	24	3
TOTAL	1987	1 058	929	382	135	412		5
% *	100%	53%	47%	19%	7%	21%	12,06	
% **			100%	40%	14%	44%		
* Proportion par rapport au nombre total de cas étudiés ** Proportion par rapport au nombre total de grossesses *** 3 à 6 cycles								

L'hypothèse de départ serait que l'attitude expectative après une EE augmenterait les chances de concevoir comparée à des IA ou des FIV et que l'IA serait supérieure à la FIV. Donc R1=0,44 puis R1=0,40.

- Comparaison des taux de grossesses en fonction des différentes prises en charges après EE : abstention versus IA, abstention versus FIV et IA versus FIV

Abstention vs IA :

OR= 1,18

[IC95% 1,01 - 1,46]

Le risque relatif et l'Odds Ratio sont très proches de 1, mais l'intervalle de confiance n'inclut pas la valeur 1 et $p < 0,05$, nous considérerons qu'il y a une différence significative du taux de grossesses entre une grossesse spontanée et une grossesse obtenue par IS ou IA après EE.

Abstention vs FIV:

OR= 4,9

[IC95% 3,9 - 6,2]

IA vs FIV

OR= 4,2

[IC95% 3,24 - 5,1]

Ces résultats montrent que la FIV+/- ICSI n'augmente pas de façon significative les chances de grossesses après chirurgie comparée à l'expectative ou les IA. L'expectative semble être même une meilleure attitude concernant les chances de grossesses après coelioscopie, en comparaison aux IA et à la FIV (OR= 1,18 et OR=4,9 respectivement, IC95% n'incluant pas 1).

Cependant, il existe un biais évident de population car les couples dirigés directement vers une FIV+/- ICSI ont de mauvais critères pronostics (âge, échec IA...) en spontanée ou IA, et ceux avec un bon pronostic se verront proposer une attitude expectative.

Nous pouvons tout de même conclure que l'intérêt de réaliser une exploration endoscopique dans le cadre d'une infertilité idiopathique est d'augmenter les chances d'obtenir une grossesse spontanée et naturelle dans les 6 à 12 mois post opératoire ou après réalisation d'IA 3 à 6 cycles, en fonction des critères individuels à chaque couple que nous détaillerons plus tard.

8. Conclusion :

L'exploration endoscopique a mis en évidence un facteur d'infertilité chez 66% des couples suivis pour infertilité dite inexplicée. Nous pouvons conclure à l'intérêt de réaliser une exploration endoscopique pour compléter le bilan étiologique, chez les patientes suivies pour infertilité idiopathique.

Sur les 1987 patientes chez qui a été recherchée la prévalence des grossesses post EE, 929 soit 47% ont été enceintes après EE, sur une durée de suivi d'environ 5 ans. La réalisation d'une exploration endoscopique dans le contexte d'une infertilité idiopathique augmente de façon significative (1,3 fois plus) les taux de grossesses ultérieures en comparaison aux couples ayant eu une AMP d'emblée sans intervention, sur une durée de suivi d'environ 12 mois.

a. *Les analyses comparatives en sous-groupe*

Tableau 33 Récapitulatif des résultats en sous-groupe de notre étude concernant les facteurs de risques (type d'infertilité et âge) sur les taux de pathologies retrouvées à l'exploration endoscopique

	Résultats de l'EE		RR	OR	IC	DS
	EE +	EE-				
Infertilité I	226	132	1,24	1,6	1,2-6,27	oui
Infertilité 2aire	139	134				

DS= Différence significative

IC= Intervalle de confiance à 95% de l'OR

OR= Odds Ratio

RR= Risque Relatif

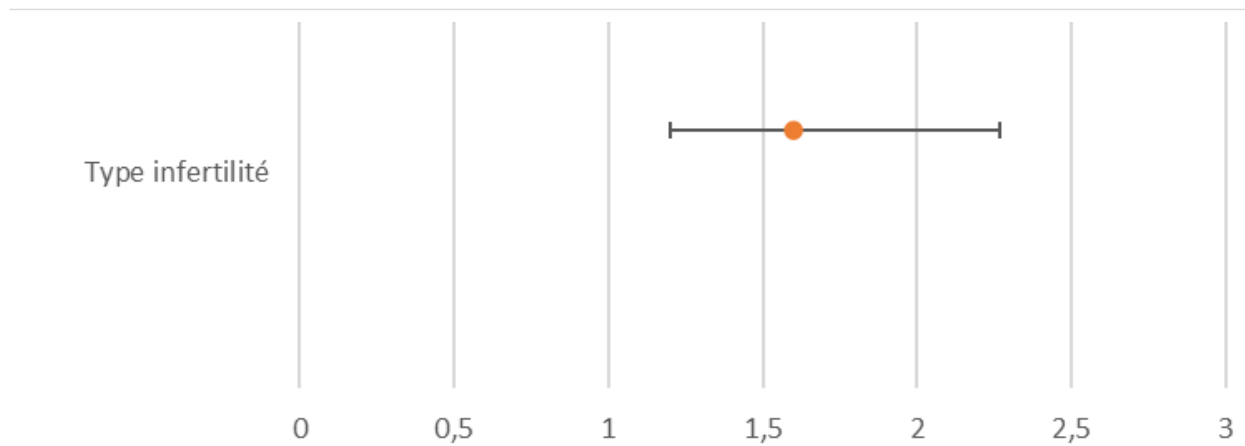


Figure 11 Synthèse des résultats concernant les taux de pathologies retrouvées en EE, en fonction du type d'infertilité sous forme d'un forest plot

Tableau 34 Récapitulatif des résultats en sous-groupe de notre étude sur les taux de grossesses en fonction de l'âge, de la réalisation d'une EE, de ses résultats, et de la prise en charge pré et post EE

		Grossesses obtenues		RR	OR	IC	P	DS
		oui	non					
âge	<35	44	42	1,46	1,92	0,62-5,7	>0,05	non
	>35	6	11					
Réalisation d'une EE	EE	357	389	1,3	1,7	1,3-1,96	<0,05	oui
	Pas d'EE	325	560					
Résultats d'une EE	EE+	351	349	1	1	0,86-1,3	0,14	non
	EE-	200	202					
Type de Pathologie	Endom/aucune	138/200	160/204	0,92	0,85	0,65-1,19	>0,05	non
	Tubaire/aucune	43/200	45/204	0,98	0,96	0,61-1,54	>0,05	non
	Adhérence/aucune	28/200	25/204	1,06	1,12	0,64-2,02	>0,05	non
PEC Après EE	Aucune/IA	412/368	517/561	1,1	1,18	1,01-1,46	<0,05	oui
	Aucune/FIV	412/129	517/800	3,14	4,9	3,9-6,2	<0,05	oui
	IA/FIV	368/129	561/800	2,8	4,2	3,24-5,1	<0,05	oui
PEC avant EE	Aucune/IA	424/133	330/155	1,2	1,44	1,14-1,97	<0,05	oui
	Aucune/FIV	155/54	330/53	1,04	1,3	0,84-1,89	>0,05	non
	IA/FIV	133/54	155/53	0,86	0,9	0,54-1,30	>0,05	non

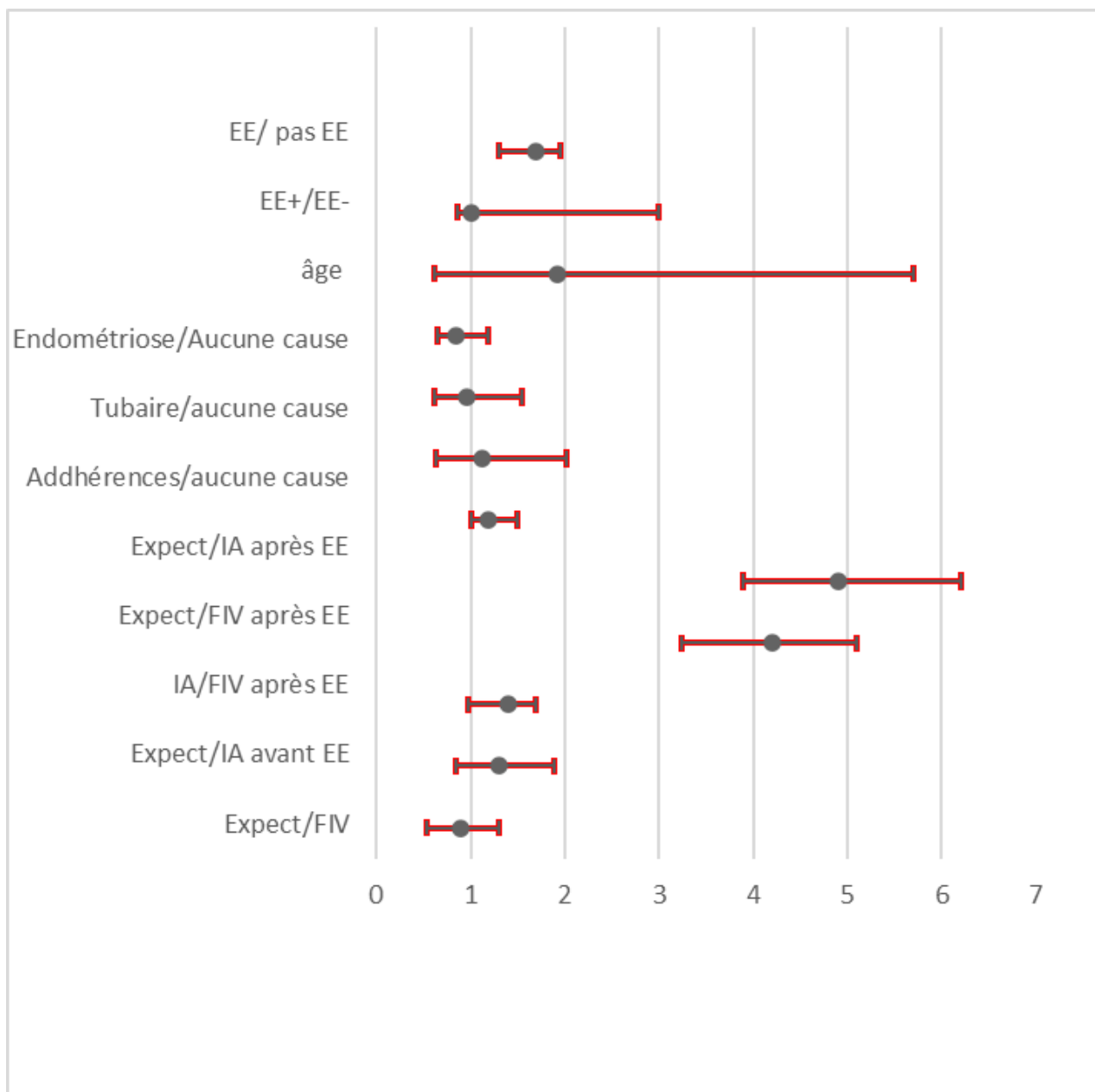


Figure 12 Synthèse des différents résultats concernant les taux de grossesses de notre méta-analyse sous forme d'un diagramme en forest plot. Les IC sont représentés par les barres horizontales, et les OR par les points. EE= Exploration Endoscopique, EE+ = EE anormale, EE- = EE normale, Expect = Prise en charge expectative.

La réalisation d'une exploration endoscopique, à n'importe quel moment de la prise en charge d'une infertilité permet d'augmenter de 1,3 fois les chances de conception dans les 12 mois suivants, avec ou sans traitement de l'infertilité, avec un [IC95%1,3 -1,96].

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de meilleurs résultats sur les taux de pathologies à l'EE ni sur les grossesses post intervention en fonction de l'âge.

L'infertilité primaire et la durée d'infertilité de moins de 3 ans augmenteraient les chances de retrouver une pathologie à la coelioscopie (OR= 1,78 et 1,6).

Malheureusement, nous n'avons pas pu mettre en évidence qu'une coelioscopie « anormale » (positive) ou qu'une quelconque étiologie, augmentait significativement les taux de grossesses futures.

La présence d'adhérences pelviennes serait le facteur d'infertilité de meilleur pronostic en vue d'une grossesse ($p > 0,05$).

La réalisation d'une EE en 1^{ère} intention, c'est-à-dire avant traitement de l'infertilité, augmenterait les taux de grossesses (OR=1,44 et [IC95% 1,14 :1,97]).

Enfin, le pronostic semble également meilleur lorsqu'une attitude expectative ou la réalisation d'IA est faite après EE, comparée à la prise en charge par FIV (OR=4,9 et 1,8 respectivement).

F. Discussion

1. Taux de pathologie retrouvée et taux de fécondité après exploration endoscopique

Il s'agit donc d'une revue de la littérature de 25 études. Il y avait 19 études descriptives et 6 essais cliniques randomisés pour lesquels a été faite une méta-analyse. 11 pays différents ont été représentés pour un au total de 3827 patientes.

