HAL open science

Inséminations intra-utérines : facteurs prédictifs de grossesse évolutive

Marion Bendayan Saada

To cite this version:

Marion Bendayan Saada. Inséminations intra-utérines : facteurs prédictifs de grossesse évolutive. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-03616110

HAL Id: dumas-03616110

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03616110

Submitted on 22 Mar 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.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

USPC
Université Sorbonne Paris Cité

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018 N° 26

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Inséminations intra-utérines : facteurs prédictifs de grossesse évolutive
Présentée et soutenue publiquement
le 15/03/2018
Par

Marion BENDAYAN SAADA

Née le 07 Décembre à Toulouse

Codirigée par Mme Le Professeur Catherine PATRAT et Mme le Docteur Florence BOITRELLE

Jury :
Mme Le Professeur Catherine PATRAT…….. Présidente
Mme Le Docteur Florence BOITRELLE
Mme Le Professeur Nelly FRYDMAN
Mme Le Professeur Rachel LEVY
M. Le Professeur Dominique PORQUET
Mme Le Professeur Jacqueline SELVA
M. Le Docteur Geoffroy ROBIN

BY NC ND

USPC Université Sorbonne Paris Cité

Remerciements

À Mme le Professeur Catherine PATRAT

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.
Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail qui, j'espère, sera à la hauteur de vos attentes.
Je suis ravie d'avoir pu profiter de votre enseignement durant mon dernier stage d'interne.
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À Mme le Professeur Jacqueline SELVA

Je suis très honorée de votre présence dans mon jury de thèse.
Je vous remercie de m'avoir aussi bien accueillie dans votre service et pour vos conseils avisés sur ce travail.
Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour la confiance dont vous faites preuve à mon égard.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

À M. le Professeur Dominique PORQUET

Je vous remercie de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.
Je suis honorée de votre présence dans mon jury de thèse.
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Mme le Professeur Nelly FRYDMAN

Vous me faite l'honneur de juger mon travail.
Je vous remercie pour la formation que vous m'avez dispensée et garde un excellent souvenir de mon passage dans votre service.
Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Mme le Professeur Rachel LEVY

Vous me faites l'honneur de juger mon travail qui marquera la fin de mon internat en Biologie Médicale. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à mon travail.
Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon estime.

À M. le Docteur Geoffroy ROBIN

Tu me fais l'honneur et le plaisir de participer à ce jury de thèse.
Merci de l'intérêt que tu portes à ce travail.
Un grand merci pour ta disponibilité et tes conseils avisés.

À Mme le Docteur Florence BOITRELLE

Tu m'as accordé confiance, disponibilité, patience et exigence et tu as su me prodiguer de précieux conseils.
Merci d'avoir dirigé cette thèse, de m'avoir transmis ton expertise et ta passion de la spermiologie. Rejoindre l'équipe de Poissy est une chance inestimable pour moi.
Reçois ici toute mon admiration et mes sincères remerciements.

À Laura et Nelly

Merci de votre amitié et de votre précieux soutien.
J'espère avoir le plaisir de travailler à vos côtés encore un long moment.

À l'ensemble des services d'Assistance médicale à la Procréation et de Biologie de la Reproduction de Poissy

La « Poissy Family » ! Secrétaires, techniciens, gynécos, bios, et tout le reste de l'équipe… Merci de votre bonne humeur, de votre gentillesse, de votre soutien et de m'avoir si bien accueillie dans le service. Mes premiers pas en Biologie de la Reproduction parmi vous m'ont enchantée et ont confirmé mon envie de poursuivre dans cette voie ! Un merci particulier à l'ensemble des techniciens : Cécile, Mimi, Vincent, Romain, Coraline et Philippe, pour m'avoir aidée dans ce travail en n'oubliant (presque ☺) jamais de me faire les frottis !! Rejoindre la grande famille pisciacaise de l'AMP est pour moi une joie et un honneur.

A l'ensemble du service de Biologie de la Reproduction de Béclère

Merci de votre accueil dans le service ! J'ai énormément appris à vos côtés et je garde un très bon souvenir de mon stage parmi vous.

A l'ensemble du service de Biologie de la Reproduction de Cochin

Merci de ce dernier stage d'interne qui m'a permis de découvrir de nouveaux secteurs dans la Biologie de la Reproduction et de continuer à apprendre mon métier à vos côtés.

À tous mes co-internes

Je vous remercie de m'avoir fait vivre un internat aussi agréable : Alice, Anne, Camille, Sami, Vincent, Laure, JB, Sarah, Sonia, Mélo, Yaniv, Imane.
Merci à mes copains du M2 de m'avoir fait revivre mes années lycée avec tous nos fous-rires et discussions/vidéo whatsapps : Medhi, Mohamed, Nicolas, Julie et Jeremy.

À mes parents

Je mesure tout ce que vous avez fait pour moi et espère par ce travail vous rendre fiers de mon parcours. Je vous remercie de m'avoir amenée jusque-là, de m'avoir toujours poussée dans les moments difficiles et d'être présents malgré la distance pour nous rendre la vie meilleure.

À mon frère Rémy

Merci de ton optimisme et de ton humour toujours présent. Merci en particulier de ton aide en anglais. Il nous tarde ton arrivée à Paris afin que l'on puisse te voir plus souvent.

À ma sœur Eva

Mon petit bébé de 17 ans ! Pour tous ces bons moments passés ensemble, les soirées « film de filles », nos discussions... Je te souhaite le meilleur pour ton avenir et espère que tu viendras un jour vivre près de nous.

À mes grand-mères Arlette et Michèle

Merci de m'avoir toujours encouragée et gâtée par votre amour.

A ma belle-famille

Merci de m'avoir accueillie à bras ouverts dès le premier jour.

Sans oublier toute ma famille et amis :

A mes oncles et tantes : Fred, Agnes, Adrien, Alexandra
A mes cousins/cousines : Karen, Audrey (merci de tes corrections orthographiques !) et le petit Rafaël.
A mes amis de médecine et d'ailleurs : Fanny, Cécile, Manu, Sarah, Estelle, Géraldine, Pauline, Gérémy, Audrey et tous les autres …
A Amélie : Merci de ta présence et ton soutien depuis tant de temps et malgré la distance. A tous nos fous-rires et moments mémorables !

À Jonathan

Merci de ton amour sans failles depuis 10 ans, ton soutien quotidien. Sans toi, je n'en serais pas là aujourd'hui.
Merci d'avoir fait de moi une femme et une maman heureuse.

À Noémie

Mon petit trésor, merci d'illuminer ma vie au quotidien.

À mes grands-pères Léon et Claude qui auraient été si fiers d'être présents à ma thèse.

Abréviations

ABM : Agence de la Biomédecine

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

ARS : Agence Régionale de Santé

CHI : Centre Hospitalier Intercommunal

FIV : Fécondation In Vitro

FSH : Follicle-Stimulating Hormone

hCG : Hormone Chorionique Gonadotrope

ICSI : Intra-Cytoplasmic Sperm Injection

IIU : Insémination Intra-Utérine

IMC : Indice de masse corporelle

LH : Luteinizing Hormone

NSMI : Nombre de Spermatozoïdes Mobiles Inséminés

NSNI : Nombre de Spermatozoïdes Normaux Inséminés

OR : Odds Ratio

WHO : World Health Organization

Table des matières

REMERCIEMENTS **2**

ABREVIATIONS **8**

TABLEAUX ET FIGURES **10**

INTRODUCTION **11**

PREMIERE PARTIE : RAPPELS SUR LES INSEMINATIONS INTRA-UTERINES **12**

1 - HISTORIQUE 12

2 - ÉTAT DES LIEUX EN FRANCE 13

3 - REGLEMENTATION EN FRANCE 17

4 - INDICATIONS D'IIU INTRACONJUGALE 18

5 - BILAN PRE-IIU 18

6 - TECHNIQUE 19

6.1 - Stimulation et déclenchement de l'ovulation *19*

6.2 - Préparation de sperme *19*

6.3 - Réalisation de l'insémination *20*

6.4 - Résultats *21*

6.5 - Complications *21*

DEUXIEME PARTIE : L 'ETUDE **22**

1- INTRODUCTION ET OBJECTIF DE L'ETUDE 22

2 - MATERIELS ET METHODES 25

2.1 - Population *25*

2.2 - Préparation de la fraction migrée de spermatozoïdes pour l'IIU *25*

3 - ANALYSE STATISTIQUE 29

3.1 - Paramètres candidats *29*

3.2 - Critère de jugement *29*

3.3 - Statistiques *29*

4 - RESULTATS 31

5 - DISCUSSION 36

CONCLUSION **41**

BIBLIOGRAPHIE **42**

ANNEXES **46**

Tableaux et Figures

Figure 1 : Évolution de l'activité globale d'AMP entre 2011 et 2014 en France

Figure 2 : Taux standardisé d'accouchement par cycle d'insémination : test statistique d 'écart à la moyenne nationale, méthode du « funnel plot »

Figure 3 : Répartition de l'offre de soin en IIU en France en 2014

Figure 4 : Activité d'IIU rapportée à la population des femmes en âge de procréer pour chaque région de France pour l'année 2014

Figure 5 : Part des enfants nés après AMP en 2014 en France selon les techniques d'AMP, quelque soit l'origine des gamètes et des embryons

Figure 6 : IIU avec spermatozoïdes du conjoint : grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2011 à 2014

Figure 7 : Exemple de déroulement d'un cycle d'IIU

Figure 8 : Technique de préparation du sperme par migration sur gradient de densité

Figure 9 : Geste d'insémination intra-utérine (Atlas de la reproduction assistée)

Figure 10 : Description de l'activité d'IIU en France en 2014

Figure 11 : Spermatozoïdes typiques en coloration de Schorr

Figure 12 : Histogramme de la répartition du NSMI et détermination du cutoff par la méthode de Budczies et al. (2012)

Figure 13 : Histogramme de la répartition du NSNI et détermination du cutoff par la méthode de Budczies et al. (2012)

Figure 14 : Algorithme décisionnel de la stratégie thérapeutique à adopter chez les couples candidats aux inséminations intra-utérines.

Tableau 1 : Facteurs féminins influençant les résultats en IIU

Tableau 2 : Facteurs masculins pouvant influencer les résultats en IIU

Tableau 3 : Caractéristiques de la population d'étude

Tableau 4 : Taux de grossesses en IIU selon l'âge féminin seuil

Tableau 5 : Taux de grossesses en IIU selon le NSMI seuil

Tableau 6 : Taux de grossesses en IIU selon le NSNI seuil

Tableau 7 : Taux de grossesses en IIU selon l'association NSMI/NSNI

Introduction

L'assistance médicale à la procréation (AMP) regroupe les différentes techniques qui permettent d'aider les couples infertiles à concevoir un enfant. Les techniques utilisées dépendent des caractéristiques du couple et de l'origine de l'infertilité.

Parmi ces techniques, la moins « invasive » est l'insémination intra-utérine (IIU) (1). Elle consiste en un recueil de sperme chez l'homme, et insémination des spermatozoïdes préparés dans la cavité utérine de la femme.

1 - Historique

Les IIU constituent la plus ancienne méthode d'AMP. La notion d'insémination artificielle serait évoquée dans le Talmud aux alentours du IIème siècle avant J.C.

Par la suite, il faut attendre le 18ème siècle pour retrouver la trace des premières inséminations artificielles chez l'animal. En 1780, un prêtre italien, Lazzaro Spallanzani, fut le premier à avoir réalisé une insémination artificielle chez une chienne. Ses travaux ont permis de mettre en évidence le principe de la fécondation avec la nécessité de disposer de spermatozoïdes et d'un « œuf » pour aboutir à une grossesse.

À peine quelques années plus tard, en 1789, John Hunter, un chirurgien écossais, réalisait la première insémination artificielle en intra-vaginal chez une femme londonienne dont le mari présentait un hypospadias sévère, rendant impossibles les rapports sexuels (2).

La première grossesse en insémination intra-vaginale issue de sperme de donneur fut publiée en 1884 par William Pancoast.

Par la suite, les inséminations intra-vaginales furent de plus en plus utilisées chez les couples infertiles.

Les premières inséminations avec dépôt de sperme en intra-utérin remontent au début du 19ème siècle. La première IIU française donnant lieu à une naissance fut réalisée à cette époque par le Dr Girault (2).

La première publication faisant référence à une insémination avec sperme de donneur date de 1887, celle-ci fut pratiquée en Italie par le Dr Montegazza (2).

Les vétérinaires et scientifiques du 20ème siècle ont par la suite perfectionné la technique et les IIU commencent à être couramment utilisées dans les années 1940.

2 - État des lieux en France

En France, plus de 55 000 IIU intraconjugales sont réalisées annuellement selon les rapports de l'Agence de Biomédecine (ABM).

Rapportées au nombre total de tentatives d'AMP, les IIU représentent une part non négligeable de l'activité d'AMP, soit près de 40% en 2014. Parmi les IIU, une partie est réalisée avec sperme de donneur (3618 en 2014 soit 6% de l'ensemble des IIU).

