



HAL
open science

Inséminations intra-utérines : revue bibliographique sur la comparaison des différentes techniques de préparation et leur influence sur les spermatozoïdes et les taux de grossesse

Capucine Chevalier

► To cite this version:

Capucine Chevalier. Inséminations intra-utérines : revue bibliographique sur la comparaison des différentes techniques de préparation et leur influence sur les spermatozoïdes et les taux de grossesse. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04739992

HAL Id: dumas-04739992

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04739992v1>

Submitted on 16 Oct 2024

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2024

**INSÉMINATIONS INTRA-UTÉRINES : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA
COMPARAISON DES DIFFÉRENTES TECHNIQUES DE PRÉPARATION ET LEUR
INFLUENCE SUR LES SPERMATOZOÏDES ET LES TAUX DE GROSSESSE**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : BIOLOGIE MÉDICALE : BIOLOGIE GÉNÉRALE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 07/10/2024

Par Mme Capucine CHEVALIER

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Présidente du jury :

Mme le Pr Pascale HOFFMANN

Membres :

Mme le Pr Sylviane HENNEBICQ (directrice de thèse)

M. le Dr Julien BESSONNAT

Mme le Dr Laure VILLARET

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCF	ADAM Jean-François	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHÉLÉMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	ATALLAH Ihab	Oto-rhyno-laryngologie
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
MCU-PH	BAILLIEUL Sébastien	Physiologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PR Attaché	BARTH Johannes	Chirurgie de l'épaule et du genou
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCU-PH	BELLIER Alexandre	Anatomie
PR Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
PU-PH	BÉTRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOULAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH émérite	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUDISSA Mehdi	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	BOUSSAT Bastien	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	CASEZ Olivier	Neurologie
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH émérite	CESBRON Jean-Yves	Immunologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	CHABARDÈS Stephan	Neurochirurgie
PU-PH émérite	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	CHEVALLIER Marie	Pédiatrie
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Attaché	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
PU-PH	DJAILEB Loïc	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	DONDE-COQUELET Clément	Psychiatrie d'adultes
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DREVET Sabine	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	DUMAS Guillaume	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	DUMESTRE PÉRARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ÉPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MCU-PH	EVAIN Jean-Noël	Anesthésiologie-réanimation et médecine périopératoire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	FAURÉ Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FIARD Gaëlle	Urologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH émérite	FRANÇOIS Patrice	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PR Ass. Méd.	FREY Gil	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
MCU-PH	GAUTIER-VEYRET Elodie	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	GAVAZZI Gaéтан	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
PU-PH	GIRARD Edouard	Chirurgie viscérale et digestive
MCF Ass.MG	GIRARD Pauline	Médecine Générale
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	HODAJ Hasan	Thérapeutique-médecine de la douleur
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JOUVE Thomas	Néphrologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
MCU-PH	KHERRAF Zine-Eddine	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARÈRE José	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	LABLANCHE (CORNALI) Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LAURENT-COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE MARÉCHAL Marion	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH émérite	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PR Ass. Méd.	MAURENT-PALOMBI Karine	Ophtalmologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
MCU-PH	MEUNIER Mathieu	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
MCF Ass.MG	MINIER Pierre	Médecine Générale
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH émérite	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	NAVARRE Manon	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	NGUON Anne-Sophie	Psychiatrie d'adultes
PR Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHÉ Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH émérite	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PÉPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PÉRENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PAST	PICARD Julien	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PR	PINSAULT Nicolas	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH émérite	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH émérite	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
MCU-PH	RABATTU Pierre-Yves	Anatomie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VÉRICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TRILLING Bertrand	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VERRY Camille	Cancérologie ; Radiothérapie
PU-PH	VIGLINO Damien	Médecine d'urgence
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie

PU-PH	Professeur des universités - Praticien hospitalier
MCU-PH	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier
PU-PH émérite*	Professeur des universités - Praticien hospitalier émérite
MCU-PH émérite*	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier émérite
PU-MG	Professeur des universités de médecine générale
MCU-MG	Maître de conférences des universités de médecine générale
MCF	Maître de conférences des universités
PR Ass. Med.	Professeur des universités associé (à mi-temps)
PR Ass. MG	Professeur des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
MCF Ass.MG	Maître de conférences des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
PAST	Professeur associé en service temporaire
PR Attaché	Professeur Attaché

. REMERCIEMENTS

À Mme le Professeur Sylviane HENNEBICQ

Je vous remercie de m'avoir accompagnée dans la rédaction de cette thèse et pour les conseils avisés que vous m'avez apportés.

Je tiens à vous remercier pour les connaissances que vous m'avez transmises durant mes stages dans votre service.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et l'expression de mon profond respect.

À Mme le Professeur Pascale HOFFMANN

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail et j'espère qu'il sera à la hauteur de vos attentes.

Je vous présente mes remerciements et mon profond respect.

À M. le Docteur Julien BESSONNAT

Je te remercie de l'honneur que tu me fais de participer à ce jury de thèse.

Je te remercie également pour les connaissances que tu m'as transmises lors de mes stages et de ta disponibilité.

Reçois ici tout mon respect et mes sincères remerciements.

À Mme le Docteur Laure VILLARET

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail et j'espère qu'il t'intéressera.

Je suis honorée de ta présence dans mon jury de thèse.

Sois assurée de ma reconnaissance et de mon estime.

À Floriane et Maxime

Floriane, je te remercie pour tes conseils avisés et tout le temps que tu as pris pour me transmettre tes connaissances, pour ta patience, ta gentillesse et ton écoute.

Maxime, je te remercie également pour tes conseils avisés, ta motivation communicante et ta bonne humeur.

À l'ensemble des techniciens du service de Biologie de la reproduction

Merci à Ono, JP, Franck, les deux Maeva, Lynda, Pierre, Mylène, Jean-Baptiste et Emilie pour tout le temps que vous avez consacré à me former en technique, votre gentillesse, votre générosité et l'accueil que vous m'avez réservé au sein de votre équipe. J'ai eu la chance de rencontrer de belles personnes et je garderai un très beau souvenir de vous.

À tous mes co-internes

Une équipe soudée, qui donne le sourire et la motivation de venir travailler tous les jours ! Une belle année nous attend encore qui sera, j'en suis sûre, encore remplie d'anecdotes et de rires.

J'ai eu la chance de rencontrer les co-internes de ma promotion qui sont maintenant mes amies dans la vie : Léonie, la reine des Gifs (et accessoirement mon clone) ; Marie, l'entrepreneuse infatigable toujours prête à relever des défis ; Wiame, futur Grand Professeur et reine des plannings ; Elisa, très sensible au « charme de l'ancien » ; et Coura bien sûr, dont je reparlerai plus tard.

À mes parents

Merci pour tout le soutien et l'amour que vous m'avez apportés durant toutes ces années, la belle éducation et les valeurs que vous m'avez inculquées, et votre gentillesse, que vous transmettez tout autour de vous. J'ai toujours été fier de vous avoir comme parents, et j'espère par ce travail vous rendre fiers également.

À mon frère Simon

Tu m'as soutenue durant mes études dans les moments difficiles et je t'en remercie. Merci également pour les connaissances que tu m'as apportées durant mon stage en Hématologie ! Et enfin, merci pour tes jeux de mots de qualité aux repas de famille ! Je suis heureuse que l'on reste si proches et que l'on puisse se voir régulièrement dans cette famille qui s'agrandit.

À mon frère Robin

Merci pour ta bonne humeur inébranlable, ton rire communicant et ta générosité. Tu es toujours présent pour aider les autres et tu as le cœur sur la main. Encore une fois, je suis très heureuse de

notre belle relation et de notre complicité, et que l'on soit tous ensemble dans cette famille qui ne cesse de s'agrandir.

À mes grands-parents

J'aurais aimé vous voir présents à mes côtés lors de ce moment important... Je vous remercie pour toutes ces belles valeurs que vous m'avez inculquées et cette ambition que vous m'avez transmise.

À mon oncle et ma tante

Marc et Gillian, je suis heureuse de notre complicité et de tous ces beaux moments que nous partageons malgré la distance. Je vous remercie pour le soutien que vous m'avez apporté et que vous m'apportez encore.

À mes amies de médecine et d'ailleurs

Mes anciennes co-externes qui sont devenues mes amies dans la vie :

Coura, l'amoureuse de la mer et du soleil, avec qui j'ai la chance de travailler quotidiennement et qui est d'une bonne humeur communicante ; Noélie, la talentueuse chanteuse et sportive, qui me motive à faire plein d'expériences et m'inspire par sa volonté ; et Natacha, la reine des spas, toujours positive et toujours à l'écoute des autres. Mon groupe de cœur fait d'une amitié solide, avec qui j'ai vécu tant de choses. Des épreuves, des larmes, des rires, et des chutes de toutes sortes ! Et avec qui j'espère vivre encore un tas d'aventures.

Salma, qui m'a inspiré de par son acharnement au travail et son énergie, et que j'espère voir plus souvent malgré la distance.

Audrey, que je connais depuis tant d'années maintenant et que j'admire tant. J'ai vu ta jolie famille se construire et je suis heureuse de voir votre bonheur, qui irradie autour de vous.

Célia, à distance la moitié de l'année mais toujours parmi nous ! Merci pour ces belles aventures de canaulaises et j'ai hâte de ton retour à la montagne pour vivre d'autres aventures.

Héloïse, ma cousine, ma sœur et mon amie. Merci pour ces moments hors du commun que nous avons vécu (cf le discours du mariage pour plus de précisions), merci pour le soutien que tu m'as apporté durant mon parcours, merci pour ta positivité.

À Vincent

Mon compagnon bien sûr, mais aussi mon meilleur ami. Tu m'apportes un soutien sans faille depuis toutes ces années et je te remercie de faire partie de ma vie et de me faire sourire au quotidien.

. **AVANT-PROPOS**

Depuis plusieurs années, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe l'infertilité comme une pathologie à part entière, dans le cadre de la santé reproductive. Elle se définit comme l'incapacité d'établir une grossesse clinique après 12 mois de rapports sexuels non protégés, ou en raison de l'incapacité d'une personne ou de son (sa) partenaire à se reproduire.

L'Aide Médicale à la Procréation englobe diverses méthodes visant à aider les couples infertiles à avoir un enfant. Le choix des techniques dépend des particularités du couple et de l'origine de l'infertilité (1).

L'Insémination Intra-Utérine (IIU) est la technique la moins invasive, la plus ancienne et la plus utilisée actuellement en France pour les couples souffrant d'infertilité masculine, cette dernière représentant environ 30% des causes d'infertilité (2). Elle implique le recueil de sperme chez l'homme et l'insémination des spermatozoïdes préparés dans la cavité utérine.

TABLE DES MATIÈRES

. REMERCIEMENTS	7
. AVANT-PROPOS	11
. LISTE DES FIGURES	15
. LISTE DES TABLEAUX.....	16
. LISTE DES ABRÉVIATIONS	17
. PREMIÈRE PARTIE : PRÉREQUIS SUR LA PHYSIOLOGIE DES SPERMARZOÏDES ET LES INSÉMINATIONS INTRA-UTÉRINES	18
I. Généralités sur l'Assistance Médicale à la Procréation	18
1. Historique	18
2. Les chiffres en France	18
II. La spermatogénèse	19
1. Prolifération et différenciation des spermatogonies (27 jours).....	19
2. Méiose (24 jours)	20
3. Spermiogenèse (23 jours)	20
4. Structure du spermatozoïde mature	20
III. Anatomie des glandes annexes et composition de l'éjaculat.....	21
1. Le testicule	21
2. L'épididyme	22
3. Le canal déférent	22
4. Les vésicules séminales.....	22
5. La prostate	23
6. L'urètre.....	23
7. La verge et les corps érectiles.....	23
IV. La capacitation	23
1. Adenylate cyclase	24
2. Évènements membranaires	25
3. Concentration d'AMPc et rôle des phosphodiésterases	25
4. Rôle du calcium, de l'albumine, de l'AMPc et de la phosphorylation de la tyrosine .	25
5. Calcium et mobilité des spermatozoïdes.....	26
6. Canaux ioniques impliqués	26

7.	Interactions avec l'ovocyte	30
8.	Facteurs entraînant une décapacitation.....	31
9.	Les marqueurs apoptotiques	31
V.	Les Inséminations Intra-Utérines (IIU).....	33
1.	Les indications d'IIU	33
2.	Bilan avant une IIU.....	33
3.	Techniques de préparation de sperme	42
4.	Induction de l'ovulation	52
5.	Réalisation de l'IIU	53
6.	Résultats	54
	DEUXIÈME PARTIE : L'ÉTUDE	55
I.	INTRODUCTION	55
II.	Matériel et méthodes.....	56
1.	Sources d'information	56
2.	Équation de recherche.....	56
3.	Sélection des études.....	58
4.	Extraction des données et évaluation des biais	58
5.	Logiciels utilisés et méthode de synthèse des données.....	59
III.	Comparaison des différentes préparations d'IIU en techniques classiques.....	59
1.	Sur les taux de grossesse	59
2.	Sur les paramètres spermatiques	62
3.	Sur la qualité de l'ADN du spermatozoïde	65
IV.	Paramètres ayant une influence sur les IIU	66
1.	Température	66
2.	Délai d'abstinence.....	68
3.	Délais de préparation et insémination	74
V.	Autres techniques existantes	77
1.	Membrane de filtration L4.....	77
2.	Billes magnétiques (MACS).....	77
3.	Filtration sur laine de verre.....	79
4.	Colonne Sephadex®	80
5.	Real Time Sperm Preparation Technique (Wang-tube)	81

6.	Billes de verre	81
7.	Colonne SpermPrep®	82
8.	Migration-sédimentation ou MIGLIS (Migration-Gravity Sedimentation without Centrifugation)	83
9.	Microfluidique	84
VI.	Molécules ajoutées aux préparations.....	85
1.	Platelet Activating Factor (PAF).....	85
2.	Pentoxifylline et Théophylline	87
3.	2-Deoxyadenosine	88
4.	Vitamines	89
5.	Clofilium.....	90
VII.	Discussion	91
1.	Les techniques de swim-up, gradient de densité et lavage.....	91
2.	Les autres techniques existantes	92
3.	Molécules ajoutées aux préparations.....	93
4.	Paramètres ayant une influence sur les inséminations	93
5.	Points forts de l'étude.....	94
6.	Limites et biais de l'étude	95
7.	Perspectives	95
VIII.	Conclusion	96
.	BIBLIOGRAPHIE	98
.	SERMENT D'HIPPOCRATE	118

. LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les étapes de la spermatogénèse	21
Figure 2 : Schéma des évènements membranaires lors de la capacitation du spermatozoïde	24
Figure 3 : Schéma du canal CatSper	27
Figure 4 : Schéma du canal PMCA4	28
Figure 5 : Schéma du complexe PKD1 et PKD2	29
Figure 6 : Canaux ioniques impliqués dans le processus de capacitation.....	30
Figure 7 : Processus de remplacement des histones par les protamines	39
Figure 8 : Lame observée avec la technique SCD (Sperm Chromatin Dispersion)	40
Figure 9 : Observation de spermatozoïdes marqués par le TdT en méthode TUNEL	41
Figure 10 : Test COMET avec visualisation d'une queue de comète à gauche et ADN normal à droite	42
Figure 11 : Schéma d'un gradient de densité	43
Figure 12 : Schéma d'une technique de Swim-up.....	44
Figure 13 : Schéma d'une membrane de filtration L4.....	45
Figure 14 : Schéma d'une technique de filtration sur laine de verre.....	46
Figure 15 : Schéma d'une filtration sur colonne SpermPrep.....	47
Figure 16 : Schéma d'une technique MACS	48
Figure 17 : Schéma d'une filtration par bille de verre.....	49
Figure 18 : Schéma d'une technique de Migration Sédimentation (MIGLIS)	50
Figure 19 : Schéma d'un tube de Wang.....	51
Figure 20 : Technique de microfluidique	52
Figure 21 : Schéma d'une induction de l'ovulation	53
Figure 22 : Diagramme de flux	58

. LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Équation de recherche PUBMED	57
Tableau 2 : Principaux résultats d'étude comparant les taux de grossesse avec différentes préparations d'insémination intra-utérines	61
Tableau 3 : Principaux résultats d'études comparant les paramètres spermatiques avec différentes préparations d'insémination intra-utérine	64
Tableau 4 : Principaux résultats d'études comparant la qualité de l'ADN des spermatozoïdes avec différentes préparations d'insémination intra-utérine	66
Tableau 5 : Principaux résultats d'études comparant les délais d'abstinence sur les taux de grossesse	69
Tableau 6 : Principaux résultats d'études comparant les délais d'abstinence sur les paramètres spermatiques	72
Tableau 7 : Principaux résultats d'études comparant les délais d'abstinence sur la fragmentation de l'ADN et les espèces réactives de l'oxygène.....	73
Tableau 8 : Principaux résultats d'études comparant les délais de préparation sur le taux de grossesse ou les paramètres spermatiques	76

. LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique

β -hCG : Beta-hormone Chorionique Gonadotrope

CatSper: Canal Cationique du Spermatozoïde

GDD : Gradient de Densité

hCG: hormone Chorionique Gonadotrope

hKSper : Canal Potassique du Spermatozoïde humain

IUU : Insémination Intra-Utérine

MACS: Magnetic-Activated Cell Sorting

MIGLIS : Migration-Gravity Sedimentation Without Centrifugation

PKA : Protéine Kinase A

OATS: OligoAsthénoTératoSpermie

PKD1-2 : Protéine Kinase D 1 - 2

PMCA4 : Plasma Membrane Calcium ATPase 4

ROS : Espèce Réactive de l'Oxygène

SCD : Sperm Chromatin Dispersion

TMS: Test de Migration-Survie

. PREMIÈRE PARTIE : PRÉREQUIS SUR LA PHYSIOLOGIE DES SPERMATOZOÏDES ET LES INSÉMINATIONS INTRA-UTÉRINES

I. Généralités sur l'Assistance Médicale à la Procréation

1. Historique

Les premières inséminations datent de la fin du XVIII^e siècle, constituant la plus ancienne technique d'AMP.

John Hunter, un chirurgien écossais, réalise la première insémination intra-cervicale chez l'humain en 1789 chez une femme anglaise dont le mari était atteint d'un hypospadias sévère (3). En 1838 paraissait la première publication d'une insémination donnant une grossesse, réalisée par le Dr Girault, un médecin français.

En 1866, un gynécologue américain, le Dr James Marion Sims, publiait un ouvrage sur la stérilité, incluant les inséminations, et créant des débats virulents sur des problématiques morales et éthiques autour de cette pratique.

Paolo Mantegazza a écrit en 1887 le premier article faisant référence à des donneurs de spermatozoïdes.

La technique d'insémination commence à être utilisée couramment à partir des années 1940 (3), puis a ensuite été perfectionnée avec sa réalisation au intra-utérin.

2. Les chiffres en France

De nos jours, selon le rapport de l'Agence de la Biomédecine 2022 (1), plus de 40 000 IUI sont réalisées chaque année en France. En 2022, 158 826 tentatives d'AMP ont été réalisées, regroupant les IUI, les fécondations in vitro (FIV) avec ou sans micro-injection (ICSI), et les déconglations d'embryons.

Les IUI représentaient 27% de l'ensemble des tentatives avec 42 930 cycles, dont 11,3% sont issues de spermatozoïdes de donneurs. Etant moins invasives et moins coûteuses que la FIV et FIV-ICSI, elles occupent une large place dans les tentatives d'AMP.

En 2022, les IUI contribuaient à 19,4% des naissances issues d'une AMP (4).

Depuis la loi du 2 août 2021 permettant l'accès à l'Assistance Médicale à la Procréation aux femmes non mariées et couples de femmes, le nombre de nouveaux donneurs de spermatozoïdes a augmenté et était de 714 en 2022. Cette même année, le nombre de nouveaux enfants nés d'une technique d'AMP s'élevait à 27 000, représentant 3,7% du total des naissances en France (5).

II. La spermatogénèse

La spermatogénèse, également appelée gamétogenèse mâle, est un processus complexe. Il permet la formation des spermatozoïdes, cellules haploïdes hautement différenciées, à partir de cellules souches diploïdes, les spermatogonies (6).

La spermatogénèse se déroule dans le testicule au sein de l'épithélium qui recouvre la paroi des tubes séminifères. Cet épithélium contient les cellules germinales à tous les stades de leur maturation : les spermatogonies, les spermatocytes et les spermatides, ainsi que les cellules de Sertoli qui sont des cellules de soutien (7) (Figure 1)

1. Prolifération et différenciation des spermatogonies (27 jours)

Les spermatogonies sont des cellules hétérogènes avec une structure de noyau différente selon leur stade de différenciation. Les spermatogonies A dark, cellules indifférenciées primitives, les spermatogonies A pale, cellules indifférenciées progénitrices, et les spermatogonies B qui sont des spermatogonies différenciées.

Les spermatogonies A dark sont des cellules quiescentes, qui constituent le pool de réserve de la lignée germinale. Les spermatogonies A pale ont une activité mitotique importante, capables d'auto-renouvellement et de différenciation. Ces dernières entrent en division tous les 16 jours.

Les spermatocytes B se divisent pour donner les spermatocytes I.

2. Méiose (24 jours)

La première division de méiose se compose de cinq étapes, au cours desquelles le spermatocyte I va évoluer vers le spermatocyte II : les stades préleptotène, leptotène, zygotène, pachytène et diplotène. Le contenu de l'ADN va passer de $4n$ pour le spermatocyte I à $2n$ pour le spermatocyte II.

Vient ensuite la deuxième division de méiose, permettant d'arriver au stade de spermatide qui est une cellule à n chromosomes.

Au total, chaque spermatocyte I donnera 4 spermatides.

3. Spermiogenèse (23 jours)

La spermiogenèse consiste en la différenciation des spermatides rondes en spermatides allongées, lesquelles évolueront en spermatozoïdes. On décrit 6 stades morphologiques, selon l'aspect du cytoplasme, du noyau et de l'acrosome : Sa, Sb1, Sb2, Sc, Sd1, Sd2, avec création de l'acrosome à partir de l'appareil de Golgi, allongement et condensation du noyau, remplacement des histones par les protamines, disparition du cytoplasme et allongement du flagelle. Les spermatozoïdes vont ensuite migrer vers l'épididyme, en acquérant une maturation nucléaire et la mobilité au cours de ce transit.

4. Structure du spermatozoïde mature

Le spermatozoïde a la particularité d'être mobile afin de pouvoir atteindre le gamète féminin à travers l'appareil génital féminin. Il est constitué d'un noyau comportant un génome haploïde, un appareil propulseur (le flagelle) et des mitochondries (source d'énergie).

On distingue deux parties : la tête et le flagelle, qui sont séparés par la pièce connective. Le spermatozoïde mature mesure environ $60\ \mu\text{m}$ de long et est recouvert entièrement d'une membrane plasmique.

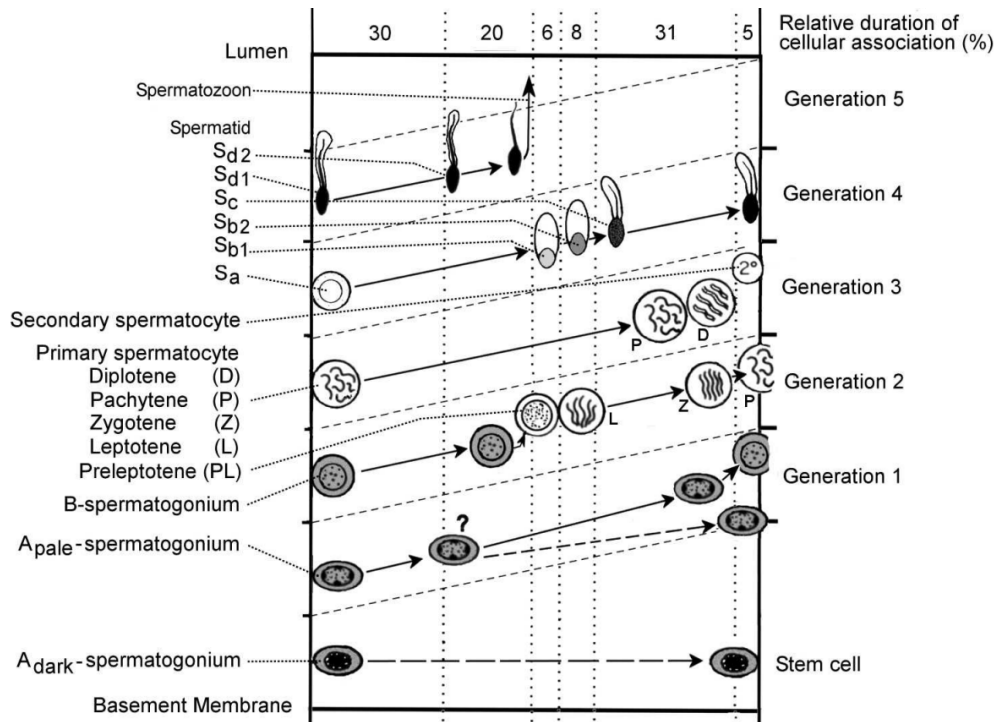


Figure 1 : Les étapes de la spermatogénèse (7)

Proportion de types cellulaires retrouvés dans des biopsies selon la localisation entre la membrane basale et la lumière

III. Anatomie des glandes annexes et composition de l'éjaculat

1. Le testicule

Le testicule est un organe pair localisé dans le scrotum. Chaque testicule a des dimensions physiologiques d'environ 5cm de long, 3cm de large et 2,5 cm d'épaisseur. Leur volume est de 16 mL. Le bord postéro-supérieur de chacun des testicules est accolé sur toute sa longueur par l'épididyme. Le pôle inférieur est fixé à la paroi du scrotum par le gubernaculum testis. Le testicule contient les tubes séminifères, qui ont une longueur de 30 cm à 1m, un diamètre de 150 à 300µm et une structure pelotonnée. Ces derniers contiennent les cellules germinales aux différents stades de leur division et les cellules de Sertoli, qui forment l'épithélium des tubes séminifères. Entre le testicule et l'épididyme, les spermatozoïdes empruntent des structures canales que sont le *rete testis* et les canaux efférents (8). Les testicules étant situés à l'extérieur du corps, ils permettent une régulation thermique indispensable à la

spermatogénèse (hypothermie physiologique) d'environ 33-35°C. Une élévation de la température testiculaire peut entraîner une oligospermie voire une azoospermie.

2. L'épididyme

L'épididyme est un organe pair situé sur le bord supérieur du testicule. Il mesure 5 cm de longueur et 1,5 cm de largeur. Le canal épидидymaire mesure 5 à 6 mètres de longueur et a une structure pelotonnée. L'épididyme est composé de trois parties : la tête, le corps et la queue. Les sécrétions épидидymaires représentent environ 5% de l'éjaculat, ont un pH légèrement acide et contiennent des enzymes comme l'alpha 1-4 glucosidase (9).