De manière générale, on a pu mettre en évidence que, pour une population de femmes de 30,6 ans et d'une durée d'infertilité de 3,8 ans en moyenne, ayant initialement un diagnostic d'infertilité idiopathique, donc sans cause retrouvée lors d'un premier bilan complet (sauf pour deux études sans HSG), l'exploration endoscopique retrouvait un facteur d'infertilité dans 62% des cas. Cela signifie que 62% des couples avec infertilité idiopathique ont un facteur diminuant leur fécondabilité, et n'ont pas une prise en

charge adaptée de ce facteur (par exemple la réalisation d'IA alors qu'il existe un facteur tubaire).

Dans les suites d'une EE 47%, (soit 929/1987 cas), ont obtenu une grossesse quelle que soit la prise en charge avant ou après, et la cause retrouvée.

Dans 48,5% des cas, l'EE a permis une orientation directement vers une technique d'AMP évitant une perte de temps.

Les chances d'obtenir une grossesse en cas d'infertilité diagnostiquée comme idiopathique étaient significativement plus élevée si une exploration endoscopique avait été faite durant la prise en charge (OR=1,7).

Enfin, les résultats de la chirurgie n'influent pas sur les chances de concevoir une grossesse par la suite. En cas de cœlioscopie blanche ou de découverte d'une cause d'infertilité, elles sont de 50% chacune.

D'après les chiffres de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Nationales), le taux de fécondité par cycle en France en 2019 chez les patientes âgées entre 30 et 34 ans était de 12,7% (67). Dans un état des lieux des troubles de la fertilité publié par l'INSERM en 2012, un couple fécond n'a pas plus de 25% de chances par cycle d'obtenir une grossesse à 25 ans, et 80% seront enceintes après 1 an. Ces résultats diminuent avec l'âge. (10)

Bien entendu, ces résultats ne peuvent être comparés aux nôtres dans la mesure où ils concernent des femmes en population générale par tranche d'âge, et pas seulement celles souffrant d'infertilité idiopathique.

Cependant, notre analyse montre l'intérêt de l'exploration endoscopique dans le cadre de l'infertilité idiopathique. Il est clair que dans le bilan initial, l'HSG comporte 30% de faux négatifs sur les facteurs d'infertilité tubo péritonéal, qui seront diagnostiqués et leur pronostic évalué, permettant dans le même temps opératoire soit de les traiter, soit quand ils sont de mauvais pronostic d'orienter vers une FIV.

Pour les adhérences et l'endométriase l'HSG est donc un mauvais examen, l'hystéroscopie ne fait pas mieux, mais par contre une échographie de référence a une meilleure sensibilité. Nous pensons que cet examen non invasif doit être intégré à tout bilan d'infertilité idiopathique, et si elle retrouve des adhérences (sliding sign) ou une endométriase, ces éléments étiologiques reclasseront l'infertilité. Cela évitera entre autres de découvrir une endométriase profonde chez une patiente non informée des risques opératoires si une exérèse nous semble indiquée.

Il reste donc encore à revoir le bilan de première intention, définir la place de l'exploration endoscopique et ainsi que ses indications.

2. Durée d'infertilité

La fécondabilité d'un couple varie avec l'âge mais aussi et surtout avec la durée de l'infertilité.

C'est ce que Schwartz a voulu mettre en évidence dans son étude en 1981 (68). Dans une population de couples fertiles et infertiles, en supposant que la fécondabilité par cycle dans la première année est de 19%, elle se décline après 3 ans à 1,5%.

Tableau 35 Schwartz. 1981. Fécondabilité des couples en fonction de leur durée d'infertilité (colonne 4)

TABEAU 3. — EVOLUTION D'UNE POPULATION COMPRENANT DES COUPLES INFERTILES ET DES COUPLES FERTILES CONFORMES AU MODÈLE DU TABLEAU 1 ($\bar{p} = 20\%$).

a. Proportion de couples infertiles = 5 %						
1 Temps écoulé (en années)	2 Nombre de couples restant à concevoir		3 Probabilité qu'un couple soit infertile (%)	4 Féconda- bilité \bar{p} (%)	5 Risque d'in- fécondité en 1 an RI_{12} (%)	6 Risque relatif d'infécondité en 1 an RR_{12}
	Infertiles	Total				
0	53	1 053	5	19,0	18	1
1	53	193	27	8,1	50	2,7
2	53	96	55	3,5	74	4,1
3	53	72	74	1,5	87	4,8
4	53	63	85	0,7	94	5,1
5	53	59	90	0,4	96	5,3

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés aux résultats de la coélio-scopie en fonction de la durée d'infertilité par tranche, mais les résultats semblaient trop hétérogènes pour en tirer une conclusion

Dans les données anciennes de la littérature, la durée d'infertilité sélectionne les patientes ayant une étiologie à leur infertilité.

Nous pouvons supposer que les facteurs d'infertilité idiopathique chez les patientes avec une longue durée d'infertilité ne sont pas retrouvés en coelioscopie, comme l'insuffisance ovarienne prématurée, ou la mauvaise qualité ovocytaire par exemple.

3. Type d'infertilité

Les trois quarts des patientes avaient une infertilité primaire. Parmi toutes ces infertilités primaires (365), une cause a été retrouvée à la coélio-scopie dans 62% des cas. Contre 50% des patientes ayant une infertilité secondaire (266). Nous avons calculé que le fait d'avoir une infertilité primaire augmente de 1,6 fois les risques de retrouver une pathologie à l'EE.

4. Age

La moyenne d'âge des patientes avec un diagnostic d'infertilité idiopathique et ayant eu une exploration endoscopique était d'environ 31 ans.

Nous n'avons pas mis en évidence la supériorité d'une classe d'âge par rapport à une autre.

Or, d'après l'Agence de la Biomédecine, « la fécondabilité, soit la probabilité de concevoir par cycle, baisse avec l'âge : de 25% par cycle si la femme a 25 ans, on passe à 12% si elle a 35 ans et seulement 6% à 42 ans. Avec l'effet cumulatif des cycles, 60% des couples dont la femme est âgée de 25 ans auront conçu au bout de 6 mois, 80% au bout d'un an et 90% au bout de 2 ans. Ces chiffres sont à diviser par deux pour un âge féminin de 35 ans et par 4 à 42 ans. De surcroît, à 42 ans, seuls 12% des couples auront un enfant dans les deux ans » (69). Cette diminution de la fécondabilité n'est dû qu'à l'altération de qualité du stock folliculaire, et n'est pas corrigé par les techniques d'AMP.

En effet, physiologiquement, l'effet de l'âge sur la fécondabilité est dû à l'effet du temps sur la réserve ovocytaire, générant une altération de la qualité ovocytaire. Or, nous n'avons pas de traitement pour empêcher ou améliorer cette altération. Donc chez les femmes de plus de 35-37 ans, les tentatives de FIV sont ponctuelles, l'altération de la fécondabilité s'accélère (de 1% par mois), toute perte de temps est une perte de chance. Donc la réalisation rapide dans la prise en charge d'une EE permet d'augmenter les chances cumulées jusqu'à la ménopause de grossesses spontanées, voir inter cycles si on est en FIV.

5. Infection Chlamydiae Trachomatis (CT)

Le CNGOF dans ses recommandations de 2010 (2), préconise la réalisation d'une cœlioscopie en cas de sérologie CT positive. Or, la sérologie CT ne fait pas partie du bilan de 1ere intention d'infertilité, même si celle-ci est réalisée dans certaines équipes.

Malheureusement les données de notre étude n'ont pas permis d'étudier le lien entre infection génitale à CT et grossesse dans les infertilités idiopathiques, car aucune étude n'a recherché ce critère.

D'après un rapport de l'INSERM publié en 2012 sur les troubles de la fertilité, la prévalence féminine en population générale de l'infection à CT en France est estimée 4,16% en 2005.

Dans une étude Iranienne descriptive cas / témoins, Rashidi démontre que l'incidence d'une PCR CT positive est plus élevée chez les femmes infertiles que fertiles, 12% contre 8% respectivement (70).

Une étude randomisée de Al-Farraj (71), publiée en 2019 en Arabie Saoudite montre avec une différence significative que la prévalence des infections à chlamydiae est significativement plus élevée dans la population de femmes infertiles que chez les femmes fertiles, 13% vs 3% avec un $p=0,09$. Ce même auteur conclue également que la proportion de pathologie tubaire est plus élevée chez les femmes avec une sérologie positive ($r=0,126$ et $p=0,076$).

Une autre étude de cohorte Allemande publiée en 2019, avec suivi prospectif sur 8 ans de plus de 5700 femmes avec antécédent d'infection à CT, a démontré que l'incidence d'une infertilité tubaire était quatre fois plus élevée dans le groupe « ATCD d'infection à CT », défini par une PCR CT positive et/ou la présence d'IgG, par rapport au groupe sans antécédent d'infection ; 1,3 pour 1000 personnes-années vs 0,2 pour 1000 personnes-années , OR=4,22 avec [IC95% 2,05 - 8,69]. (72)

Tableau 36 Hoenderboom 2019. Association entre infection à Chlamydiae Trachomatis et Pathologie infectieuse pelvienne, Grossesse extra-utérine et Infertilité tubaire

	Cases	Time	Crude HR			Adjusted HR*†‡		
	N§	Person-years¶	HR	95% CI	P value	aHR	95% CI	P value
Pelvic inflammatory disease								
Chlamydia negative	100	71 029	1			1		
Chlamydia positive	59	14 320	2.60	1.85 to 3.66	<0.0001	2.22	1.57 to 3.13	<0.0001
Ectopic pregnancy								
Chlamydia negative	41	71 412	1			1		
Chlamydia positive	11	14 684	0.99	0.49 to 1.97		0.80	0.39 to 1.63	0.5335
Tubal factor infertility								
Chlamydia negative	15	71 523	1			1		
Chlamydia positive	18	14 699	4.27	2.08 to 8.77	0.0001	4.22	2.05 to 8.69	0.0001

Chlamydia positive was defined as a positive PCR-test outcome in the CSI study (CSI-PCR), and/or the presence of chlamydia IgG and/or a self-reported chlamydia infection. For these analyses, multiple imputations were used to estimate time of first chlamydia infection in women without a known first year of chlamydia infection.

*PID model adjusted for age (time-varying) and educational level.

†Ectopic pregnancy model adjusted for age (time-varying), educational level, number of lifetime partners and migration background.

‡Tubal factor infertility model adjusted for age (time-varying).

§Median cases of 15 multiple imputation datasets.

¶Estimated from 15 multiple imputation datasets.

aHR, adjusted HR; CSI, Chlamydia Screening Implementation; NECCST, Netherlands Chlamydia Cohort Study.

Comme nous l'avons déjà mentionné dans l'introduction, le bilan d'infertilité, avec notamment l'hystérosalpingographie, peut avoir des résultats « faux négatifs » et ne pas diagnostiquer une pathologie tubaire. D'ailleurs, dans notre étude les obstructions tubaires et adhérences pelviennes représentaient 15 et 19% respectivement de toutes les causes retrouvées.

De plus, nous avons également mis en évidence que les pathologies tubaires, obstructions et adhérences, étaient les pathologies de meilleur pronostic pour obtention d'une grossesse avec 49% et 53% respectivement de taux de grossesses post cœlioscopie.

Nous pouvons donc conclure que les antécédents d'infection à CT (présence d'IgG), ou les PCR CT+ sont un facteur qui devrait faire poser l'indication d'une coéloscopie en cas d'infertilité idiopathique.

6. Causes d'infertilité retrouvées en exploration endoscopique

D'après nos recherches, chez un tiers des patientes, aucune cause n'a été retrouvée. Un tiers des anomalies retrouvées était une endométriose (tous stades confondus, mais avec cependant une nette prédominance de l'endométriose superficielle), 19% avaient des adhérences pelviennes, 15% une obstruction tubaire uni ou bilatérale, et enfin les causes d'origines ovariennes ou utérines étaient de l'ordre de 2% et 1% respectivement.

On peut dès lors noter que 15% des cas étaient des faux négatifs à l'hystérosalpingographie. C'est d'ailleurs ce que Nayak et al. ont démontrés dans leur étude incluant 300 femmes avec hystérosalpingographie normale ; 26% d'entre elles avaient finalement une obstruction tubaire uni ou bilatérale retrouvée en coéloscopie. (20)

Les étiologies d'origine ovarienne ou utérine sont retrouvées en faible proportion. Cela s'explique par un premier bilan d'infertilité qui retrouve facilement ces causes (notamment à l'échographie pour les anomalies utérines, couplée à la biologie pour le syndrome des ovaires polykystiques).

Enfin, 32% avaient finalement une endométriose. Ce résultat est intéressant car d'après analyse en sous-groupe des taux de grossesses par rapport à la pathologie retrouvée, 41% des patientes chez qui a été retrouvée une endométriose à l'EE, ont eu une grossesse par la suite.