	2011	2012	2013	2014
Nombre de centres				
Nombre de laboratoires d'AMP**	92	96	97	93**
Nombre de centres clinico-biologiques**	104	103	104	101**
Nombre total d'inséminations artificielles	**59 001**	**58 478**	**57 352**	**56 468**
Inséminations intra-utérines intraconjugales	54 772	54 390	53 555	52 731
Inséminations intra-utérines avec sperme de donneur	4 004	3 870	3 677	3 618
Inséminations intra-cervicales avec sperme de donneur	225	218	120	119
Nombre total de tentatives réalisées en fécondation in vitro total (FIV hors ICSI, ICSI, TEC)	**82 296**	**84 140**	**85 419**	**87 310**
Selon l'origine des gamètes et des embryons (quelle que soit la technique de FIV)				
Intraconjugal	79 567	81 304	82 474	84 310
Don de spermatozoïdes	1 529	1 641	1 602	1 613
Accueil d'embryons	83	135	199	141
Don d'ovocytes	1 117	1 060	1 144	1 246
Selon les techniques (quelle que soit l'origine des gamètes et des embryons)				
FIV hors ICSI	21 929	21 478	21 590	20 717
ICSI	39 816	40 582	40 774	41 177
TEC	20 551	22 080	23 055	25 416
Nombre total de tentatives*	**141 297**	**142 618**	**142 771**	**143 778**

*Tentatives : cycles d'insémination artificielle (IIU, IIC) + ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI) + transferts d'embryons congelés (TEC)

** ayant envoyé leur rapport annuel d'activité dans les délais imposés. En 2014, 2 laboratoires d'inséminations artificielle (LABM Labazur Amorique à Lannion et le LBM Bioavenir Site Ermont à Eront) et 1 centre clinico-biologique (Clinique des Noriets à Vitry sur Seine) n'ont pas envoyé leurs rapports d'activité avant le gel de base.

Figure 1 : Évolution de l'activité globale d'AMP entre 2011 et 2014 en France (Données de l'Agence de Biomédecine)

Les résultats en termes de naissances vivantes sont en moyenne de 11% pour l'année 2014 (Ex funnel plot de l'ABM, figure 2) et diffèrent largement selon les centres. En Europe, les taux d'accouchements sont globalement de 8,5% (3).

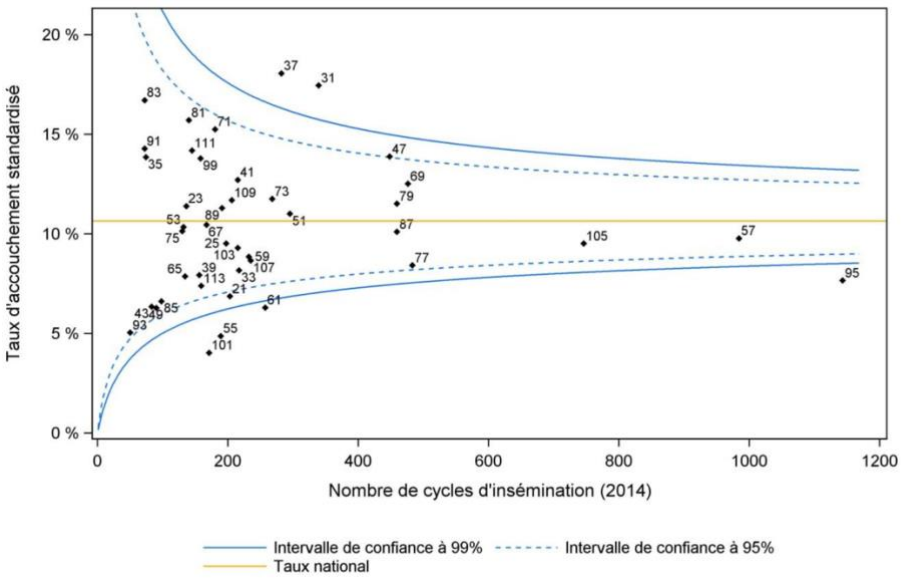


Figure 2 : Taux standardisé d'accouchement par cycle d'insémination : test statistique d'écart à la moyenne nationale, méthode du « funnel plot » (Données de l'Agence de Biomédecine)

La répartition des structures biologiques d'AMP pratiquant les IIU sur le territoire français résulte d'une planification régionale. Elle est destinée à assurer un bon équilibre entre l'offre et la demande et tient compte notamment de la population des femmes en âge de procréer.

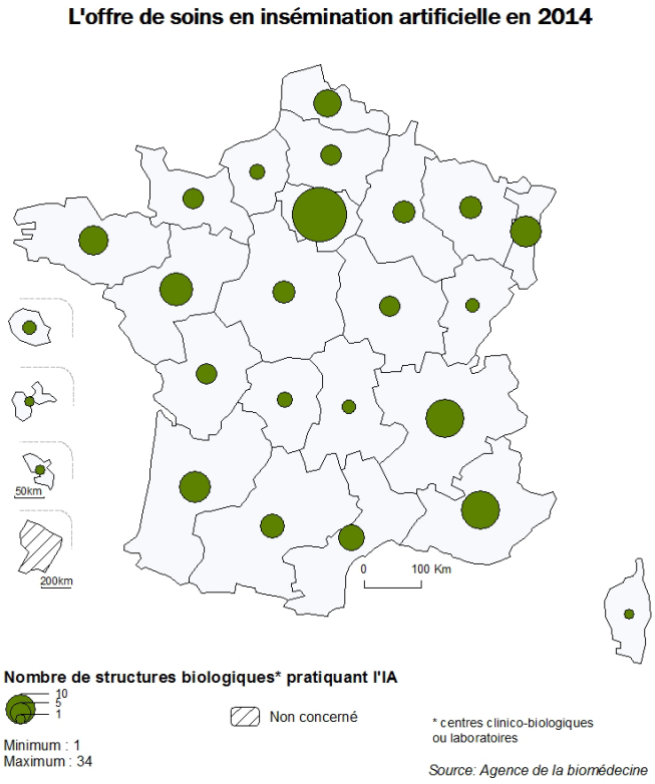


Figure 3 : Répartition de l'offre de soin en IIU en France en 2014 (Données de l'Agence de Biomédecine)

On remarque une certaine hétérogénéité de l'offre de soin lorsque celle-ci est rapportée en nombre d'IIU par milliers de femmes en âge de procréer.

Cette disparité va de 0,3 à 2,4 IIU par millier de femmes en âge de procréer pour certaines régions (Haute-Normandie, Limousin …) et jusqu'à 7,2 IIU par milliers de femmes en âge de procréer pour d'autres régions (Rhône-Alpes, Bretagne, Ile de France ...).

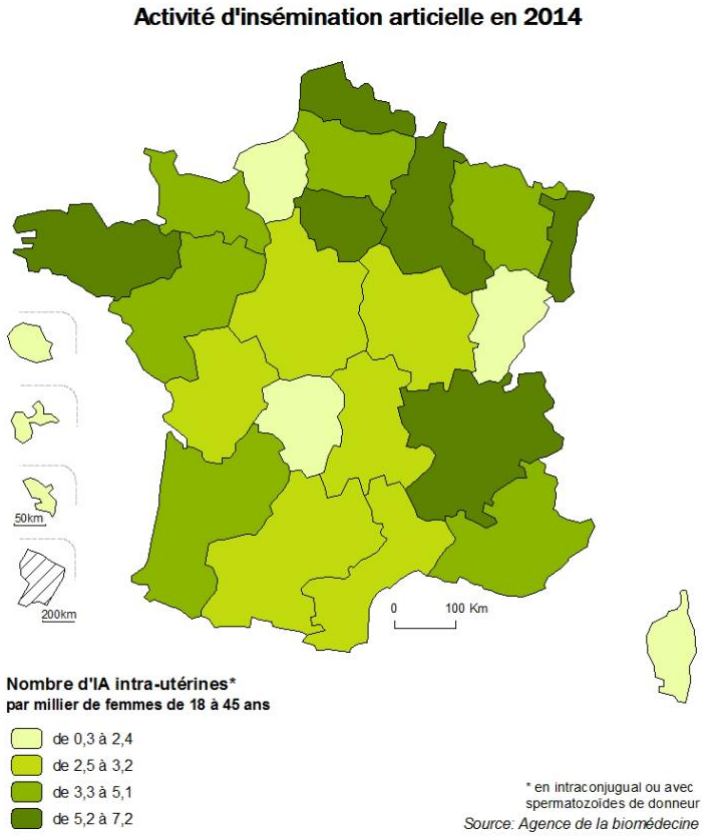


Figure 4 : Activité d'IIU rapportée à la population des femmes en âge de procréer pour chaque région de France pour l'année 2014 (Données de l'Agence de Biomédecine)

Au total, en France, 26,1 % des enfants nés après AMP sont issus d'IIU. L'importance des IIU dans la prise en charge des couples infertiles est donc loin d'être négligeable.

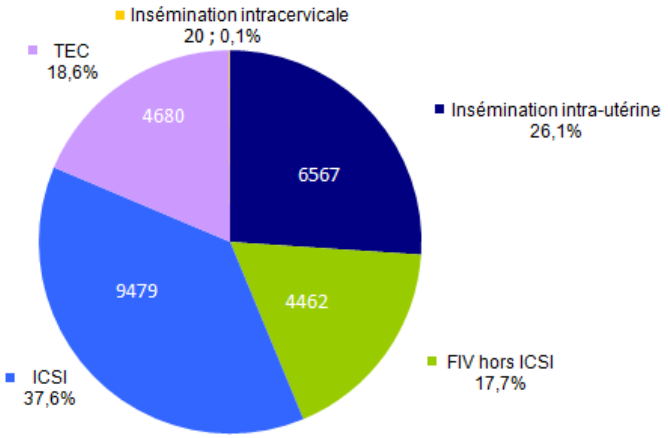


Figure 5 : Part des enfants nés après AMP en 2014 en France selon les techniques d'AMP, quelque soit l'origine des gamètes et des embryons (Données de l'Agence de Biomédecine)

Les résultats des IIU intraconjugales en termes de grossesses, d'accouchements et d'enfants nés vivants semble rester stable au cours des années.

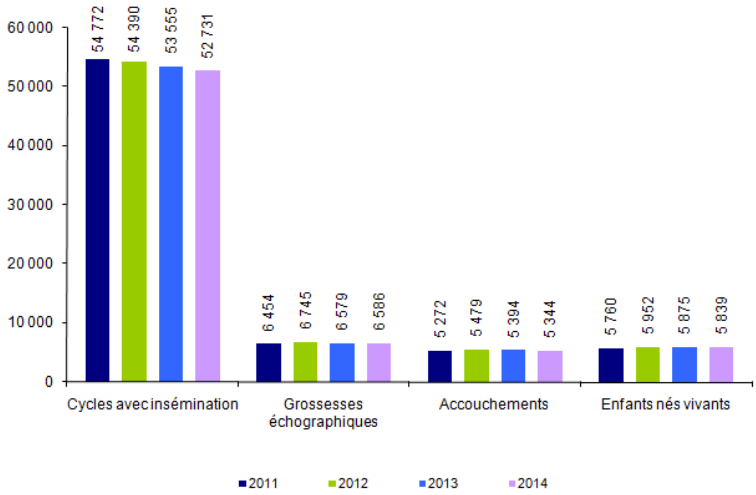


Figure 6 : IIU avec spermatozoïdes du conjoint : grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2011 à 2014 (Données de l'Agence de Biomédecine)

3 - Réglementation en France

Selon le Code de la Santé Publique, « l'assistance médicale à la procréation s'entend des techniques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle » (Article 2141-1 du Code de Santé Publique).

L'article 2141-2 nous indique les conditions requises pour pouvoir effectuer un acte d'AMP : « L'assistance médicale à la procréation a pour objet de remédier à l'infertilité d'un couple ou d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité. Le caractère pathologique de l'infertilité doit être médicalement diagnostiqué. L'homme et la femme formant le couple doivent être vivants, en âge de procréer et consentir préalablement au transfert des embryons ou à l'insémination. Font obstacle à l'insémination ou au transfert des embryons le décès d'un des membres du couple, le dépôt d'une requête en divorce ou en séparation de corps ou la cessation de la communauté de vie, ainsi que la révocation par écrit du consentement par l'homme ou la femme auprès du médecin chargé de mettre en œuvre l'assistance médicale à la procréation. »

Les techniques d'AMP sont encadrées par la loi de bioéthique n°2004-800 du 6 Aout 2004, révisée le 7 juillet 2011. L'arrêté du 30 juin 2017 modifiant les arrêtés du 11 avril 2008 et du 3 août 2010 est relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques que doivent respecter les établissements de santé, les laboratoires d'analyses médicales et les organismes autorisés à pratiquer une ou plusieurs activités d'AMP.

Les centres d'AMP sont agréés par l'Agence Régionale de Santé (ARS), après avis de l'Agence de Biomédecine. Chaque centre définit un responsable et un coordinateur de centre et la liste des praticiens compétents est transmise à l'ARS.