3. Le canal déférent

Le canal déférent est un organe pair dont la longueur moyenne est de 40 cm, son diamètre est de 2 mm. Ce dernier gagne l'orifice inguinal externe puis chemine dans le canal inguinal, il se porte ensuite en dehors et en arrière pour atteindre le pelvis. Dans sa portion pelvienne, le canal déférent parcourt la face latérale de la vessie puis sa partie postérieure pour former l'ampoule déférentielle. La paroi du canal déférent comprend une muqueuse, une musculature formée de fibres lisses encastées et une adventice contenant vaisseaux et nerfs.

4. Les vésicules séminales

Les vésicules séminales sont des organes glandulaires, chaque vésicule séminale a une forme piriforme et aplatie d'avant en arrière. La vésicule séminale a une longueur de 5 cm et une largeur de 1,5 cm. Les deux vésicules séminales sont placées symétriquement en dessous et en arrière de la vessie. Ces dernières sécrètent le liquide séminal, majeur constituant représentant près de 65% de l'éjaculat, comprenant du fructose, du glucose et de l'anhydrase carbonique (9).

5. La prostate

La prostate est un organe musculo-glandulaire médian situé sous la vessie et en avant du rectum. Elle est constituée d'une glande inférieure dans laquelle l'élément glandulaire prédomine et une glande crâniale où l'élément musculaire prédomine. Elle a un grand axe oblique en bas et en avant. Ses dimensions sont d'environ 3 cm de haut, 3 cm de large et 2 cm d'avant en arrière. Sa face postérieure présente un sillon médian vertical. Le long de son grand axe, elle est traversée par l'urètre prostatique et les canaux éjaculateurs dont elle constitue la paroi (8). La prostate produit des sécrétions prostatiques, qui représentent environ 30% de l'éjaculat, composées de citrate, de cholestérol et de lactate déshydrogénase.

6. L'urètre

L'urètre est un conduit musculo-membraneux de 16 cm de longueur environ chez l'homme. On distingue l'urètre postérieur et l'urètre antérieur. L'urètre postérieur comprend l'urètre prostatique et l'urètre membraneux. L'urètre antérieur comprend l'urètre pénien et l'urètre spongieux et est englobé dans une formation érectile : les corps spongieux, et constitue la partie terminale de l'urètre masculin.

7. La verge et les corps érectiles

La verge est formée de l'urètre pénien, constituant l'axe central des corps érectiles (corps caverneux et corps spongieux) qui permettent la rigidité lors de l'érection. L'extrémité de la verge est constituée du gland.

IV. La capacitation

En 1952, Austin a introduit pour la première fois le terme "capacitation", définissant les changements physiologiques subits par les spermatozoïdes dépendant du temps afin d'acquies la capacité de fécondation. Ce laps de temps est spécifique à chaque espèce et varie en durée (1).

L'état de capacitation est lié à des modifications membranaires (efflux de cholestérol), protéiques et lipidiques. Ces modifications permettent une meilleure fluidité membranaire. Ce processus rend les spermatozoïdes aptes à interagir avec l'ovocyte par exposition de ses récepteurs à la zone pellucide et un mouvement hyperactivé, il a lieu dans les conditions naturelles au niveau de l'utérus et des trompes. Ce phénomène est réversible si le spermatozoïde est remis en contact du plasma séminal.

Des molécules nécessaires pour la capacitation et la fécondation ont été identifiées et sont présentes dans l'appareil reproducteur féminin à des concentrations variables, comme le bicarbonate, le calcium et l'albumine sérique.

Par la modulation de l'AMPc et de la phosphorylation de protéines, ces molécules vont induire des modifications cytoplasmiques et membranaires permettant la capacitation, la réaction acrosomique et la fécondation de l'ovocyte (Figure 2) (10).

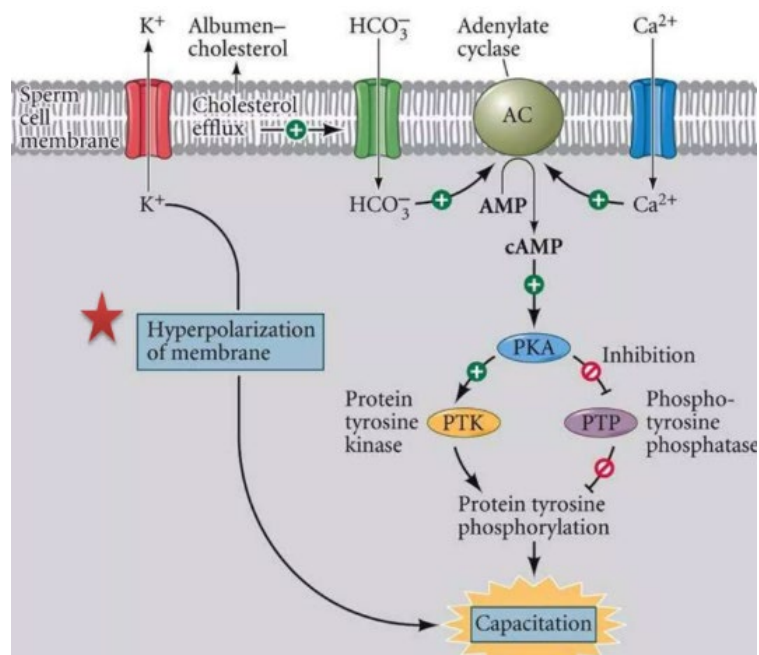


Figure 2 : Schéma des évènements membranaires lors de la capacitation du spermatozoïde (11)

1. Adénylate cyclase

Il existe 10 isoformes de l'Adénylate cyclase, 9 sont liées à la membrane et régulées par la protéine G et la 10^{ème} est soluble, exprimée dans le spermatozoïde et particulièrement au

niveau du flagelle et de la pièce intermédiaire. Cette dernière est activée par le calcium et le bicarbonate, et est l'isoforme principale dans le fonctionnement de la fertilité.

2. Évènements membranaires

La présence de bicarbonate dans un milieu contenant des spermatozoïdes va entraîner l'activation de l'isoforme soluble, entraînant une libération rapide d'AMPc ainsi que la phosphorylation de protéines dépendant de la protéine kinase A (12).

Ces évènements vont activer une protéine membranaire responsable de la translocation des phospholipides entre les deux feuilletts. La phosphatidylserine et la phosphatidylethanolamine vont s'extérioriser, réduisant la stabilité de la membrane (13). Cette extériorisation a lieu principalement au niveau de l'acrosome.

Le spermatozoïde va ensuite subir un efflux de cholestérol au niveau membranaire, ce qui va entraîner une plus grande fluidité de la membrane (14).

3. Concentration d'AMPc et rôle des phosphodiesterases

Lors de l'arrivée des spermatozoïdes dans l'appareil génital féminin, les concentrations plus élevées en bicarbonates en comparaison de l'épididyme vont permettre de maintenir des taux élevés d'AMPc via l'isoforme soluble de l'Adénylate cyclase.

Les concentrations d'AMPc sont le résultat d'un équilibre entre leur production par l'isoforme soluble et leur dégradation par la phosphodiesterase.

4. Rôle du calcium, de l'albumine, de l'AMPc et de la phosphorylation de la tyrosine

Il existe une corrélation entre la phosphorylation de la tyrosine et la capacitation (15). L'augmentation de la phosphorylation des tyrosines est dépendante de la voie PKA-AMPc.

Cette interaction implique : la stimulation de la tyrosine kinase par la PKA, l'inhibition de la phosphotyrosine phosphatase, puis la phosphorylation de résidus serine ou thréonine par la PKA qui vont amorcer la phosphorylation des résidus tyrosine (11).

L'albumine joue également un rôle dans la capacitation par son rôle d'accepteur du cholestérol (16). Le rôle du calcium dans la capacitation est en lien avec l'activation des isoformes de l'Adénylate cyclase liées à la membrane et solubles, et de ce fait en lien avec les concentrations d'AMPc (17).

5. Calcium et mobilité des spermatozoïdes

L'hyperactivation de la mobilité des spermatozoïdes est nécessaire pour la fécondation de l'ovocyte. Cette hyperactivation est dépendante du calcium. Des canaux calcium sélectifs formés par des protéines CatSper jouent un rôle dans ce phénomène (18).

6. Canaux ioniques impliqués

Les spermatozoïdes restent inactifs dans l'épididyme. Lors de leur libération dans l'appareil reproducteur féminin, le changement d'environnement ionique est un déclencheur physiologique, et les spermatozoïdes commencent leur processus de capacitation. Le mécanisme clé qui permet au spermatozoïde de s'adapter et de se guider dans l'appareil génital féminin via les signaux chimiques est appelé chimiotaxie. Par exemple, l'augmentation de concentration de Ca^{2+} influence le mouvement flagellaire et aligne la trajectoire du spermatozoïde à proximité de l'ovocyte.

Les spermatozoïdes présentent une quantité importante de canaux ioniques qui sont impliqués dans la régulation du potentiel de membrane, de la capacitation et de la réaction acrosomique (19). Les canaux ioniques sont des cibles intéressantes pour le développement de médicaments pour le traitement de l'infertilité. Leurs modes d'action n'ont pas encore été totalement identifiés et la compréhension de leur fonctionnement fait encore l'objet d'études expérimentales, notamment chez la souris. Un schéma résumé de l'ensemble des canaux décrits est présenté à la fin de cette partie (Figure 6).

Les canaux potassiques des spermatozoïdes chez l'humain sont appelés hKSper. Ils comprennent le canal Slo1 et Slo3. Les hKSper sont sensibles à l'alcalinisation intracellulaire et au calcium.

Le canal Slo3, également appelé KCNU1, est un canal potassique activé par le calcium, permettant l'hyperpolarisation des spermatozoïdes et le déclenchement de la capacitation (19).

Le canal Slo1 est également connu sous le nom de canal BK et est codé par le gène *Kcnma1*.

Le canal calcique CatSper est un canal à sous-unités multiples, spécifique des spermatozoïdes. Le canal CatSper est composé de 4 unités, leur activation nécessite une alcalinisation intracellulaire (Figure 3). Ce canal permet l'entrée flagellaire de calcium, induisant une mobilité hyperactivée pendant la capacitation des spermatozoïdes. La perte de fonction de CATSPER est associée à une infertilité chez l'homme (20).

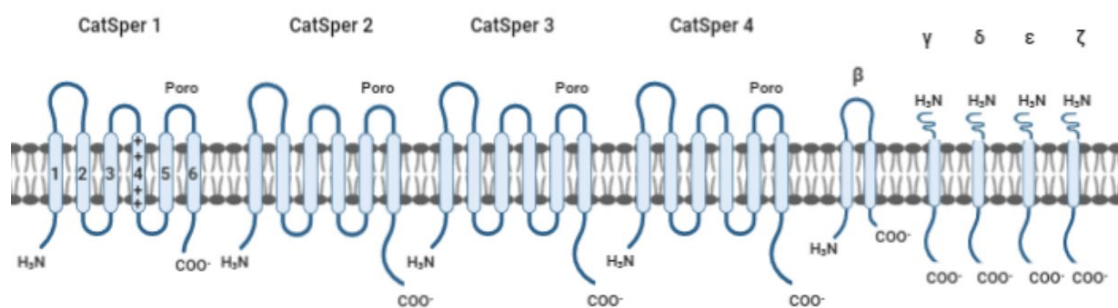


Figure 3 : Schéma du canal CatSper (21)

Canal composé de 4 sous-unités de Catsper 1 à 4 et 5 sous-unités additionnelles gamma, beta, delta, epsilon et zeta

Deux canaux ioniques permettent le contrôle du pH des spermatozoïdes, le canal HV1 et le canal NHE.

Le canal HV1 est un canal dimérique contrôlant le pH intracellulaire. Il permet ainsi l'alcalinisation intracellulaire des spermatozoïdes.

Les canaux NHE, codées par la famille de gènes *Slc9*, transportent le Na⁺ dans les cellules et le H⁺ hors des cellules, régulant ainsi le pH intracellulaire. Certains NHE sont exprimés dans plusieurs tissus, cependant deux NHE, sNHE codé par *Slc9c1* et NHA1 codé par *Slc9b1*, sont

exprimés spécifiquement au niveau du flagelle du spermatozoïde. La perte de sNHE ou NHA1 ont été associées à une infertilité masculine (20).

Les canaux PMCA sont des canaux Calcium-ATPases de la membrane plasmique, permettant l'extrusion du calcium. Deux isoformes sont exprimées dans le testicule : PMCA1 et PMCA4, cette dernière étant l'isoforme principalement exprimée par les spermatozoïdes, localisée dans la pièce intermédiaire (Figure 4). Il ne présente pas de distribution flagellaire contrairement à CatSper. PMCA4 permet le bon fonctionnement du déplacement du spermatozoïde jusqu'à l'ovocyte.

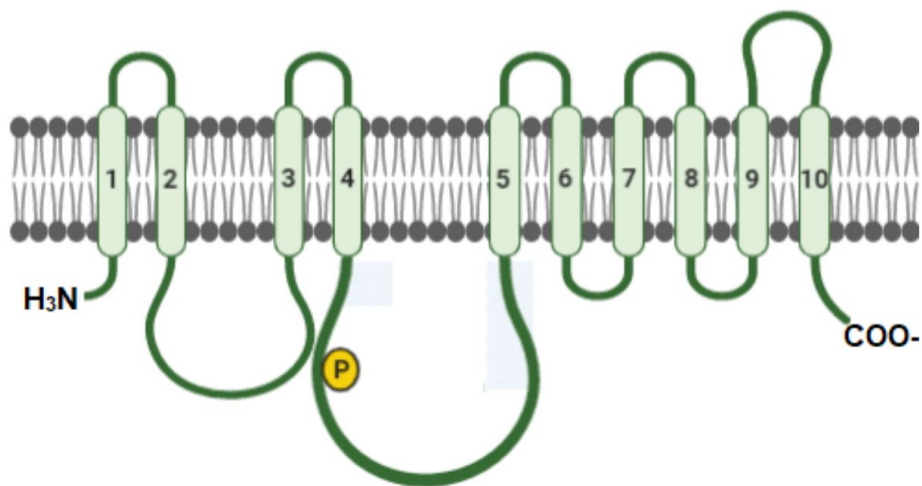


Figure 4 : Schéma du canal PMCA4 (21)

Canal composé de 10 hélices transmembranaires

Les transporteurs Na⁺/K⁺ ATPase permettent la régulation du potentiel membranaire, en échangeant de manière inégale le Na⁺ intracytoplasmique contre le K⁺ extracellulaire. Le transporteur contient des sous-unités α et β . La sous-unité α permet la perméation de la membrane plasmique, la sous-unité $\alpha 4$ étant spécifique aux cellules germinales mâles.

PKD1 et PKD2 codent pour la polycystine 1 (PC1) et la polycystine 2 (PC2). PC1 et PC2 forment ensemble un complexe récepteur-canal hétéro-tétramerique (Figure 5). Ce complexe se situe dans le rein et permet la régulation des flux calciques.

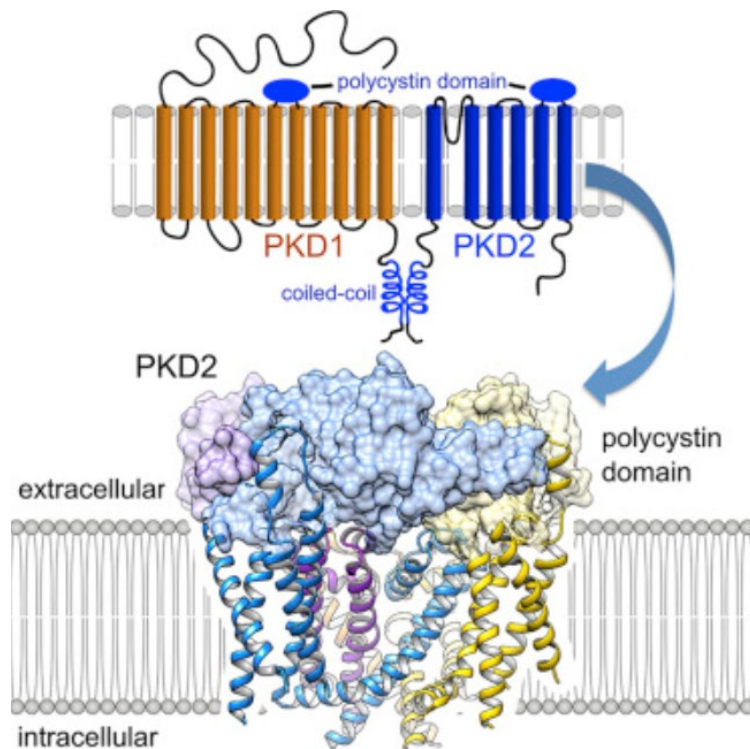


Figure 5 : Schéma du complexe PKD1 et PKD2 (22)

La protéine PKD1 impliquée dans la signalisation cellulaire, associée à la protéine transmembranaire PKD2 formant un canal ionique

Des mutations au niveau de PKD provoquent une polykystose rénale, maladie autosomique dominante. Cependant les hommes atteints présentent également un taux important d'infertilité et de nécrospémie. Les spermatozoïdes des hommes atteints de polykystose présentent une perte des deux microtubules centraux de l'axonème.

SLC26A3 est un gène codant pour une protéine échangeuse d'ions chlore et bicarbonate. Elle joue donc un rôle essentiel dans pour maintenir l'équilibre électrolytique et le pH.

Le canal CFTR (Cystic fibrosis transmembrane regulator) est un canal transmembranaire perméable au Cl^- et à l' HCO_3^- . La conductance du Cl^- étant plus importante que celle de l' HCO_3^- . Les mutations du gène codant pour le CFTR sont à l'origine de la mucoviscidose, une maladie autosomique récessive entraînant une maladie pulmonaire. Un autre phénotype de la mucoviscidose est l'infertilité masculine, qui touche 97 à 98% des hommes atteints de mucoviscidose. Cette infertilité est liée à l'absence de canaux déférents. Cependant des mutations de CFTR ont également été retrouvées chez 8% des hommes en bonne santé par ailleurs, présentant une altération du sperme, notamment une mobilité réduite ou une morphologie anormale. Le canal CFTR jouerait un rôle dans l'hyperpolarisation membranaire,

la production d'AMPC en réponse à l' HCO_3^- , dans la mobilité spermatique et la réaction acrosomique (20).

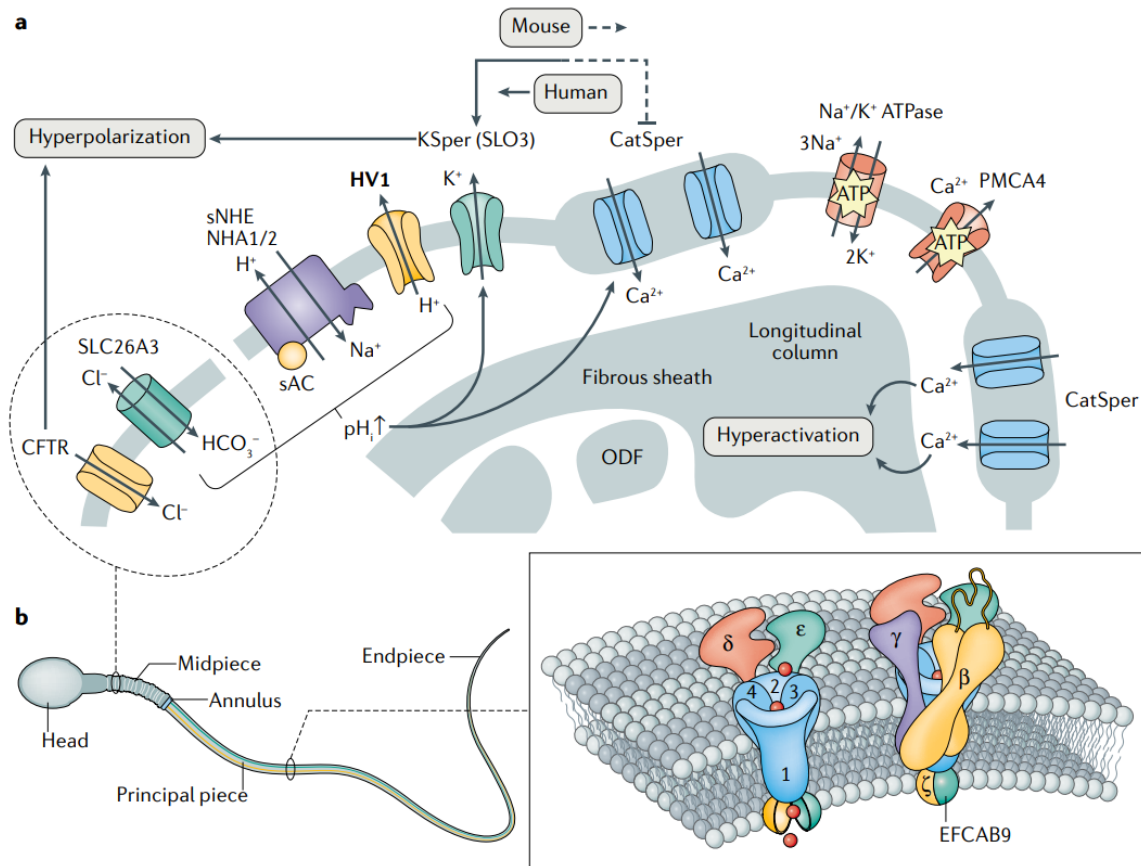


Figure 6 : Canaux ioniques impliqués dans le processus de capacitation (20)

a : canaux se situant dans la pièce intermédiaire. b : anatomie du spermatozoïde. EFCAB9 : protéine impliquée dans la régulation calcique au niveau du flagelle

7. Interactions avec l'ovocyte

L'ovocyte possède à sa surface trois glycoprotéines : ZP21, ZP2 et ZP3. ZP2 et ZP3 sont disposées en alternance et sont reliées entre elles par ZP1 via des ponts disulfures. Sur la membrane du spermatozoïde se trouve le récepteur ZP3 ou R-ZP3 qui se lie à la glycoprotéine ZP3. Cette interaction va déclencher l'excrétion de deux enzymes du spermatozoïde : la hyaluronidase et l'acrosine, qui vont entraîner la destruction de la zone pellucide.

Une fois la fusion entre le spermatozoïde et l'ovocyte réalisée, une rapide dépolarisation de membrane entraîne une augmentation des ions Ca^{2+} dans le cytoplasme de l'ovocyte. La zone pellucide va subir une modification de conformation via la libération des granules corticaux,

notamment une modification des glycoprotéines ZP3, qui les rend incapables de fixer de nouveaux spermatozoïdes, empêchant ainsi la polyspermie.

8. Facteurs entraînant une décapacitation

Certains facteurs sont considérés comme décapacitants. Avec le temps, les spermatozoïdes peuvent retourner dans un état de décapacitation, ce qui montre que la capacitation est réversible.

La centrifugation des spermatozoïdes non capités entraîne l'accélération de leur capacitation. Parallèlement, l'addition de facteurs décapacitants inhibe la capacité de fécondation in vitro en quelques minutes (23).

Biochimiquement, le facteur décapacitant correspond à une protéine de 40 kDa qui est stable à la dégradation protéolytique et à la chaleur, ce dernier active l'ATPase-calcium. Une perte de facteur a lieu durant la capacitation, réduisant l'activité ATPase, permettant ainsi au calcium intracellulaire d'augmenter.

En résumé, la capacitation a lieu dans l'appareil génital féminin en présence de calcium et de bicarbonate. Plusieurs facteurs endogènes et exogènes régulent la capacitation, le pouvoir fécondant et l'inhibition de la réaction acrosomale spontanée.

L'isoforme soluble de l'Adenylate cyclase en est un acteur important. Cette enzyme est activée dans l'appareil génital féminin par le calcium et le bicarbonate et déclenche une cascade d'évènements aboutissants à la capacitation.

9. Les marqueurs apoptotiques

Le déroulement de l'apoptose comporte successivement 3 phases fonctionnellement distinctes. Premièrement la phase d'initiation durant laquelle la cellule reçoit le stimulus d'apoptose (étape réversible). La médiation lors de cette phase fait appel à des médiateurs intracellulaires anti et pro-apoptotiques. Deuxièmement la phase d'exécution qui est irréversible. Cette dernière correspond à l'intégration des signaux de mise en jeu d'apoptose.

Troisièmement la phase de dégradation durant laquelle apparaissent des modifications de la morphologie de la cellule, puis la dégradation des corps apoptotiques par les cellules avoisinantes.

Des altérations ultra structurales, similaires à celles observés dans les cellules somatiques, ont été mises en évidence au niveau des spermatozoïdes. Elles consistent en une marginalisation de la chromatine, des mitochondries regroupées de façon anarchiques au niveau de la pièce intermédiaire, la membrane plasmique restant cependant conservée (24).

Des altérations membranaires ont lieu, notamment la présence de Fas à la surface des spermatozoïdes et l'externalisation de la phosphatidylsérine.

Concernant Fas, son rôle n'est pas encore établi, avec une présence de ce récepteur sur les spermatozoïdes humains qui pourrait être non fonctionnel, n'augmentant pas l'activité caspase des cellules (25).

L'externalisation de la phosphatidylsérine sur le versant externe de la membrane plasmique est un phénomène précoce dans la cellule en apoptose, et permet une indication pour les cellules phagocytaires. Elle permet une liaison entre les résidus phosphatidylsérine et l'Annexine V (8).

Des altérations mitochondriales ont lieu chez le spermatozoïde, des altérations dans la fonction et la structure de la mitochondrie, associées à une production de ROS (26).

Des altérations nucléaires se produisent du fait d'une altération du processus de compaction de l'ADN et de l'effet du stress oxydatif, entraînant une fragmentation de l'ADN spermatique (27).

L'apoptose aurait lieu via la voie des caspases dans le spermatozoïde humain, notamment la caspase-3 activée. Il existe en effet des corrélations entre les spermatozoïdes exprimant cette caspase activée et d'autres marqueurs d'apoptose comme la fragmentation de l'ADN ou l'externalisation de la phosphatidylsérine (26).

La voie caspase-indépendante dans le spermatozoïde est mise en évidence par la présence de l'Apoptosis Inducing Factor (AIF), une flavoprotéine de 57kDa située au niveau de l'espace intermembranaire mitochondrial, participant à la régulation de la chaîne mitochondriale via son activité oxydo-réductase (8).

V. Les Inséminations Intra-Utérines (IIU)

1. Les indications d'IIU

Les IIU sont réservées aux femmes ayant des trompes perméables (6).

Les indications de cette technique sont une infertilité d'origine féminine (troubles de l'ovulation, anomalies du col de l'utérus, de la glaire cervicale qualitative ou quantitative), un facteur masculin (oligo-astheno-tératozoospermie modérées), le recours aux spermatozoïdes de donneur, une infertilité immunologique (anticorps anti-spermatozoïdes présents dans le sperme), un échec d'induction simple de l'ovulation, une indication sexologique (vaginisme, impuissance, anéjaculation intra-cervicale), une indication anatomique (paraplégie, éjaculation rétrograde, hypospadias) ou encore un risque viral.