Marcoux et al. dans un essai clinique randomisé incluant 341 patientes infertiles a montré l'intérêt du traitement chirurgical de l'endométriose, et confirme nos résultats.

Les patientes ont été randomisées en deux groupes, le premier, de 172 femmes, avait eu un traitement per opératoire de l'endométriose, et le second, composé de 169 femmes, avait eu uniquement une laparoscopie, sans traitement.

Ces arguments renforcent l'hypothèse principal de l'intérêt de réaliser une exploration endoscopique chez les patientes avec infertilité idiopathique et asymptomatique, afin d'augmenter les chances de grossesses en découvrant et traitant des pathologies, notamment l'endométriose, qui n'auraient pas été diagnostiquées dans le bilan de première intention, dont il est légitime de proposer quelques modifications.

7. Timing de la cœlioscopie

- Prise en charge avant exploration endoscopique :

Nous avons mis en évidence de façon significative que réaliser une cœlioscopie directement après bilan d'infertilité est supérieur en termes de grossesse, comparé après 3 à 6 cycles d'IA. Nous n'avons pas pu prouver avec une différence significative la supériorité de l'abstention par rapport à la FIV ou des IA par rapport à la FIV.

Tanahatoe (58), n'a d'ailleurs pas non plus retrouvé de différence significative en terme de taux cumulatif de grossesse chez les patientes ayant eu des IA avant cœlioscopie versus celles n'en ayant pas eu.

Tableau 37 Tanahatoe. Taux de grossesses dans le groupe DLSF : Diagnostic LaparoScopy First, c'est à dire celui ayant eu une EE en premier, et le groupe IUIF : Intra Uterine Insemination First, c'est à dire celles ayant eu des IA avant EE.

	DLSF (n = 77)	IUIF (n = 77)	P value	OR (95% CI)
Natural pregnancy	12	16		
IUI pregnancy	22	22	0.6	1.2 (0.7-2.3)
Total pregnancy rate	34 (44%)	38 (49%)		

Ces résultats pourraient être en faveur d'une prise en charge directement par exploration endoscopique dans le cadre des infertilités idiopathiques. Mais la décision repose surtout sur l'évaluation globale du couple, des antécédents, des facteurs de risques retrouvés, du pronostic en AMP et enfin de leurs désirs. Nous en discuterons dans le chapitre III.

- Prise en charge après exploration endoscopique :

Enfin, notre étude a permis de mettre en évidence l'intérêt de réaliser une exploration endoscopique afin d'orienter correctement la prise en charge post EE, en fonction des facteurs pronostics. Cela permet ainsi d'éviter la perte de temps et la lourdeur pour le couple d'une prise en charge inappropriée, car l'attitude expectative semble montrer des résultats satisfaisants.

8. Coût et rentabilité de l'EE

L'aspect économique prend de nos jours une place majeure dans la prise en charge médicale. Moayeri et al. (73) en Californie, ont étudié le rapport cout-efficacité des différentes prises en charge en cas d'infertilité idiopathique : expectative, AMP d'emblée, coelioscopie puis expectative et coelioscopie puis AMP. La coelioscopie suivie d'une conduite expectative est la conduite à tenir qui a le meilleur rapport cout-efficacité avec un ratio d'environ 128\$ par naissance, en cas d'infertilité idiopathique chez la femme jeune. La prise en charge en AMP reste lourde et coûteuse avec un fort taux d'abandon, ce qui diminue le taux de grossesses cumulées. Les auteurs concluent en l'intérêt de repérer les couples à risque d'abandon en FIV, dont les facteurs de risque sont communs à ceux observés en cas d'échec de FIV : âge maternel >35 ans, durée d'infertilité de plus de 5 ans, échec de la 1^{ère} tentative de FIV avec 0 ou 1 ovocyte ponctionné et aucun embryon transféré.

Pham et al. (2018) ont comparés les différents coûts entre la réalisation d'une FIV d'emblée et l'attitude expectative pendant 6 mois, suivi de FIV pour presque 9000 femmes de moins de 40 ans avec infertilité idiopathique. Pour le même nombre de grossesses obtenues après 18 mois, la réalisation de FIV directe a été évaluée à 15

millions de dollars, contre 4,7 à 12 millions de dollars dans le cas où, pour les patientes de bon pronostic, un délai de 6 mois avant la FIV a été respecté. (74)

D'un point de vue économique, l'exploration endoscopique est donc la prise en charge la moins onéreuse.

9. Les limites de notre étude

Comme toute méta-analyse, notre étude présente un certain risque de biais.

Le premier auquel nous étions confrontés est le biais de publication des études analysées.

En effet il est démontré que les essais non significatifs sont moins publiés que les essais positifs, et qu'un essai positif a plus de chance d'être publié dans une revue internationale.

Plus l'essai est de petit effectif, plus le risque est grand que seuls les essais très positifs soient publiés, alors que les grands essais sont généralement publiés quel que soit leur résultat.

Or, dans notre méta analyse, nous n'avons sélectionné que des études publiées, via la base de données Pubmed, ce qui réduit le champ de sélection des études. Nous n'avons pas sélectionné d'études non publiées.

a. *Analyse des différents biais indépendamment pour chaque étude randomisée et non randomisée*

Comme décrit précédemment, nous avons évalué le risque de biais de chaque étude non randomisée selon l'outil proposé par la Cochrane Library en 2014 : ACROBAT-NRSI (61) et revu en 2016 ROBIN-I (62), et le risque de biais des études randomisées par l'outil ROB 2 revu en 2019 par la Cochrane. Les tableaux 7 et 8 résumaient ce travail.

Le premier biais que nous pouvons noter est le biais de recrutement, dans la sélection des cas.

En effet même si les cas sélectionnés dans chaque études étaient définis comme avec une « infertilité idiopathique », dans cinq études le bilan n'était pas complet ou ne

correspondait pas à nos critères ; absence d'HSG (40,41,56), infertilité masculine incluse (44) et pathologie tubaire unilatérale incluse (52).

Concernant les essais cliniques randomisés, deux sur six n'avaient pas fait de randomisation aléatoire pour la répartition des deux groupes. De plus, le traitement en « double aveugle » n'a jamais pu être respecté, car il est impossible de réaliser une chirurgie sans que ni le praticien ni le patient n'en soit informés.

Ensuite, il faut noter le biais inhérent à l'intervention, qui n'est pas réalisée de la même façon dans toutes les études. Certaines n'avaient pas fait de test de perméabilité tubaire, la description et le traitement des pathologies variés d'une étude à l'autre. Enfin, le risque était considéré comme sévère lorsqu'aucune donnée sur la chirurgie n'était présente, cela représente 4 études.

L'outil de mesure de la Cochrane utilise un item sur l'analyse en intention de traiter versus en per protocole. Le risque de biais est faible si l'étude a bien été réalisée en intention de traiter, c'est-à-dire si l'analyse des résultats des patients est faite dans leur groupe initial quel que soit le traitement qu'ils ont réellement reçu (Exploration Endoscopique ou non).

Tous les essais que nous avons sélectionnés ont été réalisés en intention de traiter.

Les seules études considérées comme risque moyen pour cet item, étaient celles où au moins 5% des patientes ont été perdues de vue au moment du recueil des taux de grossesse.

La mesure et la description du critère de jugement principal n'est pas respecté dans toutes les études. Dans trois études, le type de pathologie et leur taux n'est donné qu'en sous-groupe (en fonction du type d'infertilité ou de l'âge par exemple), les résultats en proportion de tous les cas sont donc biaisés.

Dans plusieurs études, une patiente pouvait présenter plusieurs causes d'infertilités. Or, nous avons calculé le taux de pathologies retrouvées à l'EE sur le nombre total de coelioscopie et non sur le nombre total de pathologies. C'est pourquoi certaines valeurs peuvent être surestimées.

Enfin, dans deux études les résultats donnés ne correspondent pas à la question ni au critère de jugement cité dans le paragraphe « Matériel et Méthode ».

b. *Analyse globale du risque de biais*

D'après nos tableaux, sur les 19 études analysées, 12 sont considérées comme à risque de biais moyen, et 7 à risque sévère.

Sur les 6 études randomisées de notre méta-analyse, 2 sont considérées comme à haut risque de biais et les 4 autres à risque moyen.

Il est difficile de savoir si ces résultats sont acceptables, car la Cochrane ne donne pas de notion de validité de la méta-analyse en fonction des risques de biais indépendants.
(62) (63)

c. *Biais de recueil :*

Il existe également des biais dans notre recueil de résultats. En effet, toutes les études ne traitaient pas tous les critères souhaités. Chaque résultat est tiré d'un certain nombre d'étude et, par conséquent, d'un certain nombre de patientes. La répartition est résumée dans le tableau suivant ;

Tableau 38 Répartition du nombre d'étude et de patientes pour chaque critère analysé dans notre méta-analyse

		Critère analysé	Nombre d'études	Nombre De patientes
1	Analyses en sous - groupe	Taux de pathologies à l'EE	23	2813
2		Taux de grossesses à l'EE	14	1907
3		Types et taux de pathologies	23	2813
4		Complications chirurgicales	2	102
5		Gestes thérapeutiques	7	869
6		Changements de PEC	5	585
7		Patho/durée infertilité	15	1755
8		Patho / âge		
9		Grossesse/âge	2	103
10		Patho/type infertilité	6	631
11		Grossesse/résultats EE	10	1371
12		Grossesse/type patho	10	853
13		Grossesse/PEC avant EE	10	1149
14		Grossesse / PEC après EE	14	1987

Certains critères que l'on aurait voulu analyser n'ont pas pu l'être, car le nombre d'essai ayant évalué leur intérêt était trop faible. C'est le cas de l'antécédent d'infection à chlamydiae trachomatis ou la réserve ovarienne avec taux de FSH, AMH et compte des follicules antraux.

Nous avons également retenu deux critères de jugements principaux, qui diminuent inévitablement le nombre de sujets traités par critère de jugement.

De même, dans certaines analyses de comparaison (notamment les taux de grossesses selon la prise en charge post EE), les deux groupes ne sont pas définis de façon équitable, mais selon leur pronostic en termes de taux grossesse post traitement proposé.

Il est donc évident que cela va entraîner des biais dans les résultats, avec, par exemple, un taux de grossesses dans la population FIV (de mauvais pronostic) inférieur à celui des grossesses dans la population expectative (de bon pronostic).

10. Les forces de notre étude :

La méta-analyse est une démarche qui a pour but de combiner les résultats de plusieurs essais thérapeutiques pour en faire une synthèse reproductible et quantifiée. Cette synthèse produit un gain de puissance statistique dans la recherche de l'effet d'un traitement, ou d'une intervention dans notre cas. Elle permet en cas de résultats apparemment discordants d'obtenir une vue globale de la situation.

Alors que nos études individuellement ont des niveaux de preuve scientifiques variant de II à V, la méta-analyse, elle, fait partie des essais avec le meilleur niveau de preuve scientifique (niveau I), et les recommandations qui en découlent sont des recommandations de grade A.

Notre test d'hétérogénéité, représenté par le graphique figure 13, met en évidence une forme attendue de funnel plot, dites « en entonnoir ». Cela met en évidence que nous avons inclus toutes les études disponibles sans omettre celles avec un trop petit effectif ou un résultat non attendu, et permet de minimiser le risque de biais de sélection des études décrit plus haut.

L'intérêt de la réalisation d'une méta-analyse pour répondre à notre question, est d'augmenter la puissance statistique de la recherche d'un effet en augmentant le nombre d'observations. Plus la taille de l'effectif étudié sera grande, plus la puissance sera élevée.

Notre étude compte 3827 patientes au total, ce qui est bien supérieur à tous les autres essais à ce sujet.

De plus, il s'agit d'une méta-analyse multinationale. Les essais sélectionnés ont été réalisés dans onze pays différents et onze centres (toutes les études étaient uni-centriques).

Les populations étudiées, les techniques chirurgicales et d'AMP de ces études sont comparables et donc transposables en France.

Nos résultats répondent clairement à la problématique posée, et aux hypothèses de départ.

L'analyse des résultats a été réalisée comme définie dans le chapitre « Matériel et Méthode ». Les incidences ont été données en nombre et en proportion, et les critères de recherche d'association par le test de χ^2 avec calcul de l'Odd Ratio (OR) et son Indice de confiance à 95%.

Nous avons réussi à mettre en évidence une différence significative avec un indice de confiance n'incluant pas la valeur 1, pour les critères étudiés suivant :

- Taux d'exploration endoscopique anormale en fonction de la durée d'infertilité,
- Taux d'exploration endoscopique anormale en fonction du type d'infertilité,
- Taux de grossesse en fonction des résultats à l'EE,
- Taux de grossesses en fonction de la prise en charge avant EE,
- Taux de grossesse en fonction de la prise en charge après EE.

11. Les autres avantages de l'exploration endoscopiques

Trouver une étiologie, en évaluer le pronostic et la traiter, permet de reclasser l'infertilité idiopathique, et donc de réviser la stratégie thérapeutique. Cela a un bénéfice médical, mais aussi psychologique pour le couple. De plus les pathologies traitées sont souvent douloureuses (même si celles-ci ne sont pas au 1^{er} plan), l'amélioration post traitement des symptômes est un bénéfice secondaire apprécié par les patientes.

12. Alternative à la coéloscopie : Intérêt de la fertiloscopie dans la prise en charge de l'infertilité idiopathique

a. *Introduction*

En 1998, Gordtes et al. ont développé le THL (THL pour Transvaginal Hydro Laparoscopy). Cette technique, réalisée sous anesthésie locale, consiste à explorer l'axe tubo-ovarien et les fossettes ovariennes à l'aide d'un endoscope de 2,9mm à 30° introduit dans le cul de sac de Douglas.

En 1999, A. Watrelot propose de coupler cet examen à une hystéroscopie diagnostique, une épreuve au bleu et une salpingoscopie et réalise le concept de Fertiloscopie.

Cette approche permet d'éviter la coéloscopie en cas d'HSG normale.

Au fil des années, la fertiloscopie a su se développer et peut dorénavant être également opératoire en réalisant un drilling ovarien, sectionnant des adhérences, coagulant des lésions d'endométriose superficielle.

C'est pourquoi, la fertiloscopie de nos jours propose un nouveau schéma dans la prise en charge des infertilités, et certaines équipes françaises l'utilisent au même titre que la coéloscopie couplée à l'hystéroscopie, mais peut-elle réellement la remplacer ?

b. *Données de la littérature*

L'étude FLY (FLY pour Fertiloscopy-Laparoscopy) (75) , publiée en 2003, et coordonnée par A. Watrelot, est un essai transversal international multicentrique qui a été mené dans 14 centres dont 12 CHU français, et a inclus un faible effectif de 99 patientes. Elle a comparé la fertiloscopie à la coéloscopie dans un bilan d'infertilité et chaque patiente a été prise comme son propre témoin, la fertiloscopie puis la coéloscopie ont été réalisées par 2 chirurgiens randomisés, les interventions étant toutes enregistrées et revues par des 2 relecteurs indépendants. Les patientes avaient en moyenne 32 ± 5 ans, infertiles depuis $4 \pm 2,5$ ans et avaient une indication d'endoscopie pelvienne pour infertilité inexplicquée, anovulation, inséminations in utero itératives sans succès, échec de chirurgie tubaire avec des trompes perméables à l'HSG ou suspicion d'occlusion tubaire proximale. Ont été exclues les femmes ayant une contre-indication à l'une ou l'autre méthode ou une pathologie annexielle. L'analyse a porté finalement sur 81 patientes.

Les 2 modalités thérapeutiques ont été concordantes dans 80 % des cas, avec une discordance dans 20 % des cas. L'index diagnostique de la fertiloscopie et de la cœlioscopie a été calculé : sensibilité de 86% et 87% respectivement, valeur prédictive négative de 64 et 67% respectivement.

Dans cette étude, les auteurs concluent que la fertiloscopie devrait remplacer la cœlioscopie pour la plupart des femmes avec diagnostic d'infertilité idiopathiques. Selon eux, 93 % des laparoscopies pourraient être évitées.

Dans une étude nommée « fertiloscopie : l'expérience clermontoise ? » E. Nohuz a fait un état des lieux de cette technique. (76)

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant 229 femmes ayant bénéficié d'une fertiloscopie pour infertilité, toutes causes confondues, primaire ou secondaire, de 1999 à 2005 au CHU de Clermont Ferrand.

203 soit 88,6% des fertiloscopies ont été réussies. Dans 28,6% des cas, la fertiloscopie a retrouvé une pathologie nécessitant une coelioconversion. Dans 18,7% des cas, un drilling ovarien était associé.

Dans 98% des cas, l'anesthésie était générale. Cinq complications ont été notées avec 2 plaies rectales, une hémorragie vaginale, une ovarienne suite à un drilling et une salpingite.

Tableau 39 E. Nohuz Fertiloscopie : l'expérience clermontoise

Anomalies per fertiloscopiques relevant d'une coelioconversion

Adhérences	21/203 (10,3 %)
Endométriose	17/203 (8,3 %)
Anomalie de la perméabilité tubaire	10/203 (5 %)
Vision non satisfaisante	6/203 (3 %)
Kystes ovariens	4/203 (2 %)
Total	58/203 (28,6 %)

Tableau 40 E. Nohuz Fertiloscopie : L'expérience clermontoise

Détail des procédures fertiloscopiques

Échec de la procédure	26 (11,4 %)
<i>Procédures réussies</i>	203 (88,6 %)
Fertiloscopies normales	145 (71,4 %)
Fertiloscopies anormales	58 (28,6 %)
Total	229

On note que 71,4% des fertiloscopies réalisées étaient normales. Les auteurs concluent donc que la fertiloscopie permet d'éviter la réalisation d'une coelioscopie dans 2/3 des cas et qu'elle a toute sa place dans le cadre des patientes infertiles avec faible risque de pathologie pelvienne.

Cependant, on peut remarquer que seulement un tiers des fertiloscopies retrouvait une pathologie liée à l'infertilité, alors que nous en retrouvons deux fois plus dans notre méta-analyse (indications différentes ?). Elle a surtout un intérêt diagnostique, son intérêt thérapeutique, en dehors du drilling, est limité, avec 100% de coelioconversion quand un geste est nécessaire.

C'est pourquoi, Benmokhtar et al. en 2010 ont analysés les taux de grossesse après fertiloscopie opératoire. (77)

Il s'agit d'une étude rétrospective sur 3 ans incluant 67 patientes avec bilan d'infertilité normal et ayant bénéficié d'une fertiloscopie opératoire. Les patientes ont été suivies pendant 18 mois.

Sur 438 fertiloscopies, 174 (39,7%) étaient opératoires, avec 42% de drilling ovarien. Les autres gestes opératoires étaient par ordre de fréquence : résection de nodule endométriosique, fimbrioplastie, adhésiolyse, kystectomie. Seulement 5% ont nécessité un complément coelioscopie. Après fertiloscopie, 34 grossesses ont été recensées (soit 50,7%), dont 27 naissances vivantes (38,8%).

Chez 51 femmes il a été proposé la prise en charge expectative (maximum 6 mois) et parmi elles, 21 ont eu une grossesse (soit 41%).

Les 30 autres qui n'ont pas eu de grossesses après 6 mois d'expectation ont eu des IA et seulement 5 ont eu une grossesse (17%). Les 25 autres ont eu une FIV après échec de 4 à 6 IA.

En fonction des données de la fertiloscopie, 16 femmes ont eu directement recours aux IA et 8 ont obtenues une grossesse (50%).

Seulement 40% des fertiloscopies étaient opératoires, qu'en est-il des 264 autres fertiloscopies ? Ont-elles eu recours à un complément de coelioscopie ? Si les auteurs considèrent qu'une étiologie était retrouvée dans 40% des cas, ces chiffres sont donc inférieurs aux nôtres (pour rappel, nous avons retrouvés une cause dans 62,1% des cas). Pour le reste, leurs résultats semblent similaires aux nôtres ; 50,7% de grossesses ont été recensées sur 67 cas, contre 47% sur 1987 cas dans notre étude, 41% des grossesses ont été obtenues de façon spontanée, et 50% après IA, contre 44% et 40% respectivement.

La fertiloscopie semble avoir une moins bonne sensibilité que la coelioscopie, avec des résultats de grossesses futures égales.

A plus grande échelle, nous nous intéresserons à une autre étude qui répond clairement à notre problématique, celle de C. Braidya « Comparison of fertiloscopy versus laparoscopy in the exploration of the infertility: Analysis of the literature. » (78).

C'est une méta-analyse comparant toutes les études retrouvées dans la littérature, à propos de la fertiloscopie. La première partie regroupe les études descriptives. La seconde partie analyse 6 études comparant la fertiloscopie avec la coelioscopie.

Tableau 41 C. Braidya. 2014

Auteur	Darai	Dechaud	Nawroth	Brosens	Casa	Watrelet
<i>Référence</i>	[46]	[47]	[53]	[54]	[45]	[3]
<i>Année</i>	2000	2001	2001	2001	2002	2003
<i>Sujet pris comme son témoin</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Infertilité primaire (%)</i>	65	83	72	47	—	68
<i>Effectif initial</i>	60	23	43	43	60	92
<i>Effectif analysé</i>	54	22	40	21	—	81
<i>Âge (m ± ds)</i>	31 ± 7	33 ± 4	32 ± 4	—	—	32 ± 5
<i>Rétroversion utérine</i>	5	1	2	—	—	Exclus
<i>Taux d'accès au Douglas (%)</i>	90	96	93	—	—	94
<i>Complications (%)</i>	2	4	0	—	—	3
<i>Concordance</i>	—	κ = 0,57	—	—	93 %	80 %
Adhérences	77 %	—	100 %	—	—	κ = 0,78–0,91
Pathologie tubaire	93 %	82 %	100 %	—	78 %	κ = 0,78–0,91
Endométriose	54 %	—	20 %	—	56 %	κ = 0,78–0,91
<i>Spécificité (%)</i>	100	100	20	100	—	100
<i>Sensibilité (%)</i>	92	100	100	100	—	86
<i>Valeur prédictive positive (%)</i>	100	100	100	33	—	100
<i>Valeur prédictive négative (%)</i>	92	69	79	—	—	64
<i>Évaluation complète du pelvis (%)</i>	—	82	53	—	77	—
<i>Commentaires</i>	(–) fiable Fosse ovarienne	↓42 % Laparoscopie	—	Limitée aux adhérences ovariennes	—	↓93 % Laparoscopie

m ± ds : moyenne ± déviation standard ; κ : coefficient de concordance inter-observateur Kappa.

La concordance entre la fertioscopie et la cœlioscopie varie de 77,8 % à 100 %, avec un taux de complications faibles (2 à 4%). Sa spécificité et sa sensibilité sont près de l'ordre de 100%.

En termes d'examen diagnostique la fertioscopie aurait toute sa place avant la cœlioscopie.

Cependant, les auteurs expliquent que plusieurs points sont en défaveur de la fertioscopie par rapport à la cœlioscopie :

- La fertioscopie ne permet pas une exploration pelvienne aussi complète que la cœlioscopie (pas d'accès au pelvis antérieur notamment).
- Le rapport bénéfice-coût n'a jamais été étudié mais les instruments de fertioscopie seraient plus onéreux que ceux de cœlioscopie.
- Cet examen reste, sauf pour le drilling, un examen diagnostique, qui nécessite en cas de découverte de pathologie une coelio conversion.

- Les contre-indications sont aussi plus nombreuses ; antécédent d'infection génitale, utérus rétroversé fixé, utérus latéro dévié, kyste ovarien de grande taille, vagin étroit, endométriose de la cloison rectovaginale...

En conclusion, la fertiloscopie serait abandonnée depuis 2010 au profit de la micro coelioscopie pour toutes ses raisons.

13. Intérêt de la micro-coelioscopie dans la prise en charge de l'infertilité idiopathique

Il n'y a pas de différence significative en terme de résultats, d'analyse de la cavité pelvienne, et des possibilités opératoires avec la micro instrumentation entre la micro coelioscopie et la coelioscopie conventionnelle (6,79). En revanche, les patientes sont plus satisfaites sur la douleur post opératoire et sur les résultats esthétiques de cette technique mini invasive (7).

La micro-coelioscopie, si elle est accessible, serait la technique de première intention.

III. ELEMENTS PREMETTANT DE PROPOSER L'INDICATION ET LA PLACE DE L'EXPLORATION ENDOSCOPIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITE IDIOPATHIQUE EN 2020

A. Le bilan initial dans la prise en charge d'une infertilité

De nos jours, dans un contexte d'infertilité idiopathique, les enjeux sont :

- D'améliorer la sensibilité du bilan initial en prenant en compte les progrès de l'échographie et de la chirurgie mini-invasive
- D'identifier pour chaque couple, les facteurs pronostics de grossesse, en identifiant ceux qui sont corrigeables par la coeliochirurgie ou par l'AMP, qui sont les deux possibilités thérapeutiques à notre disposition, et après avoir identifié et proposé une prise en charge d'autres facteurs péjoratifs tels que l'IMC, les toxines et l'environnement.

Comme vu précédemment, ce bilan comprend au minimum, et selon l'agence de la biomédecine:

- L'interrogatoire exhaustif,

Ensuite, au minimum et après anamnèse à la recherche de facteurs de risque spécifiques, on réalisera :

- Chez les deux membres du couple : un examen clinique approfondi et les tests de sécurité sanitaire pré-AMP.
- Chez la femme : l'exploration du cycle et du statut ovarien, l'exploration utérine ou utéro-tubaire : morphologique (HSG ou Hyfosal) et recherche d'infection à chlamydia trachomatis (CT) par PCR et sérologies.
- Chez l'homme, exploration du sperme avec : spermogramme, spermocytogramme, spermoculture avec PCR CT, test de migration survie des spermatozoïdes pré AMP.

1. L'échographie de référence

Les progrès actuels permettent en effet de mieux rechercher certaines causes d'infertilité telles que l'endométriose ou les adhérences.

Des éléments, comme une mobilité anormale faisant suspecter des adhérences péri-annexielles ou entre utérus et rectum, un épaissement des ligaments utérosacrés, un nodule du torus utérin (l'échographie étant plus sensible et spécifique que l'IRM dans ces signes) témoin d'endométriose, sont des arguments pour classer une infertilité.

Nous pouvons donc proposer d'ajouter dans le bilan initial d'infertilité en 2020, une échographie de référence systématique ou en deuxième intention si infertilité idiopathique.

2. Anticorps anti spermatozoïdes (ACAS) par MAR test systématique.

Les causes immunologiques de l'infertilité du couple souvent évoquées sont à l'heure actuelle toujours mal connues, voire contestées. La prévalence des ACAS chez l'homme varie de 2,8 à 26 % (donc relativement fréquent) et de 0,2 à 1,6 % chez la femme. Or, la présence d'ACAS dans le sperme, dans la glaire cervicale ou dans le liquide folliculaire peut altérer la mobilité des spermatozoïdes, la capacité fécondante du sperme et le développement de l'embryon. (80)

3. L'AMH

Comme nous l'avons vu, une réserve ovarienne basse n'est pas un facteur de pronostic de grossesse spontanée, mais un marqueur de réponse à une stimulation ovarienne permettant d'adapter les doses de gonadotrophine.

Selon les règles de bonne pratique de l'Agence de Biomédecine 2017 (1), le bilan d'infertilité doit déceler, avec le bilan minimal, une insuffisance ovarienne prématurée, définie par une élévation de la FSH supérieure à 40 UI /L et un CFA<3.(82)

Il existe plusieurs limites au bilan de la réserve ovarienne. (83)

- Concernant le CFA, la variabilité inter observateur nécessite des seuils propres à chaque centre et chaque opérateur. De plus, selon la définition de la sonde utilisée, couplée ou non au compte automatique en 3D, le calcul des follicules 2-6 ou 2-10mm

(les follicules de 2 à 6 mm, sont plus prédictifs de la réponse ovarienne que ceux de 7-10mm. (83)) rend difficile l'interprétation du CFA et la mise en place de seuil. Alors qu'avant la limite inférieure du nombre de follicules antraux était de 3, de nos jours, cette valeur est à la hausse. En l'absence d'évaluation du couple opérateur/échographe il serait préférable d'utiliser le dosage de l'AMH.

Liao, sur une cohorte de de 8269 femmes séparées en 4 sous-groupes en fonction de leur CFA, montre qu'après régressions logistiques des autres facteurs de risques, le taux de grossesses en FIV est significativement plus élevé quand le CFA>8.

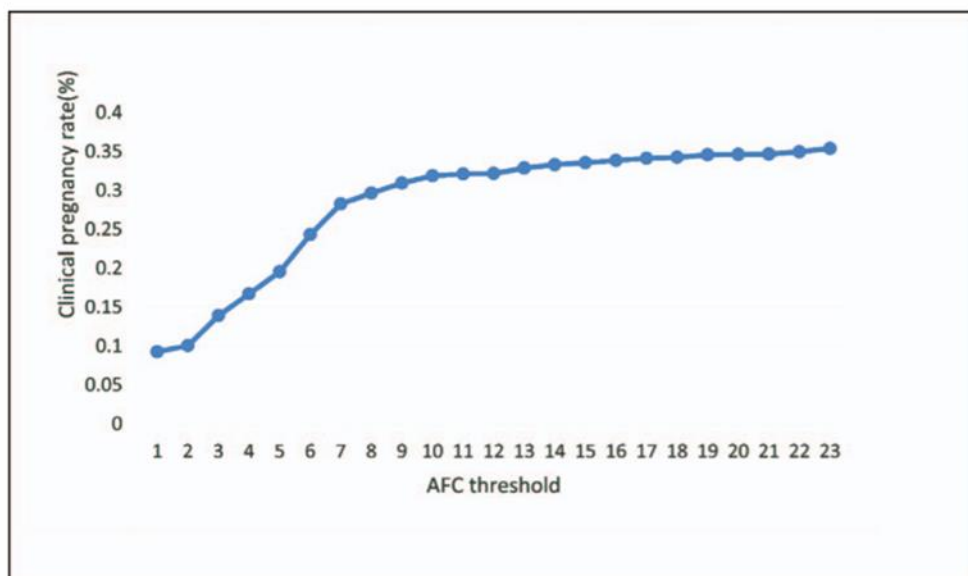


Figure 1. The cumulative probability of clinical pregnancy following in vitro fertilization treatment at each antral follicle count (AFC) thresholds.

Figure 13 LIAO 2019. Probabilité de grossesse clinique en fonction du CFA

Tableau 42 Liao 2019. Marqueurs prédictifs de grossesse en FIV, après régression logistique.

Logistic regression analysis of AFC quartiles in clinical pregnancy.

Predictors	OR (95% CI)	P
AFC		<.001*
1–8	†	
9–12	1.39 (1.22–1.59)	<.001‡
13–17	1.52 (1.33–1.73)	<.001‡
≥18	1.70 (1.49–1.94)	<.001‡
Duration of infertility	0.96 (0.95–0.98)	<.001*
Oocytes retrieved	0.96 (0.96–0.97)	<.001*
Female cause of infertility		<.001*
PCOS	†	
Tubal factor	1.20 (1.07–1.34)	<.001‡
Uterine factor	1.18 (0.96–1.45)	.006‡
Other causes	1.41 (1.13–1.75)	<.001‡
Age	0.95 (0.94–0.96)	<.001*
E2	0.99 (0.99–0.99)	<.001*
Progesterone	0.25 (0.22–0.28)	<.001*

AFC=antral follicle count, CI=confidence interval, OR=odds ratio.

* P-value of each variables overall effects after adjusting for the other variables.

† Reference group.

‡ P-value between each variable subgroups and reference group.

- Il existe également une variabilité entre laboratoire dans les résultats de la FSH, et son résultat peut être faussement bas en cas d'œstradiol élevé par rétrocontrôle négatif.

- Dans les différentes recommandations, les valeurs de référence de marqueurs biologiques et du CFA sont très variables. La limite du dosage de la FSH peut varier de 10 à 20, le CFA de 2 à 8 (84)

- Une revue de la littérature publiée en 2017 dans l'American Journal of Obstetrics and Gynecology remet en cause le bilan d'infertilité et conclut que le CFA couplé à l'AMH serait à eux seuls suffisants pour évaluer la réserve ovarienne. (84)

Leur tableau montre d'ailleurs la médiocrité de ces marqueurs en termes de sensibilité et spécificité quant à la réponse en FIV et les chances de grossesses.

Tableau 43 Revue d'expert de l'AJOG. Comparaison des différents marqueurs de la réserve ovarienne

Comparison of ovarian reserve markers follicle-stimulating hormone, antral follicular count, and antimüllerian hormone			
Test	Basal FSH	AFC	AMH
Year described	1988	1997	2002
Timing	Day 2–5 of menstrual cycle	Day 2–5 of menstrual cycle	Any day
Temporal change indicating ovarian aging	Latest	Early	Earliest
Intracycle variability	Clinically significant	Clinically significant	Minimal
Intercycle variability	Clinically significant	Minimal	Minimal
Methodology	Automated	Ultrasound	ELISA/automated
Cost, \$	95–125	300–500	76–95
Advantages	Widespread use	Immediate results; good predictive value for stimulation ovarian response, including predicting OHSS	Reliable; high sensitivity; good predictive value for stimulation ovarian response, including predicting OHSS
Limitations	Reliability; low sensitivity; dependent on functional HPO axis; less precision due to intercycle and intracycle variability; does not predict OHSS	Interobserver variability (sonographer-dependent); requires cost of ultrasound technician and availability of ultrasound machine; significant intercycle variation in overweight and obese	Lack of international standardized assay; requires careful sample preparation and storage
Cut-offs used for determining sensitivities and specificities	10–20 IU/L	<3–4 follicles (total)	0.1–1.66 ^a ng/mL or <0.1–<0.3 ^b ng/mL
Sensitivity for poor response, %	11–86 ¹⁵	9–73 ¹⁵	44–97 ⁴
Specificity for poor response, %	45–100 ¹⁵	73–97 ¹⁵	41–100 ⁴
AUC for poor response	0.68 (95% CI 0.61–0.74) ⁴²	0.76 (95% CI 0.70–0.82) ⁴²	0.78 (95% CI 0.72–0.84) ⁴²
Sensitivity for nonpregnancy, %	3–65 ¹⁵	7–34 ¹⁵	19–66 ³²
Specificity for nonpregnancy, %	50–100 ¹⁵	64–98 ¹⁵	55–89 ³²

AFC, antral follicular count; AMH, antimüllerian hormone; AUC, area under the curve; CI, confidence interval; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; FSH, follicle-stimulating hormone; HPO, hypothalamus-pituitary-ovarian; OHSS, ovarian hyperstimulation syndrome.

^a Cut-offs used for calculating sensitivities and specificities for prediction of poor ovarian response; ^b Cut-offs used for calculating sensitivities and specificities for prediction of nonpregnancy.

Tal. Contemporary ovarian reserve tests. Am J Obstet Gynecol 2017.

Donc nous proposons de supprimer du bilan initial le dosage à J3 de FSH, LH, E² et d'apprécier la réserve ovarienne soit par le CFA (après calibration du couple opérateur/échographe), soit par le dosage de AMH. Ceci afin de définir au mieux la dose pour la stimulation et d'éviter les hypo ou hyper réponses.

4. Quand proposer ce bilan ?

La fertilité déclin avec l'âge, et la perte de temps est une perte de chance.

Nous proposons donc de réaliser un bilan initial, avec les éléments ajoutés définis ci-dessus, au terme de 2 ans d'infertilité chez les moins de 35 ans et après 1 an d'infertilité chez les plus de 35 ans.

B. La remise en cause de la place des inséminations artificielles en 1^{ère} ligne dans la prise en charge des infertilités idiopathiques. Proposition d'inclure systématiquement l'EE au bilan de 2^{ème} intention en cas d'infertilité Idiopathique

Alors que le CNGOF préconise 4 à 6 cycles d'IA, suivi de FIV en cas d'échec, pour le traitement des infertilités idiopathiques, les résultats de notre travail remettent en cause la place des inséminations artificielles, car dans 2/3 des cas l'environnement tubo-péritonéal n'est pas normal, et leurs taux de réussites ne dépassent pas les 15% par cycle.(9)

En effet, dans les cas où des IA pouvaient être discutées, c'est-à-dire chez les femmes jeunes avec un bon pronostic, l'exploration endoscopique, en vue d'une amélioration de la fertilité spontanée serait la prise en charge la plus adaptée. Dans les autres cas, patientes plus âgées ou mauvais pronostic, la réalisation de FIV est indiquée.

Finalement, les IA seraient proposées après exploration endoscopiques, mais nous n'avons pas mis en évidence la supériorité de cette prise en charge comparée à une attitude expectative pendant 6 mois.

Une revue de la Cochrane publiée en mars 2020, incluant 15 essais et 2068 femmes avec infertilité idiopathique confirment nos résultats.

Ils n'ont pas montré de différence significative entre le traitement par IA sur cycle stimulé et l'attitude expectative en termes de grossesse, avec OR=1,659 mais [IC95,88 - 2,88]. (81)

Nous retenons donc que l'exploration endoscopique doit être proposée lors du bilan de seconde intention dans les infertilités idiopathiques.

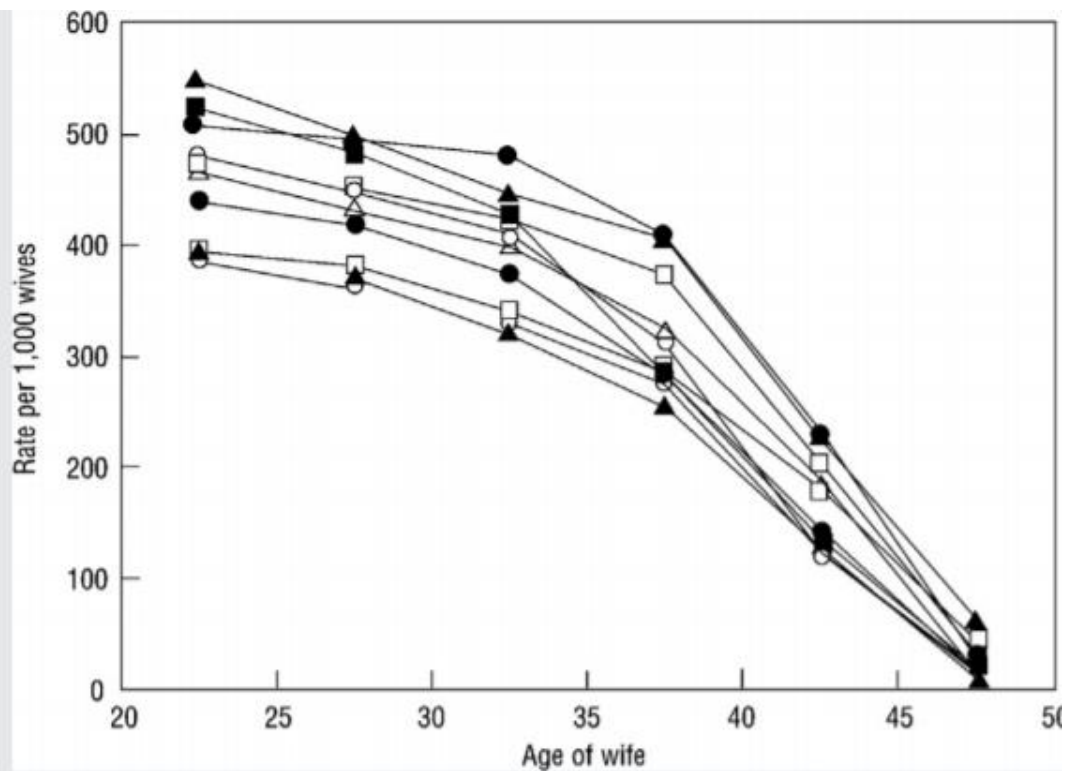
Si cette éventualité n'est pas retenue par le centre d'AMP, nous proposons de moduler l'indication d'EE en fonction d'autres facteurs.

C. L'âge

Nous n'avons pas mis en évidence de supériorité de l'âge de la femme concernant le taux de pathologies et de grossesses post EE.

Cependant, la fertilité décline avec l'âge ,et, d'après le tableau proposé par J.L Pouly, le risque relatif diminue de 0,20 à partir de 35 ans.

L'âge retenti sur la qualité ovocytaire, entrainant après 35 ans une baisse de la fertilité spontanée et après AMP. Après 35 ans cette baisse est plus rapide donc la perte de temps, péjorative. Il vaut mieux donc réaliser une EE lors du bilan qu'après 2 ans d'échec d'AMP.



Marital fertility rates by 5-year age groups. The ten populations (in descending order at age 20-24 years) are Hutterites, marriages in 1921-1930 (▲); Geneva bourgeoisie, husbands born 1600-1649 (■); Canada, marriages in 1700-1730 (●); Normandy marriages in 1760-1790 (○); Hutterites, marriages before 1921 (□); Tunis marriages of Europeans 1840-1859 (△); Normandy, marriages in 1674-1742 (●); Norway, marriages in 1874-1876 (□); Iran, village marriages in 1940-1950 (▲); Geneva bourgeoisie, husbands born before 1600 (○). From Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and fertility. *Science* 1986;233:1389-94. Reprinted with permission from AAAS.

Practice Committee. Committee Opinion No. 589. Fertil Steril 2014.

Figure 14. ANSRM décembre 2017. Taux de fécondité par rapport à l'âge

Tableau 44 Facteurs prédictifs de grossesses d'après J.L Pouly. Mont Royal
02/04/2005

Âge de la femme	Réserve ovarienne	Rang de la tentative	Indications	Utérus
< 30 ; RR: 1,03	Très faible ; 0,3	1 ; 1,07	Tubaire ; 0,96	Myome opéré ; 0,8
30-34 ; 1	Faible ; 0,6	2 ; 1	Endométriose ; 1,03	Myomes opérés ; 0,9
35-37 ; 0,84	Moyenne ; 0,85	3 ; 0,89	Ovulatoire ; 1,05	Petite synéchie ; 0,9
38-39 ; 0,62	Bonne ; 1	4 ; 0,82	Idiopathique ; 0,96	Utérus cloisonné ; 0,8
40-41 ; 0,47	Très bonne ; 1,05	5 ; 0,78	Mixte ; 0,88	Utérus DES ; 0,6
≥ 42 ; 0,24		≥ 6 ; 0,65	Multiple F ; 0,78	Utérus unicorne ; 0,6
				Synéchie majeure ; 0,5

Légendes : F : femme ; DES : Distilbène

Exemple : Pour un centre d'AMP affichant un taux d'accouchement standardisé de 30 % :

- 38 ans, bonne réserve ovarienne, 4^e tentative, endométriose, myomectomie :
RR : $0,62 \times 1 \times 0,82 \times 1,03 \times 0,9 = 0,48$. Chances d'accouchement : $30 \% \times 0,48 = 14,4 \%$
- 42 ans, bonne réserve ovarienne, 1^e tentative, indication masculine pure, utérus normal.
RR = 0,2. Chances d'accouchement = 6 %
- 40 ans, réserve ovarienne faible, 3^e tentative, indication tubaire, utérus myomateux non opéré.
RR = 0,3. Chances d'accouchement = 9 %
- 26 ans, très bonne réserve ovarienne, 1^e tentative, indication masculine pure, utérus normal.
RR = 1,3. Chances d'accouchement = 39 %

D. La durée et le type d'infertilité

Nos résultats n'ont pas permis de conclure sur le timing de l'EE en fonction de la durée d'infertilité.

Cependant, plus le temps passe, plus cela sélectionne des femmes ayant une pathologie organique de type adhérences et endométriose, qui peut être diagnostiquée et traitée par coelioscopie.

Comme le NICE nous préconisons une EE pour une durée de plus de 3ans

E. La réserve ovarienne

L'AMH est donc le reflet de la réserve ovarienne et permet de définir la dose en vue de l'obtention de 8 à 15 ovocytes.

Elle n'est pas un facteur prédictif de grossesse, sauf :

- quand elle est très faible et inférieure à 0.5ng/ml, dans ce cas-là les chances de grossesse sont presque nulles quel que soit l'âge et la prise en charge (spontanée ou AMP).
- quand elle est faible, c'est-à-dire entre 0.5 et 1.5ng/ml, les chances de grossesse sont les mêmes avant 35ans, mais plus faible après 35ans

Cela est confirmé par les facteurs de pondérations indépendants (Pouly, Liao, Agence de la Biomédecine), qu'un nombre d'ovocytes recueillis inférieur à 8 est péjoratif en termes de grossesses et définit une mauvaise répondeuse avec des taux de grossesses faibles quand il est inférieur à 3 et quasi nul lorsque l'âge supérieur à 35ans est surajouté. Ce chiffre peut être dû à une dose de gonadotrophines trop faible, mais le plus souvent à une réponse faible pour une dose maximum (au moins 300ui/j).

Cela incite donc à proposer après 2 ans d'infertilité idiopathique une EE suivi de FIV chez les patientes de moins de 35ans (déjà proposé pour les plus de 35ans) ayant une AMH laissant espérer le recueil de moins de 8 ovocytes, afin d'augmenter les chances de grossesse inter tentatives de FIV, et dès le diagnostic chez celles qui ont une AMH inférieure à 0.5ng/ml.

F. Tentatives d'AMP après EE

Toujours selon J.L Pouly dans le tableau 54, l'augmentation du nombre de tentative d'AMP est un facteur péjoratif du taux de grossesses.

Ce facteur est d'autant plus marqué à partir de la 3^{ème} tentative.

Dans les stérilités idiopathiques la proposition thérapeutique actuelle en France est l'IA puis FIV dont 6 et 4 respectivement sont prises en charge par la sécurité sociale.

-Après échec de 3 ou 4 IA selon les taux de grossesses du centre on pourrait proposer une EE, si l'âge est inférieur à 35 ans. Si l'EE est normale ou de bon pronostic, on poursuivra par 2 à 3 IA avant de passer en FIV, voir 6 mois d'expectative si la réserve ovarienne est normale pour l'âge

-Après échec de FIV, il convient d'analyser la réponse quantitativement et qualitativement après une stimulation bien menée.

Nous pouvons proposer après 2 échecs d'AMP (FIV), une exploration endoscopique dans le cadre d'un bilan d'échec d'implantation, surtout dans le cas d'une mauvaise réponse ou qualité ovocytaire et/ou embryonnaire, car nous savons que le taux de grossesses en FIV ne sera pas optimal et que la perte de temps sera une perte de chance. Ainsi, l'EE permettra d'augmenter les taux de grossesses spontanées inter cycles de FIV.

Elle est également indiquée après échec de 4 à 6 cycles d'IAC si elle n'a pas été faite initialement.

Ainsi, des causes d'inflammations chroniques pelviennes, comme une endométriose superficielle ou un hydrosalpinx, ou des causes utérines responsables d'échec d'AMP, pourront être traitées.

G. L'Exploration Endoscopique pendant la période d'attente en vue d'une FIV

En France, les délais d'attente pour FIV, entre la date où est posé l'indication et la réalisation du premier transfert embryonnaire peut être de plusieurs mois.

Une enquête de satisfaction réalisée en 2002 sur 3000 couples (835 réponses) ayant bénéficié d'une FIV. Un quart des couples ont attendus plus de six mois avant leur ponction et plus de 80% jugent ce délai long ou excessif. (85)

IV. CONCLUSION

Les recommandations actuelles CNGOF 2010 ne placent pas l'exploration endoscopique, cœlioscopie couplée à l'hystérocopie, dans la prise en charge des infertilités idiopathiques, mais proposent une prise en charge en AMP (IA « chez la femme jeune », FIV « après », sans donner de limite d'âge (9)). Pourtant, les différentes études de la revue de la littérature et méta-analyse que nous avons menées montrent que cet examen retrouve finalement un facteur d'infertilité, qui peut être traité dans le même temps opératoire, dans deux tiers des cas (66%). L'incidence des grossesses chez ces couples est significativement plus élevée lorsqu'une intervention a été réalisée (OR=1,7 et [IC95% 1,3 -1,96]).

Parmi les facteurs favorisant la découverte d'une étiologie nous avons retenus l'infertilité primaire (OR=1,6 et [IC95% 1,2 - 2,27]) et la durée d'infertilité de moins de 3 ans (OR=1,78 et [IC95% 1,45 - 2,14]). Aucune pathologie par rapport à une autre ne semble augmenter significativement l'incidence d'une grossesse. Il en est de même pour l'âge inférieur à 35 ans, qui serait un facteur favorisant, mais les résultats ne sont pas significatifs.

La réalisation d'une chirurgie en 1^{ère} intention, c'est-à-dire sans traitement de l'infertilité avant, augmenterait l'incidence de grossesses (OR=1,44 et [IC95% 1,14 -1,97]).

Enfin, le pronostic semble également meilleur lorsqu'une attitude expectative ou la réalisation d'IA est faite après EE, comparées à la prise en charge par FIV (OR=4,9 et 1,8 respectivement).

Nous recommandons donc d'intégrer l'exploration endoscopique dans la prise en charge des infertilités idiopathiques.

Si aucun facteur de risque n'est identifié, nous préconisons la réalisation d'une EE d'emblée dès le diagnostic d'une infertilité idiopathique retenue. Si le pronostic post chirurgical en termes de grossesses spontanés semble bon, elle sera suivie d'une attitude expectative pendant 6 mois à un an. En cas d'échec après ce délai, la réalisation d'IA ou de FIV en présence de facteurs de mauvais pronostics (âge > 35 ans, mauvaise réserve ovarienne, endométriose stade I/II avec mauvais score ou stade III/IV) semble être le plus approprié.

Notre étude présente quelques biais mais sa puissance est suffisante pour proposer une EE en 1^{ère} intention. Si cette stratégie n'est pas retenue nous préconisons fortement de pratiquer une EE dans les cas suivants (schématisé par l'organigramme qui suit) ;

-D'emblée après 35 ans, dans le cas d'une durée d'infertilité de plus de 3 ans, quand il existe des anomalies suspectant des adhérences ou de l'endométriose, une réserve ovarienne altérée, une sérologie et/ou PCR CT positive (option 2),

-Secondairement : après échec des IA avant FIV, après 1 à 2 FIV si mauvaise répondeuse ou mauvaise qualité ovocytaire, enfin en chirurgie de clôtüre après échec d'AMP.

Cette EE doit être proposée en début de cycle, associant micro coelioscopie et hystérocopie en ambulatoire, par un chirurgien expérimenté en infertilité. L'examen du pelvis doit être minutieux pour ne pas méconnaître des formes atypiques d'endométriose, des adhérences minimes, et inclure une étude attentive des franges tubaires. Le compte rendu opératoire doit être rédigé avec soin et utiliser des scores internationaux sur les adhérences, l'endométriose, et préciser le pronostic post opératoire. En cas de chirurgie de clôtüre ou de mauvais pronostic en FIV l'opérateur doit être capable de réaliser une chirurgie maximale pour améliorer la fertilité spontanée.

En post opératoire sera proposée une prise en charge adaptée en fonction du pronostic de fertilité post opératoire, de l'âge, du caractère primaire ou secondaire de l'infertilité, de la réserve ovarienne, et de la sérologie CT :

En cas de bon pronostic post opératoire, nous pouvons proposer ;

- Si l'âge est inférieur à 35 ans, la durée d'infertilité de moins de 3 ans, l'AMH supérieure à 1ng/ml ; une attitude expectative 6 mois-1an

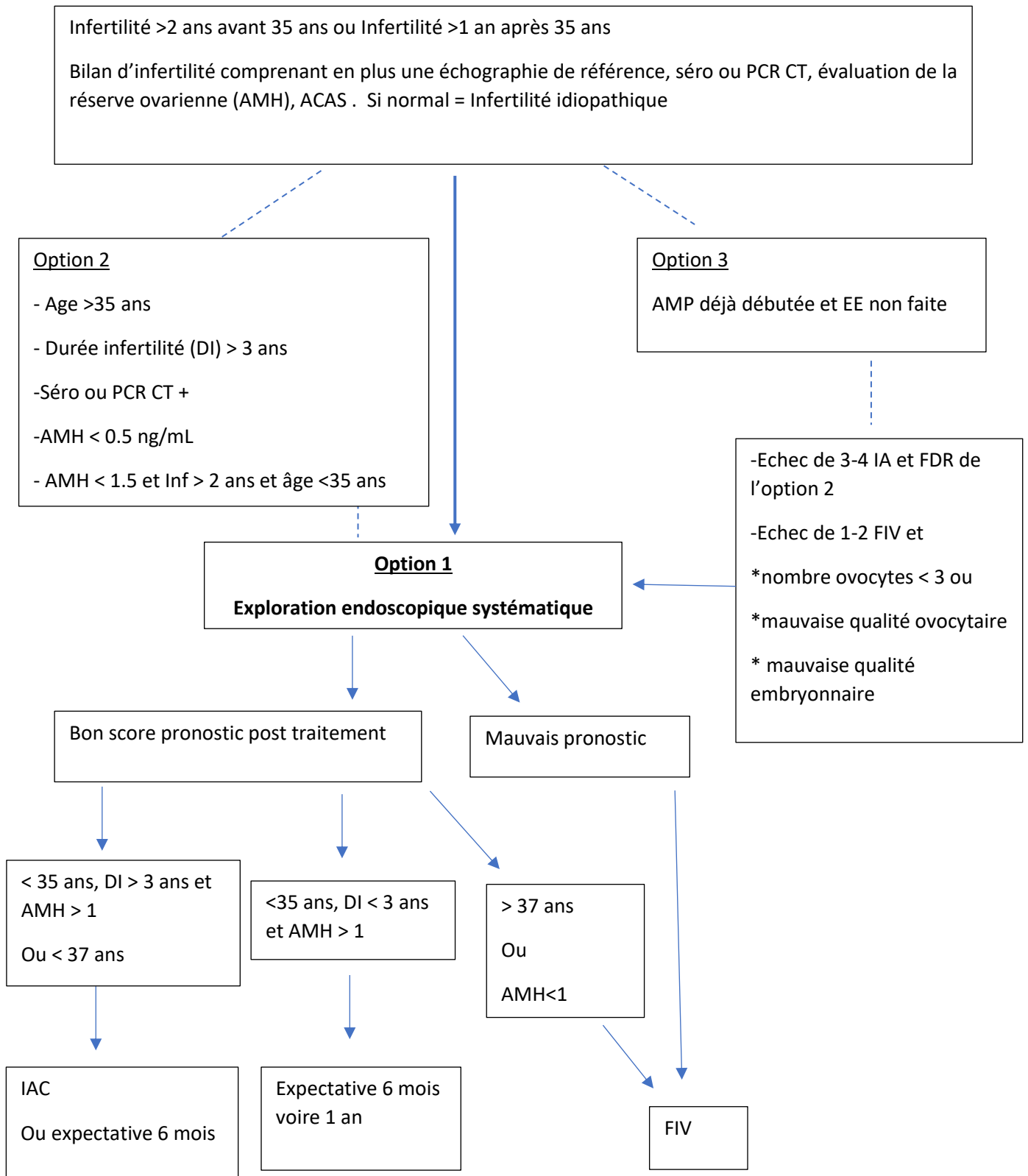
-Si l'âge est inférieur à 35 ans, la durée d'infertilité supérieure à 3 ans et l'AMH>1, ou si l'âge est inférieur à 37 ans ; IAC d'emblée ou une attitude expectative 6 mois maximum,

- Si le taux d'AMH est inférieur à 1 ou l'âge supérieur à 37ans ; FIV d'emblée.

- Et enfin, en cas de mauvais pronostic post opératoire, un passage en FIV sera préconisé.

Nous ne parlerons pas des refus d'AMP pour l'âge tardif, l'AMH trop basse ni de l'abandon des tentatives d'AMP pour mauvaises répondeuses ou mauvaise qualité ovocyto-embryonnaire.

1. Organigramme: prise en charge de l'infertilité idiopathique



Bibliographie

1. Ministre de la santé. Arrêté du 30 juin 2017 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 modifié relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation. Journal officiel de la république; 2017.
2. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. sept 2010;34(5):513.
3. Torre A, Pouly J-L, Wainer B. Le bilan anatomique de la femme du couple infécond. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. déc 2010;39(8):S34-44.
4. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril. juin 2015;103(6):e44-50.
5. Vermeulen N. Recurrent Pregnancy Loss. :154.
6. Faber BM, Coddington CC. Microlaparoscopy: a comparative study of diagnostic accuracy*t. :3.
7. Fiori C, Morra I, Bertolo R, Mele F, Chiarissi ML, Porpiglia F. Standard vs mini-laparoscopic pyeloplasty: perioperative outcomes and cosmetic results: *STANDARD VS MINI-LAPAROSCOPIC PYELOPLASTY*. BJU Int. mars 2013;111(3b):E121-6.
8. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. Hum Reprod. 1 mars 2008;23(3):538-42.
9. Amar-Hoffet A, Hédon B, Belaisch-Allart J. Place des techniques d'assistance médicale à la procréation. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. déc 2010;39(8):S88-99.
10. INSERM Agence de la Biomédecine. LES TROUBLES DE LA FERTILITÉ ÉTAT DES CONNAISSANCES ET PISTES POUR LA RECHERCHE Rapport du groupe de travail réuni par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale et par l'Agence de la biomédecine à la demande du Parlement (Article 51 de la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011). 2011.
11. Royal college of obstetricians and gynecologists. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. Nice Clinical Guidelines. London; 2013.
12. Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 19 nov 2015 [cité 30 janv 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003357.pub4>
13. Gourbail L. Haute Autorité de santé. 2017;39.
14. Boujenah. Y a-t-il une place pour la coelioscopie dans le parcours en assistance médicale à la procréation ? 25 sept 2015;(2820):8.
15. Agence de la biomédecine. L'AMP et la baisse de la fertilité avec l'âge : une réalité dont les couples doivent avoir conscience. 2009.
16. Chapron. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. sept 2005;34(5):513.
17. Feinberg EC, Levens ED, DeCherney AH. Infertility surgery is dead: only the obituary remains? Fertil Steril. janv 2008;89(1):232-6.

18. Ban Frangez H, Korošec S, Pozlep B, Jancar N, Salamun V, Vogler A, et al. Spontaneous pregnancy rates after reproductive surgery. *Reprod Biomed Online*. août 2017;35(2):165-73.
19. Swart patricia. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *fertility and sterility*. Elsevier Masson. sept 1995;486-491. Vol 4.
20. Nayak P. P. N. Nayak and al. *Journal of Human Reproductive Sciences* 2013 « Role of diagnostic hystero-laparoscopy in evaluation of infertility : a retrospective study of 300 patients. 2013;
21. Badawy A, Khiary M, Ragab A, Hassan M, Sherif L. Laparoscopy – or not – for management of unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol*. oct 2010;30(7):712-5.
22. Corson SL, Cheng A, Jacqueline NG. Laparoscopy in the “Normal” Infertile Patient: A Question Revisited. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. août 2000;7(3):317-24.
23. Hagen CP, Vestergaard S, Juul A, Skakkebæk NE, Andersson A-M, Main KM, et al. Low concentration of circulating antimüllerian hormone is not predictive of reduced fecundability in young healthy women: a prospective cohort study. *Fertil Steril*. déc 2012;98(6):1602-1608.e2.
24. Capelo FO, Azziz R. Laparoscopic evaluation following failure to achieve pregnancy after ovulation induction with clomiphene citrate. :4.
25. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow DH, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 18 août 2014 [cité 21 avr 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001398.pub3>
26. Furness S, Yap C, Farquhar C, Cheong YC. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 19 juill 2004 [cité 21 avr 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003678.pub2>
27. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D’Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 1 oct 2005;20(10):2698-704.
28. Collinet P, Decanter C, Lefebvre C, Leroy J-L, Vinatier D. Endométriose et infertilité. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. mai 2006;34(5):379-84.
29. Sylvie M, Rodolphe M, Sylvie B. Laparoscopic Surgery in Infertile Women with Minimal or Mild Endometriosis. *N Engl J Med*. 1997;6.
30. Al-Inany. Evidence may change with more trials: concepts to be kept in mind. *Human Reproduction*. 2000;2447-8.
31. Bendifallah S, Roman H, Mathieu d’Argent E, Touleimat S, Cohen J, Darai E, et al. Colorectal endometriosis-associated infertility: should surgery precede ART? *Fertil Steril*. sept 2017;108(3):525-531.e4.
32. Mage G., Watties A., CanisM. , Pouly J.L. La conduite à tenir face à une stérilité: Les scores tubaires et adhérentiels. :6.
33. Yazbeck C, Fauconnier A, Pouly J-L. La chirurgie de la reproduction. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. déc 2010;39(8):S75-87.

34. Franjoine SE, Bedaiwy MA, AbdelHafez FF, Geng C, Liu JH. Clinical Effectiveness of Modified Laparoscopic Fimbrioplasty for the Treatment of Minimal Endometriosis and Unexplained Infertility. *Minim Invasive Surg.* 2015;2015:1-6.
35. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. *Fertil Steril.* juin 2015;103(6):e37-43.
36. Harry G. Saravelos. An analysis of the outcome of microsurgical and laparoscopic adhesiolysis for infertility. *Human Reproduction.* nov 1995;2887–2894.
37. Rasheed SM, Abdelmonem AM. Hydatid of Morgagni: a possible underestimated cause of unexplained infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* sept 2011;158(1):62-6.
38. Mélot C. Que signifie la puissance d'une étude ? Comment la calculer ? Comment calculer le nombre de sujets nécessaires ? 2020;2.
39. Algergawy A, Alhalwagy A, Shehata A, Salem H, Abd Alnaby A. Unexplained infertility: laparoscopy first or art directly. *Fertil Steril.* sept 2016;106(3):e42.
40. Aslam Drl, Azhar DrT, Awais DrN. LAPAROSCOPIC EVALUATION OF TUBAL FACTORS IN INFERTILE PATIENTS. *Prof Med J.* 1 avr 2016;23(04):472-7.
41. Aziz N. Laparoscopic Evaluation of Female Factors in Infertility. 2010;20:4.
42. Bhandari et al. - 2015 - Findings in diagnostic laparoscopy in patients wit.pdf.
43. Bonneau C, Chanelles O, Sifer C, Poncelet C. Use of laparoscopy in unexplained infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* juill 2012;163(1):57-61.
44. Broekhuizen FF, Haning RV, Shapiro SS. Laparoscopic Findings in Twenty-Five Failures of Artificial Insemination. *Fertil Steril.* oct 1980;34(4):351-5.
45. De Cicco et al. - 2017 - Expectant management may reduce overtreatment in w.pdf.
46. Drake T. Unexplained Infertility. A reappraisal. *Obstet Gynecol.* 25 avr 1977;50(6).
47. Fimal P, Yadav R, Agrawal S. A prospective study to evaluate the role of laparohysteroscopy in unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol.* 19 mai 2015;35(4):386-8.
48. Kahyaoglu S, Kahyaoglu I, Yilmaz B, Var T, Ertas IE, Mollamahmutoglu L, et al. Should diagnostic laparoscopy be performed initially or not, during infertility management of primary and secondary infertile women? A cross-sectional study. *J Obstet Gynaecol Res.* févr 2009;35(1):139-44.
49. Kanda Y, Ikeda M, Ishikawa M, Sakakibara H, Hirahara F. Laparoscopy for the treatment of unexplained infertility: Laparoscopy for unexplained infertility. *Reprod Med Biol.* mars 2006;5(1):59-64.
50. Khatuja R, Mehta S, Rajaram S, Goel G. Role of laparoscopy in infertility: revisited. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* sept 2012;164(1):118.
51. Komori S, Fukuda Y, Horiuchi I, Tanaka H, Kasumi H, Shigeta M, et al. Diagnostic Laparoscopy in Infertility: A Retrospective Study. :5.

52. Lavy Y, Lev-Sagie A, Holtzer H, Revel A, Hurwitz A. Should laparoscopy be a mandatory component of the infertility evaluation in infertile women with normal hysterosalpingogram or suspected unilateral distal tubal pathology? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mai 2004;114(1):64-8.
53. Mahran A, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Minia University, Minia, Egypt., Abdelraheim AR, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Minia University, Minia, Egypt, Eissa A, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Minia University, Minia, Egypt., et al. Does laparoscopy still has a role in modern fertility practice? *Int J Reprod Biomed.* 1 déc 2017;15(12):787-94.
54. Nakagawa K, Ohgi S, Horikawa T, Kojima R, Ito M, Saito H. Laparoscopy should be strongly considered for women with unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Res.* oct 2007;33(5):665-70.
55. Park H, Ramirez D, Noble L, Saldivar J, Mulla Z. Use of Laparoscopy in Unexplained Infertility in Historically Underserved Area. *J Minim Invasive Gynecol.* nov 2015;22(6):S233-4.
56. Sharma N, Singh A, Radhakrishnan G, Aggarwal R, Radhika AG. A Retrospective Analysis of Hysterolaparoscopy Findings of Unexplained Infertility Patients in a Tertiary Care Hospital. 2017;5(1):3.
57. Shimizu Y, Yamaguchi W, Takashima A, Kaku S, Kita N, Murakami T. Long-term cumulative pregnancy rate in women with unexplained infertility after laparoscopic surgery followed by in vitro fertilization or in vitro fertilization alone: Strategy for unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Res.* mai 2011;37(5):412-5.
58. Tanahatoe SJ, Lambalk CB, Hompes PGA. The role of laparoscopy in intrauterine insemination: a prospective randomized reallocation study. *Hum Reprod.* 1 nov 2005;20(11):3225-30.
59. Tsuji I, Ami K, Miyazaki A, Hujinami N, Hoshiai H. Benefit of Diagnostic Laparoscopy for Patients with Unexplained Infertility and Normal Hysterosalpingography Findings. *Tohoku J Exp Med.* 2009;219(1):39-42.
60. Younas K, Majoko F, Sheard K, Edwards C, Bunkheila A. Select and treat at laparoscopy and dye test improves the spontaneous pregnancy. *Hum Fertil.* mars 2014;17(1):56-9.
61. Jonathan S. A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool: for Non- Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI). *Cochrane library*; 2004.
62. Jonathan S. Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I): detailed guidance. *Cochrane library*; 2016.
63. Higgins JP. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). *Cochrane library*; 2019.
64. Bhandari S, Singh A, Agrawal P, Ganguli I. Findings in diagnostic laparoscopy in patients with unexplained infertility. *Fertil Sci Res.* 2015;2(1):29.
65. De Cicco S, Tagliaferri V, Selvaggi L, Romualdi D, Di Florio C, Immediata V, et al. Expectant management may reduce overtreatment in women affected by unexplained infertility confirmed by diagnostic laparoscopy. *Arch Gynecol Obstet.* févr 2017;295(2):427-33.
66. Nakagawa K, Ohgi S, Horikawa T, Kojima R, Ito M, Saito H. Laparoscopy should be strongly considered for women with unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Res.* oct 2007;33(5):665-70.
67. INSEE. Taux de fécondité en France par groupe d'âge. *Rapport Insee 2019*; 1994.

68. Schwartz D. Importance de la durée d'infécondité dans l'appréciation de la fertilité d'un couple. *Popul Fr Ed.* mars 1981;36(2):237.
69. Fiche 4 – L'AMP et la baisse de la fertilité avec l'âge : une réalité dont les couples doivent avoir conscience6. *l'Avis du Conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine*; 2009.
70. Rashidi BH, Chamani-Tabriz L, Haghollahi F, Jeddi-Tehrani M, Naghizadeh M, Shariat M, et al. Effects of *Chlamydia trachomatis* Infection on Fertility; A Case-Control Study. 2013;14(2):6.
71. Al-Farraj DA, Moubayed NMS. The association between sociodemographic, hormonal, tubo-ovarian factors and bacterial count in *Chlamydia* and *Mycoplasma* infections with infertility. *Saudi J Biol Sci.* janv 2019;26(1):20-3.
72. Hoenderboom BM, van Benthem BHB, van Bergen JEAM, Dukers-Muijers NHTM, Götz HM, Hoebe CJP, et al. Relation between *Chlamydia trachomatis* infection and pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and tubal factor infertility in a Dutch cohort of women previously tested for chlamydia in a chlamydia screening trial. *Sex Transm Infect.* 3 janv 2019;sextrans-2018-053778.
73. Moayeri SE, Lee HC, Lathi RB, Westphal LM, Milki AA, Garber AM. Laparoscopy in women with unexplained infertility: a cost-effectiveness analysis. *Fertil Steril.* août 2009;92(2):471-80.
74. Pham C. Cost-effectiveness modelling of IVF in couples with unexplained infertility. *Reprod Biomed Online.* 6 oct 2018;37(5):555-63.
75. Watrelot A. Is laparoscopy still the gold standard in infertility assessment? A comparison of fertiloscopy versus laparoscopy in infertility: Results of an international multicentre prospective trial: The « FLY » (Fertiloscopy-Laparoscopy) study. *Hum Reprod.* 1 avr 2003;18(4):834-9.
76. Nohuz E, Pouly J-L, Bolandard F, Rabischong B, Jardon K, Cotte B, et al. Fertiloscopie : l'expérience clermontoise. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* oct 2006;34(10):894-9.
77. Benmokhtar S, Chauvin G, Chaibi R, Watrelot A. Résultats de la fertiloscopie opératoire. À propos de 67 cas. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* avr 2012;40(4):204-7.
78. Braidy C, Nazac A, Legendre G, Capmas P, Fernandez H. Comparaison de la fertiloscopie à la cœlioscopie dans l'exploration de l'infertilité : analyse de la littérature. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* sept 2014;43(7):488-95.
79. Marianowski P. The comparison of microlaparoscopy and laparoscopy in pelvic region assessment in infertile women. *Neuroendocrinol Lett.* juin 2007;28(4).
80. Tuech J. Anticorps antispermatozoïdes : indications, étiologies et applications en 2011, de l'exploration de l'infertilité au concept d'immunocontraception masculine. *Basic Clin Androl.* mars 2012;22(1):20-8.
81. Ayeleke. intra uterine insemination for unexplained infertility (review). *Cochrane library*; 2020.
82. Belaisch-Allart J, Mayenga JM, Muller E, Brzakowski M, Chouraqui A, Grefenstette I, et al. Insuffisance ovarienne prématurée et désir d'enfant. :14.
83. Ferté-Delbende C, Catteau-Jonard S, Barrière P, Dewailly D. L'évaluation de la réserve ovarienne. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* déc 2010;39(8):S27-33.
84. Reshef T. Ovarian reserve testing: a user's guide. Expert review [Internet]. *AJOG.org.* aout 2017; Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.027>

85. Adjiman M. Impressions des couples traités par fécondation in vitro sur leur prise en charge par le centre de FIV. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* sept 2002;30(9):696-703.

**PLACE DE L'EXPLORATION ENDOSCOPIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITE
IDIOPATHIQUE : Données de la littérature et méta-analyse de 25 études.**

Résumé

Introduction :

De nos jours, il n'existe pas de recommandation clairement établie concernant la réalisation d'une Exploration Endoscopique (EE) dans la prise en charge de l'Infertilité Idiopathique (II). Cependant, en dix ans, les méthodes ont évoluées et l'intérêt et la place d'une intervention endoscopique dans le cadre d'une infertilité sans cause retrouvée devraient être rediscuté. L'objectif principal est de définir l'intérêt de la réalisation d'une EE après bilan d'infertilité minimum normal. L'objectif secondaire est d'en évaluer le bénéfice-risque et d'élaborer une stratégie thérapeutique dans la prise en charge des couples avec infertilité idiopathique.

Méthode :

Pour répondre à cette problématique, une revue de la littérature a été faite sur 25 études.

Elles concernaient des couples avec une II après bilan complet. Toutes les femmes ont bénéficié d'une exploration endoscopique. Le critère de jugement étudié était le taux de pathologie retrouvée et/ou l'incidence de grossesse obtenue, au cours de la période d'étude.

Résultats :

Au total, 3827 patientes ont été incluses dans l'étude, il y a 6 essais contrôlés randomisés (1540 cas) et 19 études descriptives (2287 cas). Toutes les patientes n'ont pas été étudiées pour tous les critères. L'EE a permis de retrouver un facteur d'infertilité chez 66% (1847 / 2813) des couples étudiés suivis pour II. La réalisation d'une EE dans le contexte d'une II, à n'importe quel moment de la prise en charge, augmente de façon significative les taux de grossesses ultérieures en comparaison aux couples ayant eu une Assistance Médicale à la Procréation d'emblée sans intervention, sur une durée de suivi d'environ 12 mois, avec un OR = 1,70 et [IC95% 1,3 -1,94]. L'infertilité primaire et la durée d'infertilité de moins de 3 ans augmenteraient les chances de retrouver une pathologie à l'EE (OR= 1,78 et 1,6). La réalisation d'une EE en 1ère intention, augmenterait l'incidence de grossesse (OR = 1,44 et [IC95% 1,14 -1,97]), par rapport aux Inséminations Artificielles (IA). Enfin, le taux de grossesse semble meilleur lorsqu'une attitude expectative ou la réalisation d'IA est faite après EE, comparé à la prise en charge par FIV (OR=4,9 et 1,8 respectivement).

Conclusion :

L'intérêt de l'EE devrait être reconsidéré dans la prise en charge des II. La stratégie thérapeutique et donc la place de cet examen dans le bilan d'infertilité et le parcours en AMP des couples concernés dépendra de plusieurs paramètres, tels que le contexte, les antécédents de prise en charge de l'infertilité, la durée d'infertilité, l'âge et les facteurs de risques.

Discipline Gynécologie Obstétrique, Procréation médicalement assistée, Chirurgie gynécologique.

Mots-Clés Infertilité, Idiopathique, cœlioscopie.

**PLACE OF ENDOSCOPIC EXPLORATION IN THE MANAGEMENT OF IDIOPATHIC INFERTILITY :
Data from the literature and meta-analysis of 25 studies.**

Abstract

Background :

Nowadays, there is no clear recommendation concerning the Endoscopic Exploration (EE) for the management of Idiopathic Infertility (II). However, in ten years, the methods have evolved and the value and place of an endoscopic intervention in the context of infertility without a found cause should be re-discussed. The main objective is to define the value of performing an EE after normal minimum infertility assessment. The secondary objective is to assess the risk benefit and to develop a therapeutic strategy in the management of couples with II.

Method :

To answer this problem, a review of the literature was carried out on 25 studies. They concerned couples with II after complete workup. All women benefited from EE. The judgment criterion studied was the rate of pathology found and/or the incidence of pregnancy obtained, during the study period.

Results :

A total of 3827 patients were included in the study. There were 6 randomized controlled trials (1540 cases) and 19 descriptive studies (2287 cases). Not all patients were studied for all criteria. Of 2813 patients studied, 1847 (66%) patients followed for II, had an abnormal EE. Performing EE in the management of II, at any time during treatment, significantly increases subsequent pregnancy rates compared to couples who had Medically Assisted Procreation (MAP) from the start without intervention, over a follow-up period of approximately 12 months with OR=1,70 and [IC95% 1,3 ;1,94]. Primary infertility and the duration of infertility of less than 3 years would increase the chances of finding a pathology on laparoscopy (OR = 1.78 and 1.6). Performing first-line surgery, would increase the incidence of pregnancy (OR = 1.44 and [IC95% 1,14-1,97]), compared to artificial insemination (AI). Finally, the pregnancy rate also seems better when an expectant attitude or the realization of AI is done after EE, compared to management by IVF (OR = 4.9 and 1.8 respectively).

Conclusion :

The value of EE should be reconsidered in the management of II. The therapeutic strategy and therefore the place of this examination in the infertility assessment and the MAP course of the couples concerned will depend on several parameters, such as the context, the history of infertility management, the duration of infertility, age and risk factors.

Discipline Gynecology Obstetrics, Medically Assisted Procreation, Gynecological Surgery.

Keywords : Infertility, Idiopathic, laparoscopy.