L'AMP fait l'objet d'une prise en charge à 100% par la Sécurité Sociale. Les bilans et soins initiaux sont remboursés, ainsi que 6 IIU sans grossesse pour une patiente de moins de 43 ans. En cas de naissance, 6 nouveaux cycles sont pris en charge.

4 - Indications d'IIU intraconjugale

- Infertilité d'origine féminine : troubles de l'ovulation, anomalies du col de l'utérus, anomalies de la glaire cervicale
- Infertilité d'origine masculine : Anomalies modérées des paramètres spermatiques
- Infertilité inexpliquée
- Autre : infertilité d'origine mixte, troubles rendant difficile le rapport sexuel (dyséjaculation, hypospadias, pathologie neurologique, vaginisme, impuissance …), risque viral, insémination avec sperme cryoconservé avant traitement stérilisant …

5 - Bilan pré-IIU

Un bilan du couple est indispensable avant toute prise en charge en AMP. Selon les dernières règles de bonne pratique en AMP de l'ABM datant du 30 juin 2017, ce bilan consiste au minimum en :

- Un interrogatoire précis des deux membres du couple
- Un examen clinique des deux membres du couple
- Une exploration du cycle et du statut ovarien de la femme : dosages hormonaux au 3ème jour du cycle et comptage des follicules antraux par échographie intra-vaginale.
- Exploration utéro-tubaire : hystérosalpingographie dans le cas d'une prise en charge en IIU
- Spermogramme, spermocytogramme, spermoculture et test de migration-survie si AMP intraconjugale envisagée
- Tests de sécurité sanitaire des deux membres du couple

Les critères médicaux de prise en charge des couples infertiles sont appréciés par l'équipe clinico-biologique pluridisciplinaire du centre d'AMP.

6 - Technique

6.1 - Stimulation et déclenchement de l'ovulation

La stimulation de l'ovulation chez la femme se fait par injection de gonadotrophine et a pour objectif d'obtenir un à deux follicules dominants (4). L'intérêt étant de synchroniser l'ovulation avec le moment de l'insémination. Ainsi, un monitorage rapproché est nécessaire par échographie endo-vaginale avec mesure des follicules en croissance et dosage hormonaux (oestradiol, LH et progestérone).

Le déclenchement de l'ovulation se décide selon les résultats du monitorage et se fait par une injection d'hormone Chorionique Gonadotrope (hCG) qui induira une ovulation dans les 36 à 40 heures suivant l'injection (5). L'IIU se fera donc dans les 33 à 39 heures suivant le déclenchement (6).

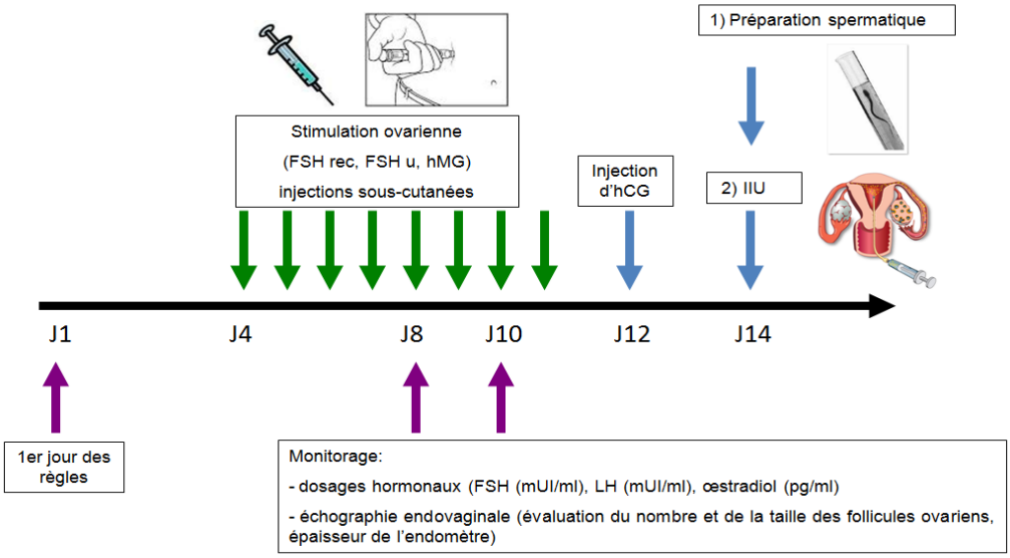


Figure 7 : Exemple de déroulement d'un cycle d'IIU

6.2 - Préparation de sperme

Le recueil de sperme se fait le jour de l'IIU, au laboratoire d'AMP, après vérification de l'identité du patient, par masturbation, avec un délai d'abstinence compris entre 3 et 5 jours (7-9).

La préparation de sperme a pour principe de récupérer les spermatozoïdes les plus satisfaisants en termes de mobilité et de morphologie, en les séparant du liquide séminal.

La technique la plus utilisée pour sélectionner les spermatozoïdes est la migration sur gradient de densité.

Le sperme est déposé par un technicien habilité sur un gradient de densité composé de deux phases contenant à une concentration différente (40% et 80% en général) un milieu contenant des particules de silice.

Après centrifugation, le liquide séminal est retenu dans la partie supérieure, tandis que les spermatozoïdes les plus mobiles sont retrouvés dans le culot de centrifugation.

Ceux-ci sont récupérés puis lavé dans un milieu de reprise.

Le milieu utilisé pour le lavage des spermatozoïdes doit contenir les substrats nécessaires à une survie prolongée des spermatozoïdes (glucose, sels minéraux, acides aminés…), avec un maintien du pH physiologique (Hepes, HCO3-) et doit contenir une supplémentation protéique (albumine) et des antibiotiques.

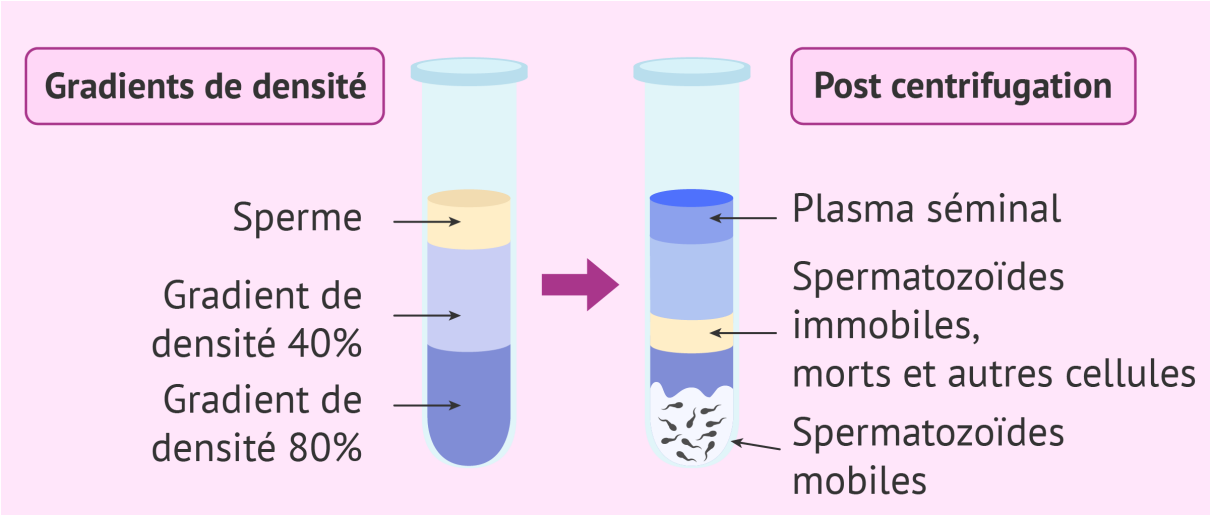


Figure 8 : Technique de préparation du sperme par migration sur gradient de densité

6.3 - Réalisation de l'insémination

Entre 0.2 et 0.4mL de la préparation spermatique est prélevée par le technicien ou le gynécologue dans un cathéter souple. Après vérification de son identité, la patiente est installée en position gynécologique et le cathéter est introduit dans la cavité utérine par voie vaginale. Les spermatozoïdes sont déposés dans la cavité utérine et, une fois le cathéter retiré, la patiente se repose trente minutes.

Par la suite, la patiente reprend une activité normale, il n'y a pas d'intérêt à proposer un arrêt de travail.

Des rapports sexuels sont conseillés le soir de la tentative afin d'optimiser les chances de grossesse (10).

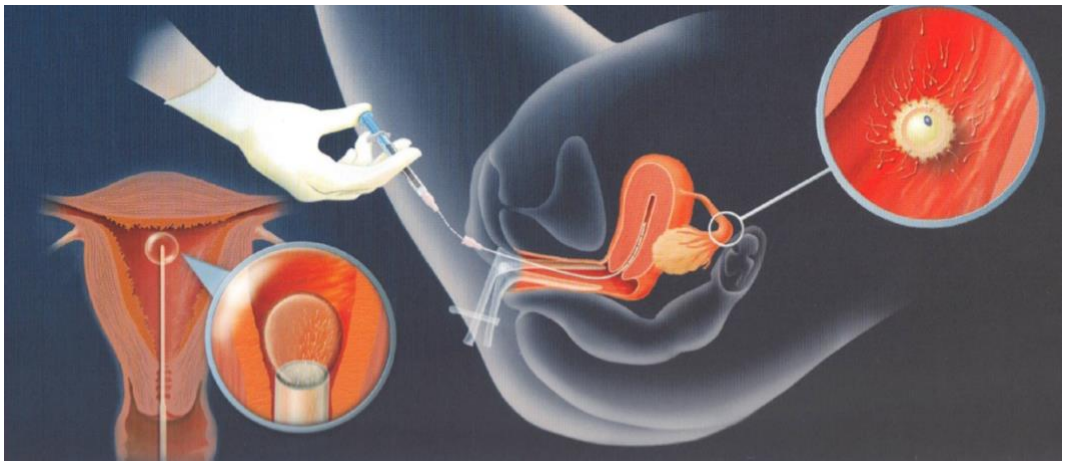


Figure 9 : Geste d'Insémination intra-utérine (Atlas de la reproduction assistée)

6.4 - Résultats

Un dosage sanguin des β-hCG est effectué 14 jours après l'IIU afin de connaitre l'issue de la tentative.

En cas de grossesse, une échographie obstétricale est recommandée entre 4 et 6 semaines de grossesse (soit 6 à 8 semaines d'aménorrhée) afin de vérifier la localisation intra-utérine de la grossesse ainsi que le nombre de sac gestationnel. Par la suite, le suivi de grossesse est sans particularités, identique à celui d'une grossesse naturelle.

En cas d'échec, une autre tentative d'IIU peut être proposée dès le mois suivant, jusqu'à 6 tentatives. Le passage à une technique plus poussée de FIV est également envisagé en cas d'échecs répétés et selon le contexte clinico-biologique.

6.5 - Complications

Les risques sont modérés, le principal risque étant l'échec de la tentative. On peut retrouver des cas d'hyperstimulation ovarienne, qui sont peu fréquents dans ce contexte de stimulation mono ou bi-folliculaire.

Les grossesses multiples constituent également une des complications principales des IIU.

1- Introduction et objectif de l’étude

Les taux de grossesse en IIU en France sont de l’ordre de 11% par cycle et sont très variables d’un centre à l’autre.

La dispersion de ces résultats peut s’expliquer en partie par le fait que les indications des IIU restent mal définies.

Les principales indications sont : les infertilités cervicales, les troubles de l’ovulation, les troubles (physiques ou psychiques) empêchant les rapports sexuels, les infertilités masculines modérées et les infertilités inexpliquées. Les IIU constituent en général le premier palier de prise en charge d’un couple infertile.

La dispersion de ces résultats peut aussi s’expliquer par le fait que plusieurs facteurs peuvent influencer la réussite des IIU.

D’abord, d’après notre revue de la littérature, **chez la femme**, les principaux facteurs influençant les taux de grossesses sont l’âge féminin, l’indice de masse corporelle (IMC) féminin, le caractère mono ou multifolliculaire de la stimulation, et le protocole de stimulation ovarienne.

Age	*Monraisin et al. 2016; Yavuz et al. 2013; Merviel et al. 2010; Lemmens et al. 2016; Lockwood et al. 2015; Jeon et al. 2013; Thijssen et al. 2017; Hansen et al. 2016; Yang et al. 2016; Tan et al. 2014 (11-20)*
IMC	*Monraisin et al. 2016; Yavuz et al. 2013; Merviel et al. 2010; Deveneau et al. 2014; Aydin et al. 2013; Dondik et al. 2017; Thijssen et al. 2017 (11-13, 17, 21-23)*
Caractère multifolliculaire de la stimulation	*Monraisin et al. 2016; Yavuz et al. 2013; Merviel et al. 2010; Deveneau et al. 2014; Khalil et al. 2001; Tan et al. 2014 (11-13, 20, 21, 24)*
Protocole de stimulation ovarienne	*Monraisin et al. 2016; Merviel et al. 2010; Liu et al. 2016 (11, 13, 25)*

Tableau 1 : Facteurs féminins influençant les résultats d’IIU

Chez l'homme, les paramètres spermatiques influenceraient les résultats, notamment la numération, la mobilité et la morphologie initiale, ainsi que le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés (NSMI) mais les études sont plus contradictoires :

	Influence du paramètre sur les taux de réussite en IIU	Absence d'influence
Numération mobile totale initiale	*Zhang et al. 2014; Yavuz et al. 2013; Hajder, Hajder, and Husic 2016; Tan et al. 2014; Miller et al. 2002* *(12, 20, 26-28)*	*Lemmens et al. 2016 (14)*
Mobilité initiale	*Yavuz et al. 2013 (12)*	*Luco et al. 2014 (29)*
Nombre de Spermatozoïdes Mobiles Inséminés (NSMI)	*Lemmens et al. 2016; Monraisin et al. 2016; Kamath et al. 2010; Wainer et al. 2004; Badawy, Elnashar, and Eltotongy 2009; Aydin et al. 2013; Madbouly et al. 2017; Thijssen et al. 2017; Khalil et al. 2001; Miller et al. 2002; Tan et al. 2014* *(11, 14, 17, 20, 22, 24, 28, 30-33)*	
Morphologie initiale	*Shibahara et al. 2004; Makkar et al. 2003; Merviel et al. 2010; Wainer et al. 2004; Badawy, Elnashar, and Eltotongy 2009; Nikbakht and Saharkhiz 2011; Guven, Gunalp, and Tekin 2008; Montanaro Gauci et al. 2001; Ombelet et al. 1997; Lindheim et al. 1996; Butcher et al. 2016* *(13, 31, 32, 34-41)*	*Lemmens et al. 2016; Lockwood et al. 2015; Deveneau et al. 2014; Check et al. 2002; Karabinus and Gelety 1997* *(14, 15, 21, 42, 43)*

Tableau 2 : Facteurs masculins pouvant influencer les résultats d'IIU

Ainsi, dans la pratique courante, il semblerait que les praticiens aient tendance à délaisser les IIU et à proposer d'emblée des techniques de Fécondation *in vitro* (FIV).

Selon le rapport de l'ABM sur les IIU en 2014, environ 60% des cycles d'IIU ont lieu chez les femmes de moins de 35 ans.

	France - Moyenne des laboratoires	France - IC 95% de la moyenne	France - Médiane	France - Minimum	France - Maximum
Age des femmes à l'insémination					
% de cycles chez les femmes de moins de 30 ans	29,6	[28,3 ; 30,9]	29,7	6,4	62,4
% de cycles chez les femmes de 30 à 34 ans	35,9	[34,9 ; 36,9]	36,2	15	61,1
% de cycles chez les femmes de 35 à 37 ans	15,9	[15,2 ; 16,6]	15,8	1,5	35,7
% de cycles chez les femmes de 38 à 39 ans	7,4	[7,0 ; 7,9]	7,3	0	18,6
% de cycles chez les femmes de 40 à 42 ans	8,8	[8,2 ; 9,5]	9	0	27,4
% de cycles chez les femmes de plus de 43 ans	2,3	[1,9 ; 2,7]	1,1	0	16,1
Cycles					
Nombre de cycles d'insémination	308,7	[254,6 ; 362,7]	212	50	4710
Grossesses					
% de grossesses échographiques par cycle d'insémination	13,3	[12,8 ; 13,8]	13,5	4,9	25,4
% de grossesses évolutives par cycle d'insémination	11,3	[10,8 ; 11,7]	11,1	1,8	20,8
Accouchements					
% d'accouchement par cycle d'insémination	11	[10,5 ; 11,4]	10,9	1,2	19,9
% d'accouchement unique par cycle d'insémination	89	[87,7 ; 90,3]	90	33,3	100
% d'accouchement gémellaire par cycle d'insémination	10	[8,9 ; 11,2]	9,5	0	66,7
% d'accouchement triple ou plus par cycle d'insémination	0,4	[0,2 ; 0,6]	0	0	16,7

Figure 10 : Description de l'activité d'IIU en France en 2014 (Données de l'Agence de Biomédecine)

C'est dans ce contexte que cette étude a été menée. En effet, nous nous sommes intéressés aux facteurs prédictifs de grossesse en IIU, qu'ils soient féminins ou masculins, et nous nous sommes restreints aux stimulations monofolliculaires de manière à éviter tout biais.

Nous avons dans un premier temps cherché à déterminer un seuil d'âge pour lequel les chances de grossesse en IIU diminueraient.

Nous avons également cherché à montrer l'impact des paramètres spermatiques sur les résultats en IIU.

Les données concernant l'impact de la morphologie spermatique sont très variables d'une étude à l'autre, les classifications et les seuils utilisés sont souvent différents.

Le but était de définir les critères prédictifs des taux de grossesses en IIU, et notamment d'étudier l'impact de la numération et de la morphologie des spermatozoïdes inséminés sur ces issues.

2 - Matériels et méthodes

2.1 - Population

Cette étude prospective a eu lieu entre janvier 2015 et mai 2017. Tous les couples ayant une insémination intra-utérine au CHI de Poissy-Saint-Germain-en-Laye ont été soumis à inclusion dans l'étude.

Les **critères d'inclusion** étaient :

- Une infertilité primaire du couple et de la femme,
- Une tentative d'insémination intra-utérine intraconjugale avec sperme frais
- Une stimulation ovarienne par protocole FSH standard,
- Une stimulation monofolliculaire.

Les **critères d'exclusion** étaient :

- Les inséminations avec sperme de donneur,
- Les inséminations avec sperme cryoconservé,
- Les doubles recueils de sperme,
- Les FIV ou ICSI transformées en IIU.

Les femmes ont toutes eu une hystérosalpingographie avant la tentative afin de s'assurer de la perméabilité des trompes.

2.2 - Préparation de la fraction migrée de spermatozoïdes pour l'IIU

La préparation du sperme en vue d'IIU repose sur une sélection de spermatozoïdes comparable à celle pratiquée lors du test de migration. Elle consiste à « débarrasser » les spermatozoïdes du liquide séminal, de les sélectionner de sorte à obtenir une suspension de spermatozoïdes enrichie selon des critères de mobilité et de morphologie.

Toutes les étapes, depuis le recueil de sperme jusqu'à son utilisation en IIU, ont été réalisées dans des conditions d'asepsie et de stérilité optimales et sous réserve de tests de sécurité sanitaire à jour (spermoculture négative de moins de 6 mois et sérologies complètes à jour).

Le laboratoire d'AMP du CHI de Poissy est accrédité par le COFRAC pour cet examen.

- **Le recueil de sperme**

Le prélèvement a été effectué au laboratoire après une abstinence sexuelle comprise entre 2 et 7 jours. Le prélèvement a eu lieu dans les locaux d'AMP du CHI de Poissy-Saint-Germain-en-Laye. Les consignes d'asepsie ont été expliquées au patient après vérification de son identité :

- Uriner avant le prélèvement.
- Se laver soigneusement les mains à l'aide du savon liquide, se rincer les mains à l'eau du robinet et les essuyer avec du papier absorbant.
- Effectuer une toilette du gland à l'aide de compresses stériles imprégnées de la dosette de savon à usage unique puis rincer à l'eau du robinet.
- Ouvrir le flacon de sperme.
- Le prélèvement s'effectue alors par masturbation.
- Le sperme (totalité de l'éjaculation) est recueilli dans le flacon de sperme étiqueté préalablement.

- **Migration du sperme**

La migration s'effectue sur un gradient 2 couches de Puresperm : une composée de 1 ml à 80% et une composée de 1 ml à 40%.

Pour un sperme : on dépose le plus délicatement possible, 1ml de sperme sur le gradient. Au maximum 2 ml de sperme peuvent être déposés sur un gradient. Au-delà il faut réaliser autant de gradients que nécessaires.

Les étapes de la migration sont les suivantes :

- Centrifuger le ou les gradients a environ 300 G pendant environ 20 minutes,
- Retirer le surnageant,
- Remettre environ 2 ml de milieu de culture et homogénéiser la suspension,
- Centrifuger à environ 500 G pendant environ 10 minutes,
- Retirer le surnageant et remettre en suspension le culot.

- **Paramètres de la fraction migrée de spermatozoïdes**

  - **NSMI (Nombre de Spermatozoïdes Mobiles Inséminés)**

La lecture automatisée de la concentration spermatique et de la mobilité repose sur un système CASA pour Computer Assisted Sperm Analyser.

L'usage de cette méthode automatisée nécessite la validation quotidienne des contrôles de qualité interne (selon les lois de Westgard).

La méthode d'utilisation est la suivante :

- Homogénéiser l'échantillon à analyser et prélever à l'aide d'une pipette 3µl de la préparation.
- La déposer sur une des 4 chambres d'une lame LEJA.
- L'automate rend les valeurs suivantes : concentration totale de spermatozoïdes en Millions/ml, mobilité progressive.

Le volume de préparation inséminé est de 0,3 ml.

Le calcul du NSMI est effectué à partir de ces valeurs selon la formule suivante :

NSMI = concentration spermatique de la fraction migrée x volume inséminé x % de mobilité progressive

❖ **NSNI (Nombre de Spermatozoides Normaux Inséminés)**

Dans le cadre de cette étude, les techniciens ont réalisé deux frottis de la préparation de spermatozoïdes migrés (préparation pour l'IIU) le jour de la tentative d'insémination, pour tous les couples inclus dans l'étude. Les frottis ont été effectués sur lame de verre polie et dégraissée, et identifiée, en étirant avec une lamelle une goutte de 5µL déposée au bout de la lame.

Les lames séchées sont fixées par immersion pendant une heure dans l'éthanol 75% (v/v). Elles sont ensuite colorées selon la méthode de Schorr du WHO 2010 l'après-midi, sous hotte, en déplaçant le porte lames dans des bacs successifs comme décrit ci-dessous :

- Eau du robinet courante ..... 15 immersions
- Hématoxyline de Harris ..... 2 minutes
- Eau du robinet courante ..... 15 immersions
- Ethanol ammoniaqué ..... 10 immersions
- Eau du robinet courante ..... 15 immersions
- Ethanol à 50% (v/v) ..... 5 minutes
- Solution de Schorr ..... 5 minutes
- Ethanol à 50% (v/v) ..... 5 minutes
- Ethanol à 75% (v/v) ..... 5 minutes
- Ethanol à 95% (v/v) ..... 5 minutes
- Toluène ..... 2 minutes

J'ai effectué la lecture des frottis après avoir été habilitée selon la procédure d'habilitation en vigueur au laboratoire. Un technicien également habilité a réalisé une deuxième lecture de l'ensemble des frottis.

La lecture a été faite au microscope au grossissement X 1 000 sous huile à immersion après avoir repéré les spermatozoïdes à l'objectif 10.

L'analyse morphologique des spermatozoïdes est faite selon la classification de David modifiée (Norme > ou égale à 23% de formes typiques) et elle est fondée sur un recensement des différentes anomalies que peuvent porter les spermatozoïdes (44, 45) (Voir Annexe 1 et 2).

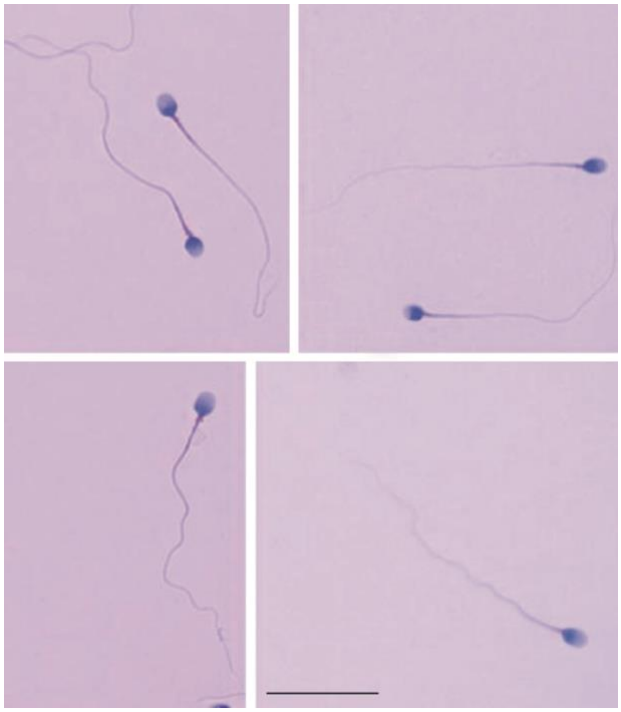


Figure 11 : Spermatozoïdes typiques en coloration de Schorr

Le pourcentage de formes typiques a été lu pour chaque couple sur 200 spermatozoïdes par deux opérateurs différents. Une moyenne a été réalisée en cas de différence inférieure ou égale à 5%. Sinon, le frottis était soumis à une troisième lecture.

Nous avons défini, en référence au NSMI, le NSNI qui est le nombre de spermatozoïdes normaux inséminés, calculé de la manière suivante :

NSNI = concentration spermatique de la fraction migrée x volume inséminé x % de formes typiques

3 - Analyse statistique

3.1 - Paramètres candidats

Les paramètres candidats, susceptibles d'influencer le résultat de la tentative, ont été sélectionnés à partir des données de la littérature.

Ces 5 paramètres sont : l'âge de la femme, l'IMC de la femme, le rang de la tentative, le NSMI et nous avons ajouté le NSNI.

3.2 - Critère de jugement

Le critère de jugement principal était la présence d'une grossesse évolutive, définie par une grossesse avec activité cardiaque échographique au-delà de 12 semaines d'aménorrhée.

3.3 - Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées par l'intermédiaire du logiciel R version 3.4.1. Les données sont présentées sous la forme de Médiane [Q1 premier quartile – Q3 troisième quartile].

Étape 1

Une régression logistique multivariée a été effectuée sur la population générale en incluant les 5 paramètres afin de déterminer s'ils étaient prédictifs d'une grossesse évolutive.

Étape 2

Dans un deuxième temps, l'étude s'est concentrée sur la population des femmes de plus de 35 ans (population sélectionnée en fonction des résultats obtenus à l'étape 1).

Une régression logistique multivariée incluant les mêmes paramètres que précédemment a été réalisée.

Les seuils de NSMI et NSNI présentant le meilleur compromis sensibilité - spécificité ont été déterminés en utilisant une combinaison de méthodes (Test exact de Fisher et courbes ROC avec distances Manhattan et Euclidienne) selon la méthodologie décrite par Budczies et al. (46). Ces seuils ont permis la catégorisation des données de NSMI et NSNI pour la régression logistique.

<u>Étape 3</u>

Étant donné les résultats obtenus à l'étape 2, le NSMI et le NSNI ont été de nouveau catégorisés en deux :

- Catégorie 1 : Valeurs de NSMI **et** NSNI < aux seuils précédemment définis.
- Catégorie 2 : Valeur de NSMI **et/ou** NSNI > aux seuils précédemment définis.

Une régression logistique multivariée incluant l'âge de la femme, l'IMC de la femme, le rang de la tentative et le couple NSMI/NSNI catégorisé a été réalisée.

Les résultats de chaque régression sont présentés en ODDS RATIO ajusté (OR) [Intervalle de confiance à 95%] ; P. Un $P \leq 0,05$ est considéré comme significatif.

4 - Résultats

Étape 1 : Étude de la population totale

433 couples ont été inclus dans l'étude. Ils ont réalisé 990 cycles d'IIU. Le taux de grossesses évolutives global est de 11,8%. Le taux de grossesses évolutives par couple est de 27%.

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

Paramètres candidats	Médiane [Q1 - Q3]
Age féminin	33,2 [29,6 - 37,0]
IMC féminin	23 [20,5 - 26,4]
Rang de la tentative	2 [1 - 3]
NSMI	5,0 [2,3 - 11,2]
NSNI	1,5 [0,5 - 3,5]

Tableau 3 : Caractéristiques de la population d'étude.

Étant donné que le NSMI et le NSNI sont corrélés (Coefficient de corrélation de Pearson $\rho = 0,8$), nous ne pouvons les inclure ensemble dans une même régression logistique.

De fait, nous avons réalisé deux régressions logistiques multivariées en incluant les paramètres candidats :

- Age de la femme, IMC de la femme, rang de la tentative, NSMI.
- Age de la femme, IMC de la femme, rang de la tentative, NSNI.

Dans cette population, quelque soit la régression logistique effectuée, l'âge de la femme est le seul paramètre prédictif de grossesse (p=0,007).

Les autres paramètres étudiés ne sont pas prédictifs de grossesse.

Grâce à une combinaison de méthodes (Test exact de Fisher, courbes ROC avec distances Manhattan et Euclidienne) (46), nous avons déterminé le seuil d'âge à partir duquel les taux de grossesses chutent de manière significative. **Ce seuil est de 35 ans.**

	Age < 35 ans **n = 606 cycles**	**Age ≥ 35 ans** **n = 384 cycles**	**P**
Taux de grossesse évolutive par cycle d'IIU	14,1%	8,1%	P = 0,0038

Tableau 4 : Taux de grossesses en IIU selon l'âge féminin seuil

Ces résultats dans la population générale (étape 1) nous ont amenés à étudier ceux des patientes de moins de 35 ans et de 35 ans et plus.

La régression logistique multivariée sur la population des femmes de moins de 35 ans ne montre aucun paramètre significativement prédictif de grossesse. Nous nous sommes donc focalisés sur la population de 35 ans et plus.

Étape 2 : Étude de la population des femmes de 35 ans et plus

Les femmes de 35 ans et plus ont réalisé 384 cycles d'insémination.

Nous avons cherché à savoir s'il existait un seuil de NSMI et de NSNI prédictif du résultat en IIU. Grâce à une combinaison de méthodes (Test exact de Fisher, courbes ROC avec distances Manhattan et Euclidienne) (46), nous avons déterminé les seuils les plus prédictifs de grossesse pour le NSMI et le NSNI.

- **NSMI : Nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés**

Le seuil prédictif de grossesse du **NSMI est de 7,25 millions** (Figure 12).

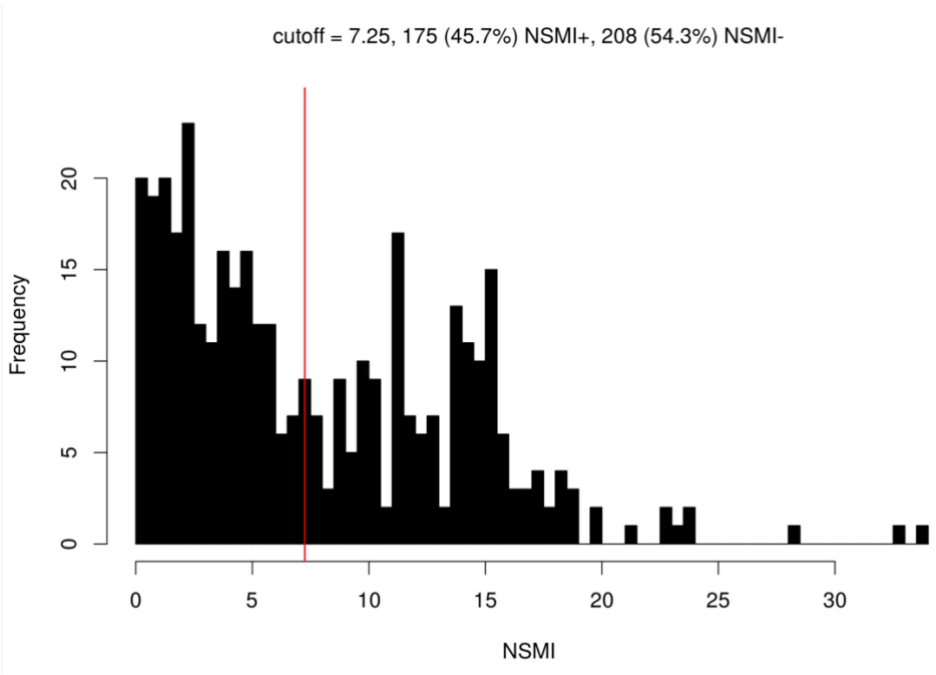


Figure 12 : Histogramme de la répartition du NSMI et détermination du cutoff par la méthode de Budczies et al. (2012)

Nous avons effectué une régression logistique multivariée incluant les paramètres suivants : Age féminin, IMC féminin, Rang de la tentative et NSMI catégorisé (≤ 7,25 millions et > 7,25 millions).

D'après cette régression logistique multivariée, le **NSMI est le seul paramètre prédictif de grossesse évolutive dans la population des femmes de 35 ans et plus.**

Les taux de grossesses sont significativement plus élevés si le NSMI est > 7,25 millions que si le NSMI est inférieur ou égal à 7,25 millions (11,4% vs. 5,3% ; odds ratio ajusté 2,21 [1,04 ; 4,93] ; P = 0,04).

	NSMI ≤ 7,25	**NSMI > 7,25**	**OR ajusté**
Taux de grossesse évolutive par cycle d'IIU	5,3 %	11,4%	2,21 [1,04 ; 4,93] P = 0,04

Tableau 5 : Taux de grossesses en IIU selon le NSMI seuil

- **NSNI : Nombre de spermatozoïdes normaux inséminés**

Le seuil prédictif de grossesse du **NSNI est de 1,56 millions** (Figure 13).

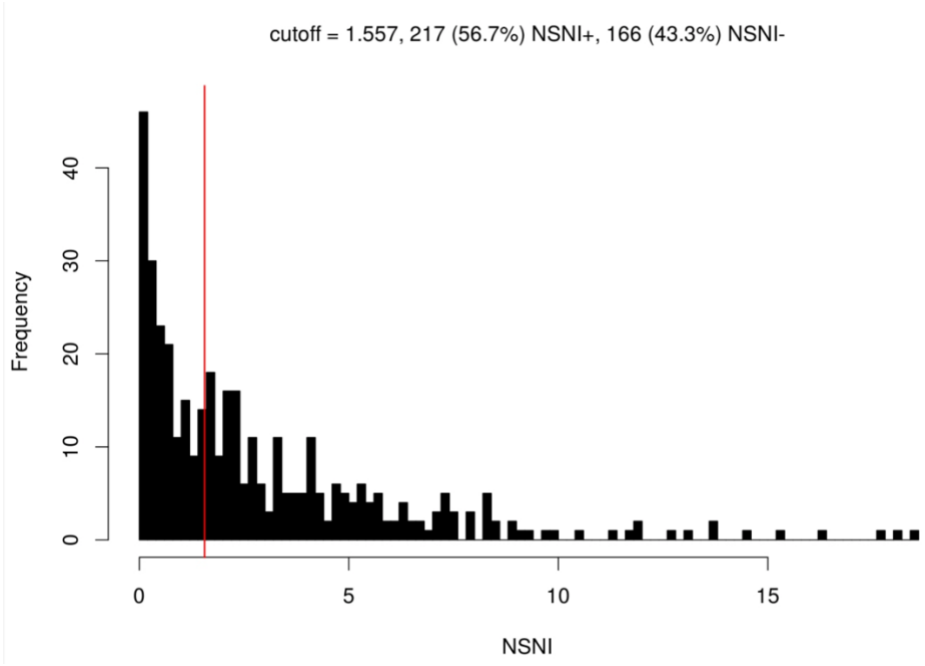


Figure 13 : Histogramme de la répartition du NSNI et détermination du cutoff par la méthode de Budczies et al. (2012)

Nous avons effectué une régression logistique multivariée incluant les paramètres suivants : Age féminin, IMC féminin, Rang de la tentative et NSNI catégorisé (≤ 1,56 millions et > 1,56 millions).

Le NSNI est le seul paramètre prédictif de grossesse évolutive dans la population des femmes de 35 ans et plus.

Les taux de grossesse sont significativement plus élevés si le NSNI est > 1,56 millions que si le NSNI est inférieur ou égal à 1,56 millions (10,6% vs. 4,8% ; odds ratio ajusté 2,33 [1,05 ; 5,69] ; P = 0,04).

	NSNI ≤ 1,56	**NSNI > 1,56**	**OR ajusté**
Taux de grossesse évolutive par cycle d'IIU	4,8%	10,6%	2,33 [1,05 ; 5,69] P = 0,04

Tableau 6 : Taux de grossesses en IIU selon le NSNI seuil

- **Association NSMI et NSNI**

Les deux paramètres NSMI et NSNI n'étant pas indépendants l'un de l'autre (coefficient de corrélation de Pearson ρ = 0,8), nous ne pouvions les inclure dans la même régression logistique multivariée.

Nous avons donc classé les données en catégories :

- Catégorie 1 : Valeurs de NSMI **et** NSNI ≤ aux seuils précédemment définis.
- Catégorie 2 : Valeur de NSMI **et/ou** NSNI > aux seuils précédemment définis.

Une régression logistique multivariée incluant l'âge, l'IMC de la femme, le rang de la tentative et le couple NSMI/NSNI catégorisé a été réalisée.

Le couple NSMI/ NSNI est le seul paramètre qui est prédictif de grossesse dans la population des femmes de 35 ans et plus.

Les taux de grossesse sont significativement plus élevés si le NSMI et/ou le NSNI sont supérieurs aux seuils précédemment décrits (10,7% vs 3,9% ; odds ratio ajusté de 3,37 [1,22 ; 7,97], P = 0,02).

	NSMI et NSNI ≤ seuils	**NSMI et/ou NSNI > seuils**	**OR ajusté**
Taux de grossesse évolutive par cycle d'IIU	3,9%	10,7%	3,37 [1,22 ; 7,97] P = 0,02

Tableau 7 : Taux de grossesses en IIU selon l'association NSMI/NSNI

5 - Discussion

Concernant la population générale

Notre étude a permis de déterminer pour la première fois un seuil d'âge féminin à partir duquel les taux de grossesse en insémination intra-utérine chutent. Plusieurs études avaient montré l'impact de l'âge féminin mais sans en déterminer réellement un seuil.

L'étude rétrospective de l'équipe de Lemmens (14) a analysé plus de 4000 cycles d'IIU et montre une probabilité de grossesse en IIU inversement proportionnelle à l'âge féminin. Il s'agit dans cette étude du seul paramètre prédictif de grossesse après utilisation d'une régression logistique multivariée.

L'étude prospective multicentrique de Monraisin (11) montre les mêmes résultats après analyse de plus de 1800 cycles d'IIU. Ils indiquent des taux de grossesse de 25% par cycle pour les femmes de moins de 25 ans contre 12% par cycle pour les femmes de plus de 39 ans ($p < 0,01$). Cependant dans cette étude, les seuils de 27 ans et 39 ans semblent avoir été déterminés de manière arbitraire.

De la même manière, Merviel a catégorisé les femmes selon l'âge (< 30, 31-35, 36-40 et > 40) dans son étude rétrospective (13) et montre des taux de grossesse significativement plus important chez les femmes jeunes. Il en déduit que l'âge idéal pour avoir les meilleures chances de grossesse est 30 ans ou moins. Cependant, on ne peut absolument pas parler de seuil car les catégories ont été déterminées de manière arbitraire.

Ainsi, bien que de nombreuses études aient montré l'impact de l'âge féminin sur les résultats, et qu'il soit admis par tous les professionnels de l'AMP que l'augmentation de l'âge diminuait les chances de grossesse en IIU, nous sommes ainsi les premiers à avoir déterminé un seuil d'âge féminin à partir duquel les taux de grossesse chutent. Ce seuil de 35 ans permet ainsi de mieux adapter la stratégie thérapeutique à proposer aux couples.

Concernant les femmes de 35 ans et plus

La suite de notre travail a permis de conclure que dans cette population des femmes de 35 ans et plus, les paramètres spermatiques de la préparation de sperme migré le jour de l'IIU étaient prédictifs de l'issue de la tentative d'IIU.

Ainsi, indépendamment des caractéristiques féminines, le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés (NSMI) et le nombre de spermatozoïdes normaux inséminés (NSNI) sont prédictifs de la survenue d'une grossesse évolutive en IIU. L'association de ces deux marqueurs potentialise le caractère prédictif de chacun de ces marqueurs pris séparément.

D'après notre analyse de la littérature, l'impact de la mobilité et de la morphologie spermatiques sur les résultats de l'IIU demeurait à ce jour controversé.

D'abord concernant la **mobilité spermatique**, plusieurs études ont montré un impact de la mobilité spermatique initiale ainsi que de la numération de spermatozoïdes mobiles progressifs initiale (avant préparation du sperme).

L'équipe de Zhang montre ainsi en 2014 que les taux de grossesse augmentent avec la numération totale de spermatozoïdes mobiles (26).

L'équipe de Yavuz montre les mêmes résultats (12). Cependant, il n'existe pas de seuil concernant ce paramètre.

Concernant le NSMI, l'étude de Wainer publiée en 2004 a montré sur 2564 cycles d'IIU l'influence des paramètres spermatiques sur les résultats de l'IIU avec notamment un seuil de NSMI à 5 millions permettant d'obtenir plus de grossesses (31).

En 2009, l'équipe de Badawy confirme ces résultats avec une étude prospective sur 714 cycles, et montre une amélioration des taux de grossesse lorsque le NSMI est supérieur à 5 millions (32).

Une autre étude a classé le NSMI en 3 catégories : < 5 millions, 5-10 millions et > 10 millions, et montre des différences significatives concernant les taux de grossesses entre les 3 catégories (36).

L'équipe de Lemmens retrouve également un seuil compris entre 5 et 10 millions (14). L'étude de Makkar montre elle aussi une influence du NSMI mais estime que le seuil prédictif de grossesse est de 1 million de spermatozoïdes (35). D'un autre côté, l'étude de Monraisin retrouve ce seuil de 1 millions de spermatozoïdes mobiles inséminés (11).

Ainsi, différents seuils semblent être retrouvés. Ces études, souvent rétrospectives, concerne toujours la population générale, et les seuils retrouvés ne sont pas ajustés aux caractéristiques féminines.

Notre étude est la première à déterminer un seuil de NSMI concernant les femmes de 35 ans et plus. En inséminant plus de 7,25 millions de spermatozoïdes mobiles dans cette population, les taux de grossesses doublent et atteignent ceux de la population générale (11%).

Concernant la **morphologie spermatique** et son impact en insémination intra-utérine plusieurs études ont été publiées.

Dès 1997, Ombelet a montré de meilleurs taux de grossesse en IIU lorsque le pourcentage de formes typiques est supérieur à 10% (Classification de Kruger) (39).

L'équipe de Wainer montre aussi de meilleurs taux de grossesse quand la morphologie spermatique normale initiale est supérieure à 30% (classification de David modifiée)(31).

Badawy retrouve le même seuil de 30% (32).

L'étude de Makkar montre également une augmentation des taux de grossesse lorsque le pourcentage de formes typiques est supérieur à 7% selon la classification WHO de 1992 (35).

Merviel et al. retrouve avec la même classification un seuil à 30% (13).

A l'inverse, d'autres études ne retrouvent aucune association entre morphologie spermatique et résultats en inséminations intra-utérine.

Ainsi, l'équipe de Lemmens montre une augmentation des taux de grossesse en cas de pourcentage de formes typiques inférieur à 4% selon la classification WHO de 2010 (14).

L'équipe de Deveneau ne retrouve pas de différence significative au niveau des taux de grossesses lorsque le pourcentage de formes typique est inférieur ou supérieur à 4% selon la classification WHO de 1999 (21). Il faut cependant noter que la morphologie a été étudiée sur un spermogramme antérieur au jour de l'IIU et non le jour même de la tentative.

Lockwood ne retrouvent également pas de différence significative lorsque le pourcentage de formes typiques est inférieur à 5% selon la classification WHO de 1999 (15). Il s'agissait cependant d'une population ne présentant qu'une tératospermie isolée, et n'était donc pas représentative de la population générale masculine.

Ces études expriment toutes leurs résultats en pourcentage de spermatozoïdes typiques et utilisent des classifications différentes. De plus, toutes ces études ne concernaient que la morphologie initiale, sur sperme entier (avant préparation).

Seule une étude s'est intéressée à la morphologie sur la fraction migrée du sperme et montre un pourcentage de spermatozoïdes normaux plus élevé dans la population ayant obtenu une grossesse (5,4% vs 4,3% selon la classification WHO 2010) (47).

Ainsi, notre étude est la deuxième à s'être intéressée à la morphologie spermatique de la fraction migrée (préparation de spermatozoïdes pour l'IIU).

Nous sommes les premiers à avoir calculé le nombre de spermatozoïdes normaux inséminés (NSNI) et à en avoir déterminé un seuil chez les femmes de 35 ans et plus. Inséminer au minimum 1,56 millions de spermatozoïdes normaux chez les femmes de 35 ans et plus permet une multiplication des taux de grossesse par deux ; ces taux devenant proches de ceux de la population générale.

Au total, **indépendamment des caractéristiques féminines**, le **nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés (NSMI) et le nombre de spermatozoïdes normaux inséminés (NSNI) sont prédictifs de la survenue d'une grossesse évolutive en IIU dans la population des femmes de 35 ans et plus.**

L'association de ces deux marqueurs potentialise le caractère prédictif de chacun de ces marqueurs pris séparément.

Pour expliquer ces résultats nous émettons l'hypothèse que chez les femmes de plus de 35 ans, la qualité ovocytaire étant moindre, les capacités de réparation de l'ovocyte seraient altérées. Ainsi, augmenter le nombre de spermatozoïdes normaux inséminés et le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés permettrait d'augmenter les probabilités qu'un spermatozoïde mobile de morphologie normale féconde l'ovocyte.

Quelqu'en soit l'explication, chez les femmes de plus de 35 ans, inséminer plus de 7,25 millions de spermatozoïdes mobiles et/ou plus de 1,56 millions de spermatozoïdes normaux permet d'obtenir des taux de grossesses évolutives multipliés par 3.

Cela permet d'atteindre dans cette population des femmes de 35 ans et plus **les mêmes chances de grossesse que dans la population générale, et ce en stimulation monofolliculaire, ce qui permet de réduire le risque de grossesses multiples.** Si ces seuils ne sont pas atteints, les taux de grossesses évolutives sont inférieurs à 4%. Dans ce cas, la question de l'(in)efficacité des IIU se pose. Il pourrait alors être judicieux de proposer une autre technique d'AMP (FIV ou ICSI) pour ces couples pour optimiser les chances de grossesses.

Un algorithme décisionnel retraçant ces résultats et ces stratégies est présenté ci-dessous (Figure 14). D'autres études seront nécessaires pour confirmer ces stratégies.

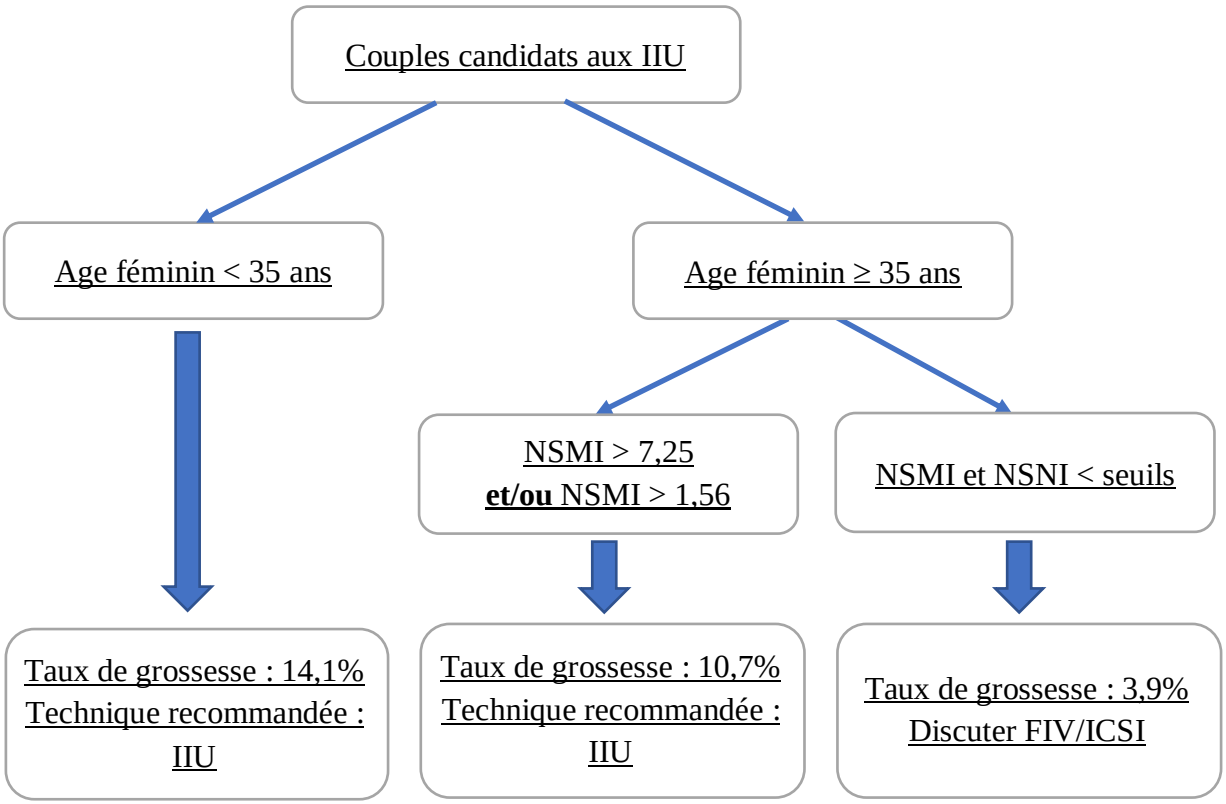


Figure 14 : Algorithme décisionnel de la stratégie thérapeutique à adopter chez les couples candidats aux inséminations intra-utérines

Conclusion

Déterminer les facteurs prédictifs de grossesse en IIU permet de mieux en poser les indications et donne ainsi aux couples de réelles chances de grossesse.

Les seuils de NSMI et de NSNI déterminés dans la population des femmes de 35 ans et plus, est une aide pour permettre aux gynécologues et aux biologistes de trouver la meilleure stratégie thérapeutique à adopter.

Bibliographie

1. Bensdorp AJ, Cohlen BJ, Heineman MJ, Vandekerckhove P. Intra-uterine insemination for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2007(3):CD000360.

2. Clarke GN. A.R.T. and history, 1678-1978. Hum Reprod. 2006;21(7):1645-50.

3. European IVFMCftESoHR, Embryology, Calhaz-Jorge C, de Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod. 2016;31(8):1638-52.

4. Tur R, Barri PN, Coroleu B, Buxaderas R, Martinez F, Balasch J. Risk factors for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with gonadotrophins: evidence from a large series of 1878 consecutive pregnancies in a single centre. Hum Reprod. 2001;16(10):2124-9.

5. Mitwally MF, Abdel-Razeq S, Casper RF. Human chorionic gonadotropin administration is associated with high pregnancy rates during ovarian stimulation and timed intercourse or intrauterine insemination. Reprod Biol Endocrinol. 2004;2:55.

6. Claman P, Wilkie V, Collins D. Timing intrauterine insemination either 33 or 39 hours after administration of human chorionic gonadotropin yields the same pregnancy rates as after superovulation therapy. Fertil Steril. 2004;82(1):13-6.

7. Jurema MW, Vieira AD, Bankowski B, Petrella C, Zhao Y, Wallach E, et al. Effect of ejaculatory abstinence period on the pregnancy rate after intrauterine insemination. Fertil Steril. 2005;84(3):678-81.

8. Levitas E, Lunenfeld E, Weiss N, Friger M, Har-Vardi I, Koifman A, et al. Relationship between the duration of sexual abstinence and semen quality: analysis of 9,489 semen samples. Fertil Steril. 2005;83(6):1680-6.

9. Marshburn PB, Alanis M, Matthews ML, Usadi R, Papadakis MH, Kullstam S, et al. A short period of ejaculatory abstinence before intrauterine insemination is associated with higher pregnancy rates. Fertil Steril. 2010;93(1):286-8.

10. Huang FJ, Chang SY, Chang JC, Kung FT, Wu JF, Tsai MY. Timed intercourse after intrauterine insemination for treatment of infertility. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1998;80(2):257-61.

11. Monraisin O, Chansel-Debordeaux L, Chiron A, Floret S, Cens S, Bourrinet S, et al. Evaluation of intrauterine insemination practices: a 1-year prospective study in seven French assisted reproduction technology centers. Fertil Steril. 2016;105(6):1589-93.

12. Yavuz A, Demirci O, Sozen H, Uludogan M. Predictive factors influencing pregnancy rates after intrauterine insemination. Iran J Reprod Med. 2013;11(3):227-34.

13. Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. Fertil Steril. 2010;93(1):79-88.

14. Lemmens L, Kos S, Beijer C, Brinkman JW, van der Horst FA, van den Hoven L, et al. Predictive value of sperm morphology and progressively motile sperm count for pregnancy outcomes in intrauterine insemination. Fertil Steril. 2016;105(6):1462-8.

15. Lockwood GM, Deveneau NE, Shridharani AN, Strawn EY, Sandlow JI. Isolated abnormal strict morphology is not a contraindication for intrauterine insemination. Andrology. 2015;3(6):1088-93.

16. Jeon YE, Jung JA, Kim HY, Seo SK, Cho S, Choi YS, et al. Predictive factors for pregnancy during the first four intrauterine insemination cycles using gonadotropin. Gynecol Endocrinol. 2013;29(9):834-8.

17. Thijssen A, Creemers A, Van der Elst W, Creemers E, Vandormael E, Dhont N, et al. Predictive value of different covariates influencing pregnancy rate following intrauterine insemination with homologous semen: a prospective cohort study. Reprod Biomed Online. 2017;34(5):463-72.

18. Hansen KR, He AL, Styer AK, Wild RA, Butts S, Engmann L, et al. Predictors of pregnancy and live-birth in couples with unexplained infertility after ovarian stimulation-intrauterine insemination. Fertil Steril. 2016;105(6):1575-83 e2.

19. Yang S, Peng HY, Li Y, Zhou LY, Yuan L, Ma YM, et al. Intrauterine Insemination Treatment Strategy for Women over 35 Years Old: Based on a Large Sample Multi-center Retrospective Analysis. Chin Med J (Engl). 2016;129(23):2873-5.

20. Tan O, Ha T, Carr BR, Nakonezny P, Doody KM, Doody KJ. Predictive value of postwashed total progressively motile sperm count using CASA estimates in 6871 non-donor intrauterine insemination cycles. J Assist Reprod Genet. 2014;31(9):1147-53.

21. Deveneau NE, Sinno O, Krause M, Eastwood D, Sandlow JI, Robb P, et al. Impact of sperm morphology on the likelihood of pregnancy after intrauterine insemination. Fertil Steril. 2014;102(6):1584-90 e2.

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

23. Dondik Y, Virji N, Butler TS, Gaskins JT, Pagidas K, Sung L. The Value of Anti-Mullerian Hormone in Predicting Clinical Pregnancy After Intrauterine Insemination. J Obstet Gynaecol Can. 2017.

24. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. Acta Obstet Gynecol Scand. 2001;80(1):74-81.

25. Liu J, Li TC, Wang J, Wang W, Hou Z, Liu J. The impact of ovarian stimulation on the outcome of intrauterine insemination treatment: an analysis of 8893 cycles. BJOG. 2016;123 Suppl 3:70-5.

26. Zhang E, Tao X, Xing W, Cai L, Zhang B. Effect of sperm count on success of intrauterine insemination in couples diagnosed with male factor infertility. Mater Sociomed. 2014;26(5):321-3.

27. Hajder M, Hajder E, Husic A. The Effects of Total Motile Sperm Count on Spontaneous Pregnancy Rate and Pregnancy After IUI Treatment in Couples with Male Factor and Unexplained Infertility. Med Arch. 2016;70(1):39-43.

28. Miller DC, Hollenbeck BK, Smith GD, Randolph JF, Christman GM, Smith YR, et al. Processed total motile sperm count correlates with pregnancy outcome after intrauterine insemination. Urology. 2002;60(3):497-501.

29. Luco SM, Agbo C, Behr B, Dahan MH. The evaluation of pre and post processing semen analysis parameters at the time of intrauterine insemination in couples diagnosed with male factor infertility and pregnancy rates based on stimulation agent. A retrospective cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;179:159-62.

30. Kamath MS, Bhave P, Aleyamma T, Nair R, Chandy A, Mangalaraj AM, et al. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination: A prospective study of factors affecting outcome. J Hum Reprod Sci. 2010;3(3):129-34.

31. Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M, Bergere M, Lombroso R, et al. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. Hum Reprod. 2004;19(9):2060-5.

32. Badawy A, Elnashar A, Eltotongy M. Effect of sperm morphology and number on success of intrauterine insemination. Fertil Steril. 2009;91(3):777-81.

33. Madbouly K, Isa A, Habous M, Almannie R, Abu-Rafea B, Binsaleh S. Postwash total motile sperm count: should it be included as a standard male infertility work up. Can J Urol. 2017;24(3):8847-52.

34. Shibahara H, Obara H, Ayustawati, Hirano Y, Suzuki T, Ohno A, et al. Prediction of pregnancy by intrauterine insemination using CASA estimates and strict criteria in patients with male factor infertility. Int J Androl. 2004;27(2):63-8.

35. Makkar G, Ng EH, Yeung WS, Ho PC. Prognostic factors for successful outcome in patients undergoing controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination. Hong Kong Med J. 2003;9(5):341-5.

36. Nikbakht R, Saharkhiz N. The influence of sperm morphology, total motile sperm count of semen and the number of motile sperm inseminated in sperm samples on the success of intrauterine insemination. Int J Fertil Steril. 2011;5(3):168-73.

37. Guven S, Gunalp GS, Tekin Y. Factors influencing pregnancy rates in intrauterine insemination cycles. J Reprod Med. 2008;53(4):257-65.

38. Montanaro Gauci M, Kruger TF, Coetzee K, Smith K, Van Der Merwe JP, Lombard CJ. Stepwise regression analysis to study male and female factors impacting on pregnancy rate in an intrauterine insemination programme. Andrologia. 2001;33(3):135-41.

39. Ombelet W, Vandeput H, Van de Putte G, Cox A, Janssen M, Jacobs P, et al. Intrauterine insemination after ovarian stimulation with clomiphene citrate: predictive potential of inseminating motile count and sperm morphology. Hum Reprod. 1997;12(7):1458-63.

40. Lindheim SR, Barad DH, Zinger M, Witt B, Amin H, Cohen B, et al. Abnormal sperm morphology is highly predictive of pregnancy outcome during controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. J Assist Reprod Genet. 1996;13(7):569-72.

41. Butcher MJ, Janoo J, Broce M, Seybold DJ, Gantt P, Randall G. Use of Sperm Parameters to Predict Clinical Pregnancy with Intrauterine Insemination. J Reprod Med. 2016;61(5-6):263-9.

42. Check ML, Bollendorf A, Check JH, Katsoff D. Reevaluation of the clinical importance of evaluating sperm morphology using strict criteria. Arch Androl. 2002;48(1):1-3.

43. Karabinus DS, Gelety TJ. The impact of sperm morphology evaluated by strict criteria on intrauterine insemination success. Fertil Steril. 1997;67(3):536-41.

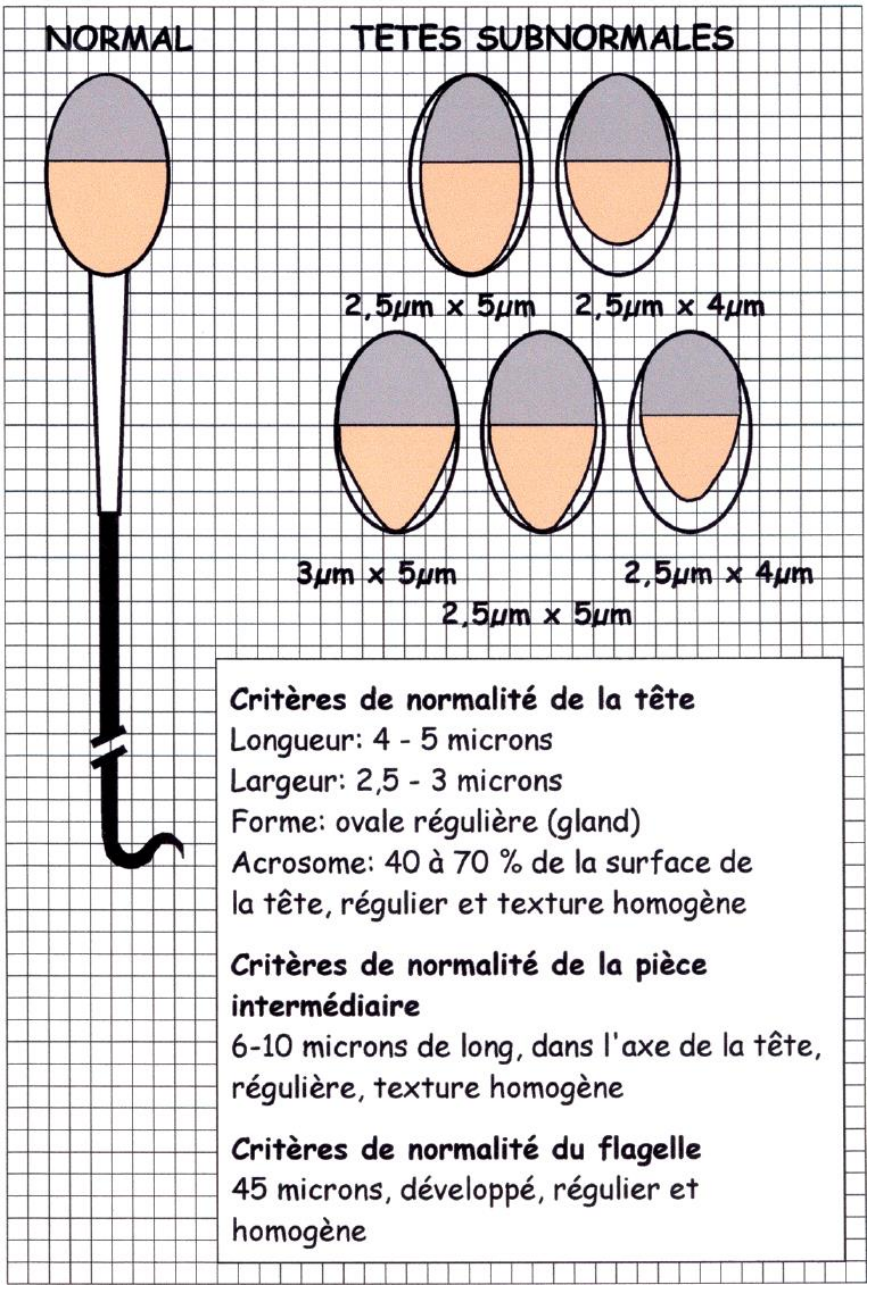
44. Auger J, Eustache F, Andersen AG, Irvine DS, Jorgensen N, Skakkebaek NE, et al. Sperm morphological defects related to environment, lifestyle and medical history of 1001 male partners of pregnant women from four European cities. Hum Reprod. 2001;16(12):2710-7.