2. Bilan avant une IIU

2.1. Examen clinique chez la femme

Chez la femme, on réalisera un interrogatoire sur la durée de l'infertilité, de l'arrêt de la contraception, le caractère primaire ou secondaire de l'infertilité, la régularité des cycles menstruels notamment. On évaluera le poids, la taille, l'Indice de Masse Corporelle et la tension artérielle, le morphotype et les caractères sexuels secondaires. On réalisera une palpation abdominale, éventuellement un examen au speculum (malformation du tractus génital, nodules d'endométriose, leucorrhées), éventuellement un toucher vaginal, un examen des seins et une palpation de la thyroïde.

2.2. Examens paracliniques chez la femme

Chez la femme, l'intérêt est d'évaluer la réserve ovarienne et la fonction ovulatoire, l'absence d'anomalie de la cavité utérine, d'évaluer la perméabilité tubaire et de rechercher une endométriose ou adénomyose.

Les bilans de première intention comprennent un bilan hormonal avec FSH, LH, œstradiol, AMH et TSH, réalisés entre le 2ème et le 4ème jour du cycle ; une échographie pelvienne entre le 2ème et le 4ème jour du cycle pour compter le nombre de follicules antraux. Cette dernière

permet l'étude de l'utérus (taille, aspect de l'endomètre et du myomètre, recherche de malformations utérines) et des ovaires (taille, présence de kystes, d'hydrosalpinx). Enfin une hystérosalpingographie entre le 7ème et le 14ème jour du cycle menstruel, permettant d'évaluer la perméabilité tubaire à l'aide d'un produit de contraste iodé. Une alternative à cet examen étant l'HyFoSy (Hysterosalpingo-FOam-Sonography), une échographie pelvienne couplée à l'injection d'un produit de contraste échographique (6).

2.3. Examen clinique chez l'homme

Chez l'homme, on réalisera un interrogatoire à la recherche d'exposition à des toxiques, la profession du patient, le développement pubertaire, les antécédents urologiques notamment. On évaluera également le poids, taille, l'Indice de Masse Corporelle et la tension artérielle, le morphotype et les caractères sexuels secondaires. On réalisera un examen des organes génitaux externes (taille des testicules, recherche d'une varicocèle, palpation de l'épididyme et des canaux déférent, et éventuellement toucher rectal (consistance et sensibilité de la prostate, analyse des vésicules séminales).

2.4. Examens paracliniques chez l'homme

Chez l'homme, l'examen de base est le spermogramme, les autres examens seront à réaliser en cas d'anomalie de ce dernier.

2.4.1. Le spermogramme

Les paramètres du spermogramme sont analysés dans les laboratoires selon les normes de l'OMS 2021 (28).

Certains facteurs pré-analytiques sont importants à prendre en compte car ils peuvent avoir une influence sur les résultats du spermogramme.

Le délai d'abstinence sexuelle correspond au temps écoulé depuis la dernière éjaculation. Ce paramètre a une influence sur le volume, la numération et la mobilité des spermatozoïdes. Le délai d'abstinence recommandé actuellement est de 2 à 7 jours.

La perte d'une partie de l'éjaculat a un impact sur la mobilité et la numération des spermatozoïdes. Il est à noter que la plus grande proportion des spermatozoïdes se trouve dans la première fraction de l'éjaculat (jusqu'à 80% de l'ensemble des spermatozoïdes).

La fièvre ou la prise de médicaments est à rechercher dans les trois mois précédents l'analyse (délai correspondant à un cycle de spermatogénèse), ainsi que les conditions de recueil, comprenant le respect des règles d'asepsie et la vérification de l'identité du patient.

Enfin le délai à respecter pour analyser l'échantillon se situe entre 20 et 60 minutes après le recueil de sperme.

Le volume du recueil est supérieur à 1,4 mL dans les valeurs physiologiques.

Le pH du sperme se situe dans les valeurs physiologiques entre 7,2 et 7,9.

La numération spermatique correspond au nombre de spermatozoïdes par éjaculat, la concentration correspond au nombre de spermatozoïde par volume de sperme. Elles sont mesurées à l'aide d'une cellule de comptage ou de systèmes automatisés.

Les valeurs sont supérieures à 16 Millions/mL si on parle de concentration ou 39 Millions/éjaculat si on parle de numération, dans les conditions physiologiques.

En dessous des valeurs, on parle d'oligozoospermie. La cryptozoospermie correspond à l'absence de spermatozoïde à l'examen initial et à leur observation après centrifugation et observation du culot de centrifugation. L'azoospermie correspond à l'absence de spermatozoïde, à l'examen direct et après analyse du culot de centrifugation.

La mobilité spermatique peut être estimée en technique manuelle ou automatisée, avec dépôt de sperme entre une lame et une lamelle. Elle est définie par la présence de spermatozoïdes :

- Rapides et progressifs (a) ($>25 \mu\text{m/s}$) : trajectoire rectiligne et mouvement fléchant
- Lents ou faiblement progressifs (b) ($5 \text{ à } 25 \mu\text{m/s}$) : trajectoire sinueuse avec vitesse lente
- Non progressifs (c) ($<5 \mu\text{m/s}$) : pas de déplacement, oscillations de la tête ou du flagelle
- Immobiles (d) : pas de déplacement, immobilité de la tête et du flagelle

La mobilité doit être supérieure à 30% de mobilité progressive (a+b) ou supérieure à 42% de mobilité totale (a+b+c). En cas de mobilité diminuée, on parle d'asthénospermie.

La vitalité s'estime par la réalisation d'un frottis coloré, en technique manuelle ou automatisée.

Une vitalité normale est supérieure à 54%. En dessous de cette valeur, on parle de nécrospermie. Il est intéressant de noter si la perte de mobilité est associée à une perte de vitalité, orientant vers des étiologies différentes.

Sont appelées cellules rondes (par opposition aux spermatozoïdes contenant un flagelle), les cellules épithéliales provenant du tractus génital, les cellules de la lignée germinales (précurseurs des spermatozoïdes) et la lignée des leucocytes. Ces cellules rondes sont mesurées à l'aide d'une cellule de comptage. On peut également utiliser une bandelette histochimique semi-quantitative pour détecter la présence de leucocytes dans le sperme. La leucospermie est la présence de polynucléaires neutrophiles à une concentration supérieure à 1 Million/mL.

L'analyse évaluant la morphologie est appelée spermocytogramme, réalisé sur un frottis coloré. L'analyse comprend l'évaluation du pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux et la détermination de la fréquence d'anomalies distinctes pouvant orienter vers des causes pathologiques (6).

L'évaluation de la morphologie est complexe car les systèmes de classification sont multiples, l'analyse est subjective et opérateur dépendant, nécessitant des évaluations régulières à l'aide de contrôles-qualité.

Il existe deux classifications : la classification Krüger (OMS 2020) avec un seuil pathologique inférieur à 4% de formes typiques, et la classification de David modifiée avec un seuil pathologique inférieur à 23% de formes typiques. Un nombre augmenté de spermatozoïdes de morphologie anormale correspond à une tératospermie.

Les étiologies principales des anomalies du spermogramme sont les suivantes. Dans le cas d'un volume diminué, une perte de recueil ou une éjaculation rétrograde doivent être évoquées en priorité. Dans le cas d'un volume important, une infection ou inflammation des glandes annexes masculines peuvent être évoquées. En cas d'aspermie (absence totale d'éjaculat), on pourra évoquer une éjaculation rétrograde totale, une anéjaculation ou un échec de recueil.

Les variations de pH peuvent évoquer un défaut de sécrétion des glandes annexes ou une infection.

Concernant les anomalies de numération spermatique, leurs étiologies sont nombreuses. On peut citer une anomalie de sécrétion hormonale (centrale ou périphérique), une lésion testiculaire (infection ou chirurgie), une varicocèle, une infection des glandes annexes masculines, un épisode de fièvre dans les 3 derniers mois, une anomalie génétique, la prise de médicaments ou hormones exogènes, une cause idiopathique... Dans tous les cas l'absence d'une tumeur testiculaire doit être vérifiée.

La diminution de mobilité spermatique est évocatrice d'une anomalie morphologique ou structurale des spermatozoïdes, ou d'une anomalie de maturation lors de leur trajet dans les voies génitales.

Une nécrospermie fait suspecter une infection des glandes annexes masculines en premier lieu, un épisode de fièvre dans les 3 mois précédents le recueil, la présence d'anticorps anti-spermatozoïdes, un traumatisme testiculaire, une anomalie génétique.

Une leucospermie est évocatrice d'un processus inflammatoire au niveau de l'appareil génital masculin. Elle peut altérer les spermatozoïdes en entraînant des phénomènes oxydatifs auxquelles les spermatozoïdes sont particulièrement sensibles.

Concernant le spermogramme, il est important de distinguer les anomalies polymorphes, sans spécificité, des anomalies monomorphes. Ces dernières suggèrent la présence d'anomalies génétiques (globozoospermie, flagelles multiples, têtes macrocéphales...).

2.4.2. Le Test de Migration-Survie

Le Test de Migration-Survie (TMS) a pour but de mimer *in vitro* les phénomènes de sélection des spermatozoïdes qui ont lieu dans l'appareil génital féminin. Il permet l'élimination du plasma séminal (contenant des facteurs décapacitants) et la rétention de débris cellulaires, de leucocytes, de spermatozoïdes morts ainsi que d'agents infectieux, source d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui détériorent la qualité spermatique. Le TMS permet de ce fait de récupérer des spermatozoïdes ayant une peroxydation membranaire diminuée.

Il permet également la sélection de spermatozoïde de morphologie normale et de bonne mobilité progressive.

Les caractéristiques évaluées sur la fraction récupérée sont le volume de la fraction, la concentration, la mobilité, le pourcentage de formes typiques, la survie des spermatozoïdes à 24 heures ainsi que le nombre de spermatozoïdes mobiles progressifs dans l'éjaculat.

Le choix de la technique d'AMP dépend de ce dernier et est centre-dépendante. Un seuil de plus de 5 Million de spermatozoïdes mobiles dans le capacitat est associé à une augmentation significative des taux de grossesse (29,30).

2.4.3. Évaluation de la qualité de l'ADN

La qualité nucléaire des spermatozoïdes est évaluable de différentes manières.

La configuration du génome spermatique se distingue de manière significative de celle présente dans les cellules eucaryotes. Cette particularité résulte de la condensation de la chromatine, un processus qui se déroule pendant la spermiogenèse, où les histones sont remplacés par les protamines. Ces dernières neutralisent les charges négatives de l'ADN, favorisant ainsi son ultra-compaction et assurant une protection contre les adduits et autres agents oxydants (Figure 7).

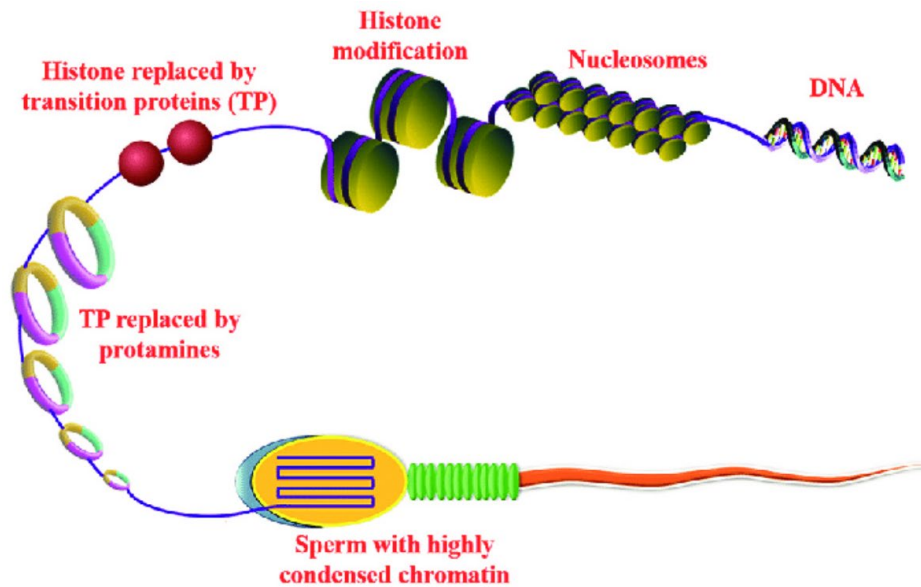


Figure 7 : Processus de remplacement des histones par les protamines (31)

Les deux tests les plus fréquemment recommandés et cités dans la littérature pour évaluer la qualité nucléaire sont le test de fragmentation de l'ADN spermatique et l'analyse de la condensation de la chromatine spermatique, d'autres tests sont également décrits.

L'Indice de Fragmentation de l'ADN spermatique (IDF) peut être réalisé après échecs répétés de tentatives d'AMP, de présence de varicocèle, d'infertilité inexplicée et de fausses couches à répétition notamment. Cette technique a été développée par Evenson (32) dans les années 1980 et consiste à analyser l'ADN de plusieurs milliers de spermatozoïdes par technique de cytométrie en flux, après avoir préparé l'échantillon et l'avoir coloré à l'Acridine Orange (colorant fluorescent mettant en évidence des sites de cassure des brins d'ADN simple ou double brin). Un taux normal d'IDF est inférieur à 15%.

La qualité de la compaction chromatiniennne des spermatozoïdes pour être évaluée par la coloration à la Chromomycine A3 (CMA3) ou le test SCD (Sperm Chromatin Dispersion). Le test CMA3 évalue la carence en protamine. Le CMA3 est un fluorochrome de la Guanine-Cytosine qui révèle la chromatine mal condensée par la visualisation indirecte de l'ADN déficient en protamine (33). Le test SCD utilise la méthode du halo caractéristique formé lorsque les protéines nucléaires sont déroulées et dispersées, lors d'une dénaturation induite des spermatozoïdes. Les noyaux des spermatozoïdes présentant une dénaturation de l'ADN ne forment pas de halo (pas de dispersion de l'ADN) ou un halo très léger, tandis que les

spermatozoïdes ne présentant pas de fragmentation de l'ADN forment un halo important avec des boucles se dispersant largement (34) (Figure 8).

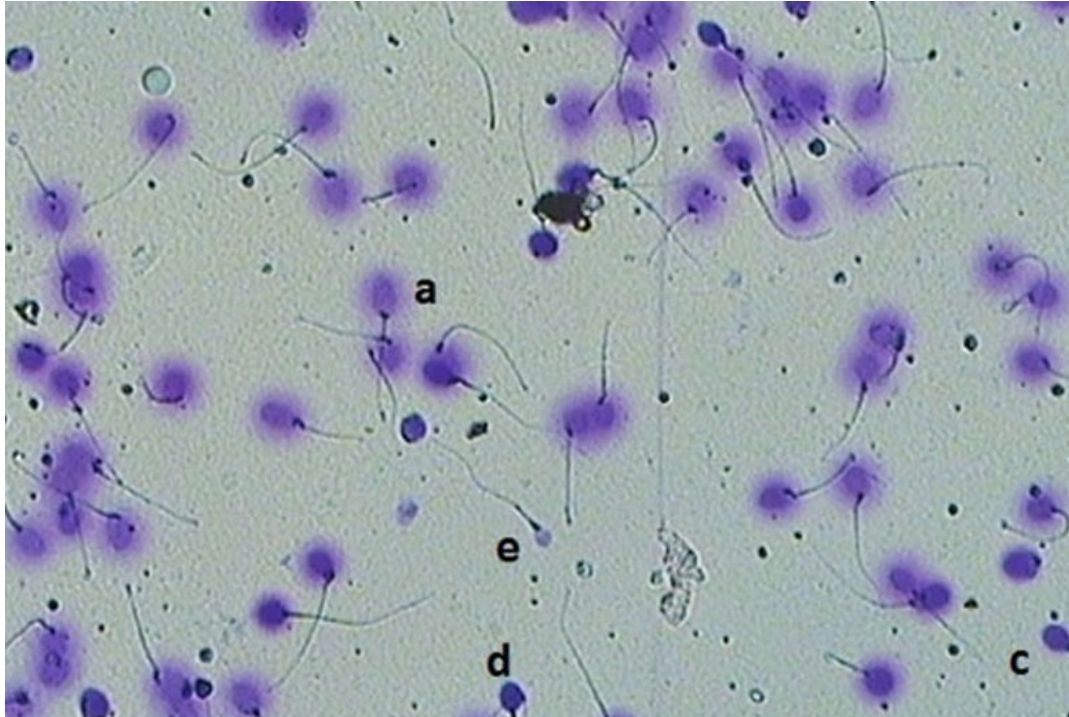


Figure 8 : Lame observée avec la technique SCD (Sperm Chromatin Dispersion) (35)

a : spermatozoïde sans fragmentation de l'ADN avec présence d'un halo. *c* : spermatozoïde avec un ADN fragmenté représenté par un léger halo. *e*, *d* : spermatozoïde avec un ADN fragmenté sans halo .

Le test TUNEL (ou test de la Terminal deoxynucleotidyl transferase ou TdT) a été conçu afin de détecter les cellules en dernière phase d'apoptose qui subissent une dégradation importante de l'ADN. La méthode est basée sur la capacité du TdT à marquer les extrémités dégradées de l'ADN double brin au niveau des cassures (36) (Figure 9).

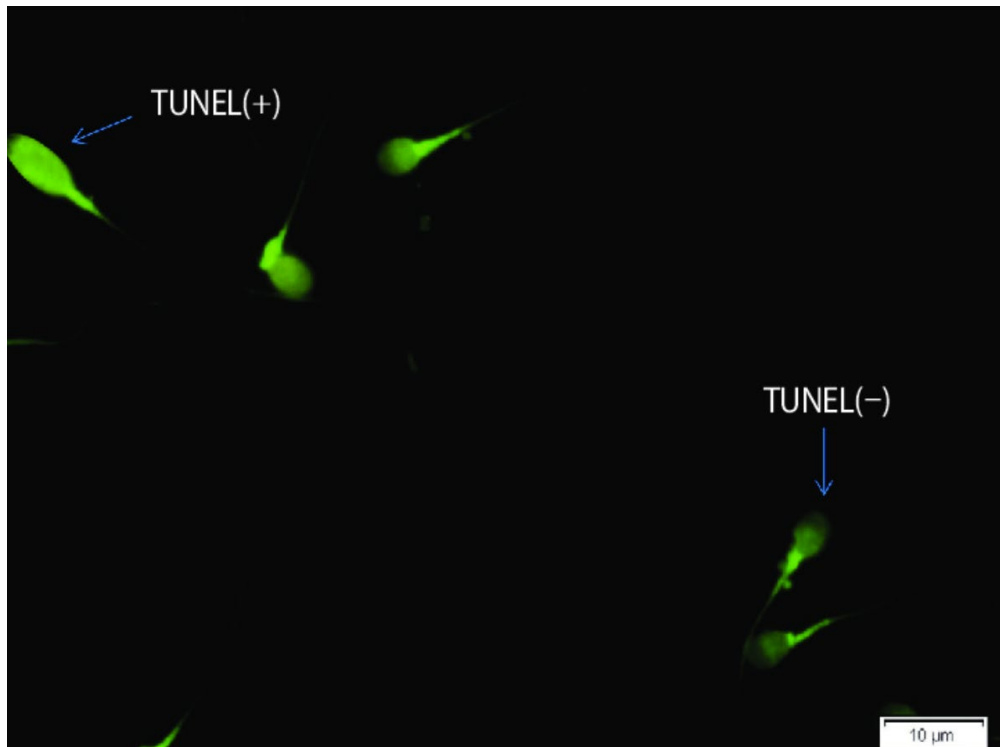


Figure 9 : Observation de spermatozoïdes marqués par le TdT en méthode TUNEL (37)

Un ADN normal est visualisé avec une légère lumière verte (TUNEL -) et un ADN endommagé est visualisé avec une lumière verte marquée (TUNEL +)

Le test SCSA (Sperm Chromatin Structure Assay) consiste en une mesure simultanée par cytométrie de flux de l'étendue des cassures d'ADN simple et double brin dans le noyau des spermatozoïdes et également l'évaluation de la structure de la chromatine des spermatozoïdes (38).

Le test COMET utilise la technique d'électrophorèse sur gel unicellulaire. C'est une méthode sensible qui permet de détecter les cassures de brins d'ADN et les sites alcalins labiles dans le noyau de pratiquement tous les types de cellules eucaryotes. Les sites alcalins labiles correspondent à des modifications de l'ADN qui se transforment en cassures de l'ADN. Le principe du test repose sur l'organisation spatiale de l'ADN dans le noyau. Il permet d'évaluer l'enroulement des brins d'ADN dans le noyau, moins efficace en cas de cassure de l'ADN. Il sera visualisé un effet en « queue de comète » observé au microscope à fluorescence après passage en électrophorèse (39) (Figure 10).

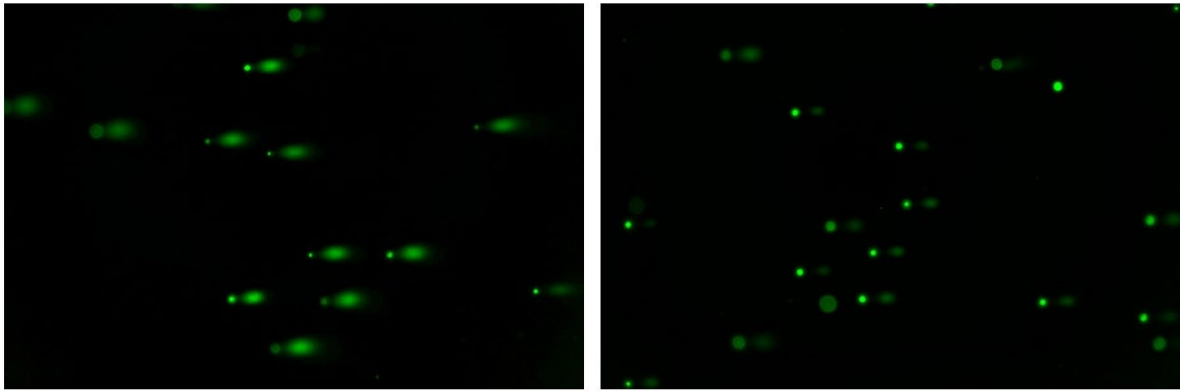


Figure 10 : Test COMET (28)

Visualisation d'une queue de comète à gauche représentant des cassures de bruns d'ADN et un ADN normal à droite.

La prescription de ces tests demeure controversée pour plusieurs raisons : l'absence de valeurs seuils consensuelles et de technique de référence, le manque de standardisation, des techniques qui sont peu adaptées pour les faibles numérations spermatisques, le peu d'études randomisées établissant un lien direct entre altération de la qualité nucléaire et infertilité masculine, enfin la prescription de compléments alimentaires antioxydants pour corriger l'altération de la qualité nucléaire qui est elle-même controversée.

3. Techniques de préparation de sperme

Les techniques actuelles peuvent être différenciées en techniques de centrifugation sur gradient de densité, en méthode de migration et en méthode de filtration.

Les techniques de migration utilisent la capacité des spermatozoïdes à se déplacer pour pouvoir sélectionner les spermatozoïdes mobiles. La centrifugation sur gradient de densité repose sur la capacité des spermatozoïdes à traverser des milieux de densité différents, la densité des spermatozoïdes étant corrélée à leur vitalité et à leur mobilité. La technique de filtration quant à elle se base sur les propriétés adhésives des spermatozoïdes.

Les trois techniques les plus utilisées sont le gradient de densité (GDD), le swim-up et le lavage simple.

3.1. Gradient de densité

Concernant le gradient de densité, la sélection se base sur la densité du noyau spermatique. La colonne est composée de 2 à 6 couches de plus en plus concentrées en une solution colloïdale, donc de plus en plus dense. La couche supérieure est en général concentrée à 45%.

Une centrifugation est ensuite effectuée (20 minutes), puis le culot est récupéré et remis en suspension en vue d'un lavage. Une seconde centrifugation (10 minutes) est effectuée et le culot est récupéré et analysé (Figure 11).

Il est à noter que le nombre de couches est adapté selon la numération spermatique, le volume et la présence de bactéries dans le recueil. Par exemple, en cas de spermoculture positive, on utilisera une colonne 6 couches pour filtrer le mieux possible les bactéries. En cas de faible numération et d'un gros volume, on peut utiliser plusieurs colonnes 2 couches pour récupérer un maximum de spermatozoïdes mobiles.

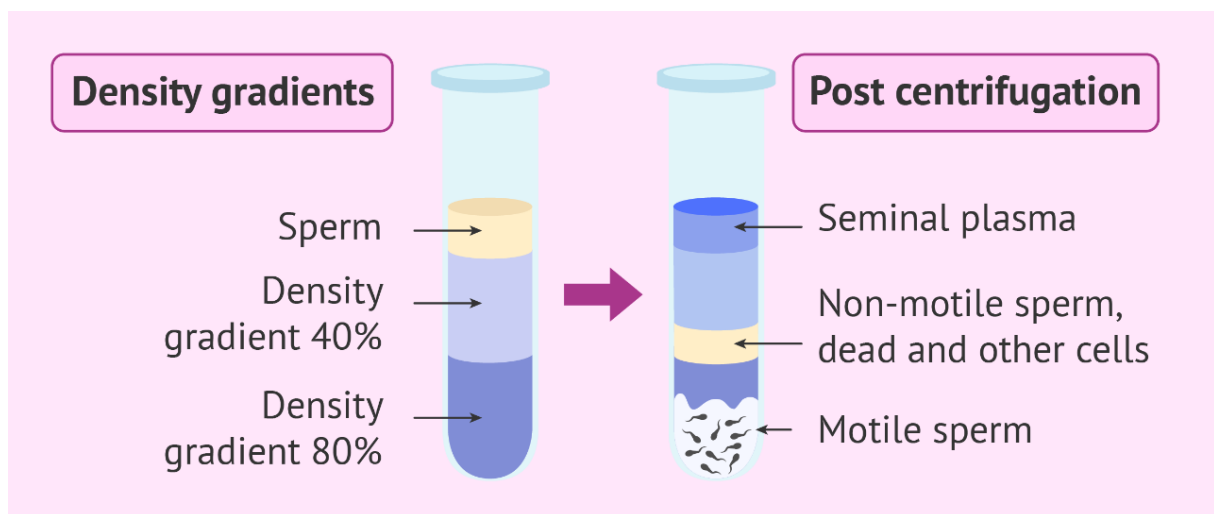


Figure 11 : Schéma d'un gradient de densité (40)

Différentes couches de densité croissante recouvertes de sperme à gauche et spermatozoïdes les plus mobiles au fond du tube recueillis après centrifugation à droite, formant le capacitat

3.2. Swim-up

Concernant le swim-up ou migration ascendante, la sélection est basée sur la mobilité des spermatozoïdes uniquement. On dépose le sperme au fond d'un tube à hémolyse, puis un milieu de sélection est déposé pour recouvrir la préparation, et le tube est incliné (45° pendant

1h à 37°C, 5% de CO₂). Les spermatozoïdes les plus mobiles vont effectuer une migration ascendante. L'anneau de migration est ensuite récupéré. Cette technique est adaptée aux spermatozoïdes fragiles car plus douce (41) (Figure 12).

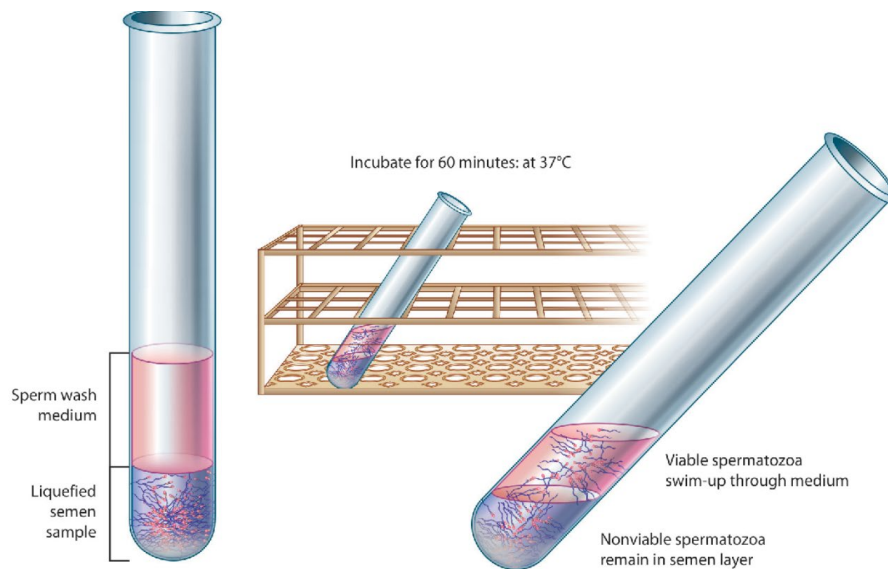


Figure 12 : Schéma d'une technique de Swim-up (42)

Sperme recouvert d'un milieu de sélection à gauche et déplacement des spermatozoïdes les plus mobiles sur la partie supérieure du tube à droite

3.3. Lavage simple

Le lavage simple consiste en la centrifugation de sperme avec ajout d'un milieu de préparation de sperme. Le mélange est centrifugé pendant 10 minutes puis le culot de centrifugation est récupéré. Cette technique est généralement réservée aux patients oligoasthénospermiques ou aux spermatozoïdes décongelés, pour lesquels un gradient de densité risque d'empêcher le passage des spermatozoïdes de manière trop importante.

D'autres techniques, moins utilisés en routine, sont décrites ci-après.

3.4. Membrane de filtration L4

Certains utilisent des membranes de filtration mécaniques. C'est le cas de la membrane de filtration L4, une membrane de polyester fibreux capable de retenir, par adsorption à la surface des fibres, plus de 99,9% des leucocytes du passage sanguin à travers elle, et de laisser traverser les globules rouges et les plaquettes. Cette méthode a été utilisée initialement pour les transfusions sanguines. Agarwal et al. présentent pour la première fois en 1991 son utilisation dans le domaine de l'AMP (43). Cette membrane permet le passage des spermatozoïdes de morphologie normale et retenir les cellules rondes. Les spermatozoïdes passent à travers la membrane par gravité, puis la partie filtrée est récupérée et centrifugée, et enfin le surnageant est éliminé pour ne garder que le culot de centrifugation (Figure 13).

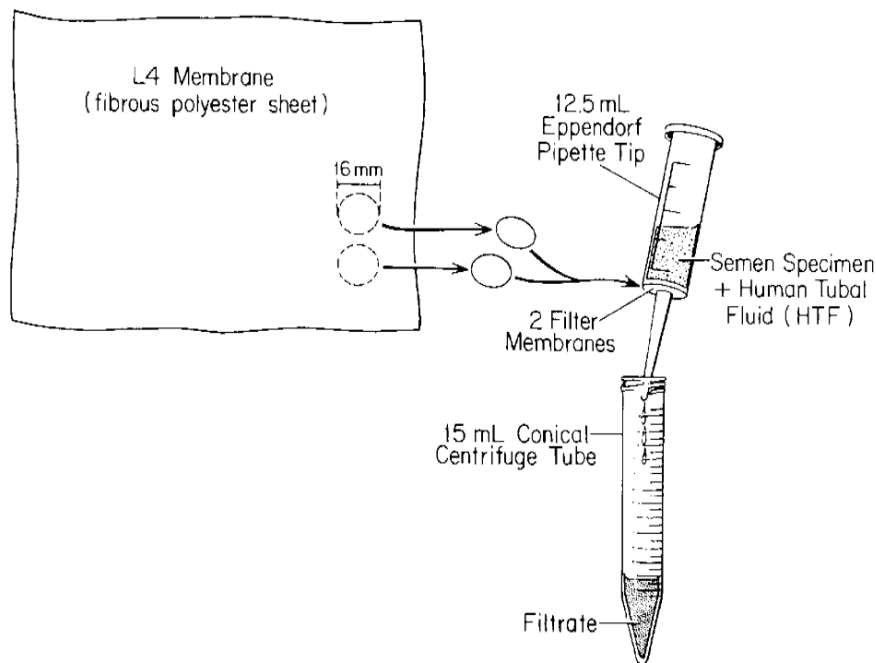


Figure 13 : Schéma d'une membrane de filtration L4 (44)

Deux disques de membrane L4 sont déposés au fond d'une pipette, recouvert de sperme, puis la partie filtrée par gravité est recueillie au fond d'un tube conique

D'autres techniques utilisent des colonnes d'adhérence pour sélectionner les spermatozoïdes. C'est le cas de la laine de verre, de la colonne Sephadex®, des billes de verre, des colonnes SpermPrep® et des billes magnétiques (MACS).

3.5. Filtration sur laine de verre

Initialement développée dans le but de diminuer la viscosité du sperme et augmenter la mobilité des spermatozoïdes, la filtration sur laine de verre a été proposée en 1977 par Paulson and Polakoski puis modifiée pour être standardisée en 1986 (45). La technique consiste en l'application de sperme au sommet d'une colonne composée d'une seringue dans laquelle est disposée une laine de verre d'une épaisseur de 6mm environ (Figure 14). Des images en microscopie électronique de la laine de verre montrent l'adhésion de spermatozoïdes immobiles et de cellules rondes à la surface de la laine de verre (46).

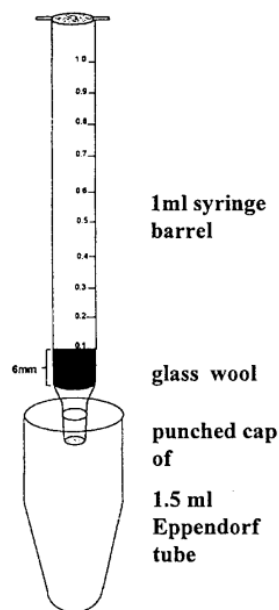


Figure 14 : Schéma d'une technique de filtration sur laine de verre (46)

Laine de verre disposée au fond d'une colonne recouverte de sperme, puis filtration des spermatozoïdes par gravité ou pression

3.6. Colonne Sephadex®

La colonne Sephadex® utilise la technique de chromatographie. Elle a été décrite pour la première fois dans un article de 1975 (47), et a été utilisée pour séparer les fractions de spermatozoïdes humains porteurs du chromosome X. Le sperme collecté est centrifugé afin de récupérer le culot, puis ce culot est dilué avec une solution tampon et ajouté au sommet de la colonne contenant un gel avec des billes de Sephadex®. La filtration par chromatographie dure entre 10 et 15 minutes. Le sperme filtré est ensuite récupéré puis centrifugé (48).

3.7. SpermPrep®

La technique de SpermPrep® a été décrite à de nombreuses reprises dans la littérature depuis 1992(49). Le SpermPrep® est une colonne de filtration jetable, contenant des billes de polysaccharide, qui développe des crêtes de surfaces rugueuses après hydratation. Ces crêtes empêchent les spermatozoïdes anormaux et d'autres composants de pénétrer dans les pores de la colonne (figure 15).

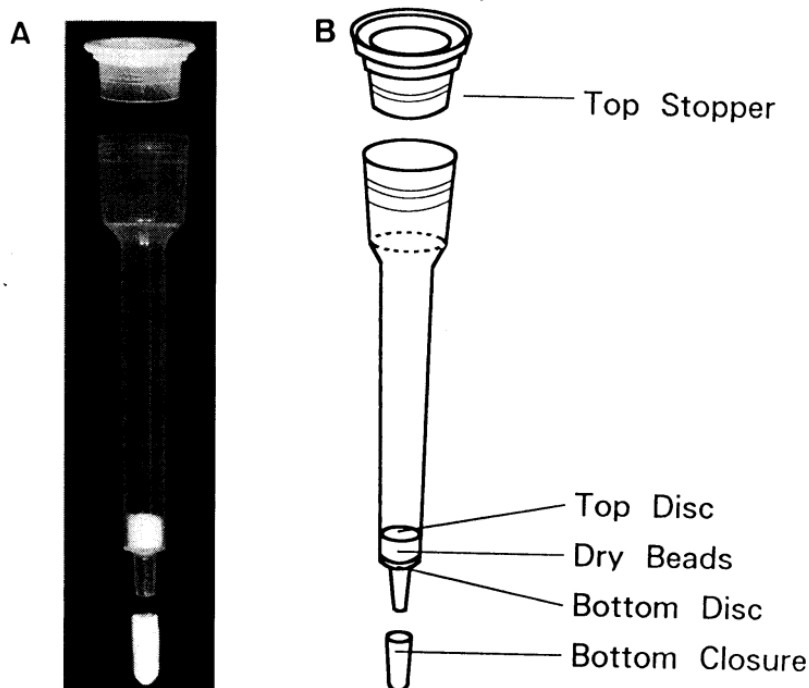


Figure 15 : Schéma d'une filtration sur colonne SpermPrep® (49)

Colonne de filtration contenant des billes, dans laquelle est ajouté le sperme

3.8. Billes magnétiques MACS

La technique des billes magnétiques ou MACS (Magnetic-activated cell sorting) consiste en la sélection des spermatozoïdes non apoptotiques à l'aide de billes magnétiques liées à l'Annexine V et d'un champ magnétique. En effet, l'un des premiers phénomènes de l'apoptose est la perte de l'intégrité des membranes, qui entraîne l'externalisation de la phosphatidylsérine (molécule ayant une forte affinité pour l'Annexine V). Par conséquent, une mise en contact de spermatozoïdes et d'Annexine V (utilisée comme marqueur apoptotique),

conjuguée à des billes magnétiques, qui sont exposés à un champ magnétique dans une colonne, va permettre de séparer les spermatozoïdes apoptotiques des spermatozoïdes non apoptotiques (Figure 16). Cette technique a vu le jour en 1995 (50) par Mr Pesce et De Felici initialement sur des gamètes de souris. Il est conseillé préalablement de traiter le sperme par Swim-up ou Gradient de Densité (GDD) car la technique ne s'affranchit pas des débris cellulaires, des leucocytes et du plasma séminal. Le culot est ensuite remis en suspension avec un réactif contenant des microbilles conjuguées à de l'Annexine V. Est ajoutée ensuite une solution tampon permettant d'améliorer la liaison entre les microbilles et les spermatozoïdes apoptotiques. La préparation est ensuite incubée à température ambiante pendant 15 minutes puis passe dans une colonne mise en contact avec un aimant. Le MACS est utilisé en IIU, en FIV-ICSI mais également dans la cryoconservation pour améliorer le taux de survie des spermatozoïdes.

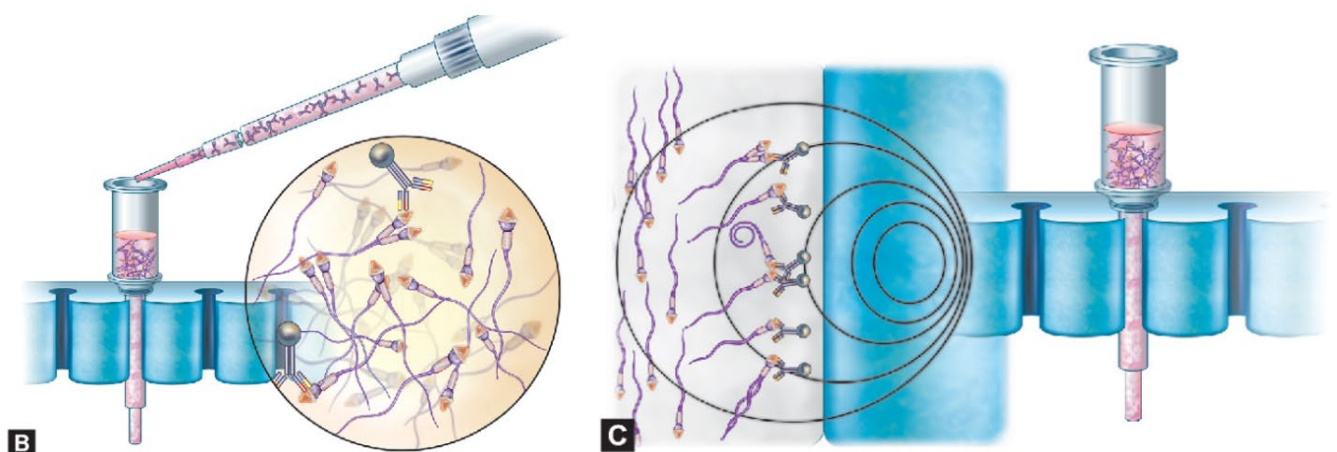


Figure 16 : Schéma d'une technique MACS (42)

B : visualisation des billes magnétiques liées à l'Annexine V mises en contact des spermatozoïdes

C : Visualisation des spermatozoïdes piégés par le champ magnétique, ayant fixé l'Annexine V

3.9. Billes de verre

La technique de préparation avec des billes de verre consiste à sélectionner les spermatozoïdes en les faisant passer dans une colonne contenant des billes de verre Pyrex d'un diamètre inférieur à 0,2 mm de diamètre. Les spermatozoïdes seront sélectionnés par gravité (51) (Figure 17).

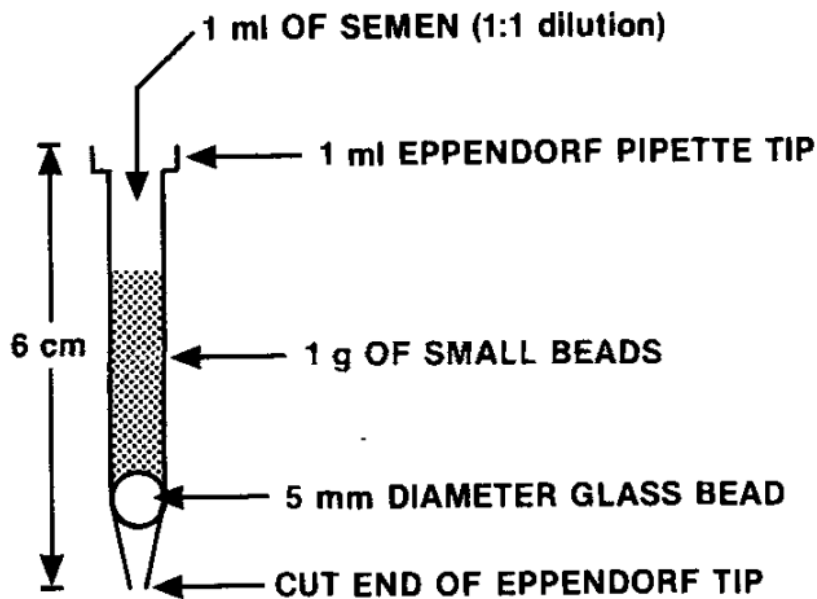


Figure 17 : Schéma d'une filtration par bille de verre (52)

Billes de verre au fond de la colonne recouvertes de sperme et filtration par gravité

3.10. Migration-Sédimentation ou MIGLIS

La migration-sédimentation ou MIGLIS (Migration-Gravity Sedimentation without Centrifugation) est une méthode basée sur la mobilité des spermatozoïdes. Cette technique consiste en l'ajout de sperme dans un tube au niveau d'une chambre circulaire supérieure. Un milieu de lavage (solution saline tamponnée au phosphate) est ensuite ajouté au niveau de l'axe central en commençant par le bas, jusqu'à atteindre et couvrir le niveau de la chambre circulaire. Le tube est ensuite incubé 30 minutes à 1 heure à 37°C. Les spermatozoïdes les plus mobiles ayant migré au fond du tube sont ensuite récupérés (53,54) (Figure 18).

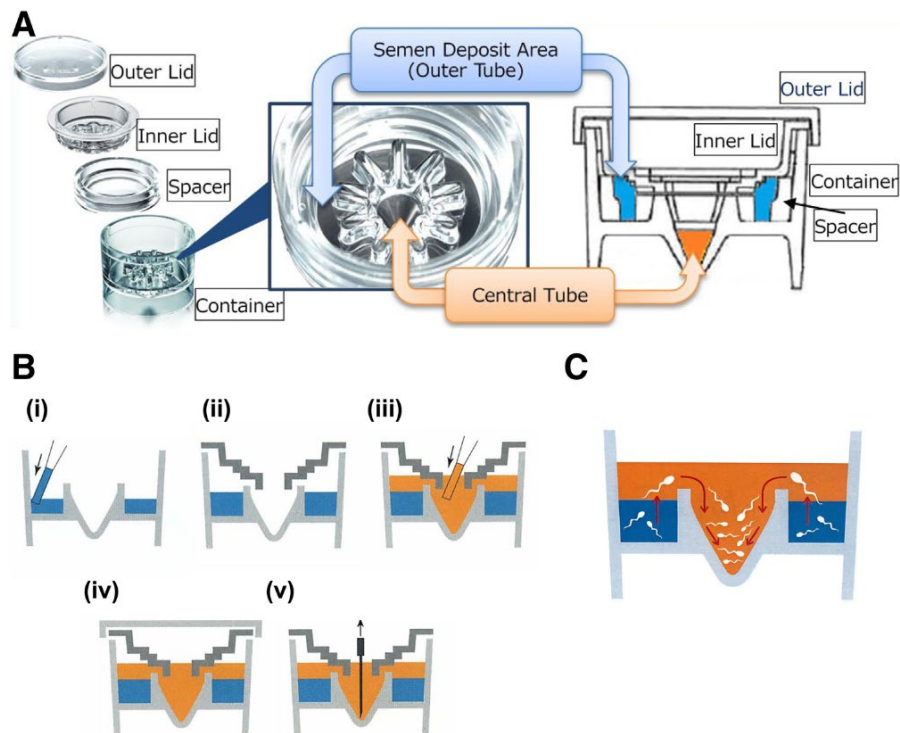


Figure 18 : Schéma d'une technique de Migration Sédimentation (MIGLIS) (54)

A : Différents composants du dispositif. B : Etapes successives de la technique avec la partie bleue représentant le sperme et la partie orange représentant le milieu de lavage. C : Phénomène de sélection des spermatozoïdes les plus mobiles au centre du dispositif

3.11. Tube de Wang

La technologie de séparation des spermatozoïdes en temps réel utilise le système de tube de Wang. Peu d'articles la décrivent et ont été publiés seulement dans les années 1990.

Le tube de Wang mesure généralement moins de 2,7 cm de hauteur. Il se compose des parties suivantes : la partie inférieure du tube, des lentilles convexes multiples, une partie bombée de la lunette, qui empêche la perte du milieu de culture, un large orifice en bas pour l'introduction de l'échantillon de sperme, une partie en forme de U qui facilite le processus de sélection, une partie de réserve, dans laquelle les micro-organismes, les débris ou les matières étrangères adhérant à la membrane des spermatozoïdes peuvent être éliminés, la partie supérieure du tube, qui fournit une chambre longue distance pour la migration des spermatozoïdes, un orifice supérieur, pour la fixation d'un bouchon en silicone, un angle d'inclinaison, qui accélère la remontée des spermatozoïdes et augmente les taux de collecte, enfin une partie en double U à l'extrémité qui bloque les contaminants en suspension dans l'air (55) (Figure 19).

Différentes formes de tubes sont adaptées pour différents paramètres spermiques initiaux (normozoospermiques, oligozoospermiques ou asthénospermiques), et également si des bactéries sont présentes dans le recueil.

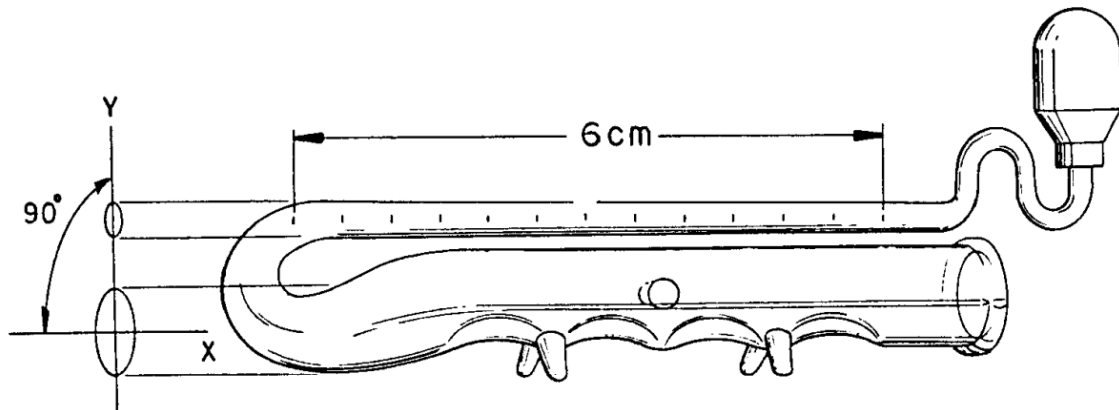


Figure 19 : Schéma d'un tube de Wang (55)

3.12. Microfluidique

La méthode de microfluidique consiste en la sélection de spermatozoïdes mobiles en utilisant des mécanismes actifs tels que le flux, les gradients chimiques ou l'électrophorèse (56), permettant de s'affranchir de la centrifugation. La microfluidique dans le domaine de la spermologie a été décrite en initialement en 2003 par Cho et al. (57) puis améliorée en 2015 par Huang et al. (58) Elle comprenait deux étapes de sélection. La première se base sur la différenciation latérale pour séparer les spermatozoïdes des cellules rondes. La deuxième étape permet la séparation des spermatozoïdes les plus mobiles.

Dans la première section, l'échantillon est injecté à un débit spécifique dans un microtube mince. Dans la deuxième section, les canaux latéraux recueillent les spermatozoïdes nageant à droite ou à gauche. Les spermatozoïdes d'intérêt sont recueillis dans les sorties latérales. Les cellules rondes sont collectées dans le canal central. Cette migration s'effectue à l'aide d'un flux hydrostatique.

Actuellement, les techniques de microfluidiques sont divisées en plusieurs catégories : La microfluidique utilisant le flux laminaire, dans laquelle les spermatozoïdes les plus mobiles pourront traverser activement la frontière entre deux flux ; les filtres microfluidiques

composés d'obstacles ; la séparation par chimiotaxie, dans laquelle le spermatozoïde se déplace en suivant un gradient chimique ; la séparation par différenciation de taille et de forme et enfin la séparation par champ électrique (59). La méthode de microfluidique permet de se rapprocher du déplacement des phénomènes de sélection *in vivo*. Il est également possible d'associer une analyse des paramètres spermatiques à cette méthode par une technique d'impédancemétrie (impulsions électriques au passage de chaque spermatozoïde). Bien que certaines de ces méthodes microfluidiques permettent de sélectionner un nombre suffisant de spermatozoïdes pour effectuer une IUI, la grande majorité d'entre elles sélectionnent une sous-population beaucoup plus petite, donc utilisables pour les FIV-ICSI (Figure 20).

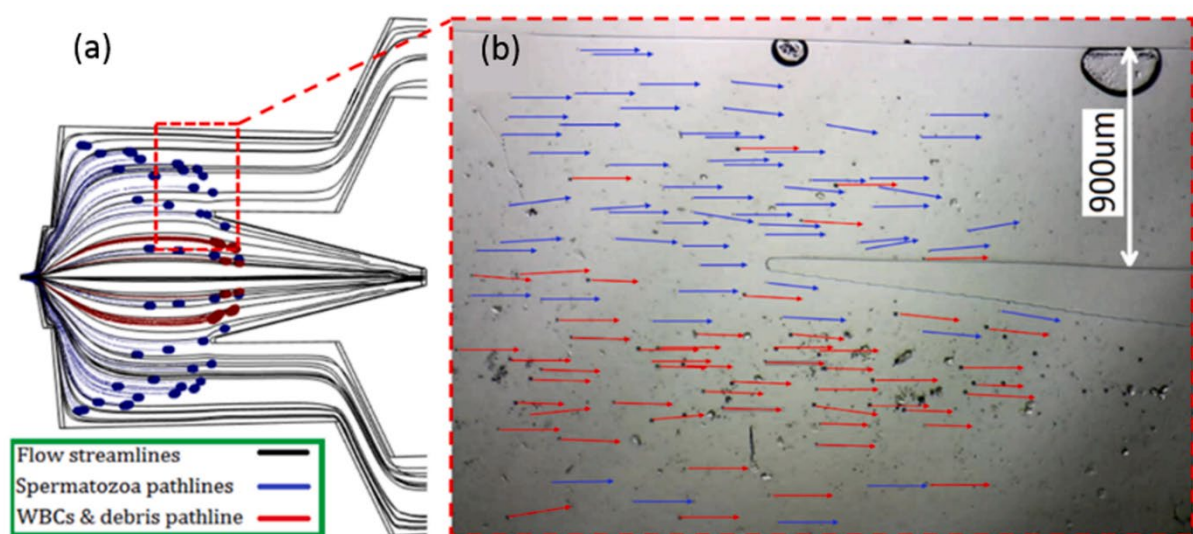


Figure 20 : Technique de microfluidique (60)

En rouge : le trajet des cellules rondes et débris. En bleu : le trajet des spermatozoïdes. En noir : les lignes de flux d'écoulement

4. Induction de l'ovulation

L'induction de l'ovulation consiste en l'injection de gonadotrophines et a pour objectif d'obtenir un ou deux follicules dominants (61). La finalité de cette induction est la synchronisation du moment de l'ovulation avec la réalisation de l'insémination. Une surveillance de l'avancée de l'ovulation est nécessaire à l'aide d'une échographie endo-vaginale. Cette dernière va permettre la mesure des follicules en croissance.

Des dosages hormonaux de surveillance comprennent la LH, l'œstradiol et la progestérone.

Le déclenchement est réalisé par une injection d'hormone Chorionique Gonadotrope (hCG). L'ovulation aura lieu dans les 36 à 40 heures suivant l'injection, et l'insémination aura lieu dans les 36 à 39 heures suivant le déclenchement (62) (Figure 21).

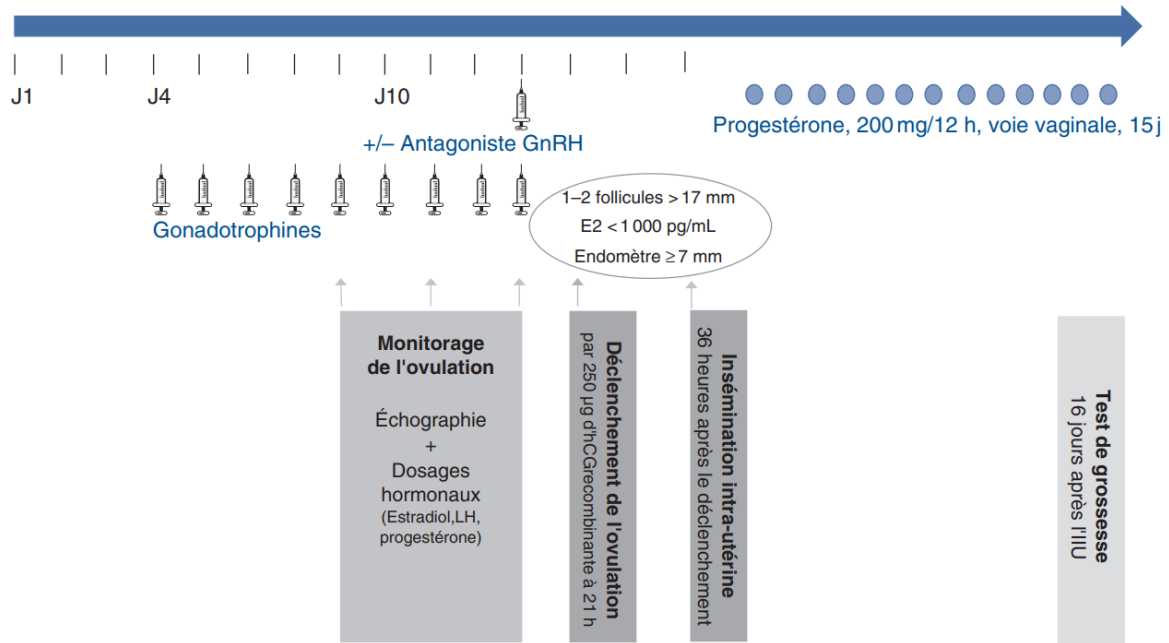


Figure 21 : Schéma d'une induction de l'ovulation (6)

La flèche représentant la temporalité en jours, les seringues les jours d'injections de Gonadotrophines et les ronds la prise de Progesterone par voie vaginale

5. Réalisation de l'IIU

La préparation spermatique, d'un volume de 0,3mL environ, est prélevée dans un cathéter. La patiente est installée en position gynécologique puis le cathéter est introduit dans la cavité utérine par voie vaginale.

Le contenu du cathéter est ensuite introduit dans la cavité utérine.

La patiente peut ensuite directement se relever et poursuivre des activités normales au cours de la journée (pas de nécessité d'alitement).

6. Résultats

Un dosage sanguin de β -hCG 14 jours après l'IIU permettra de connaître l'issue de la tentative.

En cas de réussite et de grossesse en cours, une échographie obstétricale est recommandée entre 6 et 8 semaines d'aménorrhée, afin de vérifier le nombre de sacs gestationnels et la bonne localisation intra-utérine de la grossesse.

Le suivi gestationnel se fait ensuite de la même manière qu'une grossesse naturelle.

Plusieurs IIU successives peuvent être réalisées en cas d'échec, jusqu'à 6 en France (nombre de tentatives remboursées par la Sécurité Sociale). Une IIU peut être réalisée par mois.

En cas d'échecs répétés, un bilan complémentaire est réalisé et un passage en FIV peut être envisagé selon le contexte clinique.

. DEUXIÈME PARTIE : L'ÉTUDE

I. INTRODUCTION

L'Assistance Médicale à la Procréation a vu le jour dans les années 1970, ayant permis la naissance de Louise Brown le 25 juillet 1978 avec la technique de FIV. Cette technique a été utilisée initialement pour traiter l'infertilité tubaire.

Un besoin important d'amélioration des techniques de préparation des spermatozoïdes a été nécessaire depuis, notamment pour pallier l'infertilité masculine, en constante augmentation.

Les premières méthodes de préparation de spermatozoïdes consistaient en un ou deux lavages avec remise en suspension du capacitat (63). Puis a été décrite une technique de lavage unique suivi d'un swim-up à partir du culot de centrifugation (64).

Par la suite, d'autres méthodes ont été introduites pour améliorer le nombre de spermatozoïdes mobiles et compétents pour la fécondation, en améliorant la mobilité des spermatozoïdes, en diminuant le nombre de ROS dans la préparation et en modulant la capacitation des spermatozoïdes.

Le gradient de densité (GDD) a débuté avec l'utilisation de Percoll® contenant de la silice enrobée de polyvinylpyrrolidone (PVP). Cette substance a été retirée du marché en 1996 en raison de la mise en évidence d'endotoxines ayant un impact néfaste sur les spermatozoïdes (65). Depuis ce retrait, plusieurs produits sans endotoxines ont vu le jour contenant des particules de silice enrobées de silane (comme IxaPrep®, PureSperm®, Isolate®, SilSelect®). Dans un premier temps ces produits ont été comparés avec le Percoll®, avec des résultats contradictoires (66–70). Cependant ces produits sont désormais largement utilisés (71).

La centrifugation sur gradient de densité utilise plusieurs produits en remplacement du Percoll (Ficoll®, IxaPrep®, PureSperm®, Isolate®, SilSelect®) (72).

En 2021, les Inséminations Intra-Utérines représentaient 3% des naissances vivantes en France (4).

Les chances de grossesse sont de l'ordre de 12 à 15% par cycle pour une insémination avec des spermatozoïdes du conjoint, et de 18 à 25% avec des spermatozoïdes de donneurs (73).

Elles sont indiquées en cas de troubles ovulatoires, d'infertilité cervicale, de troubles physiques ou psychiques entraînant des difficultés dans les rapports sexuels, d'altérations légères des paramètres spermatiques, d'infertilité inexplicée ou encore dans le cadre de patients ayant recours au don de spermatozoïde.

Il existe de nombreuses techniques pour la préparation des spermatozoïdes en IUI, et différents paramètres pouvant influencer les résultats.

L'objectif de cette étude est d'analyser la littérature pour évaluer l'impact des techniques de préparation, et de l'ajout de molécules sur les chances de grossesse et la qualité des spermatozoïdes inséminés.

II. Matériel et méthodes

1. Sources d'information

Les études quantitatives, de cohorte, cas-témoins, méta-analyses ou revues de la littérature étaient éligibles à cette étude. La date limite d'ancienneté de publication a été fixée à 1985. Les études devaient être rédigées en anglais ou en français.

Une base de données, PUBMED, a été utilisée.

2. Équation de recherche

Les équations de recherche ont été établies par l'auteur et sont disponibles sur la figure 22

(« swim-up » [All Fields] AND « density gradient» [All Fields] AND « versus » [All Fields])
 (« swim-up » [All Fields] AND « density gradient» [All Fields] AND « comparison » [All Fields])

(« temperature » [All Fields] AND « sperm » [All Fields] AND « IUI» [All Fields])
 (« interval » [All Fields] AND « sperm» [All Fields] AND « IUI» [All Fields])
 (« abstinence » [All Fields] AND « sperm» [All Fields] AND « IUI» [All Fields])

(« L4 membrane »[All Fields] AND « sperm»)
 (« MACS » [All Fields] AND « sperm»)
 (« glass wool » [All Fields] AND « sperm» [All Fields])
 (« Sephadex column » [All Fields] AND « sperm» [All Fields])
 (« Wang tube » [All Fields] AND « sperm» [All Fields])
 (« glass bead » [All Fields] AND « sperm» [All Fields])
 (« SpermPrep » [All Fields] AND « sperm» [All Fields])
 (« MIGLIS » [All Fields] AND « sperm» [All Fields])
 (« microfluidic » [All Fields] AND « sperm» [All Fields])

(« PAF » [All Fields] AND « sperm» [All Fields])
 (« Pentoxifylline » [All Fields] AND « sperm» [All Fields])
 (« Theophylline » [All Fields] AND « sperm» [All Fields])
 (« 2-deoxyadenosine » [All Fields] AND « sperm» [All Fields])
 (« vitamin D » [All Fields] AND « sperm» [All Fields])
 (« vitamin E » [All Fields] AND « sperm» [All Fields])
 (« Clofilium » [All Fields] AND « sperm» [All Fields])

Tableau 1 : Équation de recherche PUBMED

3. Sélection des études

Nous avons procédé à une sélection en deux étapes des documents. Premièrement par tri sur les titres et résumés, deuxièmement par analyse de l'éligibilité sur le document entier (Figure 23). Une recherche de proche en proche à partir des bibliographies des études incluses a également été réalisée. Parmi les 1932 études initialement identifiées, 149 ont été incluses.

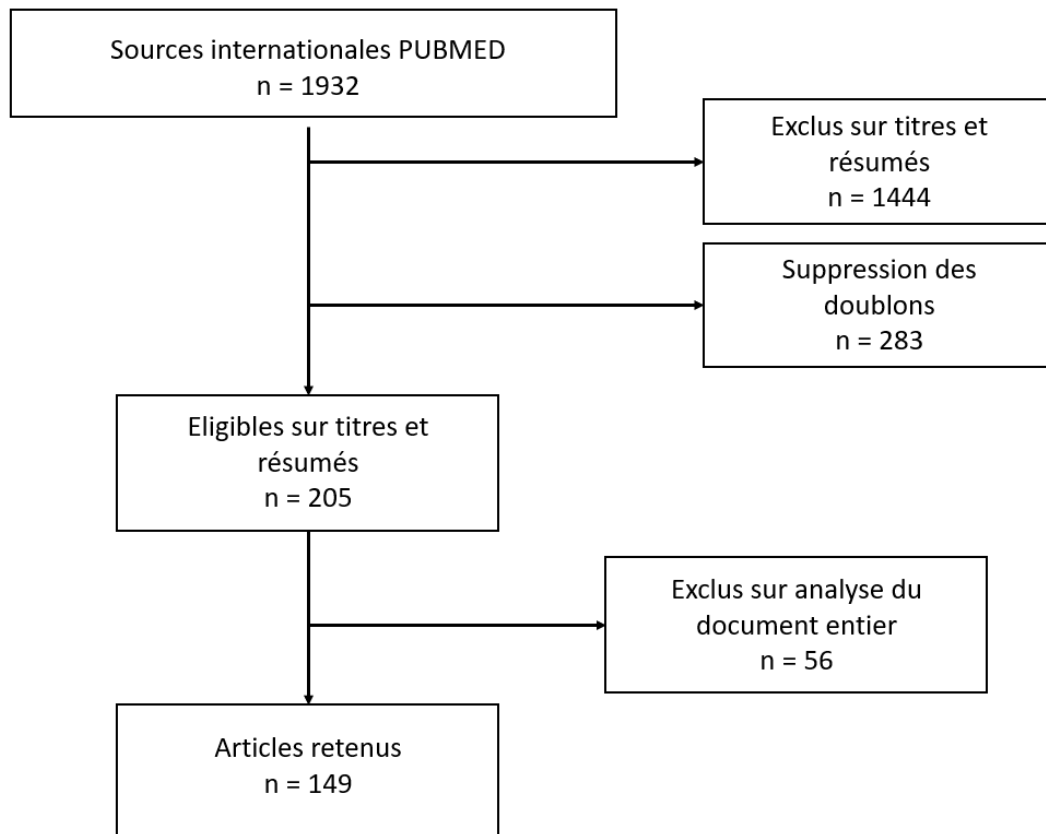


Figure 22 : Diagramme de flux

4. Extraction des données et évaluation des biais

Cette étude est une revue non exhaustive de la littérature internationale. Pour chaque étude citée, les références bibliographiques, le type d'étude, l'année ainsi que les résultats principaux ont été extraits systématiquement. Les études devaient être des études de cohorte, des études cas-témoin, des méta-analyses ou des revues de la littérature. Ces

dernières étaient évaluées sur les biais méthodologiques. Si ces derniers étaient trop importants, l'étude était exclue de l'analyse.

5. Logiciels utilisés et méthode de synthèse des données

Le logiciel Microsoft Office Excel® 2016 a été utilisé pour l'extraction et l'analyse des données. Les logiciels Microsoft Office Word® 2016 et le Logiciel Zotero® version 5.0.35.1 ont été utilisés pour organiser la bibliographie.

Les résultats des études citées ont été retenus afin de réaliser une synthèse et d'établir une base de connaissance sur les différents sujets abordés.

III. Comparaison des différentes préparations d'IIU en techniques classiques

Cette partie de l'article s'intéresse aux méthodes les plus utilisées et recueille des articles comparant ces méthodes par rapport à leur impact sur les taux de grossesse, les paramètres spermatiques et la qualité de l'ADN des spermatozoïdes (la fragmentation de l'ADN, les anomalies nucléaires).

Les articles datent de 1992 à 2023. Ce sont des études mono ou multi-centriques prospectives pour la plupart. Les résultats principaux des articles cités sont présentés dans les tableaux 1,2 et 3.

1. Sur les taux de grossesse

La majorité des articles ne montrent pas de différence statistiquement significative sur les taux de grossesse, que ce soit en comparant les techniques de Swim-up et de gradient de densité, ou de lavage (74–80). Deux d'entre eux ont cependant inclus peu de patients, 80 pour Dodson et al. et 63 pour Soliman et Goyan, pouvant entraîner un manque de puissance dans les études.

Deux études montrent un taux de grossesse plus important en gradient de densité en comparaison du swim-up (69,80) ; l'article de 2014 (81) incluant 223 patients montre un taux de grossesse statistiquement plus élevé en gradient de densité par rapport au Swim-up uniquement pour le groupe d'infertilité inexplicée. Pour ce qui est du groupe d'infertilité masculine avec une numération entre 5 et 15 Millions/mL, aucune différence n'a été mise en évidence ; Ren et al. (69) concluent à une augmentation du taux de grossesse lorsque le Percoll est utilisé en gradient de densité, le PureSperm n'ayant pas montré de différence.

Un article de 2005 comprenant 82 patients (82) montre de meilleurs taux de grossesse en Swim-up par rapport au gradient de densité. La population incluse (type d'infertilité) n'est cependant pas précisée et le nombre de patients inclus peu élevé.

Carrell et al. (77), qui incluent 363 patients dans leur étude, concluent à un taux de grossesse plus élevé en gradient de densité et Swim-up par rapport au lavage simple.

Etude	Année	Patients inclus	Type d'étude	Caractéristiques d'infertilité	Techniques comparées	Résultats principaux (Statistiquement significatifs)
Cil t al.	2022	384	Monocentrique rétrospective transversale	Concentration >5 millions/mL	Swim-up vs Gradient de densité suivi d'un swim-up	Pas de différence significative
Ren et al.	2004	317	Monocentrique Prospective	Non précisé	Gradient de densité (Percoll) vs Gradient de densité (PureSperm 2-3 ou 4 couches) vs Swim-up	Plus élevés pour Gradient de densité (Percoll)
Dodson et al.	1998	80	Monocentrique prospective	Inexpliquée, féminine ou masculine	Double centrifugation vs Swim-up vs Gradient de densité (Percoll)	Pas de différence significative
Boomsma et al.	2007	262	Méta-analyse de 5 essais contrôlés	Non précisée	Gradient de densité vs Lavage vs Swim-up	Pas de différence significative
Posada et al.	2005	82	Monocentrique prospective	Non précisée	Swim-up vs Gradient de densité	Plus élevés pour le Swim-up
Soliman et Goyal	2005	63	Monocentrique prospective	Non précisée	Lavage vs Gradient de densité	Pas de différence significative
Carrell et al.	1998	363 (898 cycles IIU)	Multicentrique prospective	Masculine, féminine ou inexpliquée	Lavage vs Gradient de densité (Percoll) vs Swim-up vs Swim-down	Plus élevés pour le Swim-up et le Gradient de densité
Butt et al.	2016	220 (440 cycles IIU)	Monocentrique prospective	Masculine, féminine ou inexpliquée	Gradient de densité vs Swim-up	Pas de différence significative
Vagios et al.	2023	1503 cycles IIU	Monocentrique rétrospective	Masculine, féminine ou inexpliquée	Gradient de densité vs Lavage simple	Pas de différence significative
Karamahmutoglu et al.	2014	223 (338 cycles IIU)	Monocentrique prospective	Masculine ou inexpliquée	Gradient de densité vs Swim-up	Dans la population étudiée et le groupe infertilité inexpliquée: Plus élevés pour le Gradient de densité Dans le groupe infertilité masculine: Pas de différence significative

Tableau 2 : Principaux résultats d'étude comparant les taux de grossesse avec différentes préparations d'insémination intra-utérines

On peut en conclure que l'utilisation des différentes méthodes les plus utilisées que sont le gradient de densité, le swim-up et le lavage simple ne semble pas donner de résultats statistiquement significatifs sur les taux de grossesse, avec une majorité de conclusions d'études non significatives, ou des résultats contradictoires.

2. Sur les paramètres spermatiques

Quatre articles ne mettent pas en évidence de différence significative sur les paramètres spermatiques en fonction d'une préparation en gradient de densité ou en Swim-up (41,83–85).

Concernant la concentration spermatique, une étude de 2016 montre de meilleurs résultats en GDD par rapport au Swim-up (78). Ricci et al. concluent à un nombre total de spermatozoïdes mobiles plus important en GDD par rapport au swim-up (86). Moshedi et al. comparent le GDD et le lavage simple et concluent à une meilleure concentration en lavage simple (87). Une étude de 2010 montre une meilleure concentration en GDD suivi d'un swim-up comparé au GDD seul (88). Enfin, Facio et al. concluent à une meilleure concentration en GDD par rapport au lavage suivi d'un swim-up (89).

Concernant la mobilité, deux études concluent à une meilleure mobilité en swim-up par rapport au GDD (69,78). Chen et Bongso étudient l'impact de différentes couches de gradients ainsi que différents volumes de sperme déposés sur les colonnes et mettent en évidence une meilleure mobilité pour les colonnes 3 couches et un volume de 3 mL par rapport à 2 couches et 0,75mL (90). L'ajout d'un swim-up après un GDD semble améliorer la mobilité comme le montre un article de 2010 (88). Enfin, Hoa et al. en 2022 ont étudié l'impact des densité de mono-couches et montrent une supériorité de la mono-couche à 90% de densité par rapport à une densité plus faible à 45% (91).

Concernant la morphologie, trois études montrent de meilleurs résultats en swim-up ou ajout de swim-up après un GDD (88,89,92). La centrifugation simple semble résulter en une moins bonne morphologie par rapport au GDD et swim-up d'après Dodson et al.(75). Enfin, Chen et Bongso comparent les différentes couches de gradients ainsi que les volumes de sperme déposés et concluent en une meilleure morphologie en 3 couches et avec 3 mL déposés (90).

Concernant la vitalité, deux articles rapportent des résultats significatifs. Chen et Bongso (90) notent une amélioration de la vitalité pour l'utilisation des 3 couches et 3mL de sperme en GDD, Ricci et al. concluent à une meilleure vitalité en swim-up par rapport au gradient de densité (86).

Etude	Année	Patients inclus	Type d'étude	Caractéristiques d'infertilité	Techniques comparées	Résultats principaux (Statistiquement significatifs)
Matsuura et al.	2010	153	Monocentrique prospective	Non précisée	Gradient de densité seul vs Gradient de densité suivi de swim-up	Meilleure concentration, mobilité progressive et morphologie en Gradient de densité suivi d'un Swim-up
Fácio e al.	2016	58	Monocentrique prospective non randomisée	Normozoospermiques	Lavage suivi d'un swim-up vs Gradient de densité	Meilleure concentration en Gradient de densité. Meilleure morphologie en Lavage suivi d'un Swim-up. Pas de différence significative sur la mobilité.
Ren et al.	2004	317	Monocentrique Prospective	Non précisée	Gradient de densité (Percoll) vs Gradient de densité (PureSperm 2-3 ou 4 couches) vs Swim-up	Meilleure mobilité en Swim-up. Augmentation du nombre de spermatozoïdes mobiles pour PureSperm 4 couches vs 2 couches. Augmentation du nombre de spermatozoïdes mobiles et meilleure morphologie pour pour PureSperm 3 couches vs 2 couches.
Morshedi et al.	2003	311	Monocentrique prospective randomisée	Masculine, féminine ou inexpliquée	Lavage simple vs Gradient de densité	Meilleure concentration pour lavage simple. Meilleure mobilité pour le Gradient de densité.
Hoa et al.	2022	30	Monocentrique prospective	Concentration <15 millions/mL	Mini-gradient vs mono-couche à 90% de densité vs mono-couche à 45% de densité	Meilleure concentration spermatique avec la mono-couche 45%. Meilleure mobilité spermatique avec la mono-couche 90% et le mini-gradient.
Dodson et al.	1998	80	Monocentrique prospective	Masculine, féminine ou inexpliquée	Double centrifugation vs Swim-up vs Gradient de densité (Percoll)	Diminution du nombre total de spermatozoïdes mobiles en Swim-up. Moins bonne morphologie en Double centrifugation.
Almagor et al.	1993	50	Monocentrique prospective	Tout type de paramètres	Swim-up suivi de Swim-down vs Swim-up vs Gradient de densité	Meilleure mobilité spermatique pour le swim-up suivi de Swim-down et le Gradient de densité vs le Swim-up seul. Meilleure morphologie spermatique pour le Swim-up suivi du Swim-down vs les autres techniques.

Chen et Bongso	1999	48	Monocentrique prospective	Normozoospermiques	Gradient de densité (2 couches) vs Gradient de densité (3 couches) vs Gradient de densité (3mL de sperme) vs Gradient de densité (0,75mL de sperme)	3 couches: Meilleure vitalité, mobilité A et A+B et morphologie vs 2 couches. 3 mL : Meilleure numération, mobilité, vitalité et morphologie vs 0,75mL
Butt et al.	2016	220 (440 cycles IUI)	Monocentrique prospective randomisée	Masculine, féminine ou inexpliquée	Gradient de densité vs Swim-up	Meilleure concentration en Gradient de densité. Meilleure mobilité pour Swim-up.
Ricci et al.	2009	62	Monocentrique prospective	Masculine, féminine ou inexpliquée	Gradient de densité vs Swim-up	Meilleure vitalité en swim-up. Meilleur nombre de spermatozoïdes mobiles en Gradient de densité.
Karamahmutoglu et al.	2014	223 (338 cycles IUI)	Monocentrique prospective randomisée	Masculine ou inexpliquée	Gradient de densité vs Swim-up	Pas de différence significative
Xu et al.	2000	60	Monocentrique prospective	Masculine ou inexpliquée	Swim-up vs Gradient de densité (Percoll)	Pas de différence significative
Meitei et al.	2020	35	Monocentrique prospective	Numération >80 M	Gradient de densité vs Swim-up	Pas de différence significative
Check et al.	1992	34	Monocentrique prospective	Concentration >10 M/mL	Gradient de densité (Percoll) vs Swim-up	Pas de différence significative

Tableau 3 : Principaux résultats d'études comparant les paramètres spermatiques avec différentes préparations d'insémination intra-utérine

Il semble ressortir de cette revue que la centrifugation présente de meilleurs résultats concernant la concentration spermatique, que ce soit en GDD ou en lavage. La technique de swim-up semble favoriser une meilleure mobilité spermatique, sélectionnant les spermatozoïdes sur leur capacité de déplacement seule et non sur leur densité. Cependant le nombre total de spermatozoïdes mobiles semble moins bon en swim-up. La mobilité est également améliorée avec le nombre de couches de gradient ou leur densité. La morphologie semble meilleure en swim-up seul ou ajouté au GDD.. Enfin, il est difficile de conclure sur la vitalité car seul un article compare les techniques.

3. Sur la qualité de l'ADN du spermatozoïde

Les sept références sont toutes des études prospectives. Deux articles de 2000 et 2003 ne montrent pas de différence significative sur la fragmentation de l'ADN ou les anomalies chromatinienne (83,87) ; l'article de Xu et al., avec une inclusion d'un nombre de patients limité, compare le gradient de densité et le Swim-up dans une analyse multicentrique prospective (83), en utilisant la mesure d'un fluorochrome de Chromomycine A3 (CMA3) ; Morshedi et al. (87) quant à eux, comparent le gradient de densité et le lavage simple.

Un article de Sakkas (72) conclut à une diminution des anomalies nucléaires en gradient de densité (PureSperm et Percoll) par rapport au Swim-up. Le type d'infertilité des patients inclus n'est pas précisé dans l'étude.

Deux articles concluent à une diminution des lésions à l'ADN en Swim-up (84,88) ; le premier article de Matsuura et al. (88) montre une diminution de l'Index de Fragmentation de l'ADN si le Swim-up est associé au gradient de densité par rapport au gradient seul ; l'article de 2020 (84) compare la Swim-up seul au gradient de densité seul.

Raad et al. (93) dans un article récent de 2021 montre une augmentation de l'Index de Fragmentation de l'ADN lorsque le Swim-up est associé au gradient de densité par rapport au swim-up seul et à la centrifugation simple suivie d'un Swim-up.

Concernant l'impact de la densité des gradients, un article récent de Hoa et al. (91), avec un nombre de patients inclus limité de 30, montre un taux de fragmentation de l'ADN plus élevé en mono-couche à 45% de densité par rapport au mini-gradient et à la mono-couche 90% de densité.

Etude	Année	Patients inclus	Type d'étude	Caractéristiques d'infertilité	Techniques comparées	Résultats principaux (Statistiquement significatifs)
Sakkas	2000	115	Multicentrique prospective	Non précisée	Gradient de densité (PureSperm) vs Gradient de densité (Percoll) vs Swim-up	Amélioration des anomalies nucléaires en Gradient de densité (PureSperm et Percoll)
Matsuura et al.	2010	153	Monocentrique prospective	Non précisée	Gradient de densité seul vs Gradient de densité suivi de swim-up	Diminution de l'Index de fragmentation de l'ADN en Gradient de densité suivi d'un Swim-up
Raad et al.	2021	60	Monocentrique prospective	Concentration >20 millions/mL et mobilité >30%	Swim-up vs gradient de densité suivi de Swim-up vs gradient de densité vs pellet swim-up	Augmentation de l'IDF en gradient de densité et gradient de densité suivi de swim-up
Morshedi et al.	2003	311	Monocentrique prospective randomisée	Masculine, féminine ou inexplicée	Lavage simple vs Gradient de densité	Pas de différence significative sur la fragmentation de l'ADN
Hoa et al.	2022	30	Monocentrique prospective	Concentration <15 millions/mL	Mini-gradient vs mono-couche à 90% de densité vs mono-couche à 45% de densité	Taux de fragmentation de l'ADN plus élevé en mono-couche 45% de densité vs les deux autres
Xu et al.	2000	60	Monocentrique prospective	Non précisée	Swim-up vs Gradient de densité (Percoll)	Pas de différence significative sur les anomalies chromosomiques
Meitei et al.	2020	35	Monocentrique prospective	Numération >80 M	Gradient de densité vs Swim-up	Moins de lésions à l'ADN en Swim-up.

Tableau 4 : Principaux résultats d'études comparant la qualité de l'ADN des spermatozoïdes avec différentes préparations d'insémination intra-utérine

Ces études semblent en faveur du swim-up seul ou en complément du GDD pour améliorer les lésions à l'ADN en comparaison du GDD. Le nombre de couches et leur densité dans le GDD montre un effet bénéfique sur la qualité de l'ADN spermatique.

IV. Paramètres ayant une influence sur les IIU

1. Température

Les recueils de sperme en laboratoire sont le plus souvent conservés à la température du corps avant d'être préparés en vue d'une IIU. Cependant plusieurs études semblent montrer que les paramètres spermatiques ainsi que la qualité de l'ADN spermatique sont plus longtemps conservés à température ambiante.

Une étude monocentrique prospective de 2014 a étudié les effets de l'incubation in vitro à long terme (24 heures) des spermatozoïdes à température ambiante (23°C) par rapport à la température du testicule (35°C) sur divers paramètres spermatiques. La mobilité progressive et la morphologie étaient significativement meilleures après incubation à température ambiante. La proportion de spermatozoïdes ayant fait leur réaction acrosomale, apoptotiques ou morts était significativement plus faible dans les échantillons incubés à température ambiante (94).

Concernant le taux de fragmentation de l'ADN, Matsuura et al. ont montré une augmentation de l'ADN fragmenté en fonction du temps à la fois à température ambiante et à 37°C, cependant ce taux était significativement plus bas à température ambiante après 24 heures d'incubation (88).

Concernant le processus de capacitation, une étude de 2002 a comparé l'incubation pendant 18 heures à 20°C et 37°C. Les protéines tyrosine présentaient un taux de phosphorylation relatif à la non-capacitation plus élevé pour les spermatozoïdes incubés à 20°C ainsi qu'une mobilité hyperactivée et une perte de l'acrosome plus faibles. De plus, pour les spermatozoïdes ayant commencé leur capacitation, leur mise en incubation à 20°C montrait une diminution significative de la réaction acrosomique, suggérant une décapacitation des spermatozoïdes (95).

Peer et al. n'ont observé aucune modification morphologique significative des noyaux des spermatozoïdes lors d'une incubation à 21°C de moins de 2 heures. La proportion de spermatozoïdes présentant des noyaux vacuolés était significativement plus élevée après 2 heures à 37°C par rapport à 21°C (96).

Enfin concernant les taux de grossesse, deux articles de 2013 et 2015 monocentriques rétrospectifs ne mettent pas en évidence de différence significative selon les variations de température à différentes étapes de la préparation. Le premier comparait la centrifugation sans contrôle de température et centrifugation à 37°C (97), le second comparait le stockage du capacitat à température ambiante et à 37°C (98).

La majorité de ces études concluent donc à un effet bénéfique de stockage des spermatozoïdes à une température plus basse que celle du corps ou du testicule. Les effets sont visibles sur le

ralentissement des processus de capacitation, une mobilité, une morphologie ainsi qu'une qualité de l'ADN conservées plus longtemps. L'impact des températures de stockage plus basses pourrait s'expliquer par le passage des spermatozoïdes dans un état de repos, dans lequel une meilleure conservation de l'énergie entraînerait une survie plus longue (94). La température a une influence sur certains mécanismes cellulaires impliqués dans la capacitation des spermatozoïdes, le blocage temporaire des événements de la capacitation étant présents à 20°C mais pas à 35°C. Cependant, il n'a pas été mis en évidence de différence significative de l'effet d'une température plus basse à différentes étapes de préparation sur les taux de grossesse.

2. Délai d'abstinence

De nombreux articles traitant de l'impact du délai d'abstinence sur les taux de grossesse, les paramètres spermatiques, la fragmentation de l'ADN et le taux de ROS ont été publiés depuis les années 2000.

Les résultats principaux des études citées sont disponibles dans les tableaux 4, 5 et 6.

Concernant les résultats sur les taux de grossesse, trois articles montrent de meilleurs résultats avec des délais d'abstinence inférieurs à 7 jours (99), 3 jours (100) et même 2 jours (101,102). Jurema et al. montrent une diminution des taux de grossesse lorsque le délai d'abstinence dépasse 10 jours (100).

Un article de 2020 met en évidence une diminution significative des taux de grossesse avec le délai d'abstinence, avec une comparaison de groupes de moins de 2 jours, 3 à 4 jours et plus de 4 jours (102).

Trois articles de 2016 à 2021 ne mettent cependant pas en évidence de différence significative sur les taux de grossesse (103,104,104).

Etude	Année	Patients inclus	Type d'étude	Caractéristiques d'infertilité	Délais d'abstinence	Résultats principaux (Statistiquement significatifs)
Marshburn et al.	2010	372 (866 cycles IUI)	Monocentrique prospective	Masculine ou féminine	<2j 3-5 >5	Plus élevés pour abstinence <2 jours
Jurema et al.	2005	417 (929 cycles IUI)	Monocentrique rétrospectif	Féminine ou inexpliquée	<3j 3-5 5-10 >10j	Plus élevés pour intervalle de <3j Plus bas taux pour >10j
Bahadur et al.	2016	117 IUI	Monocentrique rétrospective	Oligozoospermiques	1 éjaculation simple 2 éjaculations consécutives	Pas de différence significative
Kabukçu et al.	2020	120	Monocentrique prospective randomisée	Masculine	1j 3j	Pas de différence significative
Degirmenci et al.	2020	90	Monocentrique prospective randomisée	Masculine ou inexpliquée	<2j 2-4j >4j	Diminution avec le délai d'abstinence
Kabli-Ambe et al.	2015	3123	Monocentrique rétrospective	Non précisée	<7j >7j	Plus élevés pour abstinence <7 jours

Tableau 5 : Principaux résultats d'études comparant les délais d'abstinence sur les taux de grossesse

Concernant l'impact du délai d'abstinence sur les paramètres spermatiques, une vingtaine d'articles ont été retenus.

Les trois premiers traitent du bénéfice d'éjaculation consécutives chez les patients oligozoospermiques. Bahadur et al. ont comparé les paramètres spermatiques d'un premier recueil (abstinence de moins de 7 jours) à un recueil consécutif, réalisé 40 minutes après le premier. Une amélioration significative de la mobilité progressive, de la morphologie et de la concentration ont été mis en évidence (105). Toujours chez des patients oligozoospermiques, l'étude d'éjaculations consécutives à 30 minutes et 1 heure a permis d'augmenter significativement le nombre total de spermatozoïdes mobiles dans le second échantillon (106). Enfin un article incluant 22 patients oligozoospermiques a comparé deux éjaculats de 3 à 5 jours d'abstinence, puis 30 à 60 minutes après. Il a été noté une diminution du volume des éjaculats mais une meilleure mobilité et nombre de spermatozoïdes mobiles dans l'éjaculat (107).

Concernant le volume de l'éjaculat, une importante proportion des articles cités (9 articles) arrivent à la conclusion d'une augmentation statistiquement significative du volume avec le

délai d'abstinence, que ce soit pour des patients oligozoospermiques ou normozoospermiques (108–117).

La mobilité semble améliorée avec un délai d'abstinence plus court. Une étude rétrospective incluant 9489 patients a conclu à une meilleure mobilité pour les patients oligozoospermiques à moins de 1 jour d'abstinence et une diminution de la mobilité chez les normozoospermiques à partir de 11 jours d'abstinence (118). Une corrélation entre le délai d'abstinence et la diminution de mobilité ont été retrouvés dans plusieurs articles de 2001 à 2020 (100,107,111,115,119).

Concernant la concentration spermatique, cette dernière semble augmentée avec un délai d'abstinence plus long, comme le montrent les 12 articles cités (100,105,109–114,117,119–121).

Etude	Année	Patients inclus	Type d'étude	Caractéristiques d'infertilité	Délais d'abstinence	Résultats principaux (Statistiquement significatifs)
Bahadur et al.	2015	73	Monocentrique prospective	Oligozoospermiques	3-4j 40min	Amélioration de la mobilité progressive et morphologie à 40min
Levitas et al.	2005	6008 (9489 recueils)	Monocentrique rétrospective	Infertiles et fertiles	<1j <2j 2-8j 8-11j >11j	Patients oligozoospermiques: meilleure mobilité à <1j d'abstinence, meilleure morphologie à <2j. Normozoospermiques: la mobilité diminue à partir de 11j d'abstinence
Jurema et al.	2005	417 (929 cycles IIU)	Monocentrique rétrospectif	Féminine ou inexplicite	<3j 3-5j 5-10j >10j	Concentration corrélée positivement au délai d'abstinence Mobilité corrélée négativement au délai d'abstinence
Dupesh et al.	2020	2037	Monocentrique rétrospective	Oligospermiques et normozoospermiques	<24h 1-2j 3-7j 8-15j 16-30j >30j	Augmentation du volume avec le délai d'abstinence Meilleure mobilité et morphologie à <24h en comparaison de 16-30j
Mayorga-Torres et al.	2020	112	Monocentrique prospective	Masculine	3j 3h	Diminution de la concentration spermatique et augmentation de la mobilité à 3h
Manna et al.	2020	65	Monocentrique prospective	Normozoospermiques et OATS	2-7j 1h	Dans les deux groupes : diminution du volume et de la concentration à 1h Chez les normozoospermiques: meilleure morphologie à 1h. Chez les OATS: meilleure mobilité et morphologie à 1h.

Degirmenci et al.	2020	90	Monocentrique prospective randomisée	Masculine inexplicée ou	<2j 3-4j >4j	Mobilité plus élevée pour 3-4j
Lehavi et al.	2013	4133	Monocentrique prospective	Non précisée	2-4j 24h	Diminution du volume et de la concentration à 24h
Du et al.	2023	85 études	Meta-analyse	Fertiles et infertiles	2-7j 24h	Groupe fertiles : Diminution du volume et de la concentration à 24h Groupe infertiles : Diminution du volume, diminution de la concentration, augmentation de la vitalité à 24h Augmentation de la mobilité progressive à 24h pour le sous groupe OATS
Agarwal et al.	2016	42	Monocentrique prospective	Normozoospermiques	1j 2-7j 7-9j 9-11j	Augmentation du volume, de la concentration, de la viscosité, du pH, de la mobilité entre 1 jour et 2-7 jours et entre 2-7 jours et 9-11 jours
Alipour et al.	2016	43	Monocentrique prospective	Oligozoospermiques	4-7j 2h	Diminution du volume, de la concentration, meilleure vitesse pour le groupe 2h vs 4-7 jours
Mayorga-Torres et al.	2015	6	Monocentrique prospective	Donneurs	Abstinence de 1 jour évalué quotidiennement pendant 2 semaines (recueil initial 3-4 jours)	Numération et volume diminués entre le 1er recueil et le suivants, puis stable
De Jonge et al.	2004	11	Monocentrique prospective	Non précisée	1j 3j 5j 8j	Amélioration de la concentration et du volume avec l'abstinence
Welliver et al.	2016	20	Monocentrique prospective	Normozoospermiques	Abstinence de 1 jour évalué quotidiennement pendant 2 semaines (recueil initial 3-5 jours)	Diminution du volume, de la concentration et du nombre de spermatozoïdes mobiles total dans l'éjaculat entre le 1er recueil et les suivants, puis stable
Wang et al.	2007	85	Monocentrique rétrospective	Donneurs	Groupe 1 : <3j Groupe 2 : 3-5j Groupe 3 : >5j	Meilleur volume pour groupe 3 par rapport aux groupes 1 et 2 Meilleure mobilité pour groupe 1 par rapport aux groupes 2 et 3 Augmentation du nombre de spermatozoïdes mobiles dans l'éjaculat pour groupe 3 par rapport au groupe 1
Sánchez-Martín et al.	2013	40	Monocentrique prospective	Normozoospermiques	Abstinence de 1 jour évalué quotidiennement pendant 4 jours (recueil initial 4 jours)	Diminution du volume entre le recueil initial et suivants

Gang-Xin Chen et al.	2022	2952	Monocentrique retrospective	Normozoospermiques	Groupe 1 : 2j Groupe 2 : 3j Groupe 3 : 4j Groupe 4 : 5j Groupe 5 : 6j Groupe 6 : 7j	Augmentation du volume avec le délai d'abstinence et diminution de la mobilité progressive
Sugyam et al.	2008	22	Monocentrique prospective	OATS	3-5j 30-60min	Diminution du volume et augmentation de la mobilité et du nombre de spermatozoïdes mobiles dans l'éjaculat à 30-60min
Pasqualotto et al.	2006	88	Monocentrique retrospective	OATS	30min 1h	Augmentation du nombre de spermatozoïdes mobiles dans l'éjaculat à 1h
Mayorga-Torres et al.	2015	3	Monocentrique prospective	Normozoospermiques	4 éjaculations répétées à 2h d'intervalle (1er recueil à 3-4 jours)	Diminution de la concentration et du nombre total de spermatozoïdes mobiles dans l'éjaculat sur le 4e recueil par rapport aux autres

Tableau 6 : Principaux résultats d'études comparant les délais d'abstinence sur les paramètres spermatiques

Concernant la fragmentation de l'ADN et le taux de ROS, trois articles sur les dix cités ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative sur la fragmentation de l'ADN et les taux de ROS en fonction du délai d'abstinence (104,115,121).

Deux articles de 2020 étudient l'impact d'une éjaculation rapprochée sur la fragmentation de l'ADN. Le premier montre une diminution de la fragmentation de l'ADN à 3 heures d'abstinence en comparaison de 3 jours (121), le second montre également une diminution de cette fragmentation à 1 heure d'abstinence par rapport à 2-7 jours, dans le groupe normozoospermiques seulement (120).

Trois articles ont des résultats allant dans le même sens quant à l'augmentation de la fragmentation de l'ADN ou le taux de ROS avec les délais d'abstinence (102,111,122).

Etude	Année	Patients inclus	Type d'étude	Caractéristiques d'infertilité	Délais d'abstinence	Résultats principaux (Statistiquement significatifs)
Mayorga-Torres et al.	2020	112	Monocentrique prospective	Masculine	3j 3h	Diminution de la fragmentation de l'ADN à 3h d'abstinence
Kabukçu et al.	2020	120	Monocentrique prospective randomisée	Non précisée	1j 3j	Pas de différence significative sur la fragmentation de l'ADN
Manna et al.	2020	65	Monocentrique prospective	Normozoospermiques et OATS	2-7j 1h	Chez les normozoospermiques: diminution de la fragmentation de l'ADN à 1h

Degirmenci et al.	2020	90	Monocentrique prospective randomisée	Masculine ou inexplicée	<2j 3-4j >4j	Taux de ROS augmentés pour >4j
Agarwal et al.	2016	42	Monocentrique prospective	Normozoospermiques	1j 2-7j 7-9j 9-11j	Augmentation de la fragmentation de l'ADN avec le délai d'abstinence
Mayorga-Torres et al.	2015	6	Monocentrique prospective	Normozoospermiques	Abstinence de 1 jour évalué quotidiennement pendant 2 semaines (recueil initial 3-4 jours)	Pas de différence significative sur la production de ROS
De Jonge et al.	2004	11	Monocentrique prospective	Non précisée	1j 3j 5j 8j	Pas de différence significative sur la fragmentation de l'ADN
Sánchez-Martín et al.	2013	40	Monocentrique prospective	Normozoospermiques	Abstinence de 1 jour évalué quotidiennement pendant 4 jours (recueil initial 4 jours)	Diminution de la fragmentation de l'ADN entre le recueil initial et les suivants
Gang-Xin Chen et al.	2022	2952	Monocentrique retrospective	Non précisée	Groupe 1 : 2j Groupe 2 : 3j Groupe 3 : 4j Groupe 4 : 5j Groupe 5 : 6j Groupe 6 : 7j	Index de fragmentation de l'ADN augmente avec le délai d'abstinence
Mayorga-Torres et al.	2015	3	Monocentrique prospective	Normozoospermiques	4 éjaculations répétées à 2h d'intervalle (1er recueil à 3-4 jours)	Pas de différence significative sur la fragmentation de l'ADN Diminution du taux de ROS sur le 4e recueil par rapport au 1er

Tableau 7 : Principaux résultats d'études comparant les délais d'abstinence sur la fragmentation de l'ADN et les espèces réactives de l'oxygène

On peut conclure que le délai d'abstinence a un impact important sur les taux de grossesses, avec de meilleurs résultats lorsque le délai d'abstinence est inférieur à 7 jours, voire même 2 jours. A contrario, ces taux diminuent lorsque le délai d'abstinence augmente.

Le délai d'abstinence a également un impact clair sur les paramètres spermatiques. Un bénéfice des éjaculations consécutives de quelques minutes ou heures chez les patients OATS est mis en évidence concernant la mobilité. Il semble également exister une corrélation entre le délai d'abstinence et la diminution de la mobilité pour tous les types de patients. Le volume et la concentration semblent également augmentés avec le délai d'abstinence.

Au sujet de la fragmentation de l'ADN, une tendance semble se dessiner en faveur d'un délai d'abstinence plus court pour diminuer les dommages à l'ADN et le taux de ROS.

3. Délais de préparation et insémination

Les articles cités traitent de l'impact des délais entre le recueil et la technique de préparation de sperme, le recueil et l'IUI ou la fin de technique et l'IUI sur les taux de grossesse.

Quatre études sur les onze citées ne mettent pas en évidence de différence significative concernant le délai entre le recueil et l'insémination (123–126).

Deux études récentes de 2021 et 2023 rétrospective et prospective comparent les taux de grossesse en fonction du délai entre le recueil et la réalisation de l'IUI et montrent des résultats opposés. La première conclut à de meilleurs taux de grossesse si l'IUI est réalisée moins de 107 minutes après le recueil, et si la technique de préparation est réalisée moins de 21 minutes après le recueil (127). La seconde conclut à de meilleurs résultats si le délai est long, supérieur à 180 minutes (128).

Fauque et al. concluent à de meilleurs résultats pour une insémination réalisée entre 40 et 80 minutes après le recueil (129), Liang et al. entre 20 et 39 minutes après la fin de technique (130). Ces deux résultats d'études sont donc relativement concordants.

Yavas et Selub comparent à la fois les délais d'IIU et les délais de préparation de capacitat, avec de meilleurs résultats pour les délais les plus courts, moins de 30 minutes pour la préparation et moins de 90 minutes pour l'insémination (131).

Kuru Pekcan et al. ont quant à eux regardé les délais en fonction de groupes femme enceinte et non-enceinte. L'intervalle entre le lavage et l'insémination était plus court chez les femmes enceintes, avec des taux de grossesse plus importants avec un lavage moins de 40 minutes après le recueil et une insémination moins de 60 minutes après le lavage (132).

Enfin, une étude prospective de 2014 a étudié l'impact des délais sur les paramètres spermatiques, entre l'incubation post-lavage et l'insémination, avec une diminution de concentration, de mobilité progressive et du nombre de spermatozoïdes mobiles dans le capacitat à 120 minutes par rapport à 60 et 30 minutes (133).

Etude	Année	Patients inclus	Type d'étude	Caractéristiques d'infertilité	Objet de l'étude	Résultats principaux (Statistiquement significatifs)
Yavas et Selub	2004	62 (132 IIU)	Monocentrique rétrospective	Masculine, féminine ou inexpliquée	IIU en recueil à la maison vs centre d'AMP, Technique : <30 min 30 à 60 min Insémination : <90 min 90-120 min >120 min	Meilleurs taux de grossesse si technique <30min après recueil vs 30 à 60min. Meilleurs taux de grossesse si IIU inséminée <90min vs 90-120 et >120min.
Fauque et al.	2014	709 (862 IIU)	Multicentrique prospective	Masculine, féminine ou inexpliquée	Délai entre le recueil et l'IIU de 0 à 180 min	Taux de grossesse supérieurs pour délai 40-80min
Jansen et al.	2017	1135 (2154 IIU)	Monocentrique rétrospectif	Masculine, féminine ou inexpliquée	IIU différée 24h après recueil et insémination immédiate	Pas de différence significative
Punjabi et al.	2021	1729 IIU	Monocentrique retrospectif	Masculine	Délais entre le recueil et l'IIU	Meilleurs taux de grossesse si technique <21 min et IIU <107min après recueil. Pas de différence sur les paramètres spermatiques.
Statema-Lohmeijer et al.	2023	297	Monocentrique prospective	Masculine ou inexpliquée	Intervalle de <90min et >180min entre le recueil et l'IIU	Meilleurs taux de grossesse pour intervalle de >180min
Rezaei et al.	2022	269	Monocentrique prospective	Féminine	Délais entre le recueil et l'IIU : <60min 60-90 >90min	Pas de différence statistiquement significative

Stein et al.	2021	267 (470 IUI)	Monocentrique prospective	Donneurs et conjoints	Délai entre le recueil et l'IUI : <29 min 30-59 min 60-89 min 90-180 min	Pas de différence statistiquement significative
Koyun et al.	2014	100	Monocentrique prospective	Normozoospermiques	Délais entre incubation post-lavage et insémination : 30 min 60 min 120 min	Diminution de la concentration, mobilité progressive, nombre de spermatozoïdes mobiles total à 120min vs 30 min et 120 min vs 60 min Pas de différence 30 min vs 60 min
Kuru Pekcan et al.	2018	556	Monocentrique prospective	Non précisé	Délai enceinte vs non-enceinte Délai recueil et lavage : <40 min >40 min Délai lavage et insémination : <60 min >60 min Délai recueil et insémination : <90 min >90 min	Chez les femmes enceintes: intervalle du lavage à l'insémination plus court que pour les femmes non-enceintes Meilleurs taux de grossesse pour lavage <40 min après recueil Meilleurs taux de grossesse si insémination <60 min après lavage Meilleurs taux de grossesse si insémination <90 min après recueil
Liang et al.	2015	191 IUI	Monocentrique prospective	Non précisé	Délai fin de technique-insémination : 0-19 min 20-39 min 40-59 min 60-80 min	Meilleur taux de grossesse dans le groupe 20-39 min

Tableau 8 : Principaux résultats d'études comparant les délais de préparation sur le taux de grossesse ou les paramètres spermatiques

Les délais de préparation et d'insémination semblent donc avoir un impact sur les taux de grossesse et les paramètres spermatiques malgré quelques études non significatives. La réalisation de l'insémination moins de 90 minutes après le recueil ainsi que la réalisation de la préparation moins de 40 minutes après le recueil sont souhaitables.

V. Autres techniques existantes

1. Membrane de filtration L4

Peu d'articles ont pu être recueillis concernant cette technique et sont tous antérieurs aux années 2000.

Une augmentation significative de la mobilité, de la morphologie normale et de la vélocité ont été observés dans un article de Agarwa et al., premier article à décrire la méthode en 1991, en comparaison du sperme initial (43).

Par la suite, les mêmes auteurs ont comparé la membrane de filtration L4 et le Swim-up pour des populations de patients fertiles et infertiles, concluant à une meilleure mobilité et vélocité avec la membrane de filtration (44), le nombre total de spermatozoïdes mobiles dans le capacitat entre les deux techniques ne présentait pas de différence statistiquement significative. Les autres paramètres spermatiques n'ont pas été étudiés.

Concernant le taux de ROS avec cette technique, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative par rapport au Swim-up (134), 26 hommes seulement ont été inclus dans cette étude dont 10 avec une infertilité inexplicables et 16 donneurs fertiles.

Un article de Ikemoto et al. (135) met en évidence une meilleure intégrité de la membrane du spermatozoïde avec la membrane L4 par rapport au Swim-up, mesurée à l'aide du test HOS, dans une population d'hommes fertiles et infertiles.

La membrane de filtration L4 n'est pas utilisée en routine dans les laboratoires, en raison d'un coût élevé d'utilisation. Le nombre d'articles retenus sur le sujet sont insuffisants pour pouvoir conclure sur une amélioration par rapport aux techniques traditionnelles.

2. Billes magnétiques (MACS)

Une méta-analyse de 2013 a comparé les taux de grossesse en technique de MACS, de GDD et de Swim-up. Cinq études prospectives randomisées avec un niveau de preuve important ont

été incluses avec un total de 499 patients étudiés (50). Il a été rapporté une amélioration des taux de grossesse en MACS par rapport aux deux autres techniques.

Une autre étude rétrospective incluant 724 cycles d'IUI avec des hommes infertiles datant de 2020 (136) a conclu en un meilleur taux de grossesse et une augmentation des naissances vivantes en GDD couplé au MACS comparé au GDD seul.

Cinq articles traitent du taux de fragmentation de l'ADN en technique MACS : un article récent de 2022 compare MACS et Swim-up avec une inclusion de 20 patients infertiles (137) et conclut à une réduction du taux de fragmentation en MACS. Salehi Novin et al. ont comparé le GDD avec GDD couplé à une technique MACS chez des hommes infertiles (138), une baisse significative des taux de fragmentation de l'ADN a été constatée. Il en est de même pour un article de 2022 incluant des hommes normozoospermiques (139), comparant également le GDD et GDD couplé à une technique MACS et arrivant à la même conclusion. Zhang et al. (140) ont conclu à une diminution significative des taux de fragmentation en MACS, en comparaison du GDD, chez des hommes normozoospermiques. Enfin Berteli et al. (141) montrent une diminution des taux de fragmentation pour les méthodes combinées de GDD suivi de MACS et MACS suivi de GDD en comparaison de GDD seul et MACS seul dans une étude incluant des patients normozoospermiques.

Concernant les paramètres spermatiques, Ahmadi et al. (137) notent une diminution de la mobilité des spermatozoïdes après MACS en comparaison du Swim-up, sans impact sur leur morphologie. Par opposition, Salehi Novin et al. (138) comparent le GDD et le GDD couplé au MACS et concluent en une amélioration de la mobilité progressive, ainsi que de la morphologie des spermatozoïdes. Un article de 2022 (139) arrive également à la conclusion qu'une amélioration de la mobilité et de la morphologie sont observées en GDD couplé au MACS.

Berteli et al. (141) montrent une importance de l'ordre des techniques : une meilleure mobilité et morphologie sont retrouvées pour le MACS suivi d'un GDD par rapport au GDD suivi de MACS.

La technique des billes magnétique est utilisée en routine dans certains centres d'AMP. Pour résumer, les articles cités semblent en accord avec l'augmentation des taux de grossesse en technique MACS par rapport au GDD et swim-up, ou couplé au GDD. Concernant les paramètres spermatiques, la mobilité, la morphologie et la qualité de l'ADN semblent être améliorées. Cependant les études ne sont pas comparables concernant leur population, la moitié des articles incluant des hommes infertiles et l'autre moitié des hommes normozoospermiques.

3. Filtration sur laine de verre

Engel et al. montrent une augmentation significative de la concentration, de la mobilité spermatique et de la morphologie normale en comparaison du sperme initial (46).

La densité de la colonne jouerait un rôle primordial selon une revue de la littérature de 2001 recensant 24 articles, influençant les résultats de la procédure, en cas de microfibrilles trop serrées, aucun spermatozoïde ne peut traverser la membrane quelque-soit sa mobilité. Inversement, si les fibres sont trop peu comprimées, les spermatozoïdes non viables ont tendance à traverser la colonne. La densité des fibres est donc une variable critique pour la bonne sélection des spermatozoïdes mobiles et viables (45). Ce même article montre une meilleure mobilité, vitesse et intégrité acrosomale ainsi qu'une meilleure condensation chromatinienne en comparaison du GDD. Une meilleure intégrité membranaire est également mise en évidence par rapport au sperme initial, de même qu'une diminution des ROS grâce à l'attachement des leucocytes à la laine (45).

Sanchez Sarmiento et al. (142) concluent à un nombre total de spermatozoïdes mobiles plus important avec la filtration par laine de verre par rapport au Swim-up.

Rhemrev et al. montrent une différence de résultats selon la qualité des paramètres initiaux (143). En effet, une amélioration de la mobilité est obtenue pour les patients asthénozoospermiques en comparaison du GDD, pas de différence pour les normozoospermiques.

Enfin, une étude monocentrique prospective incluant 64 patients (144) conclut à de meilleurs résultats, pour les patients asthénozoospermiques et normozoospermiques, sur la

concentration et le nombre de spermatozoïdes mobiles par rapport au Swim-up. Ces deux études dernières études ont des populations comparables.

En conclusion, la filtration sur laine de verre entraîne une meilleure mobilité et nombre total de spermatozoïdes mobiles sur plusieurs articles par rapport au swim-up et au gradient de densité.

4. Colonne Sephadex®

Check et al. ont comparé les méthodes de Swim-up, GDD et colonne Sephadex® sur les paramètres spermatiques dans une étude monocentrique prospective. Il a été montré que la morphologie était moins bonne avec la colonne Sephadex®, cependant il a été trouvé une meilleure vitalité par rapport au Swim-up (85). Le type de patients inclus n'est pas précisé.

Drobnis et al. ont comparé le lavage, le GDD et la colonne Sephadex® et ont conclu en une meilleure séparation des spermatozoïdes et du liquide séminal en lavage et GDD, et une meilleure vitesse et diminution de la réaction acrosomale avec la filtration sur colonne Sephadex® par rapport aux deux autres techniques, le type de patients inclus n'est pas précisé. (145).

Bellendorf et Al. ont comparé le Swim-up, le GDD et la colonne Sephadex® sur les paramètres spermatiques, incluant la concentration, la mobilité et le test HOS. Ils ont noté une meilleure mobilité et un meilleur score HOS avec la technique de Swim-up. Tandis que le GDD résultait en une meilleure concentration. Il a été montré que la colonne Sephadex® laissait passer plus de bactéries et de débris à travers le filtre en comparaison des deux autres techniques. L'étude incluait des donneurs et des patients infertiles (146).

Concernant la colonne Sephadex®, contrairement aux techniques précédemment citées, les articles semblent être en défaveur de son utilisation. En effet il est conclu à une diminution de la morphologie, de la mobilité, de la concentration spermatique ainsi que la présence plus importante de bactéries dans le capacitat, cependant une meilleure vitalité et une diminution

de la réaction acrosomale ont été retrouvées. Il est à noter que le type de population étudiée n'est pas précisée pour deux des articles.

5. Real Time Sperm Preparation Technique (Wang-tube)

Une seule étude ancienne de 1992 a été trouvée comparant la technique du tube de Wang avec le Swim-up et le gradient de densité, incluant 20 patients. La technique du tube de Wang avait une augmentation significative de la numération, de la mobilité ainsi que de la morphologie par rapport au Swim-up et au GDD (147).

Le tube de Wang n'est plus utilisé en routine, les tubes étant coûteux à fabriquer, avec des résultats variables en cas d'OATS. Le nombre d'article retenus est insuffisant pour conclure.

6. Billes de verre

Daya et al. ont comparé les paramètres spermatiques après filtration sur des colonnes à billes de verre avec les paramètres des spermatozoïdes initiaux. L'amélioration de la mobilité progressive et de la vitalité étaient significatives (148).

Un article incluant 67 patients a comparé cette technique au Swim-up. Les auteurs ont conclu à une mobilité statistiquement supérieure en Swim-up pour les patients normozoospermiques, et non statistiquement significative pour les oligo ou asthénozoospermiques (51).

Un article de la même année compare l'impact de la variation des diamètres des billes sur les paramètres spermatiques des capacitat, ainsi que les résultats par rapport au Swim-up. Un groupe utilisait des colonnes avec des billes de 0,15 à 0,2 mm, le second utilisait des billes de 0,075 à 0,15 mm. La mobilité spermatique était plus importante quand les billes étaient plus larges. Le nombre de spermatozoïdes mobiles dans le capacitat était plus élevé avec la filtration sur billes de verre en comparaison du Swim-up. Les autres résultats n'étaient pas statistiquement significatifs (149).

Daya et al. ont également comparé les différents diamètres des billes de verre et ont conclu à l'inverse à une augmentation de la mobilité et vitalité pour des diamètres plus fins entre 0,075 et 0,05 mm par rapport aux diamètres de 0,15 à 0,2 mm et 0,25 à 0,3 mm (52).

Concernant la technique sur billes de verre, il ne ressort pas d'amélioration ou de détérioration des paramètres spermatiques par rapport au swim-up, avec des résultats d'études contradictoires.

7. Colonne SpermPrep®

Ohashi et al. ont étudié les résultats des paramètres spermatiques du SpermPrep® (après concentration préalable des spermatozoïdes via un gradient) chez oligo et asthénozoospermiques en comparaison du Swim-up et du GDD. La mobilité a été améliorée par la méthode SpermPrep® sur la quasi-totalité des échantillons par rapport au sperme initial. Le nombre total de spermatozoïdes mobiles obtenus avec cette méthode était significativement plus élevé que ceux obtenus avec le GDD et le Swim-up. Cependant pas de différence significative n'a été obtenue dans le pourcentage de mobilité entre ces trois méthodes (49).

Un article de 1993 compare le SpermPrep® avec le GDD. La mobilité était similaire pour les deux techniques. Le nombre total de spermatozoïdes mobiles dans le capacitat était supérieur pour le GDD en comparaison du SpermPrep® (150).

Un second article de la même année compare les mêmes techniques chez des donneurs, concluant à une concentration spermatique plus faible pour les deux techniques par rapport au sperme initial, mais aucune différence n'a été notée entre elles (48).

Yamamoto et al. ont comparé le SpermPrep® avec le Swim-up et le GDD chez 33 patients OATS. Les spermatozoïdes récupérés par la méthode SpermPrep® ont montré des résultats de test HOS et de pourcentage de spermatozoïdes hyperactivés significativement plus élevés par rapport à la méthode de Swim-up, et pas de différence significative avec le GDD. Il n'a pas été montré de différence significative sur les paramètres spermatiques entre les trois méthodes (151). Un second article compare également ces trois méthodes chez des patients OATS. Le

capacitat récupéré après GDD montrait un nombre plus élevé de spermatozoïdes mobiles totaux par rapport au SpermPrep® et au Swim-up (152).

Un article de 1998 compare le SpermPrep® avec le GDD en mini 3-couches de 0,5 mL chacune , chez des patients asthénozoospermiques. Les spermatozoïdes récupérés du GDD étaient statistiquement meilleurs en termes de mobilité, de morphologie et de test HOS (153).

Hammadeh et al. ont comparé également le SpermPrep® et le GDD sur la morphologie et la condensation chromatinienne. Il a été montré que la méthode de GDD a permis d'obtenir un pourcentage significativement plus élevé de condensation chromatinienne et de spermatozoïdes morphologiquement normaux par rapport au SpermPrep®. Cependant, le nombre de spermatozoïdes mobiles était significativement plus élevé après la technique SpermPrep® en comparaison du GDD. Les patients inclus étaient normozoospermiques (154).

Les articles traitant de la colonne SpermPrep® sont anciens et ont été publiés dans les années 1990. Cette méthode semble ne plus être étudiée depuis une vingtaine d'années avec des résultats contradictoires. Pour résumer, quatre articles semblent être en défaveur du SpermPrep®, un article n'a pas de résultat significatif et un est en faveur de son utilisation, avec des populations étudiées différentes selon les articles.

8. Migration-sédimentation ou MIGLIS (Migration-Gravity Sedimentation without Centrifugation)

Un article de 2018 incluant des patients normozoospermiques compare la migration-sédimentation au GDD combiné au Swim-up sur la concentration des spermatozoïdes, leur mobilité, leur morphologie, leur vitalité et la fragmentation de l'ADN. Les auteurs n'ont pas noté de différence statistiquement significative sur ces critères en comparant les deux méthodes (53).

Un article de 2015 incluant 20 patients normozoospermiques a comparé la migration-sédimentation, le Swim-up et le Swim-up après lavage préalable du sperme. Le nombre total de spermatozoïdes mobiles était significativement plus élevé en migration-sédimentation par rapport aux deux autres techniques. Une mobilité totale plus élevée a été retrouvée pour le

Swim-up et la migration-sédimentation par rapport au Swim-up après lavage. Pas de différence significative n'a été mise en évidence concernant la morphologie (155).

Un récent article de 2021 compare les méthodes de migration-sédimentation, GDD et Swim-up chez des patients infertiles. Le sperme traité en migration-sédimentation avait une vitalité, une mobilité à 6h et 18h et une intégrité mitochondriale plus importantes que la méthode de GDD. De plus, les lésions à l'ADN étaient significativement plus basses en migration-sédimentation et Swim-up (84).

Yener et al. ont comparé les paramètres spermatiques en migration-sédimentation et Swim-up chez des hommes infertiles. Une augmentation significative de la vitesse a été retrouvée en migration-sédimentation. La concentration, la mobilité et le nombre total de spermatozoïdes mobiles n'étaient pas statistiquement différents(156). Les deux mêmes techniques ont été comparées par Szerman-Joly et al. dans une étude incluant 74 patients en infertilité de couple. Une augmentation significative a été retrouvée en migration-sédimentation sur la concentration, la mobilité et la morphologie (157).

Enfin, un article récent de 2020 compare la MIGLIS au GDD dans une étude de cohorte rétrospective incluant 10 318 cycles d'IUI chez des hommes normozoospermiques. La technique MIGLIS était associée à un nombre total de spermatozoïdes plus bas qu'en GDD. Les taux de grossesse étaient cependant similaires dans les deux techniques (54).

Pour résumer, la technique de Migration-Sédimentation ou MIGLIS est étudiée par des articles aux résultats non significatifs ou contradictoires, notamment sur le nombre total de spermatozoïdes mobiles dans le capacitat. De plus les articles sont peu comparables en termes de population étudiée.

9. Microfluidique

Une récente étude de 2022 a conclu en une concentration plus importante de spermatozoïdes mobiles progressifs en comparaison du sperme initial (60). Jafek et al. dans une étude prospective comparant la microfluidique et le GDD n'a cependant pas trouvé de différence significative en termes de dommage à l'ADN et de mobilité ou vitalité des spermatozoïdes chez

des patients en infertilité de couple (158), contrairement à Quinn et al. mettant en évidence une diminution de l'Index de Fragmentation de l'ADN en microfluidique par rapport au GDD (56). Une étude de 2023 compare cette technique au pellet swim-up chez des patients normozoospermiques (159), la mobilité était meilleure en microfluidique, alors que la concentration était meilleure pour le pellet swim-up. Les taux de grossesse n'étaient pas significativement différents.

Un article de 2016 traite de l'impact de la microfluidique sur la qualité de l'ADN spermatique. Il compare cette technique au GDD et au swim-up (160), une diminution significative de l'Index de Fragmentation de l'ADN (DFI) en microfluidique a été obtenue par rapport aux deux autres techniques. La population étudiée était des hommes infertiles.

Par rapport aux méthodes traditionnelles, la technologie microfluidique offre des avantages significatifs tels qu'une faible consommation d'échantillons, une grande efficacité, des dommages minimes, un microenvironnement similaire et une automatisation réalisable. Cependant la technique est coûteuse, encore difficilement utilisable en IIU mais des perspectives sont envisageables. Elle est actuellement utilisée en FIV. Jafek et al. évoque dans leur article la perspective d'utiliser la microfluidique pour les IIU, avec une technique performante automatisée effectuée en moins de 5 minutes (158). Les études sur le sujet sont récentes. L'Index de Fragmentation de l'ADN semble être diminué avec cette technique. Cependant, concernant la mobilité et la concentration spermatique, les résultats sont non significatifs ou discordants par rapport au swim-up.

VI. Molécules ajoutées aux préparations

1. Platelet Activating Factor (PAF)

Le Facteur d'Activation Plaquettaire (PAF ou 1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphorylcholine) est un médiateur phospholipidique produit principalement par les cellules hématologiques. Il

permet l'activation plaquettaire, mais est également impliqué dans l'ovulation, la capacitation des spermatozoïdes et la fécondation. Le mécanisme exact de son action n'est pas clairement connu. Des données de recherches ont montré que les spermatozoïdes contiennent des récepteurs du PAF, particulièrement au niveau de la pièce intermédiaire (161).

Concernant l'impact du PAF sur les taux de grossesse en IIU, trois articles ont été retenus. Grigoriou et al. comparent les taux de grossesse lors d'un ajout de PAF dans le milieu de lavage pour une technique de swim-up (162), de meilleurs taux de grossesse ont été retrouvés dans le bras avec ajout de PAF (23,07%) par rapport au contrôle (7,92%). Roudebush et al. dans une étude prospective randomisée en double aveugle, comparent l'ajout de PAF dans le milieu de lavage avec cette fois une technique de GDD. Une augmentation significative des taux de grossesse a été retrouvée lors de l'ajout de PAF dans le bras des hommes fertiles (29,8%) par rapport au contrôle (17,9%), pas de différence significative dans le bras des hommes infertiles (163). Ces mêmes auteurs ont évalué la teneur naturelle en PAF des spermatozoïdes (par technique radio-immunologique), chez des femmes enceintes et non enceintes après une IIU. Le groupe des patientes enceintes avaient une teneur en PAF significativement plus élevée dans les spermatozoïdes du capacitat (164).

Grassi et al. s'intéressent à l'impact du PAF sur la mobilité dans le sperme initial, une augmentation significative de la mobilité a et b a été retrouvée après ajout de PAF à 30 et 60 minutes d'incubation (161).

Cependant, concernant les lésions à l'ADN, Unsal et al. ont conclu en une augmentation significative de ce paramètre après ajout de PAF (évalué par le sperm chromatin dispersion (SCD) test) (165).

Le Facteur d'Activation Plaquettaire semble donner de meilleurs résultats en termes de taux de grossesse dans les articles cités et une mobilité améliorée malgré une possibilité de dommage à l'ADN plus important.

2. Pentoxifylline et Théophylline

La Pentoxifylline (1-9(5-oxohexyl)3-7-dimethylxanthine) est un inhibiteur de phosphodiesterase, qui maintient une haute concentration intracellulaire d'AMPc, la phosphodiesterase étant une enzyme qui transforme l'AMPc en 5'-AMP (166).

Un article de 2016 incluant 50 patients montre une augmentation des lésions à l'ADN après ajout de cette molécule (165). Cependant, Nabi et al. ont montré une augmentation de la mobilité spermatique progressive sans augmentation des dommages à l'ADN (167).

Deux articles concluent à une augmentation du mouvement latéral de la tête des spermatozoïdes, de la vélocité curviligne et une diminution de la progression linéaire, donc une amélioration de l'hyperactivation des spermatozoïdes (168,169). Concernant la mobilité progressive, un article récent de 2023 conclut à une augmentation de cette dernière (166).

La réaction acrosomale semble également être augmentée, comme le démontre deux articles de Yovich et al. et Tesarik et al. (169,170).

Concernant les radicaux libres, deux articles de 1993 et 1991 montrent une diminution de ces derniers, la Pentoxifylline agissant comme antioxydant par élimination des peroxydes formés par les radicaux libres (169,171).

Enfin, un article de 2007 montre une amélioration de l'intégrité membranaire avec l'ajout de Pentoxifylline par rapport au contrôle (test HOS) (172).

La Théophylline est, comme la Pentoxifylline, un inhibiteur de phosphodiesterase, qui maintient une haute concentration intracellulaire d'AMPc en empêchant sa dégradation, permettant théoriquement l'augmentation de la mobilité spermatique et le déclenchement des processus de capacitation (173).

Concernant la mobilité spermatique, cinq articles de 2011 à 2022 mentionnent une amélioration, que ce soit pour un traitement oral administré aux patients (174–176), ou par ajout de la molécule directement dans la préparation spermatique ou une extraction de sperme testiculaire (TESE) (173,177).

Concernant la concentration spermatique et la morphologie, trois articles concluent à une amélioration, mais seul le traitement oral est étudié (174–176).

Enfin le taux de ROS semble être diminué en cas de traitement oral selon l'article de 2022 (176).

La Pentoxifylline aurait une action notable sur l'hyperactivation des spermatozoïdes selon plusieurs articles et une meilleure intégrité membranaire. La Théophylline aurait un effet bénéfique sur la mobilité spermatique.

3. 2-Deoxyadenosine

La 2-Deoxyadenosine est un activateur de l'Adenylate Cyclase, qui a pour rôle de transformer l'ATP en AMPc. Les concentrations d'AMPc sont donc augmentés en présence de 2-Deoxyadenosine (178).

Deux articles de Mbizvo et al. et Moohan et al. montrent une augmentation de l'hyperactivation des spermatozoïdes en présence de cette molécule (178,179).

Tournaye et al. ne mettent pas en évidence d'amélioration de l'hyperactivation en présence de 2-Déoxyadenosine seule, mais un effet synergique sur l'hyperactivation, avec la Pentoxifylline décrite précédemment (180).

L'intégrité membranaire du spermatozoïde semble également améliorée avec l'ajout de 2-Deoxyadenosine (172).

Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration concernant la réaction acrosomale (180).

La 2-Deoxyadenosine aurait une action notable sur l'hyperactivation des spermatozoïdes selon plusieurs articles, une augmentation de l'intégrité membranaire ainsi qu'un effet potentiellement synergique avec la Pentoxifylline.

4. Vitamines

Plusieurs vitamines sont citées comme ayant des effets bénéfiques sur les spermatozoïdes, notamment sur l'ADN, la mobilité et la vitalité. On les retrouve dans certains compléments alimentaires, prescrits dans le cadre du parcours d'AMP.

La vitamine D (cholécalférol) n'est pas biologiquement active mais subit deux étapes d'hydroxylation (C-1 α et C-25), qui forment le composé actif 1,25(OH)₂D₃ capable de se lier avec une grande affinité au récepteur de la vitamine D (VDR). Le récepteur à la vitamine D et les enzymes métabolisant la vitamine D sont présents dans l'ensemble de l'appareil reproducteur masculin, dont les testicules, la prostate, les vésicules séminales et l'épididyme, et même sur les spermatozoïdes (181). L'ajout de vitamine D dans le sperme éjaculé (incubé pendant 30 minutes) a été étudié dans une étude prospective de 2019 incluant 222 patients et a montré une amélioration de la mobilité spermatique ainsi qu'une augmentation d'AMPc et de calcium intracellulaire (182).

La vitamine E (alpha-tocopherol) est un antioxydant naturellement présent dans le sperme qui diminue l'impact des radicaux libres, limite la peroxydation lipidique et protège les spermatozoïdes contre les dommages des spermatozoïdes induits par les ROS (183). Ghafarizadeh et al. ont étudié l'ajout de vitamine E dans le sperme éjaculé ; la mobilité totale, progressive et la vitalité à 2h, 4h et 6h dans le groupe contrôle étaient significativement diminuées par rapport au groupe avec vitamine E, dans lequel la mobilité restait stable par rapport au sperme initial. La peroxydation lipidique était diminuée à 4h et 6h, alors qu'elle était augmentée dans le groupe contrôle (183).

Il est à noter que la majorité des articles publiés traitent de la supplémentation orale de vitamine, ce qui ne rentre pas dans le sujet de cette thèse. Il paraît cependant important de préciser leur existence. Deux articles concernant la vitamine D montrent une amélioration de la mobilité spermatique (184,185). Quatre articles étudient les effets de la supplémentation orale de vitamine E. La mobilité spermatique était améliorée dans le groupe supplémenté par rapport au placebo dans les quatre études citées (186–189), et sur la concentration pour deux d'entre elles. Une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés de 2022 conclut à de meilleurs taux de grossesse avec supplémentation (186). Concernant la vitamine B9, une

méta-analyse de 7 études montre une concentration spermatique plus élevée avec supplémentation en Folate par rapport au placebo, pas de différence concernant la mobilité et la morphologie (190), deux articles de 2020 et 2022 ne mettent pas en évidence de différence sur le taux de fragmentation ou la méthylation de l'ADN, les paramètres spermatiques et les taux de grossesse (191,192)

En conclusion, la vitamine D jouerait un rôle dans la fertilité masculine, notamment la mobilité spermatique, cependant le nombre d'article étudiant son impact en cas d'ajout direct dans la préparation est insuffisant pour conclure, il en est de même pour la vitamine E qui aurait une action sur le maintien de la mobilité sur plusieurs heures.

5. Clofilium

Le Clofilium est une molécule bloqueuse de canaux potassiques au niveau du canal Slo3, et a la capacité d'inhiber la repolarisation pour prolonger le potentiel d'action cardiaque. Le Clofilium a donc été initialement testé dans le traitement des arythmies cardiaques et appartenait à la classe 3 des agents antiarythmiques. Cependant il n'a jamais reçu d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication car il présentait des risques pro-arythmiques en raison d'une prolongation excessive du potentiel d'action (193).

Lyon et al. en 2023 ont mis en évidence que le canal Slo3 est responsable du principal courant K⁺ dans les spermatozoïdes humains et qu'il joue un rôle fondamental dans la capacitation des spermatozoïdes. Slo3 joue également un rôle dans les variations du pH intracellulaire. Il a également été montré que l'inhibition de Slo3 réduit la mobilité hyperactivée ainsi que la réaction acrosomique (194).

Wang et al. dans une publication de 2023, ont étudié l'effet du Clofilium sur les spermatozoïdes humains et sont arrivés aux mêmes conclusions concernant Slo3. Le Clofilium a permis de réduire significativement l'hyperactivité des spermatozoïdes après 3 heures d'incubation, de réduire la réaction acrosomale et la phosphorylation de la tyrosine. Concernant l'homéostasie des ions, il a été conclu en une diminution des concentrations de Ca²⁺ intracellulaire et une augmentation de Cl⁻, de K⁺ et du pH intracellulaire (195).

Lopez-Gonzales et al. ont également rapporté une diminution significative de l'hyperpolarisation induite par la capacitation d'environ 65% en présence de 50 μ M de Clofilium (196).

En résumé, le Clofilium agirait sur la capacitation et la réaction acrosomale en bloquant son déclenchement. Cette molécule permettrait donc une meilleure conservation des spermatozoïdes avant insémination et une meilleure synchronisation avec le cycle ovulatoire.

VII. Discussion

1. Les techniques de swim-up, gradient de densité et lavage

Au sujet des taux de grossesse, pour les techniques les plus utilisées, la majorité des articles ont des résultats non significatifs ou opposés. Huit des dix études citées sont des études monocentriques ou multicentriques prospectives, et une étude est une méta-analyse, ce qui représente un niveau de preuve élevé. Deux études incluent cependant peu de patients, entre 60 et 80, pouvant entraîner un manque de puissance dans les études. De plus, il est important de préciser que les caractéristiques des patients sont souvent différentes au sein d'une même étude et entre les études, avec des patients inclus normozoospermiques ou OATS, ce qui peut entraîner un manque de comparabilité. Il est à noter enfin que sept des dix études sont des études randomisées, ce qui limite les biais de sélection.

Au sujet des paramètres spermatiques, malgré quelques études sans résultats significatifs, des conclusions semblent ressortir des articles cités. La centrifugation semble augmenter la concentration spermatique des préparations, que ce soit en GDD ou lavage, avec une meilleure concentration lorsque la densité ou le nombre de couches diminue. La technique de swim-up semble favoriser une meilleure mobilité spermatique, sélectionnant les spermatozoïdes sur leur mobilité seule et non sur leur densité, que ce soit en swim-up isolé ou associé à un gradient. Concernant la morphologie, le swim-up seul ou associé au GDD semble obtenir de meilleurs résultats par rapport aux techniques utilisant une centrifugation. Les études incluent des patients aux paramètres spermatiques divers, normozoospermiques

ou OATS. Hors la technique de swim-up étant adaptée pour des paramètres peu altérés et le GDD recommandé lors d'altérations spermatiques plus sévères, il est difficile de faire la part des choses et de les comparer sans distinguer ces deux types de populations. Il est à noter également que les 14 études citées sont des études monocentriques prospectives à bon niveau de preuve, cependant 9 d'entre elles ont un nombre limité de patients entre 30 et 80, et seulement 2 d'entre elles sont des études randomisées, il existe donc un possible biais de sélection dans ces études.

Au sujet de l'ADN spermatique, les articles semblent mettre en évidence une amélioration de la qualité de l'ADN en swim-up seul ou en complément du GDD par rapport au GDD seul. En effet l'étape de centrifugation est une étape altérante pour les noyaux cellulaires. Le nombre de couches de gradient et leurs densités semblent également avoir un effet bénéfique sur la qualité de l'ADN. Quatre études incluent un nombre de patients inférieur à 60, ce qui peut amener un manque de puissance, et seulement une d'entre elles est une étude randomisée.

La majorité des articles étudient de façon distincte les taux de grossesse ou les paramètres spermatiques. Quelques articles ont évalué ces deux paramètres au sein de mêmes études et semblent indiquer que la meilleure qualité des paramètres spermatiques obtenue avec une technique n'est pas corrélée avec de meilleurs taux de grossesse. Par exemple, Ren et al. (69) montrent une meilleure mobilité en swim-up sans différence sur les autres paramètres, mais de meilleurs taux de grossesse en GDD, Butt et al. (78) concluent à une meilleure concentration en GDD, une meilleure mobilité en swim-up et pas de différence significative sur les taux de grossesse, enfin Karamahmutoglu et al. (81) montrent une augmentation des taux de grossesse en GDD sans différence sur les paramètres spermatiques.

Il n'a pas été retrouvé de publication étudiant la population des donneurs de spermatozoïdes, qui constituent pourtant une part importante de l'activité des centres d'AMP.

2. Les autres techniques existantes

En comparaison des techniques de gradient de densité et de swim-up, la technique MACS présenterait de meilleurs taux de grossesse ainsi qu'une mobilité et une morphologie améliorées. La laine de verre semble améliorer la mobilité et la concentration. Les articles cités semblent être en défaveur de la colonne Sephadex®, notamment concernant la mobilité et la

concentration spermatique, et en défaveur de la colonne SpermPrep également. La microfluidique semble améliorer la qualité de l'ADN des spermatozoïdes. Malgré les résultats encourageants de certaines techniques, elles ne sont pas utilisées ou très rarement car présentent un cout de fabrication élevé.

3. Molécules ajoutées aux préparations

Le Facteur d'Activation Plaquettaire, seule molécule dans cette revue utilisée en clinique, semble améliorer les taux de grossesse.

La Pentoxifylline et la 2-Deoxyadenosine permettraient l'hyperactivation des spermatozoïdes. La Théophylline semble améliorer la morphologie, la concentration et la mobilité spermatique. Enfin le Clofilium entrainerait un ralentissement de la capacitation et de la réaction acrosomale. Ces molécules sont cependant utilisées de manière expérimentale et, n'ayant pas de marquage CE, et n'ont pas d'autorisation pour être utilisées en pratique clinique en France.

4. Paramètres ayant une influence sur les inséminations

Les études sont unanimes sur l'impact bénéfique du stockage des spermatozoïdes à température ambiante par rapport à la température du corps ou du testicule dans une étuve avant la préparation des spermatozoïdes. Une température plus basse que celle du corps entrainerait une diminution des spermatozoïdes ayant entamé leur processus de capacitation voire une décapacitation, une mobilité, une morphologie et une qualité de l'ADN conservées plus longtemps. Cependant l'évaluation de l'effet de la température de stockage du capacitat avant l'insémination est peu étudié.

Le délai d'abstinence a un impact sur les résultats en termes de taux de grossesse. Il semble ressortir de la quasi-totalité des articles de meilleurs résultats lorsque l'abstinence est inférieure à 7 jours, voire inférieure à 2 jours. Il est à noter que trois études sur les six citées sont rétrospectives, elles sont donc à niveau de preuve relativement faible.

L'impact du délai d'abstinence sur les paramètres spermatiques semble également clair. Les patients OATS ont une amélioration de mobilité spermatique lors d'éjaculation consécutives de quelques minutes ou heures. Chez les patients normozoospermiques ou OATS, la mobilité

semble améliorée avec un délai d'abstinence plus court et corrélée négativement à ce dernier. Le volume est augmenté avec le délai d'abstinence dans tous les articles mentionnés. Enfin, la concentration est également augmentée avec le délai d'abstinence. Quinze études sur les vingt citées sont des études prospectives ou des méta-analyses.

Les articles traitant de la relation entre la fragmentation de l'ADN et le délai d'abstinence montrent des résultats plutôt en faveur d'une augmentation de la fragmentation et du taux de ROS avec le délai d'abstinence. Les éjaculations successives sont bénéfiques pour limiter le taux de fragmentation de l'ADN, notamment chez des patients connus avec des IDF pathologiques. Neuf des dix études sont monocentriques prospectives à haut niveau de preuves.

Au sujet des délais de préparation et d'insémination, les résultats contradictoires pourraient s'expliquer par l'importance de la bonne synchronisation entre l'ovulation et la réalisation de l'IU. Il semblerait toutefois qu'une insémination réalisée rapidement après le recueil, à moins de 90 minutes, ainsi que la réalisation de la préparation à moins de 40 minutes après le recueil, soient bénéfique sur les taux de grossesse en IU. Quatre études sur les onze citées sont rétrospectives, cependant le nombre de patients inclus est élevé dans toutes les études.

5. Points forts de l'étude

Le caractère systématique de la sélection des études constitue un point fort de cette revue.

Le nombre d'articles cités important, notamment concernant les techniques les plus utilisées et les paramètres ayant une influence sur les IU, permet d'avoir une vision globale des résultats rapportés.

Il a également été réalisé une recherche de proche en proche à partir des bibliographies des études incluses, ce qui permet une exhaustivité plus importante.

La quasi-totalité des études sont des études prospectives de cohortes, qui constituent des études à haut niveau de preuve.

6. Limites et biais de l'étude

L'utilisation d'un seul moteur de recherche peut amener à un biais de sélection, de même que la sélection des articles par un seul investigateur.

Concernant les études citées dans cette revue, il existe probablement un biais de publication, les études ayant conclu à des résultats statistiquement significatifs ou allant dans le sens du paramètre étudié étant plus susceptibles d'être publiées. Ce biais peut concerner notamment la partie sur l'ajout de molécules dans les préparations, dans laquelle il a été trouvé peu d'articles avec des résultats non significatifs ou en défaveur des molécules étudiées.

De plus, les populations étudiées dans les publications ne sont pas toujours comparables, les études incluant des hommes fertiles, des patients infertiles ou des infertilités de couple sans distinction.

7. Perspectives

Il serait intéressant d'étudier l'ajout de molécules dans les préparations d'inséminations intra-utérines en pratique clinique afin d'évaluer les taux de grossesse. En effet la majorité sont étudiées dans le cadre d'expérimentations et non dans la pratique de routine des laboratoires.

Il serait également nécessaire de réaliser plus d'études comparant le swim-up et le GDD en distinguant les groupes de patients entre normozoospermiques et OATS, et en évaluant à la fois les caractéristiques spermatiques et les taux de grossesse.

De plus, l'impact des techniques lors de tentatives d'inséminations avec des spermatozoïdes de donneurs serait une partie à étudier.

Concernant l'impact du délai d'abstinence sur les paramètres spermatiques, il serait intéressant d'évaluer le nombre total de spermatozoïdes mobiles dans le capacitat après technique, le délai d'abstinence ayant des effets opposés sur la mobilité, la concentration et le volume.

La microfluidique semble être une alternative intéressante au swim-up ou gradient de densité, avec une automatisation réalisable, cependant il serait nécessaire d'évaluer sa faisabilité en technique d'IIU, car actuellement utilisée en quasi-totalité pour les FIV et FIV-ICSI.

VIII. Conclusion

Un nombre important d'articles traitant des techniques de préparation d'inséminations intra-utérines ont été publiés dans les 30 dernières années, reflétant l'importance des problématiques d'infertilité et le besoin d'un recours à l'Aide Médicale à la Procréation en constante augmentation.

Les techniques de centrifugation semblent augmenter la concentration spermatique par rapport au swim-up tandis que la technique de swim-up semble favoriser une meilleure mobilité et morphologie spermatique par rapport au gradient de densité et au lavage. L'association d'un swim-up en complément d'un gradient de centrifugation ou swim-up seul semblent améliorer la qualité de l'ADN spermatique. Cependant, nous ne recommandons pas une technique par rapport à une autre, étant donné qu'il n'a pas été mis en évidence de différence sur les taux de grossesse.

Les autres techniques existantes hors swim-up, gradient de densité et lavage présentent des avantages, mais elles ne sont pour la plupart plus utilisées du fait du coût important et du temps de réalisation pour les laboratoires. Cependant la technique de Magnetic-Activated Cell Sorting semble donner de meilleurs taux de grossesse en comparaison des techniques traditionnelles.

Les molécules ajoutées aux préparations semblent améliorer les résultats des inséminations intra-utérines ou des paramètres spermatiques, cependant elles ne sont pas utilisées pour la plupart en routine et appartiennent au domaine de la recherche. Le Facteur d'Activation Plaquettaire est la seule molécule dans cette revue ayant été utilisée en clinique et montre une amélioration des taux de grossesse.

Concernant les paramètres ayant une influence sur les inséminations, nous recommandons une conservation des spermatozoïdes à température ambiante avant réalisation de la préparation et un délai d'abstinence inférieur à 3 jours, ainsi que la réalisation de la préparation moins de 40 minutes après le recueil et l'insémination moins de 90 minutes après le recueil.

THÈSE SOUTENUE PAR : Capucine CHEVALIER

TITRE :

INSEMINATIONS INTRA-UTERINES : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA COMPARAISON DES DIFFERENTES TECHNIQUES DE PREPARATION ET LEUR INFLUENCE SUR LES SPERMATOZOIDES ET LES TAUX DE GROSSESSE

CONCLUSION :

Un nombre important d'articles traitant des techniques de préparation d'inséminations intra-utérines ont été publiés dans les 30 dernières années, reflétant l'importance des problématiques d'infertilité et le besoin d'un recours à l'Aide Médicale à la Procréation en constante augmentation.

Les techniques de centrifugation semblent augmenter la concentration spermatique par rapport au swim-up tandis que la technique de swim-up semble favoriser une meilleure mobilité et morphologie spermatique par rapport au gradient de densité et au lavage. L'association d'un swim-up en complément d'un gradient de centrifugation ou swim-up seul semblent améliorer la qualité de l'ADN spermatique. Cependant, nous ne recommandons pas une technique par rapport à une autre, étant donné qu'il n'a pas été mis en évidence de différence sur les taux de grossesse.

Les autres techniques existantes hors swim-up, gradient de densité et lavage présentent des avantages, mais elles ne sont pour la plupart plus utilisées du fait du coût important et du temps de réalisation pour les laboratoires. Cependant la technique de Magnetic-Activated Cell Sorting semble donner de meilleurs taux de grossesse en comparaison des techniques traditionnelles.

Les molécules ajoutées aux préparations semblent améliorer les résultats des inséminations intra-utérines ou des paramètres spermatiques, cependant elles ne sont pas utilisées pour la plupart en routine et appartiennent au domaine de la recherche. Le Facteur d'Activation Plaquettaire est la seule molécule dans cette revue ayant été utilisée en clinique et montre une amélioration des taux de grossesse.

Concernant les paramètres ayant une influence sur les inséminations, nous recommandons une conservation des spermatozoïdes à température ambiante avant réalisation de la préparation et un délai d'abstinence inférieur à 3 jours, ainsi que la réalisation de la préparation moins de 40 minutes après le recueil et l'insémination moins de 90 minutes après le recueil.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le :

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

LE PRÉSIDENT / LA PRÉSIDENTE DU JURY

Pr Olivier PALOMBI
Doyen de l'UFR de Médecine
Par délégation
du Président de l'UGA



Pr Olivier PALOMBI

Pr Pascale HOFFMANN

. BIBLIOGRAPHIE

1. AMP - Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/AMP>
2. Bendsdorp AJ, Cohlen BJ, Heineman MJ, Vandekerckhove P. Intra-uterine insemination for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 oct 2007;(4):CD000360.
3. Clarke GN. A.R.T. and history, 1678-1978. *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 2006;21(7):1645-50.
4. Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/principaux-chiffres-de-lactivite>
5. ABM - Rapport d'activité 2023 [Internet]. [cité 18 juill 2024]. Disponible sur: <https://rapport-annuel.agence-biomedecine.fr/page04>
6. Protocoles cliniques de Port-Royal pour la prise en charge de la fertilité est un ouvrage collectif [Internet]. [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/protocoles-cliniques-de-port-royal-infertilite>
7. Amann RP. The Cycle of the Seminiferous Epithelium in Humans: A Need to Revisit? *J Androl.* 2008;29(5):469-87.
8. Brugnon F. Apoptose du spermatozoïde et fertilité masculine [Internet] [phdthesis]. Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II ; Université d'Auvergne - Clermont-Ferrand I; 2009 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-00726203>
9. Les Biologistes Médicaux - Anciens cahiers BIOFORMA [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: <https://lesbiologistesmedicaux.fr/formation/bioforma>
10. Fraser LR. The « switching on » of mammalian spermatozoa: molecular events involved in promotion and regulation of capacitation. *Mol Reprod Dev.* mars 2010;77(3):197-208.
11. Noory P, Navid S, Zanganeh BM, Talebi A, Borhani-Haghighi M, Gholami K, et al. Human Menstrual Blood Stem Cell-Derived Granulosa Cells Participate in Ovarian Follicle Formation in a Rat Model of Premature Ovarian Failure In Vivo. *Cell Reprogramming.* oct 2019;21(5):249-59.

12. Harrison R a. P. Rapid PKA-catalysed phosphorylation of boar sperm proteins induced by the capacitating agent bicarbonate. *Mol Reprod Dev.* mars 2004;67(3):337-52.
13. Gadella BM, Harrison R a. P. Capacitation induces cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-dependent, but apoptosis-unrelated, exposure of aminophospholipids at the apical head plasma membrane of boar sperm cells. *Biol Reprod.* juill 2002;67(1):340-50.
14. Cross NL. Role of cholesterol in sperm capacitation. *Biol Reprod.* juill 1998;59(1):7-11.
15. Leclerc P, de Lamirande E, Gagnon C. Cyclic adenosine 3',5'monophosphate-dependent regulation of protein tyrosine phosphorylation in relation to human sperm capacitation and motility. *Biol Reprod.* sept 1996;55(3):684-92.
16. Visconti PE, Galantino-Homer H, Ning X, Moore GD, Valenzuela JP, Jorgez CJ, et al. Cholesterol efflux-mediated signal transduction in mammalian sperm. beta-cyclodextrins initiate transmembrane signaling leading to an increase in protein tyrosine phosphorylation and capacitation. *J Biol Chem.* 29 janv 1999;274(5):3235-42.
17. Kamenetsky M, Middelhaufe S, Bank EM, Levin LR, Buck J, Steegborn C. Molecular details of cAMP generation in mammalian cells: a tale of two systems. *J Mol Biol.* 29 sept 2006;362(4):623-39.
18. Qi H, Moran MM, Navarro B, Chong JA, Krapivinsky G, Krapivinsky L, et al. All four CatSper ion channel proteins are required for male fertility and sperm cell hyperactivated motility. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 23 janv 2007;104(4):1219-23.
19. Abi Nahed R, Martinez G, Hograindleur JP, Le Blévec E, Camugli S, Le Boucher R, et al. Slo3 K+ channel blocker clofilium extends bull and mouse sperm-fertilizing competence. *Reprod Camb Engl.* 1 déc 2018;156(6):463-76.
20. Wang H, McGoldrick LL, Chung JJ. Sperm ion channels and transporters in male fertility and infertility. *Nat Rev Urol.* janv 2021;18(1):46-66.
21. Mendoza-Sánchez J, Arenas-Ríos E, Chávez-Zamora J, Miguel Angel L, Rodríguez-Tobón A. Participación de los canales de Ca²⁺ en la capacitación espermática. 31 déc 2020;
22. Shen PS, Yang X, DeCaen PG, Liu X, Bulkley D, Clapham DE, et al. The Structure of the Polycystic Kidney Disease Channel PKD2 in Lipid Nanodiscs. *Cell.* 20 oct 2016;167(3):763-773.e11.

23. Fraser LR. Mouse sperm capacitation in vitro involves loss of a surface-associated inhibitory component. *J Reprod Fertil.* nov 1984;72(2):373-84.
24. Baccetti B, Collodel G, Piomboni P. Apoptosis in human ejaculated sperm cells (notulae seminologicae 9). *J Submicrosc Cytol Pathol.* oct 1996;28(4):587-96.
25. Taylor SL, Weng SL, Fox P, Duran EH, Morshedi MS, Oehninger S, et al. Somatic cell apoptosis markers and pathways in human ejaculated sperm: potential utility as indicators of sperm quality. *Mol Hum Reprod.* nov 2004;10(11):825-34.
26. Wang X, Sharma RK, Sikka SC, Thomas AJ, Falcone T, Agarwal A. Oxidative stress is associated with increased apoptosis leading to spermatozoa DNA damage in patients with male factor infertility. *Fertil Steril.* sept 2003;80(3):531-5.
27. Aziz N, Said T, Paasch U, Agarwal A. The relationship between human sperm apoptosis, morphology and the sperm deformity index. *Hum Reprod Oxf Engl.* mai 2007;22(5):1413-9.
28. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen [Internet]. [cité 26 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787>
29. 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.* juin 2017;24(3):8847-52.
30. Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M, Bergère M, Lombroso R, et al. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Hum Reprod Oxf Engl.* sept 2004;19(9):2060-5.
31. Elango K, Kumaresan A, Talluri T, Raval K, Paul N, Ebenezer Samuel King JP, et al. Impact of sperm protamine on semen quality and fertility. *J Reprod Healthc Med.* 20 juill 2022;3.
32. Evenson DP, Darzynkiewicz Z, Melamed MR. Comparison of human and mouse sperm chromatin structure by flow cytometry. *Chromosoma.* 1980;78(2):225-38.

33. Hosseinifar H, Yazdanikhah S, Modarresi T, Totonchi M, Sadighi Gilani MA, Sabbaghian M. Correlation between sperm DNA fragmentation index and CMA3 positive spermatozoa in globozoospermic patients. *Andrology*. mai 2015;3(3):526-31.
34. Liffner S, Pehrson I, García-Calvo L, Nedstrand E, Zalavary S, Hammar M, et al. Diagnostics of DNA fragmentation in human spermatozoa: Are sperm chromatin structure analysis and sperm chromatin dispersion tests (SCD-HaloSpermG2®) comparable? *Andrologia*. sept 2019;51(8):e13316.
35. Cankut S, Dinc T, Cincik M, Ozturk G, Selam B. Evaluation of Sperm DNA Fragmentation via Halosperm Technique and TUNEL Assay Before and After Cryopreservation. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. déc 2019;26(12):1575-81.
36. Kyrylkova K, Kyryachenko S, Leid M, Kioussi C. Detection of apoptosis by TUNEL assay. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2012;887:41-7.
37. ResearchGate [Internet]. [cité 3 juill 2024]. Figure 2. TUNEL assay for the detection of sperm DNA fragmentation.... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/TUNEL-assay-for-the-detection-of-sperm-DNA-fragmentation-Under-fluorescent-microscopy_fig3_324478025
38. Evenson DP. Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA®) for Fertility Assessment. *Curr Protoc*. août 2022;2(8):e508.
39. Collins A, Møller P, Gajski G, Vodenková S, Abdulwahed A, Anderson D, et al. Measuring DNA modifications with the comet assay: a compendium of protocols. *Nat Protoc*. mars 2023;18(3):929-89.
40. inviTRA [Internet]. [cité 31 août 2024]. Sperm capacitation by density gradient centrifugation. Disponible sur: <https://www.invitra.com/en/sperm-capacitation/sperm-capacitation-by-density-gradient-centrifugation/>
41. Comparative efficacy of density gradient and swim-up methods of semen preparation in intrauterine insemination cycles H, Erdem A, Erdem M, Mutlu MF, Bozkurt N, Oktem M, et al. The gradient technique improves success rates in intrauterine insemination cycles of unexplained subfertile couples when compared to swim up technique; a prospective randomized study. *J Assist Reprod Genet*. sept 2014;31(9):1139-45.

42. Beydola T, Sharma R, Agarwal A. migration-based techniques swim-up. In 2013 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/migration-based-techniques-swim-up-Beydola-Sharma/8b2c3b13b8fe9d5be18cbe70418fe0158a386424>
43. Agarwal A, Manglona A, Loughlin KR. Filtration of spermatozoa through L4 membrane: a new method. *Fertil Steril*. déc 1991;56(6):1162-5.
44. Agarwal A, Manglona A, Loughlin KR. Improvement in Semen Quality and Sperm Fertilizing Ability after Filtration through the L4 Membrane: Comparison of Results with Swim Up Technique. *J Urol*. juin 1992;147(6):1539-41.
45. Nani JM, Jeyendran RS. Sperm processing: glass wool column filtration. *Arch Androl*. 2001;47(1):15-21.
46. Engel S, Weber H, Petzoldt R, Seidl B, Wiehe W, Sperl J. An improved method of sperm selection by glass wool filtration. *Andrologia*. juill 2001;33(4):223-30.
47. Steeno O, Adimoelja A, Steeno J. Separation of X- and Y-bearing human spermatozoa with the sephadex gel-filtration method. *Andrologia*. 1975;7(2):95-7.
48. Check JH, Zavos PM, Katsoff D, Kiefer D. Effects of Percoll discontinuous density gradients vs SpermPrep II vs Sephadex G-50 gel filtration on semen parameters. *Tohoku J Exp Med*. mars 1993;169(3):225-31.
49. Ohashi K, Saji F, Wakimoto A, Kato M, Tsutsui T, Tanizawa O. Preparation of oligozoospermic and/or asthenozoospermic semen for intrauterine insemination using the SpermPrep semen filtration column. *Fertil Steril*. avr 1992;57(4):866-70.
50. Gil M, Sar-Shalom V, Melendez Sivira Y, Carreras R, Checa MA. Sperm selection using magnetic activated cell sorting (MACS) in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. avr 2013;30(4):479-85.
51. Calamera JC, Quiros MC, Brugo S, Nicholson RF. Comparison between swim-up and glass bead column techniques for the separation of human spermatozoa. *Andrologia*. 1991;23(4):259-61.
52. Daya S, Gwatkin RB, Bissessar H. Separation of motile human spermatozoa by means of a glass bead column. *Gamete Res*. août 1987;17(4):375-80.

53. Kiratli S, Yuncu M, Kose K, Ozkavukcu S. A comparative evaluation of migration sedimentation method for sperm preparation. *Syst Biol Reprod Med.* avr 2018;64(2):122-9.
54. Tatsumi K, Tatsumi T, Uchida T, Saito K, Saito H. New device for sperm preparation involving migration-gravity sedimentation without centrifugation compared with density-gradient centrifugation for normozoospermic intrauterine insemination. *FS Rep.* 27 août 2020;1(2):106-12.
55. Wang FN. Real-time sperm separation system: a review of Wang tubes and related technologies. *Arch Androl.* 1995;34(1):13-32.
56. Nosrati R, Graham PJ, Zhang B, Riordon J, Lagunov A, Hannam TG, et al. Microfluidics for sperm analysis and selection. *Nat Rev Urol.* déc 2017;14(12):707-30.
57. Cho BS, Schuster TG, Zhu X, Chang D, Smith GD, Takayama S. Passively driven integrated microfluidic system for separation of motile sperm. *Anal Chem.* 1 avr 2003;75(7):1671-5.
58. Huang MT, Kuo-Kuang Lee R, Lu CH, Chen YJ, Li SH, Hwu YM. The efficiency of conventional microscopic selection is comparable to the hyaluronic acid binding method in selecting spermatozoa for male infertility patients. *Taiwan J Obstet Gynecol.* févr 2015;54(1):48-53.
59. Olatunji O, More A. A Review of the Impact of Microfluidics Technology on Sperm Selection Technique. *Cureus.* juill 2022;14(7):e27369.
60. Ghassemi Panah A, Zabetian Targhi M, Heydari A, Halvaei I. A novel microfluidic system to separate sperm using spermatozoa inherent motion and inertial effect. *J Biomech.* 1 sept 2022;142:111256.
61. Tur R, Barri PN, Coroleu B, Buxaderas R, Martínez 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 Oxf Engl.* oct 2001;16(10):2124-9.
62. 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.* juill 2004;82(1):13-6.

63. Edwards RG, Bavister BD, Steptoe PC. Early stages of fertilization in vitro of human oocytes matured in vitro. *Nature*. 15 févr 1969;221(5181):632-5.
64. Mahadevan M, Baker G. Assessment and Preparation of Semen for In Vitro Fertilization. In: Wood C, Trounson A, éditeurs. London: Springer London; 1984 [cité 8 janv 2024]. p. 83-97. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4471-3317-9_7
65. Svalander, PC, Lundin, K. and Holmes, P;V. Endotoxin levels in Percoll® densitygradient media used to prepare sperm for human IVF treatment. *Hum Reprod* 1995.
66. Perez SM, Chan PJ, Patton WC, King A. Silane-coated silica particle colloid processing of human sperm. *J Assist Reprod Genet*. août 1997;14(7):388-93.
67. Centola GM, Herko R, Andolina E, Weisensel S. Comparison of sperm separation methods: effect on recovery, motility, motion parameters, and hyperactivation. *Fertil Steril*. déc 1998;70(6):1173-5.
68. McCann CT, Chantler E. Properties of sperm separated using Percoll and IxaPrep density gradients. A comparison made using CASA, longevity, morphology and the acrosome reaction. *Int J Androl*. août 2000;23(4):205-9.
69. Ren SS, Sun GH, Ku CH, Chen DC, Wu GJ. COMPARISON OF FOUR METHODS FOR SPERM PREPARATION FOR IUI. *Arch Androl*. janv 2004;50(3):139-43.
70. Tsai YC, Lin MYS, Chen SH, Kang CY, Tsai YT, Lin LY, et al. Comparing the clinical outcomes of intrauterine insemination by two different density gradient preparation methods. *J Chin Med Assoc JCMA*. avr 2004;67(4):168-71.
71. Henkel RR, Schill WB. Sperm preparation for ART. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 14 nov 2003;1:108.
72. Sakkas D. The use of two density gradient centrifugation techniques and the swim-up method to separate spermatozoa with chromatin and nuclear DNA anomalies. *Hum Reprod*. 1 mai 2000;15(5):1112-6.
73. Larrea EP. inviTRA. 2020 [cité 5 août 2024]. Taux de réussite de l'IAD et de la FIV avec don d'ovocytes et/ou de sperme. Disponible sur: <https://www.invitra.fr/taux-de-reussite-des-traitements-par-don-dovocytes/>

74. Cil N, Kabukçu C, Çabuş Ü, Turan T, Mete GA. Retrospective comparison of the semen preparation techniques for intrauterine insemination: Swim-up versus density gradient method. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* mars 2022;51(3):102321.
75. Dodson WC, Moessner J, Miller J, Legro RS, Gnatuk CL. A randomized comparison of the methods of sperm preparation for intrauterine insemination. *Fertil Steril.* sept 1998;70(3):574-5.
76. Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, Farquhar C. Semen preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD004507.
77. Carrell DT, Kuneck PH, Peterson CM, Hatasaka HH, Jones KP, Campbell BF. A randomized, prospective analysis of five sperm preparation techniques before intrauterine insemination of husband sperm. *Fertil Steril.* janv 1998;69(1):122-6.
78. Butt F, Chohan MA. Comparative efficacy of density gradient and swim-up methods of semen preparation in intrauterine insemination cycles. *JPMA J Pak Med Assoc.* août 2016;66(8):932-7.
79. Vagios S, Velmahos CS, Cherouveim P, Dimitriadis I, Bormann CL. The impact of different sperm preparation methods on clinical pregnancy and live birth rates in intrauterine insemination cycles: a retrospective single-center cohort study. *Fertil Steril.* sept 2023;120(3 Pt 2):617-25.
80. Soliman S, Goyal A. RCT Comparing Two Different Sperm Preparations for Intrauterine Insemination. *Fertil Steril.* sept 2005;84:S156.
81. Karamahmutoglu H, Erdem A, Erdem M, Mutlu MF, Bozkurt N, Oktem M, et al. The gradient technique improves success rates in intrauterine insemination cycles of unexplained subfertile couples when compared to swim up technique; a prospective randomized study. *J Assist Reprod Genet.* sept 2014;31(9):1139-45.
82. Posada MN, Azuero AM, Arango AM, Raigosa GC, