



HAL
open science

Devenir en FIV/ICSI de la population en échec d'insémination intra utérine

Alice Lecacheur

► **To cite this version:**

Alice Lecacheur. Devenir en FIV/ICSI de la population en échec d'insémination intra utérine. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03573377

HAL Id: dumas-03573377

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03573377>

Submitted on 14 Feb 2022

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.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2020/2021

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 11 Octobre 2021

par

Mme Alice LECACHEUR

Née le 08/08/1993 à Harfleur (76)

TITRE DE LA THÈSE :

Devenir en FIV/ICSI de la population en échec d'insémination intra utérine

Président : Monsieur le Professeur Michel DREYFUS

Membres : Madame le Docteur Annie BENHAIM

Madame le Docteur Christine DENOUAL-ZIAD

Madame le Docteur Amélie ANCELLE

Directeur de thèse : Dr Annie BENHAIM

Année Universitaire 2020/2021

Doyen
Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs
Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Guy LAUNOY (recherche)
Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUI Thanh-Huy Eric	Psychiatrie d'adultes
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thôn	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes

Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUS Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M. HITIER Martin	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M. JOUBERT Michael	Endocrinologie
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M. MAHE Marc-André	Cancérologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication

M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M. REPESE Yohann	Hématologie
M. REZNIK Yves	Endocrinologie
M. ROD Julien	Chirurgie infantile
M. ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme BELLOT Anne	Pédiatrie
M. DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
M. GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M. LE BAS François	Médecine Générale
M. QUEFFEULOU Guillaume	Néphrologie
M. SABATIER Rémi	Cardiologie
Mme VILLOT Anne	Gynécologie-Obstétrique

PRCE

Mme LELEU Solveig	Anglais
-------------------	---------

PROFESSEURS ÉMÉRITES

M. DERLON Jean-Michel	Neurochirurgie
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M. HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LEPORRIER Michel	Hématologie
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M. TROUSSARD Xavier	Hématologie
M. VIADER Fausto	Neurologie

Année Universitaire 2020/2021**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. BROSSIER David	Pédiatrie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. MACREZ Richard	Médecine d'urgence
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. MOLIN Arnaud	Génétique
M. SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie

M. SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M. TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M. VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

M.HUMBERT Xavier

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M. BANSARD Mathieu	Médecine générale
M. COUETTE Pierre-André	Médecine générale
Mme NOEL DE JAEGHER Sophie	Médecine générale
M. PITHON Anni	Médecine générale
M. SAINMONT Nicolas	Médecine générale
Mme SCHONBRODT Laure	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES ÉMÉRITES

Mme DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme LEPORRIER Nathalie	Génétique

Remerciements

A Monsieur le président du Jury, Monsieur le Professeur Michel DREYFUS

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse, soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A ma Directrice de thèse, Madame le Maître de conférence Annie BENHAIM, merci de m'avoir fait l'honneur d'être ma directrice de thèse. Faire ce travail à tes côtés a été un vrai plaisir pour moi. Merci pour ton implication dans le service et surtout auprès de nous, internes. Merci également de nous faire partager ton savoir précieux et ton expérience.

Au Docteur DENOUAL-ZIAD, merci Christine de nous faire part de ton savoir en AMP mais également en la médecine en générale. Merci de ta patience et de ta douceur dans l'apprentissage.

Au Docteur ANCELLE, c'est lors de mon stage en BDR que j'ai effectué mes premiers pas en AMP, merci d'avoir été là pour m'apprendre les bases de la biologie de la reproduction et merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur. J'espère pouvoir travailler encore longtemps avec toi.

Je remercie tous les médecins, sages-femmes, infirmières qui ont contribué à ma formation en gynécologie médicale, obstétrique et en endocrinologie tout au long de l'internat.

Merci à l'équipe d'endocrinologie du CHU de Caen auprès de qui j'ai passé un très bon semestre et avec qui j'ai beaucoup appris.

Merci à vous Professeur Reznik.

Merci à Sophie pour tes bons conseils et ta disponibilité au quotidien, à Marie-Ange et Antoine et tous les chefs de PMA et de BDR avec qui c'est un plaisir de travailler.

Merci Stéphanie, Florence, Caro, Luce, Marie et Aurélie et à toutes les autres pour tout ce que vous m'avez appris lors des 3 mois passés avec vous mais aussi pour m'avoir mis la pression pour la qualité des ponctions.

Merci à toi Stan de t'impliquer dans ma formation ! Et à toi Céline, pour ta bonne humeur, tu rends les journées légères !

Merci à toi Claire, une belle rencontre de l'internat et merci de m'aider à progresser en endocrino.

Merci à toute l'équipe de PMA, à Corinne de nous cocooner, c'est un plaisir de travailler avec toi, à Gaétane, à Stéphanie et merci à toutes. Merci à Isabelle et Florence.

Merci à mes cointernes Virginie, Sarah, Clara, Lisa, Alexia, Alexandre, Geoffrey, Valérie, Marion, Nelly, Céline et les autres.

Merci à toi Dr P. et à toute l'équipe de Saint Lô mais aussi à la bonne équipe Amélie, Charlotte, Cédric, Nathalie et Audrey.

A Hortense et Erwan, mes amis du Nord, vous nous avez presque convaincu de vous rejoindre. Merci à toi Hortense d'être une amie précieuse pour moi !

Merci à mes colocs, Julie et Alisée pour ce semestre confiné !

Merci à l'équipe de PMA de Jeanne de Flandre avec qui j'ai énormément appris, merci particulièrement à toi Virginie.

Merci à vous Mme Decanter de m'avoir si bien accueilli dans votre service et surtout d'avoir partagé avec moi votre grande expérience et vos innombrables connaissances en AMP, c'est sûrement à vos côtés que j'ai le plus appris.

Merci à mes cointernes de Lille Aurore, Mathilde, Laurie, Marie, Joanie, Myriam avec qui j'ai passé mon plus beau semestre.

A toi Félix, une de mes plus belles rencontres de cet internat.

A mes copines chéries, celles avec qui j'ai grandi au LH Salomé, Josi, Apo, Dodo, Aliénor, à tous nos moments et aux futurs !

Merci à Mathilde et Léa, mes amies d'enfance, à nos souvenirs à Trestel et au plaisir de jouer au Monopoly toujours dans la bonne humeur !

Merci à Inès, Benoit et tous les copains du Havre pour avoir partagé avec vous une belle adolescence au LH mais aussi à Saint-Jouin autour d'un petit brownie.

Merci à amies de toujours Albane, Anne so, Noémie, Sophie, Marion, Agathe, Marguerite, merci pour cet externat de folie qu'on a partagé ensemble, j'aimerais qu'un jour on puisse à nouveau toutes revivre dans la même ville. Albane et Anne so, on en a passé des heures à travailler mais aussi à rêver de ce moment où on aurait enfin moins de travail ! J'espère vous avoir près de moi pour toujours.

Merci à ma belle famille, Hubert, Nathalie, Pascal et aussi Marine, Rose, Léonard et Claudine.

Merci Papi, Mamie, Tonch pour m'avoir forgé pleins de souvenir, à tous les mercredis passés chez vous et merci pour votre aide et votre soutien au quotidien.

Papoune et Mamoune, merci d'avoir été présents pour chaque date importante pour moi et surtout merci de faire de nous des petits-enfants comblés. Merci pour votre soutien sans faille.

Merci à mes cousins, Piero, Anissa, Max, Anne so et tous les petits LEBAS, FOLLIOU... à nos souvenir d'enfance.

A toi ma Vivi, à tous les bons moments en famille.

Papa et Maman, merci à vous deux d'être un exemple pour Lucie, Emile et moi. Merci de nous avoir appris à être sereins dans notre vie et surtout, merci de nous entourer d'autant d'amour, soyez sûrs que c'est grâce à vous que nous sommes tous les trois si épanouis aujourd'hui.

Lucie et Emile, mes piliers, ma famille, merci de faire partie de mon équilibre, à notre fratrie si précieuse ! Je vous aime plus que tout. Et merci à toi Lucette pour l'aide sur cette thèse.

Zoé, ma nièce adorée, tu nous combles !

A toi Benoît, mon beau frère, vivre près de vous ici est un vrai plaisir pour nous.

Ben, merci à toi de rendre ma vie plus belle, merci d'être toujours là pour moi, à nos futurs projets qui vont enfin pouvoir avancer après cette étape de l'internat, merci d'avoir patienté jusqu'ici !

A toi, notre étoile, j'aimerais t'avoir près de moi aujourd'hui, tu nous manques ici.

Abréviations

AE : Accueil d'embryon

AMP : Aide médicale à la procréation

BDR : Biologie de la reproduction

CFA : Compte de follicules antraux

DOR : Diminished ovarian reserve

E2 : Estradiol

EC : Embryon congelé

FCS : Fausse couche spontanée

FIV : Fécondation in vitro

FSH : Follicule stimulating hormone

GA : Grossesse arrêtée

GEU : Grossesse extra utérine

ICSI : Intra cytoplasmic sperm injection

IUI : Insémination intra utérine

LH : Luteinizing hormone

M : Million

NSMI : Nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés

OATS : Oligo-astheno-tératospermie

PRL : Prolactine

PN : Pronucleus

RCP : Réunion de concertation pluri disciplinaire

SA : Semaine d'aménorrhée

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques

TMS : Test de migration survie

TEF : Transfert d'embryon à frais

TEC : Transfert d'embryon congelé

ZP : Zone pellucide

Liste des figures

Figure 1-Activité des inséminations artificielles en 2016.....	3
Figure 2-Devenir des 432 couples pris en charge en IIU de 2014 à 2020 au CHU de Caen	14
Figure 3-Résultats en FIV/ICSI dans la population en échec d'IIU.....	15
Figure 4-Devenir en FIV/ICSI dans la population générale	16
Figure 5-Répartition des types d'infertilité.....	20
Figure 6-Répartition des naissances vivantes en FIV/ICSI selon le rang de tentative....	29
Figure 7-Répartition des naissances vivantes en FIV/ICSI selon le rang précis de tentative	29
Figure 8-Technique utilisée pour obtenir la naissance vivante (n =83)	30
Figure 9-Répartition selon la technique utilisée sur la tentative n°1	30
Figure 10-Moyenne du nombre d'embryons congelés en fonction du rang de tentative.	31
Figure 11-Evolution de la population d'échec d'IIU selon les années au CHU de Caen.	32

Liste des tableaux

Tableau 1-Données quantitatives concernant les femmes	17
Tableau 2-Données qualitatives concernant les femmes.....	18
Tableau 3-Données quantitatives concernant les hommes	19
Tableau 4-Données concernant le spermogramme	19
Tableau 5-Données concernant le Test de migration survie.....	19
Tableau 6-Données qualitatives concernant les hommes.....	20
Tableau 7-Etiologies des infertilités féminines	21
Tableau 8-Comparaison des données concernant la femme.....	23
Tableau 9-Comparaison du bilan féminin	24
Tableau 10-Comparaison des données concernant l'homme	25
Tableau 11-Comparaison des valeurs du spermogramme	25
Tableau 12-Comparaison des valeurs du Test de migration survie	26
Tableau 13-Comparaison des données concernant l'infertilité.....	26
Tableau 14-Comparaison des données concernant le parcours d'IIU.....	27
Tableau 15-Pourcentage de naissances vivantes selon l'infertilité	28
Tableau 16-Pourcentage de naissances vivantes selon l'étiologie de l'infertilité féminine	28
Tableau 17-Comparaison du nombre d'embryons congelés sur la première et deuxième tentative de FIV/ICSI	31

SOMMAIRE

1.	INTRODUCTION	1
1.1.	HISTORIQUE.....	1
1.2.	ETAT DES LIEUX DES INSEMINATIONS INTRA UTERINE (IIU)	2
1.3.	INDICATIONS AUX IIU (INSEMINATION INTRA UTERINE)	3
1.4.	REALISATION ET IIU EN PRATIQUE.....	5
1.5.	EXPLICATIONS ET HYPOTHESES SUR LES ECHECS D'IIU	6
1.6.	RECOURS A LA FIV OU ICSI APRES ECHEC D'IIU.....	8
1.7.	OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE.....	9
2.	MATERIEL ET METHODE	10
2.1.	POPULATION ETUDIEE.....	10
2.2.	CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	10
2.3.	CRITERE DE JUGEMENT.....	10
2.4.	PARAMETRES ETUDIES.....	11
2.5.	METHODE STATISTIQUE.....	13
3.	RESULTATS	14
3.1.	DEVENIR DES COUPLES PRIS EN CHARGE EN IIU AU SEIN DU CHU DE CAEN	14
3.2.	RESULTATS EN FIV/ICSI AU SEIN DE LA POPULATION D'ECHECS D'IIU COMPARES AUX RESULTATS AU SEIN DE LA POPULATION GENERALE.....	15
3.2.1.	RESULTATS EN FIV/ICSI DANS LA POPULATION D'ECHEC D'IIU	15
3.2.2.	RESULTATS EN FIV/ICSI DANS LA POPULATION GENERALE.....	16
3.3.	DESCRIPTION DES PARAMETRES DE LA POPULATION EN ECHECS D'IIU PRISE EN CHARGE EN FIC/ICSI	17
3.3.1.	POPULATION FEMININE	17
3.3.2.	POPULATION MASCULINE	19
3.3.3.	DONNEES CONCERNANT LE TYPE D'INFERTILITE.....	20

3.4.	COMPARATIF DES POPULATIONS : ABSENCE DE NAISSANCE VIVANTE ET NAISSANCE VIVANTE	21
3.5.	ANALYSE AU SEIN DE LA POPULATION « NAISSANCE VIVANTE » ...	27
3.6.	EVOLUTION AU FIL DU TEMPS DE LA POPULATION D'ECHEC D'INSEMINATION.....	31
4.	DISCUSSION.....	33
4.1.	FACTEURS PRONOSTICS EN FIV/ICSI APRES ECHEC D'IIU	33
4.2.	DISCUSSION AUTOUR DES ETIOLOGIES DE L'INFERTILITE	35
4.3.	IMPACT DE LA TECHNIQUE : FIV OU ICSI.....	41
4.4.	CONSEQUENCES EN PRATIQUE CLINIQUE	42
4.5.	POINTS FORTS ET POINTS FAIBLES DE NOTRE ETUDE.....	43
5.	CONCLUSION.....	44
	BIBLIOGRAPHIE.....	46

1 INTRODUCTION

1.1 HISTORIQUE

Inseminare en latin signifie « répandre dans, semer dans, féconder ».

Les inséminations artificielles ont été initiées chez des juments par les Arabes, au XIV^{ème} siècle (1) mais c'est en 1770 qu'a eu lieu la première insémination chez l'humain. Il s'agissait d'un couple dont le conjoint présentait un hypospade sévère. Elle fut réalisée par un chirurgien écossais : John Hunter, et avait permis l'obtention d'une grossesse.

En 1784, Lazzaro Spallanzani, un abbé italien, a découvert que la reproduction des mammifères requiert un ovule et un spermatozoïde et a ainsi réfuté la théorie de la génération spontanée. Il a ensuite effectué, dans ce contexte, la première insémination chez une chienne aboutissant à la naissance de trois chiots (1,2).

Au cours des années 1800, J.Marion Sims réalisa chez la femme, environ 55 inséminations intra vaginales qui n'ont malheureusement abouti qu'à une seule et unique grossesse. Ceci s'expliquait sûrement, à l'époque, par le fait que Sims croyait que l'ovulation se produisait pendant les règles et ne réalisait donc pas les inséminations au moment opportun.

Les premières recommandations concernant les inséminations chez la femme ont émergé de Guttmacher et Kohlberg au 20^{ème} siècle. Ceci a signé le début de la reproduction assistée.

Dans les années 80, les procédures de lavage du sperme avant insémination ont été développées grâce à la fécondation in vitro (FIV) et ont permis de largement améliorer les taux de naissances vivantes en insémination.

A cette époque, les indications de l'insémination sont assez limitées et comprennent l'infertilité cervicale et l'infertilité masculine. Ce n'est qu'en 2004 que l'infertilité inexplicée devient une indication aux inséminations.

La Fécondation in Vitro a vu le jour à la fin des années 1960 quand le biologiste britannique Robert Edwards est parvenu à féconder des ovocytes par des spermatozoïdes dans un milieu de culture. Le transfert de l'embryon obtenu, dans l'utérus de la patiente, par le gynécologue Patrick Steptoe ne permit pas l'obtention d'une grossesse et il faudra attendre dix années supplémentaires pour obtenir la première naissance vivante sur FIV.

En 1978, Louise Brown naît à Manchester au Royaume-Uni ; c'est le premier « bébé éprouvette ». En 1982, la première naissance vivante par FIV en France (« Amandine ») a lieu à l'hôpital Antoine-Béclère de Clamart et, en 1986, a lieu la première naissance par FIV au CHU de Caen. Les indications de la FIV sont alors principalement les infertilités tubaires. L'avènement 10ans plus tard, en 1992, de la technique de l'Injection IntraCytoplasmique de Spermatozoïdes (ICSI) développée par les biologistes belges, permettra de prendre en charge les infertilités masculines.

1.2 ETAT DES LIEUX DES INSEMINATIONS INTRA UTERINE (IIU)

Un couple est considéré comme infertile s'il n'a pas pu concevoir d'enfant après 12 mois de tentatives sans contraception. Après un an de tentatives sans contraception, 18% à 24% des couples restent sans enfant, selon l'[Observatoire épidémiologique de la fertilité en France \(Obseff\)](#). Après deux ans, 8% à 11% des couples sont toujours en attente d'une grossesse.

Dans environ 15% des cas, cette incapacité est inexplicée. Dans d'autres cas, elle est liée à une altération de la qualité de sperme chez l'homme (nombre et/ou mobilité des spermatozoïdes), à un trouble de l'ovulation ou encore à un problème de trompes chez la femme. Il s'agit aussi souvent de problèmes de fertilité mixtes, c'est-à-dire concernant les deux membres du couple. Ces couples infertiles pourront avoir accès aux techniques d'assistance médicale à la procréation dont l'insémination intra utérine de spermatozoïdes.

Selon l'Agence de la Biomédecine, depuis 2015, le nombre de laboratoires ayant une activité d'IIU est en baisse (3,4). Cependant, les IIU gardent malgré tout une large place dans l'activité d'AMP en France du fait de leur faible coût et de leur facilité de réalisation en comparaison aux techniques de FIV.

En 2018, seul 157 laboratoires français avaient une activité d'IIU avec en moyenne 265 cycles d'IIU réalisés par laboratoire (3).

Figure AMP5. Activité d'insémination artificielle 2016

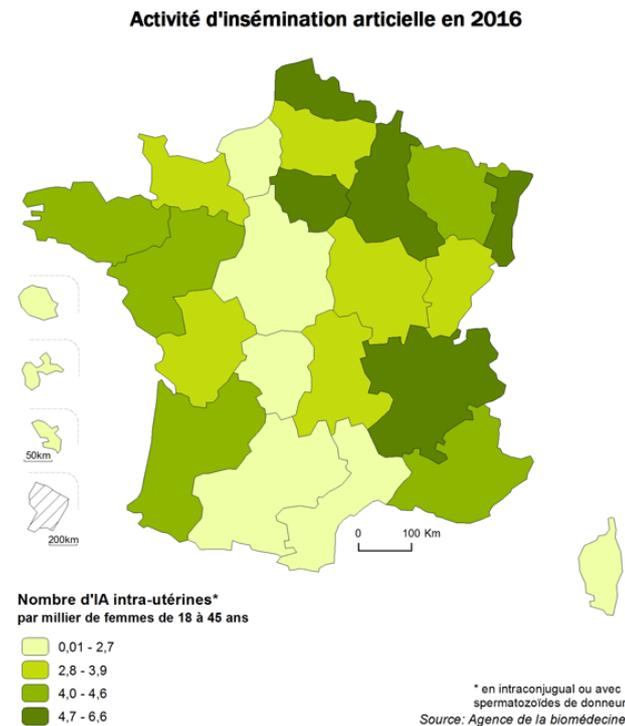


Figure 1-Activité des inséminations artificielles en 2016

32% des tentatives d'AMP sont des IIU soit 47 187 cycles pratiqués en France sur l'année 2018 et 22% des naissances vivantes sur une grossesse obtenue en AMP découlent d'une IIU.

Le taux d'accouchement par cycle d'IIU est seulement de 10.8% en 2018 (5) mais il n'existe pas d'indicateur concernant les taux cumulés de grossesse en IIU. On peut noter que la fréquence nationale d'accouchements multiples suite à une IIU est de 8.7%.

1.3 INDICATIONS AUX IIU

L'IIU est la technique d'AMP la plus simple et la moins coûteuse. Elle consiste à recueillir et préparer le sperme du conjoint ou d'un donneur pour l'injecter directement dans l'utérus de la femme de façon synchronisée avec l'ovulation (7). En insémination, la fécondation se fait naturellement dans les trompes.

L'IIU avec stimulation ovarienne contrôlée est une technique d'AMP largement répandue en France et dans le monde même si les indications restent à ce jour larges et mal définies (6). La première indication de l'IIU est la stérilité cervicale, par absence de glaire ou notion de glaire hostile, l'insémination permettant alors aux spermatozoïdes de passer l'obstacle que représente le col utérin. Les autres indications sont les stérilités masculines avec l'oligoasthénospermie modérée (OATS), les stérilités féminines à trompes perméables (endométriose stade I à II), immunologiques, idiopathiques. Les

troubles sexuels reposent eux sur une logique moins établie. L'idée générale est d'assurer la présence dans les trompes d'un maximum de spermatozoïdes alors que la réponse ovarienne est sensée être optimisée par la stimulation afin de majorer les chances de fécondation (2,7).

Cette technique d'AMP requière une bonne perméabilité tubaire et un spermogramme de bonne qualité (nombre de spermatozoïdes mobiles/ éjaculat sur le test de migration survie TMS supérieur à 1 ou à 5 millions selon les auteurs et une bonne survie à 24h) (2).

Avant toute prise en charge en IIU, un bilan complet d'infertilité doit être pratiqué avec notamment une exploration des trompes par hystérosalpingographie, un bilan hormonal en début de cycle, un interrogatoire bien mené avec recherche de dysménorrhées et autres symptômes d'endométriose (dysurie, dyspareunie, dyschésie) et un TMS (test de migration survie) afin d'évaluer le nombre de spermatozoïdes mobiles progressifs obtenu après migration sur l'ensemble de l'éjaculat (8).

Bien qu'il n'y ait pas d'études assez puissantes pour l'affirmer (9), l'évaluation de la morphologie (selon la classification de Kruger, norme inférieure à 4% de formes typiques) semble également influencer les taux de grossesse en IIU et donc être un facteur prédictif, notamment si la tératospermie est associée à d'autres facteurs masculins de mauvais pronostic (nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés (NSMI) inférieur à 1million et mobilité progressive inférieure à 50%).

Les taux de grossesses en IIU dépendent de facteurs comme l'âge de la femme, le type et la durée d'infertilité, la qualité du sperme inséminé (NSMI supérieur à 5millions), le nombre de follicules matures et le taux d'œstradiol au déclenchement (10). Actuellement, la sécurité sociale rembourse 6 tentatives d'IIU mais les études recommandent plutôt la réalisation de 3 à 4 cycles d'IIU (2,10).

Il reste difficile mais indispensable de sélectionner les couples pour qui les IIU ne permettront pas d'obtenir la grossesse et donc pour qui la FIV en première intention serait indiquée comme par exemple si la femme est âgée de plus de 39 ans (10).

Cas particulier de l'infertilité inexplicée :

L'infertilité inexplicée, qui représente environ 25% des couples infertiles (11) pris en charge en AMP, cacherait-elle une endométriose à minima, des pathologies tubaires non mises en évidence sur une hystérosalpingographie ou encore, une altération de la qualité des gamètes ?

Les IUI sont indiquées en première intention chez ces couples après un bilan complet d'infertilité. Les taux de grossesse par cycle d'IUI dans cette population sont bons puisqu'estimés à 16.4% (11) et le taux de couples ayant obtenu une naissance vivante en IUI dans cette population est estimé à 29.8% (12).

Après échec de 4 IUI, la FIV ou FIV-ICSI est indiquée et il est montré dans plusieurs études que ces couples présentent plus fréquemment une diminution des taux de fécondation (échec complet de fécondation en FIV estimé à 20%), notamment en FIV classique (ovocytes mis au contact des spermatozoïdes et fécondation spontanée), qui pourrait expliquer les échecs en IUI (13–15).

C'est ainsi que certaines équipes réalisent dans cette population, afin d'éviter les échecs complets de fécondation à la première tentative, le « mi FIV mi ICSI » en première intention après échec d'IUI, malgré des paramètres spermatiques permettant une fécondation in vitro conventionnelle.

Mais selon une étude de 2010 sur 6 centres français qui pratiquent cette méthode sur tous types d'infertilité confondus après échecs d'IUI, elle permettrait d'éviter seulement 1% du total des échecs complets de fécondation d'un centre à la première tentative (16).

1.4 REALISATION ET IUI EN PRATIQUE

A partir du stade de follicule antral, la croissance folliculaire devient FSH dépendante et donc accessible aux techniques d'AMP (17). Ainsi, l'apport de FSH recombinantes par injections quotidiennes sous cutanées à partir de J2 du cycle permet de soutenir la croissance folliculaire. La durée de la stimulation est de 7 à 12 jours environ (8).

Le protocole de choix pour la stimulation ovarienne contrôlée est le protocole « low dose step up » : la posologie initiale est de 50 à 75UI de FSH, puis en l'absence de réponse échographique et hormonale on réalise des paliers de 7 à 14 jours en augmentant de 50% la posologie de FSH (8). Un monitoring régulier de l'ovulation par échographie ainsi qu'un dosage d'œstradiol, de LH et de progestérone sont nécessaires pour évaluer la bonne croissance folliculaire et l'absence d'ovulation spontanée (8).

Quand un ou deux follicules atteignent un diamètre moyen supérieur à 17-18 millimètres avec un taux d'œstradiol de 150 à 250pg/mL par follicule mature et en l'absence de pic de LH ou d'élévation de la progestérone, le déclenchement par une injection d'hCG (OVITRELLE) est réalisé (8). Le déclenchement permet de pouvoir déposer la préparation spermatique au moment idéal (32 à 36 heures après l'injection d'hCG) pour l'optimisation de la rencontre des gamètes dans la trompe (8).

La préparation du sperme permet d'éliminer le liquide séminal, de laver le sperme des cellules rondes et bactéries et de déclencher la capacitation des spermatozoïdes.

Les spermatozoïdes les plus mobiles sont sélectionnés (18). La quantité de spermatozoïdes mobiles nécessaire varie dans la littérature entre 1 et 10 millions (2,6–8,19), et ce nombre est prédictif du taux de grossesse en IUI.

Un soutien de phase lutéale est pratiqué dès le soir de l'IUI par de la dydrogestérone orale (DUPHASTON) ou de la progestérone naturelle vaginale (PROGESTAN) malgré la présence d'un corps jaune fonctionnel. Les modalités du soutien de phase lutéale sont controversées dans la littérature mais il semblerait que la supplémentation en progestérone jusqu'à 8SA (relais de sécrétion d'hCG entre le corps jaune et le placenta) soit bénéfique. Il n'y a pas de posologie recommandée (20–22).

Un dosage sanguin hCG est réalisé 16 jours après l'IUI afin d'évaluer le succès ou l'échec de cette dernière.

1.5 EXPLICATIONS ET HYPOTHESES SUR LES ECHECS D'IUI

Le taux de naissance par cycle d'IUI est seulement de 10,8 %. Les échecs en IUI pourraient avoir plusieurs causes :

- Un environnement génital féminin non propice à la rencontre et la fécondation des gamètes.
- Un nombre de spermatozoïdes mobiles autour de l'ovocyte insuffisant pour permettre la fécondation dans les trompes malgré l'insémination.
- La présence d'anticorps anti-spermatozoïdes.
- Une absence de fécondation par anomalie d'interaction entre l'ovocyte et le spermatozoïde qui peut être expliquée par une anomalie de traversée du cumulus, de fixation à la zone pellucide ou de fusion des gamètes.
- Une anomalie du développement embryonnaire précoce en rapport avec la qualité des gamètes.
- Un défaut d'interaction entre l'embryon et l'endomètre aboutissant à un échec d'implantation.

Certaines de ces causes peuvent être levées en utilisant la technique de fécondation in vitro conventionnelle ou la technique de l'ICSI. S'il s'agit d'une anomalie de la fécondation, la FIV et la FIV/ICSI (après décoronisation des ovocytes, micro-injection d'un spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte) seront alors les techniques les plus adaptées à la prise en charge de l'infertilité du couple. S'il s'agit d'un défaut de fécondation lié à l'environnement génital ou à la quantité de spermatozoïdes au contact

de l'ovocyte alors la FIV solutionnera l'infertilité. S'il s'agit d'un défaut d'interaction gamétique, l'ICSI est plutôt indiquée. Dans ce cas, les IUI ne devraient pas être pratiquées en première intention mais il n'est pas possible de mettre en évidence ces anomalies de fécondation par défaut d'interaction gamétique sur le bilan initial d'infertilité. Par contre, on peut rechercher un environnement génital féminin responsable d'un défaut de rencontre et de fécondation des gamètes : une endométriose légère à modérée qui parfois est asymptomatique, des anomalies ou pathologies tubaires sans obstruction vraie, un nombre de spermatozoïdes mobiles au TMS faible et/ou une mauvaise survie à 24heures.

Une IRM pelvienne ou une coéloscopie exploratrice chez certaines femmes lors du bilan d'infertilité pourraient être indiquées. Néanmoins selon une méta -analyse de 2007 sur l'endométriose et l'infertilité de J.L Pouly, le recours à la coéloscopie dans le cadre du bilan d'infertilité n'est recommandé que si le diagnostic d'endométriose est évident (nodule rectovaginal ou endométriomes à l'échographie) ou si il est fortement suspecté par la clinique ou la biologie (dysménorrhées, dyspareunies, toucher vaginal anormal, Ca 125 supérieur à 25, suspicion d'adhérences à l'échographie). En dehors de ces situations, la coéloscopie exploratrice avant le recours à l'AMP n'a pas sa place (23).

Par ailleurs, un NSMI inférieur à 1-2 millions (risque d'échec de fécondation multiplié par deux si NSMI inférieur à 1-2M) et une tératospermie en classification de Kruger inférieure à 5% de formes typiques (24% d'échecs de fécondation complets si tératospermie <5% contre 7% si >5%) sont des facteurs de risque d'échec de fécondation en FIV (24,25). Ces critères spermatiques sont à prendre en compte avant de mettre en place un protocole d'IUI.

Les études montrent qu'après échec d'insémination, environ 9% des couples en première tentative de FIV présentent un échec complet de fécondation (26).

Les mécanismes physiopathologiques d'échecs de fécondation sont les suivants : altération de la fixation à la zone pellucide et défaut de réaction acrosomique qui semblent être les anomalies les plus fréquentes (27), défaut de traversée de la zone pellucide, défaut de fusion de la membrane ovocytaire ou du spermatozoïde, décondensation du noyau spermatique et anomalie de formation du pronucleus mâle.

Selon une étude de *Peultier et al.* de 2014, les échecs complets de fécondation surviennent dans 5 à 20% des cas en FIV et dans 2 à 5% des cas en ICSI (28).

Les échecs complets de fécondation sont donc beaucoup moins fréquents en ICSI mais possibles et peuvent être liés à un défaut d'activation ovocytaire d'origine spermatique ou liés à l'ovocyte lui-même. Le succès ou non de la fécondation en ICSI permettra de distinguer les causes en lien avec un défaut d'interaction gamétique de celles en lien avec un défaut d'activation ovocytaire. De ce fait, les échecs de fécondation en FIV corrigés par l'ICSI sont liés à un défaut d'interaction gamétique et ceux non corrigés par l'ICSI, à un défaut d'activation ovocytaire (29).

Dans les cas où les échecs d'IU sont dus à une anomalie de développement embryonnaire, la FIV/ICSI ne pourra pas solutionner l'infertilité qui le plus souvent est liée à la qualité des gamètes. Cependant, la stimulation multi folliculaire de la FIV et l'obtention de plusieurs ovocytes puis embryons permet de réaliser une sélection et donc souvent d'obtenir un embryon de bonne qualité transférable au sein de la cohorte. De plus, l'observation du développement et de la qualité embryonnaire est informative chez ces couples en échec d'IU pour la suite de la prise en charge (30).

Concernant le défaut d'interaction de l'embryon avec l'endomètre, des tests sont actuellement proposés comme l'ERA test ou le Matrice Lab afin de tenter de solutionner ces défauts de synchronisation ou encore les activations immunitaires défectueuses de l'endomètre.

Ces derniers tests n'étant pas pris en charge par la sécurité sociale, ils sont proposés dans certaines indications bien précises (échecs répétés d'implantation, fausses couches à répétition et notamment avant le don d'ovocyte ou l'accueil d'embryon) et uniquement dans un nombre restreint de centres en France.

En revanche, le scratching à J21 du cycle précédent la stimulation est un geste peu invasif et sans réel surcoût. Il a été largement pratiqué afin de créer de l'inflammation et favoriser ainsi l'implantation embryonnaire mais il n'est pas recommandé aujourd'hui car le bénéfice n'est pas prouvé (31). Notamment, une étude iranienne de 2017 a étudié l'intérêt de réaliser un scratching à J8-9 du cycle de stimulation en IU et n'a pas retrouvé d'amélioration des taux de grossesses. Il n'y avait pas non plus d'effet négatif (32).

1.6 RECOURS A LA FIV OU ICSI APRES ECHEC D'IU

Les couples en échec d'IU peuvent s'orienter vers la FIV ou la FIV/ICSI en seconde intention. Très souvent, ces couples ont vécu un parcours de 4 à 6 IU avant d'entrer dans 1 à 4 parcours de FIV/ICSI.

En AMP, les études s'intéressent peu à la durée entre le début de la prise en charge et la survenue de la naissance vivante alors que cette donnée semble très importante pour les couples.

Une étude Néerlandaise de 2016 a montré que les taux d'abandon de prise en charge (sur décision médicale ou à l'initiative du couple) en IUI et en FIV sont équivalents et environ de 15% (33).

La question est de savoir s'il est possible de mettre en évidence des éléments permettant le choix de la technique d'AMP (IUI ou FIV/ICSI) en vue d'obtenir une grossesse dans les plus brefs délais.

1.7 OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE

Notre objectif principal était de faire un état des lieux des taux de naissances vivantes en FIV/ICSI dans la population en échec d'insémination.

L'objectif secondaire était d'établir des critères de bon ou de mauvais pronostic d'obtention d'une naissance vivante en FIV/ICSI après des échecs répétés d'inséminations intra utérines.

2 MATERIEL ET METHODE

2.1 POPULATION ETUDIEE

Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique dans le centre d'Aide Médicale à la Procréation (AMP) du Centre Hospitalier Universitaire de Caen, portant sur 195 couples pris en charge en FIV/ICSI après échecs d'inséminations intra utérines. 163 couples ayant effectué leurs inséminations au CHU de Caen et 32 couples à l'extérieur du CHU.

Le recrutement des couples s'est fait à partir du logiciel MEDIFIRST sur la période du 01 janvier 2014 au 01 janvier 2020.

2.2 CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Nous avons sélectionné les couples dont la femme était âgée de 18 à 43ans et présentait dans ses antécédents au moins deux échecs d'inséminations intra utérines bien menées (réalisées dans le centre d'AMP du CHU de Caen ou à l'extérieur du centre) et qui avait ensuite été prise en charge en FIV ou en ICSI au CHU de Caen avec la réalisation d'au moins un transfert d'embryon frais ou congelé.

Nous avons exclu les patientes dont l'issue de la grossesse n'était pas encore connue au premier mai 2021 soit 10 patientes.

Nous avons également exclu 15 couples qui avaient eu uniquement des ponctions blanches ou des échecs de culture sans aucun transfert embryonnaire lors du parcours de FIV/ICSI.

Nous avons également exclu 3 couples que nous ne parvenions pas à classer :

- 1 IMG sur anencéphalie et syndrome polymalformatif sur grossesse gémellaire.
- 2 MFIU à terme.

Nous avons exclu les couples ayant eu recourt au don de sperme ou d'ovocyte et aux paillettes de sperme congelées du conjoint.

2.3 CRITERES DE JUGEMENT

Notre critère de jugement principal était le taux de naissances vivantes en FIV/ICSI après transfert d'embryons frais (TEF) ou transfert d'embryons congelés (TEC) dans cette population en échec d'insémination.

Nous avons essayé de mettre en évidence des facteurs pronostics de réussite ou d'échec en FIV/ICSI dans cette population.

2.4 PARAMETRES ETUDIES

Nous avons analysé différents paramètres pour évaluer les facteurs prédictifs de réussite ou d'échec en FIV/ICSI.

L'absence de certaines de ces données n'était pas un critère d'exclusion de la population de l'étude.

Chez les femmes, nous avons évalué l'âge, le poids, la taille, l'IMC, le tabagisme (oui, non ou sevré), la consommation de cannabis (oui, non ou sevré), l'âge des ménarches, la durée des cycles (courts : inférieurs ou égaux à 26 jours, réguliers : entre 27-35 jours, spanioménorrhée : supérieur à 35 jours et aménorrhée), le compte des follicules antraux (établi entre J2 et J5 du cycle) et le bilan hormonal en début de cycle comprenant l'AMH en ng/mL, la FSH en mUI/mL, l'œstradiol en pg/mL, la LH en mUI/mL et la prolactine en ng/mL.

Nous avons également noté la présence ou non d'endométriose ou d'un SOPK et l'état tubaire (trompes normales ou trompes altérées).

La présence et l'intensité de dysménorrhées étaient notées (absence de dysménorrhées, dysménorrhées légères, modérées ou intenses).

Chez l'homme nous avons évalué l'âge, le poids, la taille, l'IMC, le tabagisme (actif, sevré ou inexistant), la consommation de cannabis et l'existence d'antécédents évocateurs d'infertilité (varicocèle présent ou opéré, cryptorchidie opérée ou non, chirurgie testiculaire, cure de hernie inguinale, traumatisme testiculaire important, hypospade, infection génitale, infection urinaire à répétition, antécédents de chirurgie testiculaire).

Puis l'ensemble des données du spermogramme et du spermocytogramme les plus récents par rapport à la tentative de FIV : volume en mL, concentration en spermatozoïdes en M/mL, numération en spermatozoïde en M, mobilité progressive en pourcentage.

La vitalité était classée en 3 groupes :

- Normale si supérieure ou égale à 58 %
- Modérément altérée si supérieure à 30% et inférieure à 58 %
- Sévèrement altérée si inférieure à 30 %.

Le spermocytogramme a été classé en 3 groupes :

- Normal si $>$ ou égal à 4% en classification de Kruger ou si $>$ ou égal à 24% en classification de David
- Tératospermie modérée si $>$ à 1% et $<$ 4% en Kruger ou si $>$ 10 et $<$ 24 en David
- Tératospermie sévère si $<$ ou égal à 1% en Kruger ou si $<$ ou égal à 10 en David

La vitalité a été classée en 3 classes :

- Normale : $>$ ou égale à 58%
- Modérément diminuée : $>$ ou égale à 30% et $<$ 58%
- Fortement diminuée : $<$ 30%

Sur le TMS, nous avons étudié le nombre de spermatozoïdes mobiles sur l'ensemble de l'éjaculat après migration en Million/éjaculat, le rendement en pourcentage, la mobilité progressive et la survie à 24heures en pourcentage et le spermocytogramme après la migration (classé selon les groupes évoqués ci-dessus). La fragmentation de l'ADN spermatique en pourcentage a également été évaluée (uniquement réalisée dans notre centre après Décembre 2014).

Concernant le couple, nous avons recueilli la durée et le type d'infertilité (primaire ou secondaire au sein du couple) et le type d'infertilité (féminine, masculine, mixte ou inexplicée). Nous avons détaillé le type d'infertilité féminine (SOPK, pathologie tubaire, endométriose, baisse de réserve ovarienne, dysovulation autre que SOPK, cervicale).

Pour les couples ayant obtenu une naissance vivante, la durée d'infertilité jusqu'à l'obtention de la grossesse a été recueillie.

Le nombre d'inséminations réalisées précédemment et le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés lors des IUI ont été également recueillis.

Concernant le recueil de données sur les tentatives, nous nous sommes intéressés au rang de la tentative, au type de transfert (TEF ou TEC) et à la technique utilisée (FIV, ICSI ou FIV mixte).

Nous n'avons pas pris en compte le protocole de stimulation utilisé en FIV ou en ICSI (antagoniste ou agoniste) ni le jour du transfert ou la qualité embryonnaire.

2.5 METHODE STATISTIQUE

Le recueil de données a été effectué à l'aide du logiciel Excel de Microsoft.

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne avec l'écart-type, de médiane, de valeurs minimum et maximum pour les variables quantitatives et sous forme de pourcentage pour les variables qualitatives. Nous avons utilisé le logiciel « p-value » pour réaliser nos analyses univariées.

Les tests de Fisher ou du Chi² ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives et les tests de Welch ou de Mann Whitney ont été utilisés pour comparer les variables quantitatives.

Les valeurs de $p < 0,05$ sont considérées comme significatives.

3 RESULTATS

3.1 DEVENIR DES COUPLES PRIS EN CHARGE EN IIU AU SEIN DU CHU DE CAEN

Dans notre centre d'aide médicale à la procréation, 432 couples ont eu recours aux IIU entre le 1^{er} janvier 2014 et le 1^{er} janvier 2020. 1210 cycles d'insémination ont été réalisés pour ces couples soit en moyenne 2,8 inséminations par couple.

110 couples ont obtenu une naissance vivante sur les IIU soit 26% de cette population.

38 couples ont présenté un début de grossesse sans naissance vivante, soit 8.8% de cette population dont :

- 14 grossesses débutantes arrêtées (SGIU visible en échographie)
- 13 fausses couches avant 12SA
- 2 fausses couches tardives entre 12 et 21SA
- 5 grossesses extra utérines
- 2 morts fœtales in utéro
- 2 interruptions médicales de grossesse

163 couples soit 38% n'ont pas obtenu la naissance vivante en IIU et ont été orientés en FIV/ICSI.

Ces résultats sont présentés dans la Figure 2.

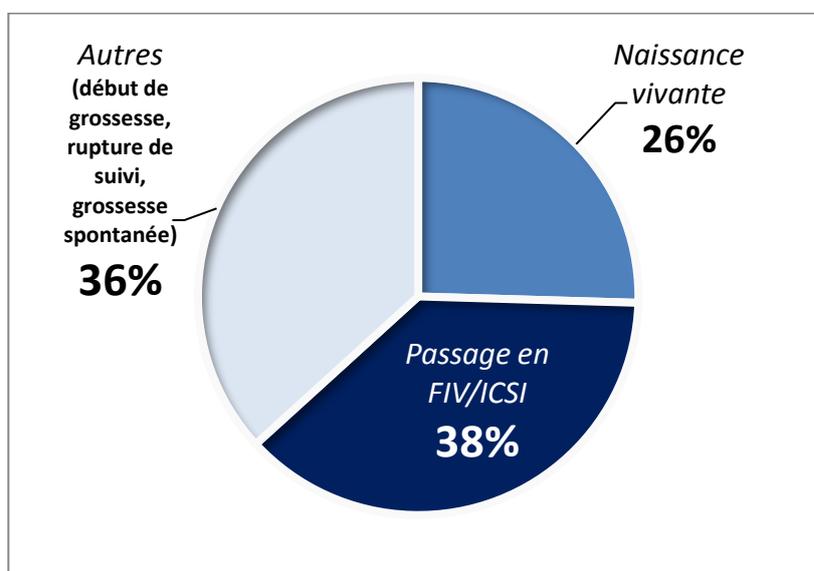


Figure 2-Devenir des 432 couples pris en charge en IIU de 2014 à 2020 au CHU de Caen

Nous avons inclus dans notre étude les patients en échec d'IIU de notre centre ainsi que les couples ayant réalisé des IIU en dehors du CHU de Caen ce qui représentait 195 couples au total.

En moyenne, 3.4 inséminations avec stimulations ovariennes contrôlées ont été réalisées avant la première tentative de FIV/ICSI dans la population de notre étude. Au maximum, 6 IIU ont été réalisées, et ce chez 8 couples parmi les 195 inclus.

Sur la première IIU, la moyenne du nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés (NSMI) était de 9.03Millions avec un minimum de 0.4M et un maximum de 30M (69 données manquantes).

Sur la deuxième IIU, la moyenne du NSMI était de 9.5Millions avec un minimum de 0.06M et un maximum de 45.6M (65 données manquantes).

La médiane du temps entre la première IIU et la première tentative de FIV/ICSI était de 11.5 mois (minimum 3 mois - maximum 44 mois).

3.2 RESULTATS EN FIV/ICSI AU SEIN DE LA POPULATION D'ECHECS D'IIU COMPARES AUX RESULTATS AU SEIN DE LA POPULATION GENERALE

3.2.1 RESULTATS EN FIV/ICSI DANS LA POPULATION D'ECHEC D'IIU

Notre population comprenait 195 couples (163 ayant effectués leurs inséminations au CHU de Caen et 32 ayant effectuées leurs inséminations à l'extérieur du CHU) en échec d'IIU.

43% des couples ont obtenu une naissance vivante en FIV/ICSI.

45% des couples n'ont pas obtenu de grossesse et 12% ont obtenu un début de grossesse sans naissance vivante (GEU, FCS précoce).

Ces résultats sont présentés dans la Figure 3

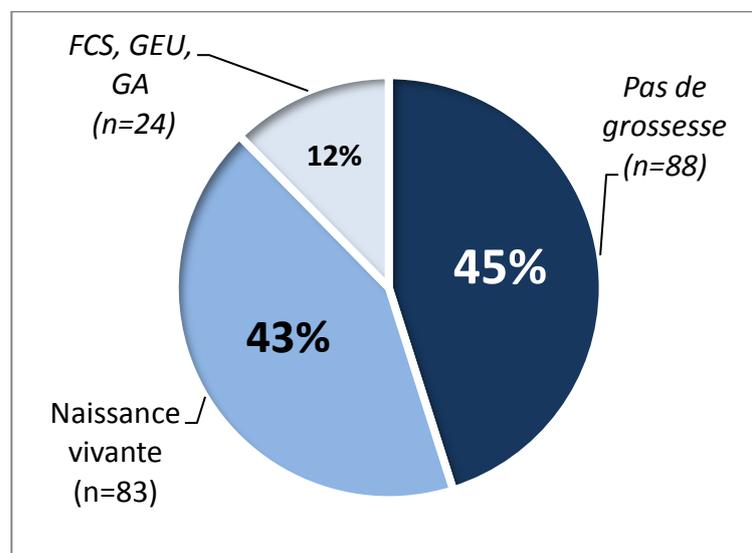


Figure 3-Résultats en FIV/ICSI dans la population en échec d'IIU

3.2.2 RESULTATS EN FIV/ICSI DANS LA POPULATION GENERALE

Nous avons comparé nos résultats en termes de naissance vivante avec ceux de la population générale prise en charge en FIV/ICSI dans notre centre d'AMP (Figure 4).

Entre le 1^{er} janvier 2014 et le 1^{er} janvier 2020, 1828 couples ont eu recours à la FIV/ICSI (toutes étiologies d'infertilité confondues mais après exclusion de la population d'échec d'IIU) et parmi eux 726 ont obtenu une naissance vivante soit 40% des couples.

- 453 ont obtenu la naissance vivante sur la première tentative (dont 329 en transfert d'embryon frais et 124 en transfert d'embryon congelé).
- 273 ont obtenu la naissance vivante sur la deuxième, troisième ou quatrième tentative.
- 274 couples soit 14.9% des couples ont présenté une FCS, GA ou GEU en FIV/ICSI

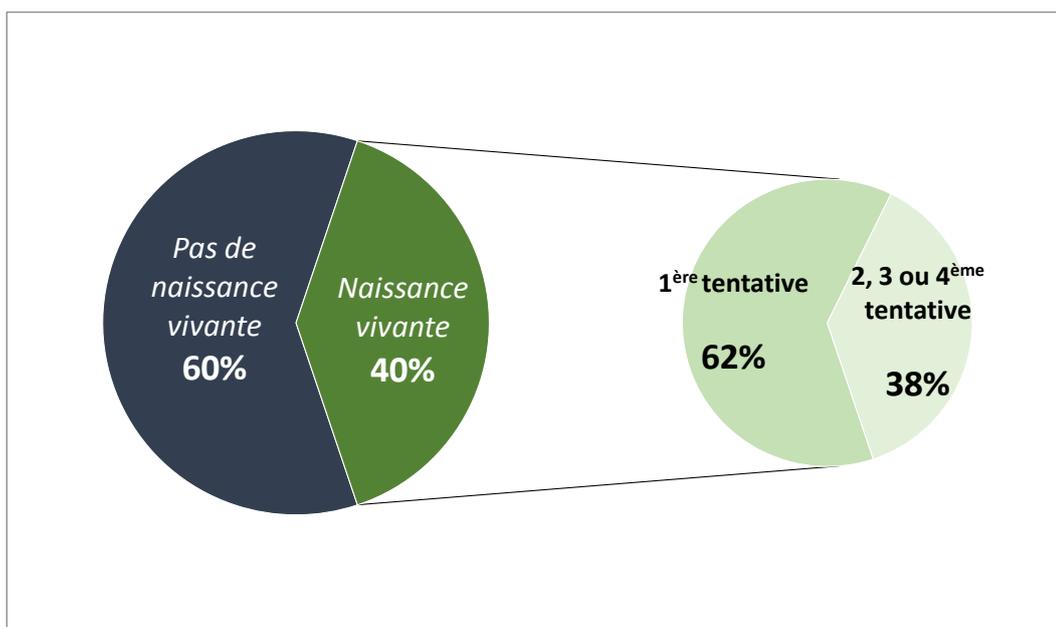


Figure 4-Devenir en FIV/ICSI dans la population générale

Nous avons donc étudié cette population en échec d'IIU afin d'essayer de mettre en évidence des paramètres qui expliqueraient que la naissance vivante soit rapidement obtenue en FIV/ICSI après des échecs répétés d'IIU.

3.3 DESCRIPTION DES PARAMETRES DE LA POPULATION EN ECHECS D'IIU PRISE EN CHARGE EN FIV/ICSI

3.3.1 POPULATION FEMININE

Les résultats concernant la population féminine de notre étude sont présentés dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1-Données quantitatives concernant les femmes

	Moyenne (écart-type)	Médiane [Q25-75]	Min	Max	n
Age (années)	32.5 (4.36)	32.0 [29.0; 36.0]	22.0	42.0	195
IMC (kg/m ²)	23.8 (5.15)	22.3 [20.1; 25.9]	16.4	42.5	193
Nombre cigarettes/j	5.88 (5.02)	5.00 [1.75; 8.50]	0	20.0	48
Bilan J3-J5					
CFA	20.4 (11.8)	18.0 [12.0; 26.0]	3.00	63.0	178
AMH (ng/mL)	4.52 (4.10)	3.35 [1.99; 5.24]	0.390	26.0	190
E2 (pg/mL)	52.0 (58.9)	43.0 [31.0; 53.0]	0	532	183
FSH (mUI/mL)	6.89 (2.12)	6.70 [5.55; 7.57]	1.90	16.5	190
LH (mUI/mL)	5.96 (2.85)	5.10 [4.20; 7.38]	1.50	23.7	186
PRL (ng/mL)	16.6 (9.70)	14.1 [10.0; 21.4]	1.60	67.3	180

Tableau 2-Données qualitatives concernant les femmes

Femmes, n =195		n, (%)
Tabac		
	Oui	47 (24%)
	Non	130 (67%)
	Sevré	18 (9%)
Cannabis		
	Oui	0 (0%)
	Non	192 (99%)
	Sevré	1 (0.5%)
Durée des cycles		
	Réguliers (27 à 35jours)	135 (69%)
	Courts (<26jours)	15 (7.7%)
	Spanioménorrhées (>35jours)	40 (21%)
	Aménorrhée	5 (2.6%)
Dysménorrhées		
	Pas de dysménorrhée	128 (66%)
	Légères	8 (4.1%)
	Modérées	43 (22%)
	Intenses	15 (7.7%)
Endométriose		
	Non	165 (85%)
	Oui	30 (15%)
SOPK		
	Non	148 (76%)
	Oui	47 (24%)
Etat tubaire		
	Pas d'altération	154 (80%)
	Altération	38 (20%)

3.3.2 POPULATION MASCULINE

Les résultats concernant la population masculine de notre étude sont présentés dans les tableaux 3, 4, 5 et 6.

Tableau 3-Données quantitatives concernant les hommes

	Moyenne (écart-type)	Médiane [Q25-75]	Min	Max	n
Age (années)	34.8 (5.62)	34.0 [31.0; 38.0]	25.0	56.0	195
IMC (kg/m ²)	25.8 (4.64)	24.9 [23.1; 27.6]	17.8	45.1	187
Nombre cigarettes/j	7.72 (6.31)	5.00 [3.00; 10.5]	0	20.0	64

Tableau 4-Données concernant le spermogramme

	Moyenne (écart-type)	Médiane [Q25-75]	Min	Max	n
Volume éjaculat (mL)	3.61 (1.37)	3.40 [2.60; 4.43]	1.20	7.30	188
Numération (M)	208 (214)	150 [75.3; 256]	7.80	1807	165
Concentration (M/mL)	62.4 (59.1)	47.2 [22.8; 77.0]	3.60	377	193
Mobilité progressive (a+b) (%)	47.8 (14.1)	47.6 [40.0; 60.0]	14.0	81.0	193

Tableau 5-Données concernant le Test de migration survie

	Moyenne (écart-type)	Médiane [Q25-75]	Min	Max	n
Nombre de SPZ mobiles dans l'ensemble de l'éjaculat (en M)	28.9 (50.0)	12.5 [4.89; 30.0]	0.320	394	176
Progressif à 24h (%)	56.7 (22.3)	60.0 [40.8; 76.2]	0	94.0	116
Rendement (%)	29.0 (17.9)	25.0 [15.0; 40.6]	1.15	93.9	106
Fragmentation ADN (%)	18.0 (9.70)	15.5 [11.0; 22.0]	2.50	51.5	117

Tableau 6-Données qualitatives concernant les hommes

Hommes, n = 195		n, (%)
Tabac	Oui	55 (29%)
	Non	90 (47%)
	Sevré	46 (24%)
Cannabis	Oui	10 (5.1%)
	Non	185 (95%)
	Sevré	0 (0%)
Antécédents évocateurs d'infertilité	Oui	55 (28%)
	Non	140 (72%)
Tératospermie	Non	94 (50%)
	Modérée	71 (38%)
	Sévère	24 (13%)
Tératospermie après migration	Non	85 (63%)
	Modérée	34 (25%)
	Sévère	15 (11%)

3.3.3 DONNEES CONCERNANT LE TYPE D'INFERTILITE

- Distribution des types d'infertilité

78% des couples présentaient une infertilité primaire (soit n = 153) et 22% une infertilité secondaire (n = 42).

L'infertilité féminine était la plus représentée au sein de notre population (n=84) (Figure 5).

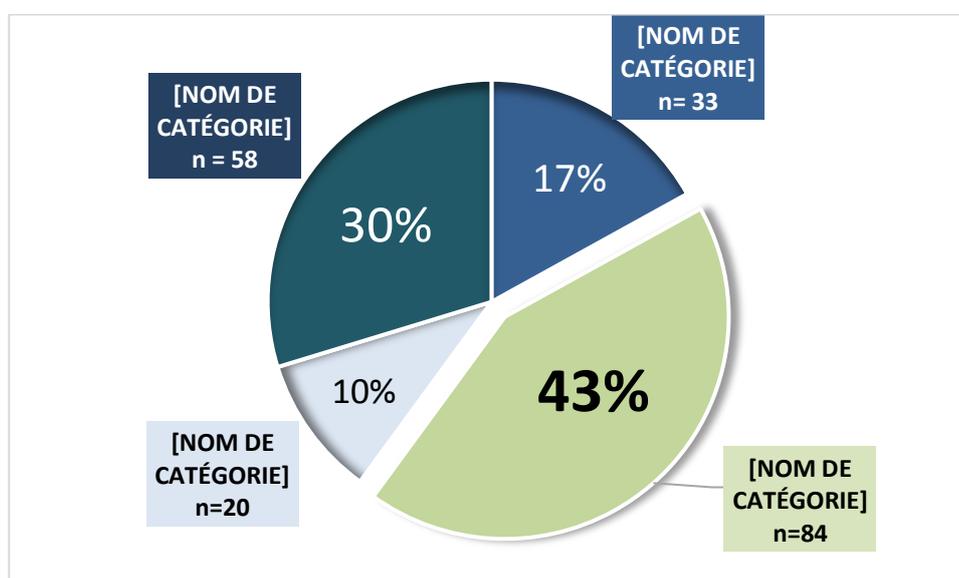


Figure 5-Répartition des types d'infertilité

- Distribution des infertilités féminines

Nous avons analysé plus en détail les étiologies féminines d'infertilité et leur répartition au sein de la population. Deux étiologies sont majoritairement représentées : le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (32.5%) et l'insuffisance ovarienne (22.6%). Les résultats sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7-Etiologies des infertilités féminines

Répartition des étiologies de l'infertilité féminine	n
SOPK	28
Tubaire	7
Endométriose	8
SOPK + Tubaire	3
SOPK + Tubaire + Endométriose	3
Tubaire + Endométriose	6
SOPK + Endométriose	1
Dysovulation sans SOPK	4
Baisse de réserve ovarienne	19
Cervicale	1
Fausses couches à répétition	2
Endométriose + baisse de réserve ovarienne	2

3.4 COMPARATIF DES POPULATIONS : ABSENCE DE NAISSANCE VIVANTE ET NAISSANCE VIVANTE

Nous avons ensuite recherché des critères pronostics de l'obtention d'une naissance vivante dans cette population en échec d'IIU.

Pour cela, nous avons comparé par des analyses univariées les données clinico-biologiques en divisant notre population en deux sous-groupes :

- Absence de naissance vivante
- Naissance vivante

Nous avons inclus les couples ayant présenté une fausse couche, une GEU ou une grossesse arrêtée dans la population « absence de naissance vivante ». En effet, nous avons obtenu des premiers résultats qui ne montraient pas de différence significative sur tous les paramètres entre le groupe FCS, GEU et grossesse arrêtée et le groupe absence de grossesse. Nous avons donc réuni ces deux groupes en « absence de naissance vivante » pour plus de puissance.

Concernant la femme (Tableau 8 et 9)

Nous avons mis en évidence un âge significativement plus bas chez les patientes ayant obtenu une naissance vivante.

Concernant la réserve ovarienne, la FSH était également significativement plus basse dans le groupe avec naissance vivante. L'AMH était également plus élevée dans le groupe avec naissance vivante sans que cette différence soit significative.

Le tabagisme actif ne semble pas avoir d'impact sur les chances de naissance vivante.

Il y avait plus de naissances vivantes en FIV/ICSI chez les patientes ayant des dysménorrhées (dysménorrhées légères : 47% des patientes ayant obtenu une naissance vivante, modérées : 46% d'entre elles et intenses : 63% d'entre elles) contre seulement 40% chez les patientes ne présentant pas de dysménorrhée sans que cette différence soit significative.

Il y a également une différence non significative concernant les altérations tubaires avec seulement 34% des patientes présentant des anomalies tubaires qui ont obtenu une naissance vivante contre 44% des patientes avec trompes normales.

La différence en termes de naissances vivantes en fonction de la durée des cycles, bien que non significative est à noter : 33% des patientes ayant des cycles courts ont obtenu une naissance vivante contre 53% des patientes ayant une oligospanioménorrhée et 41% des patientes ayant des cycles réguliers.

Concernant les patientes atteintes d'endométriose, 33% d'entre-elles ont obtenu une naissance vivante contre 44% des patientes sans lésion d'endométriose connue. Cette différence n'est cependant pas significative.

Il n'y avait pas de différence sur les autres paramètres étudiés.

Tableau 8-Comparaison des données concernant la femme

		Absence de naissance vivante (n = 112)	Naissance vivante (n = 83)	n	p
Age ménarches (moyenne)		13.0 (±1.64)	13.0 (±1.73)	118	0.89
Age (moyenne)		33.0 (±4.69)	31.8 (±3.80)	195	0.0499
Cannabis (n)	Non	110 (100%)	82 (99%)	192	0.43
	Sevré	0 (0%)	1 (1.2%)	1	-
Tabac (n)	Non	74 (66%)	56 (67%)	130	0.94
	Oui	28 (25%)	19 (23%)	47	-
	Sevré	10 (8.9%)	8 (9.6%)	18	-
IMC (moyenne)		24.1 (±5.52)	23.4 (±4.59)	193	0.38
Durée cycle (n)	Cycles réguliers (27-35j)	80 (71%)	55 (66%)	135	0.5
	Cycles courts (<=26j)	10 (8.9%)	5 (6%)	15	-
	Spanioménorrhées	19 (17%)	21 (25%)	40	-
	Aménorrhée	3 (2.7%)	2 (2.4%)	5	-
Algoménorrhée (n)	Absente	77 (69%)	51 (61%)	128	0.54
	Légères	23 (21%)	20 (24%)	43	-
	Modérées	8 (7.2%)	7 (8.4%)	15	-
	Intenses	3 (2.7%)	5 (6%)	8	-
Etat tubaire (n)	Normales	86 (77%)	68 (84%)	154	0.27
	Altérations	25 (23%)	13 (16%)	38	-
Endométriose (n)	Non	92 (82%)	73 (88%)	165	0.27
	Oui	20 (18%)	10 (12%)	30	-
SOPK (n)	Non	87 (78%)	61 (73%)	148	0.5
	Oui	25 (22%)	22 (27%)	47	-

Tableau 9-Comparaison du bilan féminin

	Absence de naissance vivante (n = 112)	Naissance vivante (n = 83)	n	p
Bilan J3-J5				
CFA (moyenne)	19.7 (±12.0)	21.2 (±11.5)	178	0.4
FSH (moyenne)	7.22 (±2.40)	6.45 (±1.58)	190	<0.01
LH (moyenne)	5.91 (±2.54)	6.04 (±3.24)	186	0.75
E2 (moyenne)	55.8 (±72.6)	47.1 (±34.6)	183	0.29
PRL (moyenne)	15.9 (±9.62)	17.6 (±9.78)	180	0.25
AMH (moyenne)	4.13 (±4.02)	5.05 (±4.17)	190	0.13

Concernant l'homme (Tableaux 10, 11 et 12)

Dans notre étude, le tabagisme actif chez l'homme diminue significativement les chances de naissance vivante car 53% des non-fumeurs ont obtenu une naissance vivante contre seulement 38% des fumeurs actifs.

Concernant le spermogramme, de façon paradoxale nous avons remarqué que la numération et la concentration en spermatozoïdes étaient significativement plus faibles dans le groupe ayant obtenu une naissance vivante. De même pour le TMS, le nombre de spermatozoïdes mobiles que l'on peut récupérer est moins important (bien que correct) dans le groupe ayant obtenu une naissance vivante.

Il semblerait que la vitalité soit impliquée dans les échecs de FIV/ICSI sans que cette différence soit significative dans notre étude. Parmi les patients ayant une vitalité normale, 45% ont obtenu une naissance vivante contre 27% quand la vitalité était inférieure à 58%.

Concernant la tératospermie sur le spermogramme, 46% des patients n'ayant pas de tératospermie ont obtenu une naissance vivante contre seulement 38% des patients avec une tératospermie modérée, cette différence n'est pas significative.

Il n'y avait pas de différence retrouvée concernant les autres paramètres, notamment sur les antécédents évocateurs d'infertilité chez l'homme qui ne semblent pas influencer les chances de grossesse en FIV/ICSI.

Tableau 10-Comparaison des données concernant l'homme

		Pas de naissance vivante (n = 112)	Naissance vivante (n = 83)	n	p
Age (moyenne)		34.9 (\pm 5.66)	34.6 (\pm 5.58)	195	0.66
IMC (moyenne)		25.4 (\pm 4.86)	26.4 (\pm 4.28)	187	0.14
Cannabis (n)	Non	104 (93%)	81 (98%)	185	0.19
	Oui	8 (7.1%)	2 (2.4%)	10	-
Tabac (n)	Non	42 (39%)	48 (58%)	90	0.025
	Oui	34 (31%)	21 (25%)	55	-
	Sevré	32 (30%)	14 (17%)	46	-
ATCD évocateur d'infertilité (n)	Non	80 (71%)	60 (72%)	140	0.89
	Oui	32 (29%)	23 (28%)	55	-

Tableau 11-Comparaison des valeurs du spermogramme

		Pas de naissance vivante (n = 112)	Naissance vivante (n = 83)	n	p
Spermogramme					
Volume mL (moyenne)		3.62 (\pm 1.38)	3.59 (\pm 1.37)	188	0.88
Numération M (moyenne)		235 (\pm 251)	171 (\pm 145)	165	0.041
Concentration M/mL (moyenne)		70.3 (\pm 71.0)	52.0 (\pm 35.9)	193	0.02
Mobilité progressive (a+b) (moyenne)		47.4 (\pm 14.5)	48.4 (\pm 13.7)	193	0.62
Tératospermie (n)	Non	51 (47%)	43 (54%)	94	0.61
	Modérée	44 (40%)	27 (34%)	71	-
	Sévère	14 (13%)	10 (12%)	24	-
Vitalité (n)	>ou égale à 58%	41 (68%)	33 (82%)	74	0.11
	>ou égale à 30% et <58%	19 (32%)	7 (18%)	26	-
	< 30%	0	0		

Tableau 12-Comparaison des valeurs du Test de migration survie

		Pas de naissance vivante (n = 112)	Naissance vivante (n = 83)	n	p
TMS					
Nombre de SPZ mobiles dans éjaculat (moyenne)		33.4 (±60.7)	23.2 (±30.7)	176	0.15
Rendement (moyenne)		31.3 (±18.3)	25.7 (±17.0)	106	0.12
Nombre de progressif à 24h (moyenne)		55.0 (±22.0)	58.7 (±22.8)	116	0.38
Tératospermie après migration (n)	Non	54 (67%)	31 (58%)	85	0.57
	Modérée	18 (22%)	16 (30%)	34	-
	Sévère	9 (11%)	6 (11%)	15	-
Fragmentation de l'ADN (moyenne)		18.0 (±9.59)	17.9 (±9.98)	117	0.94

Concernant le type d'infertilité (Tableau 13)

Il semblerait que les couples présentant une infertilité purement féminine aient un pronostic moins favorable en FIV/ICSI car seulement 37% d'entre eux ont obtenu une naissance vivante en FIV/ICSI et 63% des couples sont restés sans naissance vivante. De même pour l'infertilité masculine pure où l'écart est présent mais moins important, 40% ont obtenu une naissance vivante et 60% des couples sont restés sans naissance vivante. En revanche, 50% des couples présentant une infertilité inexplicée ont obtenu une naissance vivante. Ces différences n'étaient pas significatives.

Tableau 13-Comparaison des données concernant l'infertilité

		Pas de naissance vivante (n = 112)	Naissance vivante (n = 83)	n	p
Infertilité (n)	Primaire	85 (76%)	68 (82%)	153	0.31
	Secondaire	27 (24%)	15 (18%)	42	-
Type d'infertilité (n)	Idiopathique	29 (26%)	29 (35%)	58	0.46
	Féminine	53 (47%)	31 (37%)	84	-
	Masculine	12 (11%)	8 (9.6%)	20	-
	Mixte	18 (16%)	15 (18%)	33	-

Comme le montre le tableau 14, le nombre de spermatozoïdes inséminés lors des IIU ainsi que le nombre d'IIU réalisées au préalable ne sont pas prédictifs de naissance vivante en FIV/ICSI ; il n'y avait pas de différence significative entre les deux populations.

Tableau 14-Comparaison des données concernant le parcours d'IIU

	Pas de naissance vivante (n = 112)	Naissance vivante (n = 83)	n	p
Nb IIU avant FIV (moyenne)	3.33 (± 1.01)	3.49 (± 1.15)	194	0.32
NSMI IIU1 (moyenne)	9.00 (± 4.09)	9.08 (± 5.28)	129	0.93
NSMI IIU2 (moyenne)	9.91 (± 5.99)	8.88 (± 3.96)	132	0.23
Temps entre IIU et FIV en mois (moyenne)	13.0 (± 6.65)	13.2 (± 7.64)	144	0.92

3.5 ANALYSES AU SEIN DE LA POPULATION « NAISSANCE VIVANTE »

43% des couples en échec d'IIU de notre étude ont obtenu une naissance vivante en FIV/ICSI ce qui représente 83 couples.

30% des couples (soit 59 couples) pris en charge en FIV/ICSI ont obtenu la naissance vivante sur la première tentative de FIV/ICSI (TEF et TEC confondus).

Enfin, 12,3% des couples (soit 24 couples) ont obtenu la naissance vivante sur la deuxième, troisième ou quatrième tentative de FIV/ICSI.

L'intégralité des couples de l'étude ont eu une première tentative de FIV/ICSI soit 195 couples. Puis 103 couples ont bénéficié d'une 2^{ème} tentative ; 43 couples d'une 3^{ème} tentative et enfin, seulement 16 couples ont eu une 4^{ème} tentative.

En moyenne, la durée entre le début déclaré d'infertilité et la naissance vivante en FIV/ICSI était de 58 mois.

- Selon l'étiologie de l'infertilité

Nous avons étudié les pourcentages de naissances vivantes en fonction de l'étiologie de l'infertilité (Tableau 15).

Tableau 15-Pourcentage de naissances vivantes selon l'infertilité

	Nombre de naissances vivantes, n	Pourcentage de naissances vivantes, %
Infertilité féminine (n=84)	31	37%
Infertilité idiopathique (n=58)	29	50%
Infertilité mixte (n=33)	15	45%
Infertilité masculine (n=20)	8	40%

Puis nous avons également analysé plus en détail les naissances vivantes dans la population des infertilités féminines.

Bien que les effectifs soient très faibles, il semblerait que le SOPK soit une bonne indication en FIV/ICSI après des échecs d'IUI car 47% de notre population SOPK ont obtenu une naissance vivante (Tableau 16 et 8).

Tableau 16-Pourcentage de naissances vivantes selon l'étiologie de l'infertilité féminine

	n	Nombre de naissances vivantes, n	Pourcentage de naissances vivantes (%)
SOPK	28	15	53,5
Tubaire	7	2	28,5
Endométriose	8	4	50
SOPK + Tubaire	3	1	33,3
SOPK + Tubaire + Endométriose	3	0	0
Tubaire + Endométriose	6	2	33,3
SOPK + Endométriose	1	0	0
Dysovulation sans SOPK	4	3	75
Baisse de réserve ovarienne	19	4	21
Cervicale	1	0	0
Fausses couches à répétition	2	0	0
Endométriose + baisse de réserve ovarienne	2	0	0

- Selon le rang de tentative

Dans notre étude, 71% (n=59) des naissances vivantes ont été obtenues sur la première tentative de FIV/ICSI et 29% (n=24) des naissances vivantes ont été obtenues sur la deuxième tentative ou plus (Figure 6).

L'absence de naissance vivante sur la première tentative dans cette population semble être un mauvais pronostic pour la suite de la prise en charge.

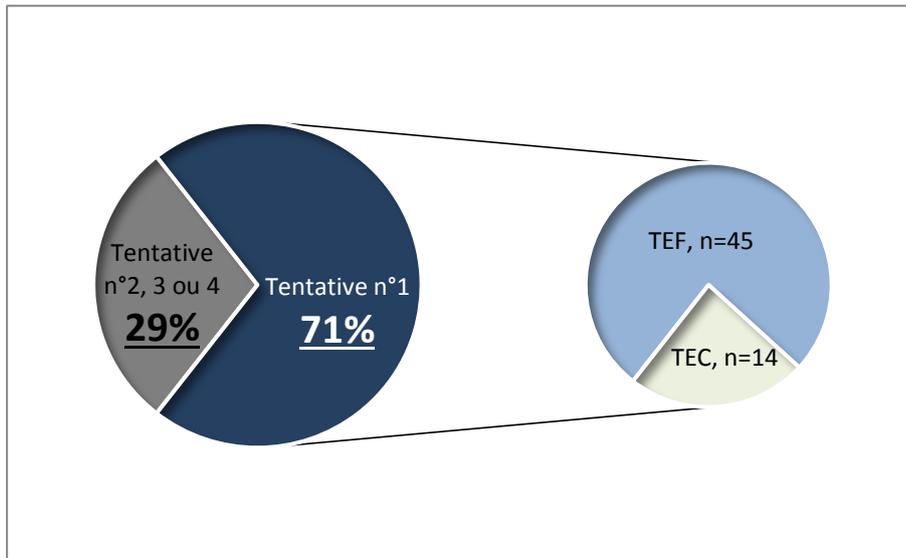


Figure 6-Répartition des naissances vivantes en FIV/ICSI selon le rang de tentative

Dans un second temps, nous avons analysé en détail le rang précis sur lequel les naissances vivantes ont été obtenues (Figure 7).

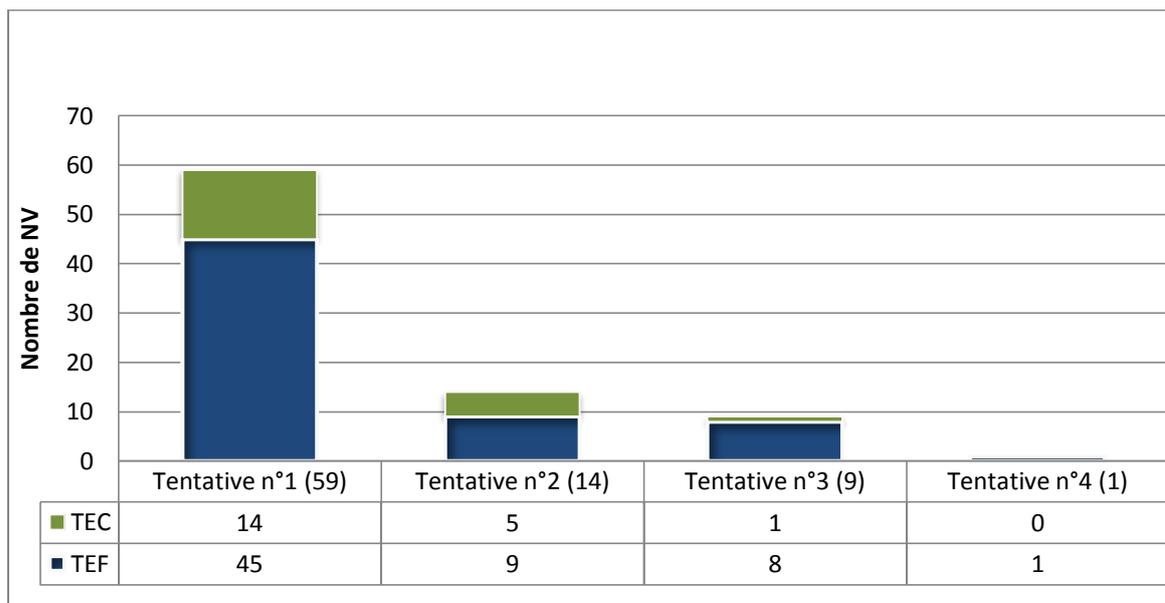


Figure 7-Répartition des naissances vivantes en FIV/ICSI selon le rang précis de tentative

- Comparaison des techniques FIV ou ICSI utilisées

Nous avons également étudié le type de technique utilisée sur la tentative ayant permis d'obtenir la naissance vivante (Figure 5).

Dans notre centre, nous divisons la cohorte ovocytaire en deux si le nombre d'ovocytes recueillis le permet. Lors de la première tentative après des échecs répétés d'inséminations, la moitié des ovocytes recueillis sont injectés en ICSI et l'autre moitié est utilisée en FIV classique. C'est la FIV mixte.

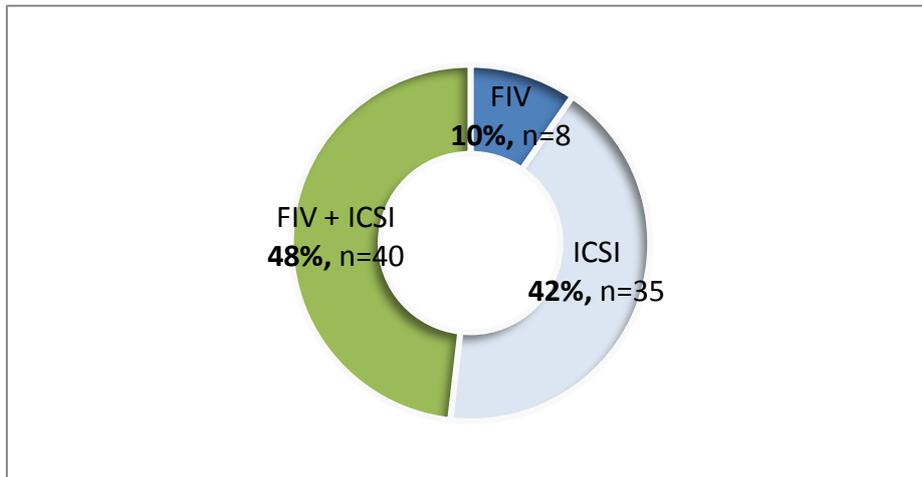


Figure 8-Technique utilisée pour obtenir la naissance vivante (n =83)

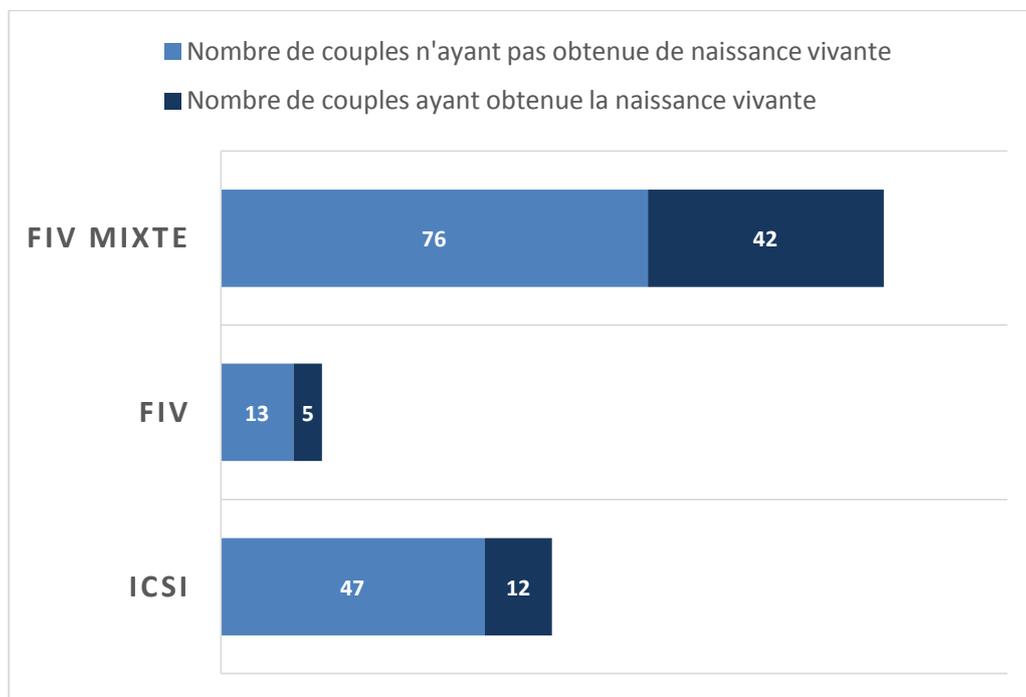


Figure 9-Répartition selon la technique utilisée sur la tentative n°1

- Comparaison du nombre d'embryons congelés entre la population « Absence de naissance vivante » et la population « Naissance vivante »

Nous nous sommes posé la question de la différence en termes de qualité embryonnaire. Afin d'évaluer cette donnée, nous avons comparé la moyenne du nombre d'embryons congelés sur la première tentative dans le groupe « Naissance vivante » et dans celui « Absence de naissance vivante ». Nous n'observons pas de différence.

Les résultats sont exposés dans la Figure 10 et le Tableau 17.

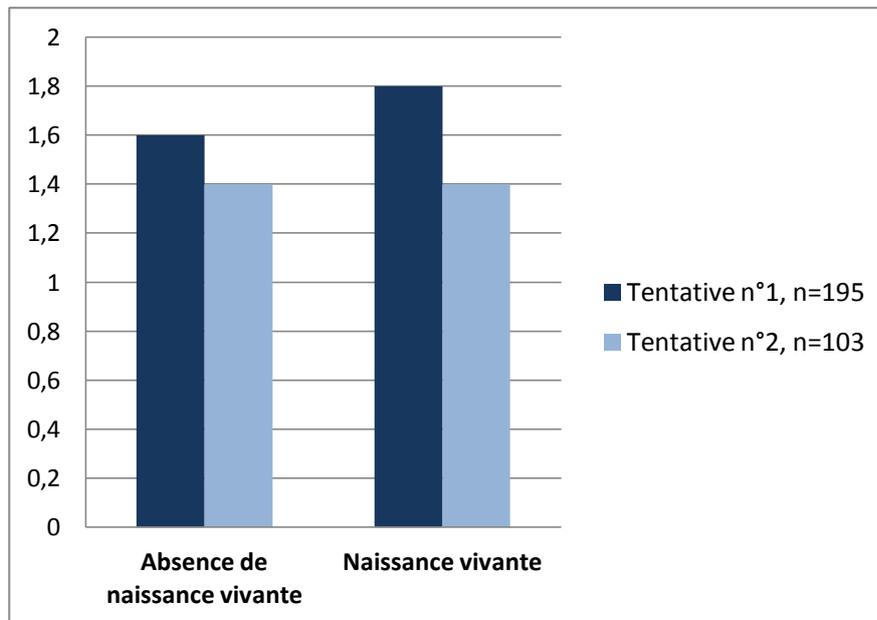


Figure 10-Moyenne du nombre d'embryons congelés en fonction du rang de tentative

Tableau 17-Comparaison du nombre d'embryons congelés sur la première et deuxième tentative de FIV/ICSI

	Pas de naissance vivante (n = 112)	Naissance vivante (n = 83)	n	p
Nb d'EC sur Tentative 1 (moyenne)	1.60 (± 1.90)	1.80 (± 1.91)	195	0.48
Nb d'EC sur Tentative 2 (moyenne)	1.39 (± 1.85)	1.39 (± 1.91)	103	1

3.6 EVOLUTION AU FIL DU TEMPS DE LA POPULATION D'ECHEC D'INSEMINATION

Il semble qu'après avoir atteint un nombre maximal de couples pris en charge en FIV/ICSI après échec d'IIU en 2018, cette population a diminué (Figure 11).

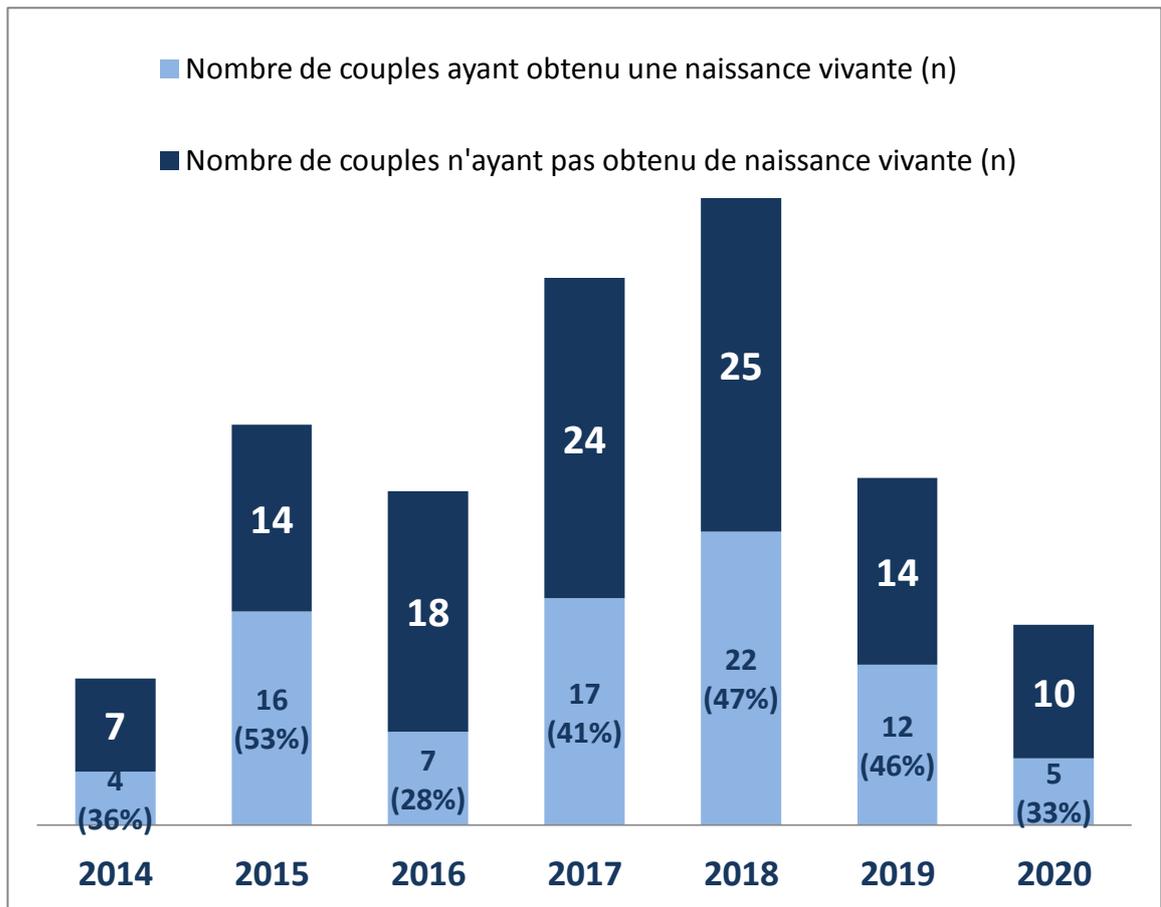


Figure 11-Evolution de la population d'échec d'IIU selon les années au CHU de Caen

4 DISCUSSION

Le résultat majeur de notre étude est que 43% des couples ont obtenu une naissance vivante en FIV/ICSI après des échecs d'IU, un taux légèrement supérieur à celui retrouvé dans la population de FIV/ICSI en dehors des échecs d'IU qui est de 40%.

Dans la population de couples en échec d'IU la majorité, soit 71%, des naissances vivantes ont été obtenues sur la première tentative de FIV/ICSI. Ceci laisse donc penser qu'en l'absence de naissance vivante sur la première tentative de FIV/ICSI après les échecs d'IU, il faut réaliser un bilan plus approfondi au niveau utérin et au niveau spermatique et ce, avant de réaliser une seconde tentative.

De plus, ce résultat nous amène à nous poser la question suivante : doit-on passer en don rapidement dans cette population d'échec d'IU ?

Certaines études rapportent que 38 à 49% des couples pris en charge en FIV (toutes indications confondues) resteront sans enfant même après six tentatives (34,35).

Il est donc nécessaire d'informer les couples sur les chances de succès en FIV/ICSI avant de débiter ou même de poursuivre les tentatives (35).

Au cours des années, dans notre centre du CHU de Caen, nous pouvons observer une diminution du nombre de couples pris en charge en FIV/ICSI suite aux échecs d'IU. En effet, depuis 2018, nous avons revu à la baisse les indications d'IU et changé nos pratiques. On peut aussi noter que la population de 2014 est sous-estimée par la mise en place du logiciel MEDIFIRST qui n'avait pas pris en compte les résultats des IU réalisées en ville les années précédentes.

Nous avons tenté, dans ce travail, de comprendre pourquoi ces naissances vivantes obtenues rapidement en FIV/ICSI n'ont pas été obtenues en IU ?

Pourquoi n'a-t-on pas pu prédire qu'il aurait été préférable de proposer aux couples une FIV/ICSI d'emblée sans passer par des IU qui, bien que plus faciles à mettre en œuvre, augmentent le délai avant d'obtenir une grossesse ; délai très mal vécu par les couples et pouvant même les décourager à poursuivre une prise en charge.

4.1 FACTEURS PRONOSTICS EN FIV/ICSI

Les facteurs (âge, tabac) que nous avons pu mettre en évidence pour une réussite de la prise en charge en FIV/ICSI dans cette population en échec d'IU sont identiques à ceux décrits dans la littérature pour l'ensemble de la population en AMP et ne permettent pas d'expliquer l'échec des IU par rapport à la prise en charge FIV/ICSI.

- Impact de l'âge du couple

L'âge du couple semble avoir un impact sur les chances de grossesse en FIV/ICSI dans notre population en échec d'IIU.

En effet, l'âge maternel était significativement plus faible de 1.2 an dans le groupe des naissances vivantes (31.8 ans versus 33 ans dans le groupe sans grossesse, $p=0.0499$). Ceci est en grande partie lié à la baisse de réserve qui évolue avec l'âge mais aussi à l'altération de la qualité ovocytaire, laquelle va intervenir dans le développement embryonnaire. Cette donnée a déjà été retrouvée dans de nombreuses études et concerne toutes les techniques d'AMP (34,36).

L'âge paternel lui, ne semble pas avoir d'impact sur les chances de naissance vivante dans notre étude.

- Impact du tabac

Concernant les toxiques, dont nous savons que le sevrage avant la prise en charge en AMP est primordial, le tabagisme actif chez l'homme est un facteur pronostic péjoratif de l'obtention d'une naissance vivante. Dans cette étude, 53% des hommes non fumeurs ont obtenu une naissance vivante contre seulement 38% des hommes tabagiques actifs. Cette différence est significative, c'est donc un facteur de mauvais pronostic et un sevrage tabagique est indispensable avant de débiter la FIV/ICSI.

Par ailleurs, nous avons fait une étude préliminaire avec un sous-groupe concernant les FCS, GEU et grossesses arrêtées qui a montré que chez les hommes tabagiques actifs, le taux de FCS, GEU et GA était de 22% contre 18% chez les hommes non tabagiques. Cette différence n'était cependant pas significative.

Ceci montre que le tabac altère la qualité du sperme mais également les capacités de fécondation du sperme ainsi que le développement embryonnaire.

Le tabagisme chez la femme n'avait pas d'impact sur les chances de naissance vivante ou sur les FCS, GEU et grossesses arrêtées dans notre étude.

Cependant, selon une méta-analyse de 2014 parue dans l'*American Journal of epidemiology*, le tabagisme actif chez la femme enceinte était associé à un risque accru de fausses couches (RR 1.23, IC 95% 1.16-1.30 sur 50 études) (37).

Une autre étude de *Fréour et al.* datant de 2008 a montré sur 40 femmes que le tabagisme actif entraîne une diminution de la réponse ovarienne à la stimulation avec $8,62 \pm 4$ (versus $12,12 \pm 5$ chez les femmes non fumeuses) ovocytes matures récupérés à la ponction et des taux de grossesse clinique plus faible chez les fumeuses (10% versus 29.6% chez les non fumeuses) (38).

- Impact de l'IMC de la femme

L'obésité a un impact sur la fertilité spontanée mais l'obésité de la femme altère-t-elle les chances de naissance vivante en FIV/ICSI dans une population en échec d'IIU ?

Dans notre étude, ce facteur ne semble pas intervenir dans la réussite de la tentative de FIV/ICSI suite aux échecs d'IIU. Cependant, le poids moyen des femmes de notre étude étant de 65.3kg et l'IMC moyen de 23.8kg/m², nous ne pouvions pas mettre en évidence le pronostic favorable ou défavorable de l'obésité.

Une méta-analyse de 2019 sur 21 études a montré une diminution de la probabilité d'obtenir une naissance vivante en FIV/ICSI chez les femmes avec un IMC supérieur à 30kg/m² par rapport aux femmes avec un IMC normal (39). Il est raisonnable de penser qu'un même résultat devrait être observé dans une population limitée aux échecs d'IIU.

4.2 DISCUSSION AUTOUR DES ETIOLOGIES DE L'INFERTILITE

Concernant les étiologies de l'infertilité, nous avons pu montrer que certains paramètres du type d'infertilité féminine comme masculine pourraient constituer des indicateurs d'un passage en FIV/ICSI sans IIU préalables.

- L'INFERTILITE MASCULINE

Dans notre étude, 40% des couples présentant une infertilité strictement masculine ont obtenu une naissance vivante en FIV/ICSI après les échecs d'IIU. Nous avons mis en évidence que la numération lors du bilan spermatique (171 M versus 235 M, $p=0.041$), la concentration en spermatozoïdes (52 M/mL versus 70.3 M/mL, $p= 0.02$) et le nombre de spermatozoïdes mobiles au TMS (23.2 M versus 33.4 M, $p=0.15$) étaient inférieurs dans le groupe avec naissance vivante en FIV/ICSI suite aux échecs d'IIU. Ce résultat paradoxal s'explique par le fait que dans les échecs d'IIU, pour certains couples, quel que soit le nombre de spermatozoïdes inséminés, leur qualité ne permet pas d'obtenir une grossesse que ce soit en IIU ou en FIV/ICSI. Par contre lorsque l'échec en IIU n'est pas dû à la qualité du sperme, on obtient en FIV rapidement une grossesse avec des critères spermatiques inférieurs au groupe sans grossesse.

Dans la population sans naissance vivante avec un nombre suffisant de spermatozoïdes, il y a très probablement des anomalies spermatiques autres que nous ne parvenons pas à mettre en évidence à ce jour.

Notre résultat est en contradiction avec une étude prospective en FIV sur 95 couples (après exclusion des couples dont la femme était atteinte d'endométriose) de *Biljan et al.* datant de 1994 qui avait pour but d'évaluer la valeur de différentes données du spermogramme et du TMS pour prédire la capacité fécondante des spermatozoïdes. Le

test de migration survie (nombre de spermatozoïdes mobiles dans l'éjaculat) était corrélé au taux de fécondation (40). Cependant, cette étude n'évaluait pas le taux de grossesse en fonction de ces paramètres spermatiques.

La tératospermie, qu'elle soit réalisée sur le sperme inséminé en IIU ou qu'elle soit réalisée lors du bilan, n'est pas prédictive des chances de naissances vivantes en FIV/ICSI suite aux échecs d'IIU.

En 1986, *Kruger et al.* ont décrit une méthode d'évaluation de la morphologie des spermatozoïdes (connue sous le nom de classification de Kruger) comme facteur prédictif du succès de la FIV conventionnelle (taux de fécondation et de grossesse). Les chances de succès étaient faibles lorsque les formes typiques étaient comprises entre 0 et 4%, intermédiaires lorsque les formes typiques étaient comprises entre 5 et 14% et bonnes si les formes typiques étaient supérieures à 14% (41). Cependant, une étude rétrospective de *Keegan et Al.* sur 535 cycles de FIV ne retrouvait pas de différence entre les taux de fécondation, de grossesse et de naissances vivantes lorsqu'on comparait les couples avec une tératozoospermie isolée et ceux n'ayant pas de tératospermie (42).

L'impact de la tératospermie sur les résultats en FIV que ce soit suite ou pas à des IIU reste donc très controversé à ce jour. Par contre, plusieurs études (9,43) ont montré une diminution du taux de grossesse en IIU pour un pourcentage de formes typiques inférieur à 5%. Chez ces couples, le passage en FIV/ICSI serait préférable aux IIU même dans les cas d'obtention d'un nombre de spermatozoïdes au test de migration survie compatible avec la technique d'IIU.

Concernant la vitalité, 45% des hommes ayant une vitalité normale (supérieure ou égale à 58%) ont obtenu une naissance vivante en FIV/ICSI suite aux échecs d'IIU contre 27% quand la vitalité était inférieure à 58%. Cette différence, bien que non significative, indiquerait que la vitalité altérée d'un sperme serait le reflet d'une qualité de spermatozoïdes qui ne permettrait pas une évolution correcte des embryons que ce soit en FIV/ICSI ou en IIU.

Il semblerait donc que dans le cas d'infertilité d'origine masculine, un examen plus approfondi de l'ensemble des paramètres spermatiques est à considérer, notamment la vitalité et la tératospermie. Nous réalisons depuis 3 ans, systématiquement après des échecs d'IIU, une étude de la fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes. Les résultats n'ont pas pu être présentés ici du fait d'un trop faible effectif. La fragmentation de l'ADN est connue pour entraîner un mauvais développement embryonnaire. Cette mesure pourrait être réalisée systématiquement après 2 IIU sans grossesse.

- **L'INFERTILITE FEMININE**

L'infertilité féminine pure représente la population obtenant les moins bons taux de naissances vivantes en FIV/ICSI suite aux échecs d'IIU, 37% de cette population a obtenu une naissance vivante et 63% des couples sont restés sans naissance vivante.

La qualité des ovocytes, bien que difficilement évaluable, est sûrement responsable des échecs de FIV/ICSI suite aux échecs d'IIU. En effet, la qualité ovocytaire n'est que peu corrigée par la stimulation ovarienne d'IIU ou de FIV/ICSI. Les principales pathologies féminines connues pour altérer la qualité des ovocytes sont l'insuffisance ovarienne et le syndrome des ovaires polykystiques.

Concernant la baisse de réserve ovarienne

Selon une étude américaine réalisée sur une large population de femmes infertiles, la baisse de réserve ovarienne serait une pathologie en augmentation ; en 2004 elle représentait 19% des femmes dans les centres d'AMP contre 26% en 2011 (44). Ceci pourrait s'expliquer par des modifications sociales avec un âge plus avancé lors du désir de grossesse, par l'impact de l'environnement et notamment des perturbateurs endocriniens mais également par la réalisation systématique du bilan de réserve ovarienne.

Notre étude met en évidence une différence en termes de réserve ovarienne entre les deux populations. Dans la population des naissances vivantes, le taux de FSH était significativement plus bas (6.45 versus 7.22mUI/mL, $p < 0.01$) et l'AMH plus élevée même si cette donnée n'était pas significative (5.05 versus 4.13ng/mL, $p = 0.13$). Par contre, nous ne retrouvons pas de différence significative concernant le CFA mais, cet examen étant opérateur dépendant, il ne constitue pas un bon indicateur. Le raccourcissement des cycles (inférieur à 26 jours) est un des premiers signes cliniques pouvant faire suspecter une baisse de réserve ovarienne (45). Dans notre étude le taux de naissance vivante était plus faible, bien que non significatif, chez les patientes avec des cycles courts (33% des patientes ayant des cycles courts ont obtenu une naissance vivante contre 53% des patientes ayant une oligospanioménorrhée et 41% des patientes ayant des cycles réguliers).

Par ailleurs, cette population présentant une baisse de réserve ovarienne est largement représentée dans la population d'échec d'IIU (19 sur 84 infertilités purement féminines dans notre étude soit 23%) ce qui montre que les IIU ne sont pas une bonne indication dans ce type d'infertilité comme l'avait décrit le travail de Marion Delmas dans notre

service où le taux de naissance vivante en IIU était de 3.2% dans cette population de patientes.

De plus, nos résultats montrent que dans cette population, la FIV/ICSI permet l'obtention d'une naissance vivante chez seulement 21% de ces femmes. Selon l'*American Society for Reproductive Medicine*, le taux de grossesse clinique par FIV serait de 15.5% dans la population des DOR (diminished ovarian reserve) (46).

On peut supposer que ces femmes présentent non seulement une altération de leur réserve ovarienne en nombre mais aussi en qualité. De ce fait, la question peut se poser de proposer rapidement à ces couples un passage en don d'ovocytes sans effectuer les 4 tentatives de FIV/ICSI. De plus, il ne semble pas raisonnable de proposer des IIU à ces patientes.

Ainsi, la réserve ovarienne semble avoir un impact majeur en termes de chances de naissance vivante dans la population des échecs d'IIU (47). On ne peut malheureusement pas établir un seuil de réserve ovarienne au-dessus duquel les chances de naissance vivante augmentent car d'une part les différences entre les populations sont faibles et d'autre part l'âge de la patiente en insuffisance ovarienne est connu pour influencer grandement sur la qualité des gamètes.

Concernant le syndrome des ovaires polykystiques

Dans notre étude, nous retrouvons une proportion plus importante de naissances vivantes chez les patientes ayant un SOPK (phénotype non précisé) avec 47% des femmes avec SOPK ayant obtenu une naissance vivante en FIV/ICSI contre 41% des femmes n'ayant pas de SOPK. Cette différence n'était pas significative ($p=0.5$). Nous pouvons également noter que parmi les patientes ayant une infertilité uniquement liée à un SOPK sans autre pathologie associée (endométriose, altération tubaire), le taux de naissance vivante était de 54%.

Cette population de patiente avec SOPK en échec d'IIU constituerait donc une population de bon pronostic en FIV/ICSI. Cependant, nous n'avons pas étudié cette population selon les phénotypes du SOPK qui peuvent être très variables.

Dans l'étude précédente menée au CHU de Caen sur les facteurs prédictifs de grossesse en IIU, le taux de naissance vivante en IIU parmi les patientes ayant un SOPK était de 12.3%. Une étude de *Dinelli et al.* retrouvait un taux de naissance vivante par IIU à 10.8% chez les patientes présentant un SOPK (48). De même, *Soria et al.* ont retrouvé des taux de grossesse en IIU chez les patientes avec SOPK à 13.3% (49).

Ces données nous amènent à penser que dans cette population de SOPK, il n'est pas nécessaire de faire des IUI alors que les taux de naissances vivantes sont bien supérieurs en FIV. Notre étude confirme que les IUI n'ont pas leur place chez ces patientes.

Selon les recommandations de bonnes pratiques, chez la femme ayant un SOPK avec dysovulation, l'utilisation du CLOMID en première intention est recommandée. En cas d'absence de grossesse sous CLOMID après 6 à 9 cycles ovulatoires, la réalisation d'un drilling ou de stimulations simples de l'ovulation sont indiqués. En l'absence de grossesse, la FIV/ICSI avec un protocole antagoniste devra être proposée (50,51).

Concernant l'endométriose et présence de dysménorrhées

Dans notre étude, 33% des patientes atteintes d'endométriose pelvienne ont obtenu une naissance vivante contre 44% des patientes n'ayant pas de lésion d'endométriose connue. Cependant, la différence n'était pas significative mais cet écart pourrait faire suggérer une différence de qualité ovocytaire entre ces deux populations ce qui expliquerait que les femmes présentant des lésions d'endométriose souffrent également d'une qualité ovocytaire médiocre et ont un pronostic inférieur en FIV/ICSI.

Il existe également dans notre étude une proportion importante de femmes ayant des dysménorrhées sans endométriose diagnostiquée.

Nous avons mis en évidence une différence en terme de naissance vivante concernant les patientes avec et sans dysménorrhées. En effet, nous retrouvons plus de naissances vivantes en FIV/ICSI chez les patientes rapportant des dysménorrhées (dysménorrhées légères : 47% des patientes ayant obtenu une naissance vivante, modérées : 46% d'entre elles et intenses : 63% d'entre elles) contre seulement 40% chez les patientes ne présentant pas de dysménorrhée ; sans que cette différence soit significative.

Ceci peut laisser supposer que dans cette population, des lésions d'endométriose sont méconnues car non explorées au bilan et ne permettent pas d'obtenir la grossesse en IUI car les conditions locales pour la fécondation sont défavorables (défaut de rencontre des gamètes, climat inflammatoire de l'endométriose, anomalies tubaires).

La coelioscopie exploratrice n'est actuellement plus recommandée dans le bilan d'infertilité, mais au vu de nos résultats, il semble pertinent d'effectuer une IRM pelvienne ou une coelioscopie exploratrice après l'échec de deux IUI et avant la réalisation d'une troisième IUI quand les patientes présentent des dysménorrhées modérées à sévères, des dyspareunies profondes ou un toucher vaginal anormal. Il semble important de ne pas méconnaître une endométriose (qu'elle soit légère, modérée

ou sévère) afin de pouvoir éventuellement la traiter avant de poursuivre la prise en charge en AMP et parfois même favoriser une grossesse spontanée chez ces patientes. L'endométriose est une maladie chronique qui touche 6 à 10% des femmes en âge de procréer. Dans la population des femmes infertiles, la part d'endométriose est difficile à évaluer et varie de 20 à 68% selon les études (52). La prise en charge de ces patientes fait l'objet de beaucoup de controverses et doit être discutée en RCP.

Les recommandations sont nombreuses et inhomogènes concernant l'intérêt de la coelioscopie pour améliorer la fertilité spontanée ou avant la prise en charge en AMP. L'ESHRE estime que la chirurgie améliore la fertilité spontanée dans les cas d'endométriose minime à modérée contrairement au CNGOF qui ne recommande pas de traitement chirurgical dans le seul but d'améliorer la fertilité mais le discute en cas d'échec d'AMP (53,54).

Concernant la présence d'anomalies tubaires

Il est connu que l'infertilité tubaire même modérée est de mauvais pronostic en IIU (55,56). 20% des patientes incluses dans l'étude présentaient des altérations tubaires. Nous nous attendions à retrouver un taux de naissances vivantes significativement plus important dans cette population mais paradoxalement, seul 34% des patientes avec anomalies tubaires ont obtenu une naissance vivante contre 44% des patientes avec des trompes normales montrant ainsi que cette population n'est pas de bon pronostic en FIV/ICSI après échec d'IIU. Ce résultat paradoxal peut s'expliquer par le fait que ces patientes avaient d'autres facteurs d'infertilité associés à l'anomalie tubaire. En effet, il a été suggéré à plusieurs reprises qu'une anomalie tubaire due à un antécédent d'infection génitale haute ou à de l'endométriose pouvait altérer la qualité des ovocytes. Dans notre étude, les patientes qui présentaient des altérations tubaires souffraient également souvent d'une endométriose ou d'un SOPK associés qui sont des pathologies qui peuvent avoir un impact sur la qualité ovocytaire.

- **L'INFERTILITE IDIOPATHIQUE**

Dans notre étude, les couples présentant une infertilité inexplicée (ou idiopathique) ont un bon pronostic avec 29 couples sur 58 ayant obtenu la naissance vivante en FIV/ICSI après des échecs d'IIU, soit 50% de cette population.

Selon une étude égyptienne de Mohamed Aboulghar de 1999 portant sur la prise en charge des infertilités idiopathiques de longue date (> 4ans), après échec de 3 IIU, 36.7% des couples avaient obtenu une grossesse en FIV/ICSI. Il prônait le recours à la FIV mixte pour éviter les échecs complets de fécondation (12).

Nous avons à nouveau comparé ces résultats à ceux de l'étude réalisée au CHU de Caen en 2021 dans laquelle, seul 14.2% des couples ayant une infertilité idiopathique ont obtenu une naissance vivante en IIU.

Cette différence en termes de naissance vivante entre les IIU et la FIV/ICSI nous amène à nous poser la question de l'intérêt des IIU dans cette population où la naissance vivante sera obtenue plus rapidement en FIV/ICSI qu'en IIU.

Les échecs d'IIU dans cette étiologie seraient dus à des facteurs féminins ou masculins non mis en évidence lors du bilan préalable à la prise en charge. Chez l'homme, ce bilan pourrait être complété avec une étude plus approfondie des paramètres spermatiques comme l'évaluation du taux de fragmentation de l'ADN par exemple. Comme décrit précédemment dans le paragraphe concernant les dysménorrhées et l'endométriose, nous pouvons penser que ces infertilités dites inexplicables pourraient s'expliquer par la présence d'endométriose pelvienne superficielle ou profonde méconnue ou d'anomalies tubaires non détectables à l'hystérosalpingographie. Chez ces patientes, il semble indispensable que le clinicien soit très attentif à la présence de dysménorrhées lors de l'interrogatoire mais également de rapidement discuter de l'intérêt d'une IRM pelvienne (pour rechercher une endométriose pelvienne profonde) ou d'une coelioscopie exploratrice (pour rechercher une endométriose pelvienne superficielle) en cas d'échec de deux IIU et avant de poursuivre les tentatives. Ainsi, une prise en charge de la cause sous-jacente d'infertilité retrouvée par un bilan de seconde intention pourrait permettre une grossesse sur la troisième IIU. En l'absence d'anomalie retrouvée, un passage rapide en FIV/ICSI sans réaliser de troisième IIU est à discuter.

4.3 IMPACT DE LA TECHNIQUE : FIV OU ICSI

Certaines équipes d'AMP recommandent la technique de FIV mixte en première tentative de FIV/ICSI chez ces couples en échec d'IIU afin d'éviter les échecs de fécondation mais également d'évaluer la capacité fécondante des gamètes et de guider le choix de la technique d'AMP pour les tentatives ultérieures.

La FIV mixte fait partie des pratiques de notre centre.

Une étude menée au CHU de Rouen publiée en 2011, évaluait l'intérêt de la FIV mixte chez les couples en échec d'IIU et a montré une différence (non significative) entre les taux d'échecs de fécondation en FIV et en ICSI (respectivement 11.3% versus 3.8%). Ils ont conclu que la FIV mixte était une bonne indication en première tentative dans cette population afin d'éviter les échecs complets de fécondation et donc des cycles de stimulation sans transfert embryonnaire (26,57).

Par ailleurs, nous avons constaté que nos résultats concernant la technique d'ICSI sur la première tentative en termes de naissance vivante sont inférieurs à ceux de la FIV ou de la FIV mixte (20% des couples obtiennent une naissance vivante en technique d'ICSI contre 27% en FIV classique et 36% en FIV mixte). Ceci peut s'expliquer par le fait que si nous n'obtenons pas un nombre suffisant d'ovocytes à la ponction ovocytaire, nous pratiquons d'emblée une ICSI et non une FIV mixte comme nous le faisons dans la population des échecs d'IU. Ces couples pris en charge en ICSI représentent donc des patientes ayant peu répondu à la stimulation et présentant une baisse de réserve ovarienne ; étiologie mise en évidence comme étant de mauvais pronostic aussi bien en IU qu'en FIV/ICSI. Les faibles taux de naissances vivantes obtenus en ICSI ne s'expliquent donc pas par un défaut de la technique d'ICSI mais par une qualité ovocytaire et embryonnaire médiocre.

La FIV mixte semble être adaptée dans cette population au vu de nos résultats.

4.4 CONSEQUENCES EN PRATIQUE CLINIQUE

Comme cette population en échec d'IU est une population de bon pronostic en FIV/ICSI avec 43% des couples qui ont obtenu une naissance vivante, il est légitime de tenter d'éviter des IU inutiles.

Les IU semblent indiquées en première intention dans certaines indications (infertilité idiopathique, anomalies modérées du spermogramme, par exemple) tant que le bilan initial d'infertilité ne permettra pas de mettre en évidence les anomalies d'interactions gamétique ou encore tant que nous n'aurons pas à notre portée des tests permettant d'évaluer la qualité ovocytaire et spermatique. Les patientes présentant une baisse de la réserve ovarienne ont un mauvais pronostic en IU mais également en FIV/ICSI.

En ce qui concerne les infertilités inexplicables, le taux de couples ayant obtenu une naissance en IU est estimé à 29.8 % d'après *Aboulghar et al.*(13) et est donc inférieur à celui obtenu en FIV suite aux échecs d'IU (50 % des couples ont obtenu une naissance vivante dans notre étude). De ce fait, dans cette population, une exploration plus approfondie aussi bien du côté masculin que féminin semble nécessaire avant la réalisation des IU et au plus tard après la deuxième IU. Ainsi, nous pourrions déterminer la technique qui offrirait la naissance vivante dans les meilleurs délais au couple.

L'obtention de la naissance vivante plus rapidement en FIV/ICSI nous conforte dans le fait de ne pas réaliser les 6 IU comme recommandé par les bonnes pratiques.

Il faut toujours prendre en compte l'épuisement du couple tout au long du parcours et notamment pendant les IU en cas d'échecs répétés.

L'absence de naissance vivante sur la première tentative de FIV/ICSI semble être également un critère de mauvais pronostic. Un passage en don de gamètes ou en accueil d'embryons pourrait être proposé dès l'échec de la deuxième tentative de FIV/ICSI dans cette population en échec d'IIU.

4.5 POINTS FORTS ET POINTS FAIBLES DE NOTRE ETUDE

Il existe peu d'études qui évaluent le devenir en AMP des couples en échecs d'IIU. Le plus souvent cette population est étudiée en fonction du type d'infertilité. Notre effectif était trop restreint pour obtenir des différences statistiquement significatives. Une étude multicentrique aurait peut-être permis de dégager des critères pronostics d'une réussite en FIV/ICSI selon les étiologies.

Une étude plus poussée, évaluant la qualité embryonnaire et ovocytaire obtenue en FIV/ICSI suite aux échecs d'IIU en fonction des étiologies pourrait également permettre de mieux comprendre certains échecs d'IIU.

Il faut également prendre en compte que les couples inclus dans cette étude ne sont pas tous à la fin de leur parcours de FIV/ICSI. Par conséquent, un suivi plus long aurait été nécessaire afin de ne pas méconnaître une naissance vivante chez un couple lors de la suite de leur prise en charge.

Nous ne nous sommes pas intéressés au devenir des couples ayant réalisé une seule tentative de FIV/ICSI sans naissance vivante suite aux IIU. Il aurait été intéressant de contacter les couples afin d'avoir les taux de grossesses spontanées survenues dans cette population.

5 CONCLUSION

Depuis les débuts de la FIV dans les années 70, le nombre de cycles de FIV a largement et rapidement augmenté dans le monde et notamment en France avec 142 618 tentatives en 2012 et 148 711 en 2018. Cette augmentation n'est pas causée par une hausse soudaine de l'infertilité mais par une extension des indications de FIV et par un accès facilité et accru à celle-ci.

Chez les couples en échec d'IIU, la FIV est souvent considérée comme l'ultime recours mais sans preuve concrète aujourd'hui de son efficacité dans cette population qui ne présente, à priori, pas les pathologies féminines ou masculines indiquant une prise en charge en FIV.

Notre étude, au sein du centre d'AMP du CHU de Caen, montre que 43% des couples en échec d'IIU obtiennent une naissance vivante en FIV/ICSI. Dans la majorité des cas dès la première tentative. En cas d'échec de la première tentative de FIV/ICSI dans cette population d'échec d'IIU, il faut approfondir le bilan utérin et spermatique avant de poursuivre les tentatives.

Nous n'avons pas réussi à établir strictement des critères de bon ou mauvais pronostics si ce n'est que le tabagisme actif de l'homme influence négativement les chances de naissance vivante et que le taux de FSH chez la femme et l'âge de la femme sont des facteurs de bon pronostic de naissance vivante en FIV/ICSI après les échecs d'IIU.

Ces facteurs sont les mêmes que ceux déjà connus dans la population générale de FIV/ICSI.

Cependant, nous avons pu ouvrir des pistes de réflexion concernant cette population en échec d'IIU et notamment concernant le type d'infertilité.

Les résultats mettent en exergue le fait que des données spermatiques ou ovocytaires encore méconnues à ce jour ont un impact majeur sur les chances de naissance vivante et ceci explique que la naissance vivante ne soit pas obtenue par IIU mais rapidement obtenue en FIV/ICSI.

Eviter les IIU à ces couples serait réalisable si nous parvenions à mettre en évidence, par des examens lors du bilan initial, les défauts de fécondation, ou encore les anomalies de qualité des gamètes.

Les patientes présentant une baisse de réserve ovarienne représentent une population de mauvais pronostic en IIU mais également en FIV/ICSI ; il semble donc raisonnable d'avoir recours au don de gamètes ou à l'accueil d'embryon rapidement après un échec de FIV/ICSI en intraconjugal.

Les patientes ayant un SOPK ont un bon pronostic en FIV/ICSI après échec d'IIU, ceci nous conforte dans l'idée que les IIU n'ont pas leur place chez ces patientes.

Enfin, chez les couples présentant une infertilité dite inexpiquée par le bilan étiologique initial, le taux de naissance vivante en FIV/ICSI s'élevait à 50%. Il serait peut-être souhaitable, après l'échec de deux IUI, d'effectuer une recherche d'endométriase pelvienne superficielle ou profonde ou d'anomalies tubaires plus approfondie, par IRM pelvienne ou lors d'une coelioscopie exploratrice, mais également d'explorer, par d'autres examens, la qualité du sperme (fragmentation de l'ADN spermatique).

Aujourd'hui, seul le passage en FIV/ICSI nous permet d'observer la qualité ovocytaire et de repérer les défauts de fécondation. Cette technique est donc thérapeutique mais également diagnostique chez certains couples.

Ainsi, en orientant directement ces couples en FIV/ICSI pour obtenir rapidement la grossesse et ne pas réaliser d'IUI, nous éviterions une perte de temps toujours très mal vécue par les couples.

BIBLIOGRAPHIE

1. http://services.la-croix.com/webdocs/timeline/chrono_amp_v2/index.html.
2. Cohlen B, Bijkerk A, Van der Poel S, Ombelet W. IUI: review and systematic assessment of the evidence that supports global recommendations. *Hum Reprod Update*. 1 mai 2018;24(3):300-19.
3. ABM. https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/national_ia_2018.pdf.
4. ABM. <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/ldtf-proc.htm>.
5. Agence de la biomédecine. Evaluation des résultats des laboratoires d'assistance médicale à la procréation pratiquant l'insémination artificielle intra-utérine en France. 2018.
6. Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril*. janv 2010;93(1):79-88.
7. D.Royère. Insémination intra-utérine : états des lieux chez l'humain. 2004;
8. René Frydman. Infertilité. Prise en charge globale et thérapeutique. ELSEVIER MASSON. 2016.
9. Van Waart J, Kruger TF, Lombard CJ, Ombelet W. Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination (IUI): a structured literature review. *Hum Reprod Update*. oct 2001;7(5):495-500.
10. Michau A, El Hachem H, Galey J, Le Parco S, Perdigao S, Guthauser B, et al. Predictive factors for pregnancy after controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination: A retrospective analysis of 4146 cycles. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. déc 2019;48(10):811-5.
11. Bungum L, Bungum M, Humaidan P, Andersen CY. A strategy for treatment of couples with unexplained infertility who failed to conceive after intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online*. mai 2004;8(5):584-9.
12. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Amin Y, Ramzy AM, Sattar MA, et al. Management of long-standing unexplained infertility: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. août 1999;181(2):371-5.
13. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Amin Y, Abbas AM, Salah IM. Ovarian superstimulation and intrauterine insemination for the treatment of unexplained infertility. *Fertil Steril*. août 1993;60(2):303-6.
14. Audibert F, Hedon B, Arnal F, Humeau C, Badoc E, Virenque V, et al. Results of IVF attempts in patients with unexplained infertility. *Hum Reprod*. oct 1989;4(7):766-71.
15. Gürgan T, Urman B, Yarali H, Kişnişçi HA. The results of in vitro fertilization-embryo transfer in couples with unexplained infertility failing to conceive with superovulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril*. juill 1995;64(1):93-7.

16. Lucas H, Lammers J, Pfeffer J, Aknin I, Carré-Pigeon F, Jafou N, et al. [Conventional IVF versus ICSI in sibling oocytes: a French experience analysis for BLEFCO]. *Gynecol Obstet Fertil.* sept 2010;38(9):515-20.
17. Brigitte Letombe, Sophie Catteau-Jonard GR. *Endocrinologie en gynécologie obstétrique.* ELSEVIER MASSON; 2012.
18. Morshedi M, Duran HE, Taylor S, Oehninger S. Efficacy and pregnancy outcome of two methods of semen preparation for intrauterine insemination: a prospective randomized study. *Fertil Steril.* juin 2003;79 Suppl 3:1625-32.
19. Ombelet W, Dhont N, Thijssen A, Bosmans E, Kruger T. Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* mars 2014;28(3):300-9.
20. J. Belaisch-Allart. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/16125.pdf>. 2010.
21. Hamilton CJ, Jaroudi KA, Sieck UV. The value of luteal support with progesterone in gonadotropin-induced cycles. *Fertil Steril.* nov 1993;60(5):786-90.
22. Erdem A, Erdem M, Atmaca S, Guler I. Impact of luteal phase support on pregnancy rates in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study. *Fertil Steril.* juin 2009;91(6):2508-13.
23. Pouly J-L, Canis M, Velemir L, Brugnon F, Rabischong B, Botchorichvili R, et al. [Endometriosis related infertility]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* avr 2007;36(2):151-61.
24. Hakima N, Sermondade N, Sifer C. [Can specialized sperm analysis predict fertilization ability?]. *Gynecol Obstet Fertil.* sept 2012;40(9):543-8.
25. Repping S, van Weert J-M, Mol BWJ, de Vries JWA, van der Veen F. Use of the total motile sperm count to predict total fertilization failure in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* juill 2002;78(1):22-8.
26. Larbuisson A, Raick D, Demelenne S, Delvigne A. ICSI diagnostic: a way to prevent total fertilization failure after 4 unsuccessful IUI. *Basic Clin Androl.* 2017;27:18.
27. Liu DY, Baker HW. Defective sperm-zona pellucida interaction: a major cause of failure of fertilization in clinical in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* mars 2000;15(3):702-8.
28. Peultier A-S, Fréour T, Cazenave N, Barrière P. [Fertilization failure in IVF and ICSI]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* avr 2015;44(4):380-6.
29. Combelles CMH, Morozumi K, Yanagimachi R, Zhu L, Fox JH, Racowsky C. Diagnosing cellular defects in an unexplained case of total fertilization failure. *Hum Reprod.* juill 2010;25(7):1666-71.
30. Boyer P, Boyer M. [Non invasive evaluation of the embryo: morphology of preimplantation embryos]. *Gynecol Obstet Fertil.* déc 2009;37(11-12):908-16.
31. Bui BN, Torrance HL, Janssen C, Cohlen B, de Bruin JP, den Hartog JE, et al. Does endometrial scratching increase the rate of spontaneous conception in couples with unexplained infertility and a good prognosis (Hunault > 30%)? Study protocol of the

- SCRaTCH-OFO trial: a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 29 déc 2018;18(1):511.
32. Ashrafi M, Tehraninejad ES, Haghiri M, Masomi M, Sadatmahalleh SJ, Arabipoor A. The effect of endometrial scratch injury on pregnancy outcome in women with previous intrauterine insemination failure: A randomized clinical trial. *J Obstet Gynaecol Res*. sept 2017;43(9):1421-7.
 33. Bendsdorp AJ, Tjon-Kon-Fat R, Verhoeve H, Koks C, Hompes P, Hoek A, et al. Dropout rates in couples undergoing in vitro fertilization and intrauterine insemination. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. oct 2016;205:66-71.
 34. Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. *N Engl J Med*. 15 janv 2009;360(3):236-43.
 35. van Loendersloot L, Repping S, Bossuyt PMM, van der Veen F, van Wely M. Prediction models in in vitro fertilization; where are we? A mini review. *J Adv Res*. mai 2014;5(3):295-301.
 36. Metello JL, Tomás C, Ferreira P. Can we predict the IVF/ICSI live birth rate? *JBRA Assist Reprod*. 14 oct 2019;23(4):402-7.
 37. Pineles BL, Park E, Samet JM. Systematic review and meta-analysis of miscarriage and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy. *Am J Epidemiol*. 1 avr 2014;179(7):807-23.
 38. Freour T, Masson D, Mirallie S, Jean M, Bach K, Dejoie T, et al. Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve. *Reprod Biomed Online*. janv 2008;16(1):96-102.
 39. Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, Arbo E, Gallot V, Colombani M, et al. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 1 juill 2019;25(4):439-51.
 40. Biljan MM, Taylor CT, Manasse PR, Joughin EC, Kingsland CR, Lewis-Jones DI. Evaluation of different sperm function tests as screening methods for male fertilization potential--the value of the sperm migration test. *Fertil Steril*. sept 1994;62(3):591-8.
 41. Gatimel N, Moreau J, Parinaud J, Léandri RD. Sperm morphology: assessment, pathophysiology, clinical relevance, and state of the art in 2017. *Andrology*. sept 2017;5(5):845-62.
 42. Keegan BR, Barton S, Sanchez X, Berkeley AS, Krey LC, Grifo J. Isolated teratozoospermia does not affect in vitro fertilization outcome and is not an indication for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. déc 2007;88(6):1583-8.
 43. Sun Y, Li B, Fan LQ, Zhu WB, Chen XJ, Feng JH, et al. Does sperm morphology affect the outcome of intrauterine insemination in patients with normal sperm concentration and motility? *Andrologia*. oct 2012;44(5):299-304.
 44. Devine K, Mumford SL, Wu M, DeCherney AH, Hill MJ, Propst A. Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population: diagnostic trends among 181,536 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertil Steril*. sept 2015;104(3):612-619.e3.

45. Nikolaou D, Templeton A. Early ovarian ageing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 15 avr 2004;113(2):126-33.
46. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org. Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline. *Fertil Steril.* juin 2018;109(6):993-9.
47. La Marca A, Nelson SM, Sighinolfi G, Manno M, Baraldi E, Roli L, et al. Anti-Müllerian hormone-based prediction model for a live birth in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online.* avr 2011;22(4):341-9.
48. Dinelli L, Courbière B, Achard V, Jouve E, Deveze C, Gnisci A, et al. Prognosis factors of pregnancy after intrauterine insemination with the husband's sperm: conclusions of an analysis of 2,019 cycles. *Fertil Steril.* avr 2014;101(4):994-1000.
49. Soria M, Pradillo G, García J, Ramón P, Castillo A, Jordana C, et al. Pregnancy predictors after intrauterine insemination: analysis of 3012 cycles in 1201 couples. *J Reprod Infertil.* juill 2012;13(3):158-66.
50. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update.* nov 2016;22(6):687-708.
51. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* août 2018;110(3):364-79.
52. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod.* avr 1991;6(4):544-9.
53. Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, Ballester M, Bolze PA, Borghese B, et al. Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines - Short version. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* sept 2018;47(7):265-74.
54. Dunselman G a. J, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* mars 2014;29(3):400-12.
55. Cochet T, Gatimel N, Moreau J, Cohade C, Fajau C, Lesourd F, et al. Effect of unilateral tubal abnormalities on the results of intrauterine inseminations. *Reprod Biomed Online.* sept 2017;35(3):314-7.
56. Berker B, Şükür YE, Kahraman K, Atabekoğlu CS, Sönmezer M, Özmen B, et al. Impact of unilateral tubal blockage diagnosed by hysterosalpingography on the success rate of treatment with controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination. *J Obstet Gynaecol.* févr 2014;34(2):127-30.
57. Grzegorzcyk V, Perdrix A, Clavier B, Mousset-Siméon N, Rives N, Marpeau L. [Conventional in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in sibling oocytes following intrauterine inseminations failure]. *Gynecol Obstet Fertil.* avr 2011;39(4):211-5.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2020/2021

LECACHEUR ALICE

TITRE DE LA THESE : Devenir en FIV/ICSI de la population en échec d'insémination intra utérine

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Introduction : L'objectif principal était de faire un état des lieux du devenir en FIV/ICSI de la population en échec d'insémination intra utérine au CHU de Caen du 01/01/2014 au 01/01/2020. L'objectif secondaire était d'établir des facteurs pronostiques de naissance vivante en FIV/ICSI dans cette population d'échec d'IUI.

Méthodes : Une étude rétrospective monocentrique a été réalisée, incluant 195 couples ayant été pris en charge en FIV/ICSI après avoir réalisé 2 IUI minimum sans naissance vivante. Les données ont été recueillies sur le logiciel MEDIFIRST.

Résultats : 43% des couples en échec d'IUI ont obtenu une naissance vivante en FIV/ICSI et 71% d'entre eux sur la 1^{ère} tentative. Les facteurs de bon pronostic étaient l'âge féminin, l'absence de tabagisme de l'homme, la valeur de FSH et l'infertilité idiopathique.

Discussion : Les facteurs mis en évidence pour une réussite en FIV après échec d'IUI sont ceux décrits dans la littérature pour l'ensemble de la population d'AMP et ne permettent pas d'expliquer l'échec des IUI. La naissance vivante est le plus souvent obtenue sur la 1^{ère} tentative de FIV, il préexiste probablement chez ces couples des anomalies d'interaction gamétique et de qualité ovocytaire ou spermatique non détectées sur le bilan initial. Les infertilités idiopathiques ont un pronostic favorable en FIV/ICSI après échec d'IUI, il semble important d'approfondir les explorations féminines et masculines après l'échec de 2 IUI et avant de poursuivre la prise en charge. Les femmes ayant une baisse de réserve ovarienne ont un mauvais pronostic en IUI mais aussi en FIV, le recours au don d'ovocyte semble donner les meilleures chances de naissance vivante.

MOTS CLES : Echecs d'insémination intra utérine, FIV/ICSI, infertilité

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Results in IVF/ICSI of population with intrauterine insemination failure

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Introduction: The primary objective was to review the IVF/ICSI outcome of the failed IUI population at Caen University Hospital from 01/01/2014 to 01/01/2020. The secondary objective was to establish prognostic factors of live birth in IVF/ICSI in this population of failed IUI.

Methods: A monocentric retrospective study was performed, we included 195 couples managed in IVF/ICSI after having performed at least 2 IUIs without live birth. Data were collected on MEDIFIRST software.

Results: 43% of couples with failed IUI obtained a live birth in IVF/ICSI. 71% of them obtained it on the first attempt. Good prognostic factors were the age of the woman, not smoking man, the FSH value and idiopathic infertility.

Discussion: The highlighted for a successful IVF-ICSI after IUI failure are identical to those described in the literature for the whole population undergoing ART and do not explain the failure of IUI compared with IVF/ICSI management. Live birth is most often obtained on the first IVF/ICSI attempt, which proves that in these couples there are pre-existing anomalies of gametic interaction and probably of oocyte or sperm quality not detected on the initial infertility work-up. As idiopathic infertility has a favourable prognosis in IVF after IUI failure, it seems important to carry out further explorations in women and in men after the failure of 2 IUI and before continuing. Women with reduced ovarian reserve have a poor prognosis in IUI but also in IVF, oocyte donation seems to give the best chances of live birth.

KEY WORDS : Intrauterine insemination failure, IVF/ICSI, infertility