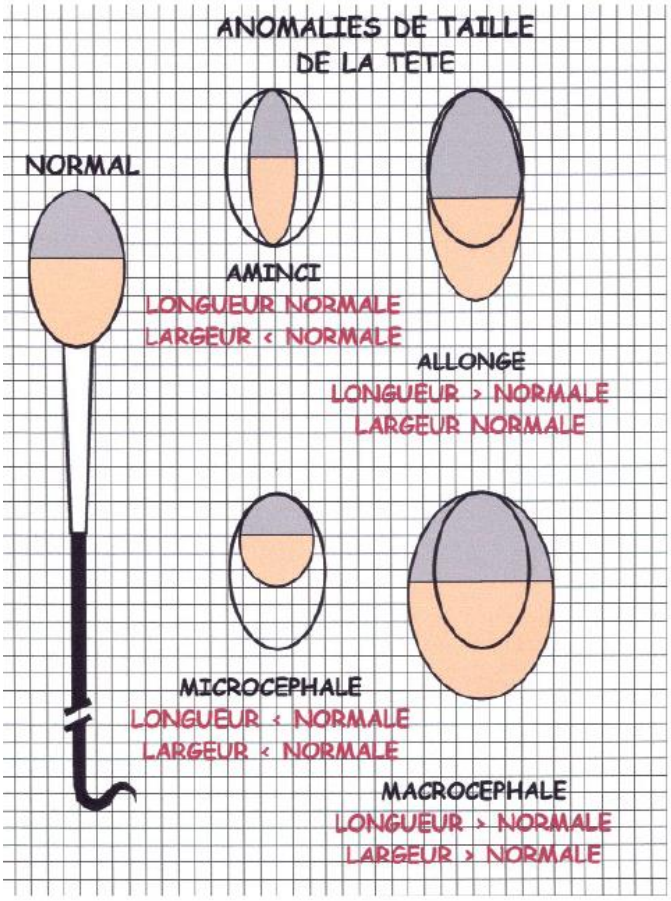
45. Auger J, Jouannet P, Eustache F. Another look at human sperm morphology. Hum Reprod. 2016;31(1):10-23.

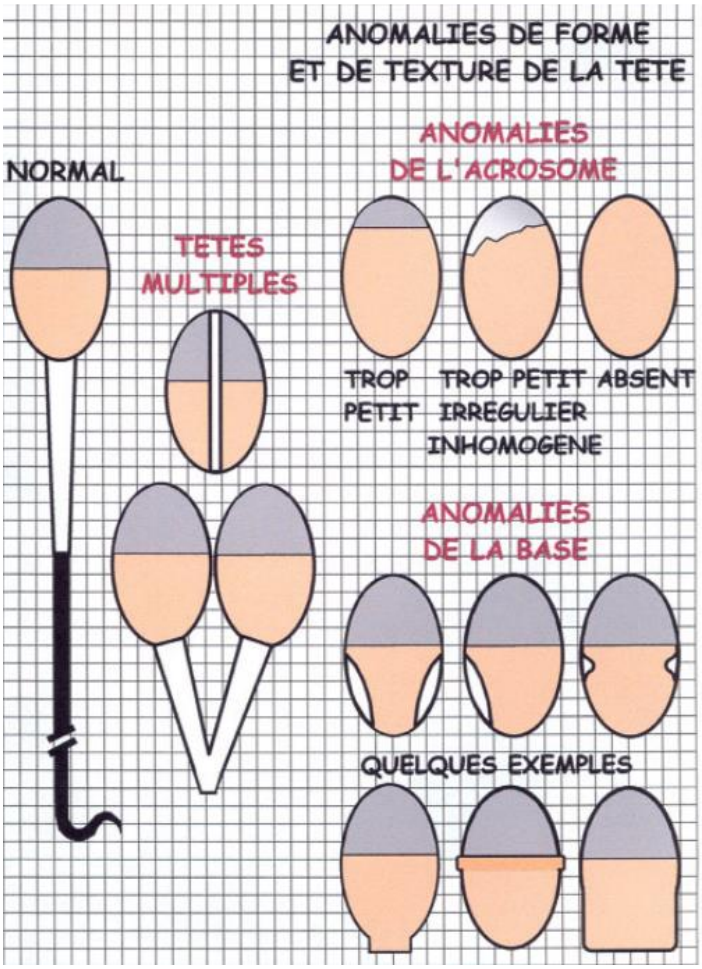
46. Budczies J, Klauschen F, Sinn BV, Gyorffy B, Schmitt WD, Darb-Esfahani S, et al. Cutoff Finder: a comprehensive and straightforward Web application enabling rapid biomarker cutoff optimization. PLoS One. 2012;7(12):e51862.

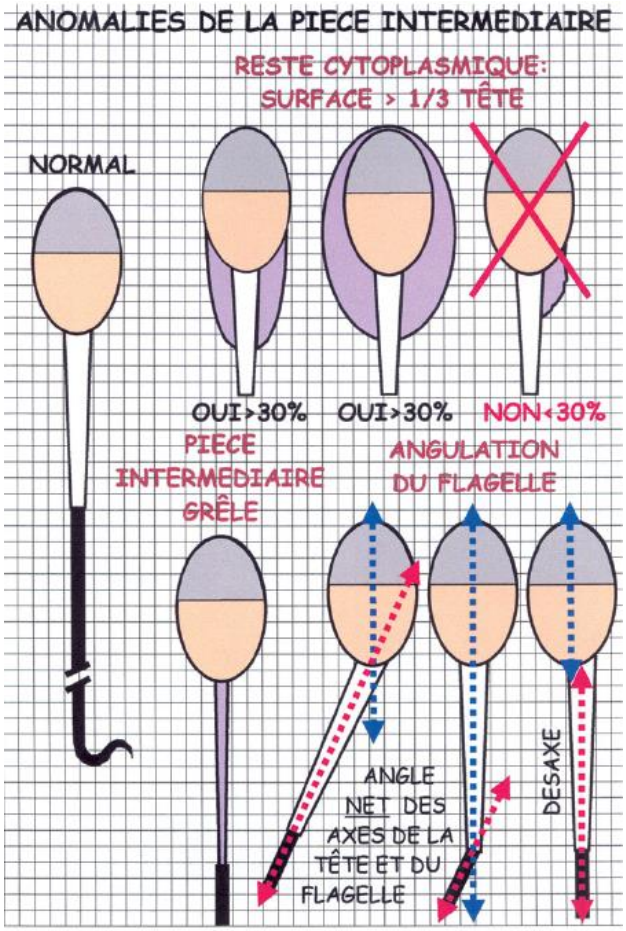
47. Erdem M, Erdem A, Mutlu MF, Ozisik S, Yildiz S, Guler I, et al. The impact of sperm morphology on the outcome of intrauterine insemination cycles with gonadotropins in unexplained and male subfertility. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;197:120-4.

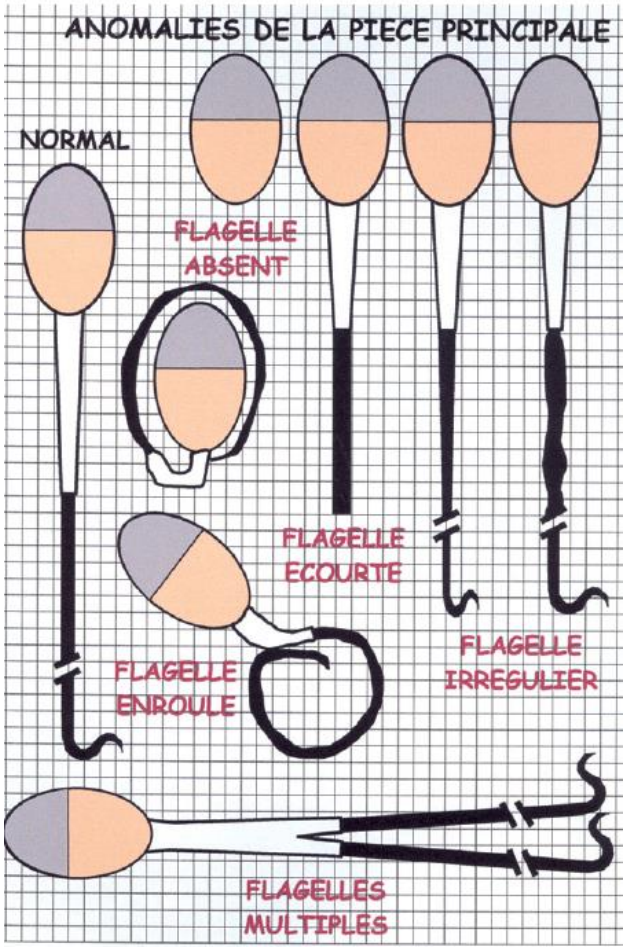
Annexe 1 : Principes de la classification de David pour l'analyse morphologique du spermatozoïde humain – D'après Auger et al., 2000




ANOMALIES DE TAILLE
DE LA TETE
NORMAL
AMINCI
LONGUEUR NORMALE
LARGEUR < NORMALE
ALLONGE
LONGUEUR > NORMALE
LARGEUR NORMALE
MICROCEPHALE
LONGUEUR < NORMALE
LARGEUR < NORMALE
MACROCEPHALE
LONGUEUR > NORMALE
LARGEUR > NORMALE


ANOMALIES DE FORME
ET DE TEXTURE DE LA TETE
NORMAL
TETES
MULTIPLES
ANOMALIES
DE L'ACROSOME
TROP
PETIT
TROP PETIT
IRREGULIER
INHOMOGENE
ABSENT
ANOMALIES
DE LA BASE
QUELQUES EXEMPLES


ANOMALIES DE LA PIECE INTERMEDIAIRE
RESTE CYTOPLASMIQUE:
SURFACE > 1/3 TÊTE
NORMAL
OUI>30%
OUI>30%
NON<30%
PIECE
INTERMEDIAIRE
GRÊLE
ANGULATION
DU FLAGELLE
ANGLE
NET DES
AXES DE LA
TÊTE ET DU
FLAGELLE
DESAXE


ANOMALIES DE LA PIECE PRINCIPALE
NORMAL
FLAGELLE
ABSENT
FLAGELLE
ECOURTE
FLAGELLE
ENROULE
FLAGELLE
IRREGULIER
FLAGELLES
MULTIPLES

Annexe 2 : Tableau récapitulatif de la morphologie des spermatozoides humains normaux et anormaux avec les définitions – D'après Auger et al., 2000

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

Inséminations intra-utérines : facteurs prédictifs de grossesse évolutive

Contexte : Les inséminations intra-utérines (IIU) sont de moins en moins proposées en première intention dans la prise en charge des couples infertiles, et ce d'autant plus que l'âge féminin augmente.
Objectif : Déterminer s'il existe un âge féminin à partir duquel les chances de grossesse clinique évolutive en IIU décroissent, et quels sont chez ces femmes les paramètres spermatiques nécessaires à l'obtention d'une grossesse clinique évolutive en IIU.
Matériels et méthodes : Cette étude prospective a été menée chez les couples bénéficiant d'un cycle d'IIU en stimulation monofolliculaire. Les paramètres de numération et mobilité spermatiques de la préparation de sperme migré ont été réalisés et le pourcentage de spermatozoïdes typiques (David modifiée) a été établi. Le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés (NSMI) et le nombre de spermatozoïdes normaux inséminés (NSNI) ont été calculés.
Résultats : Un seuil d'âge féminin à 35 ans a été mis en évidence comme prédictif de grossesse en IIU. Chez les femmes de 35 ans et plus, indépendamment de l'âge féminin, de l'IMC féminin et du rang de la tentative, les taux de grossesses évolutives sont statistiquement plus élevés :
- si NSMI > 7,25 millions (11,4% vs. 5,3% ; OR ajusté 2,21 [1,04 ; 4,93] ; P = 0,04)
- ou si NSNI > 1,56 millions (10,6% vs. 4,8% ; OR ajusté 2,33 [1,05 ; 5,69] ; P = 0,04)
- et si NSMI et NSNI sont supérieurs aux seuils précédemment décrits (3,9% vs. 10,7%, OR ajusté 3,37 [1,22 ; 7,97], P = 0,02).
Conclusion : Nous montrons l'intérêt des IIU chez les femmes de 35 ans et plus quand les paramètres spermatiques permettent d'atteindre les seuils précédemment trouvés, avec des taux de grossesse évolutive par cycle de plus de 10%

Mots clés : Inséminations intra-utérines, paramètres spermatiques, morphologie spermatique, âge féminin

Intrauterine insemination: male and female predictive factors of clinical pregnancy

Introduction: As the women age increases, specialists of assisted reproductive technologies tend to offer an in vitro fertilization (IVF) in couples for whom, nevertheless, the conditions necessary for realization of an intrauterine insemination. (IUI) were reunited. Our study first tries to determine if there is a women's age from which chances of clinical pregnancy in IUI decrease and secondly, which are in these women the spermatic parameters necessary to obtain a clinical pregnancy in IUI.
Materials and methods: We performed a prospective study in couples benefit from an IUI cycle with monofollicular answer. Sperm count and motility of post-wash sperm preparation were performed and the percentage of typical spermatozoa (David classification) was establish. The number of inseminated motile spermatozoa (NIMS) and the number of inseminated normal spermatozoa (NINS) were calculated.
Results: A 35-year threshold was shown to be predictive of success. The NIMS > 7.25 million and the NINS > 1.56 million are the only predictive factors of the occurrence of a clinical pregnancy in women over 35 years-old.
Conclusion: We demonstrate the value of IUI in women aged 35 and over when spermatic parameters allow to reach the thresholds previously found.

Keywords: intrauterine insemination, sperm parameters, sperm morphology, women's age

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06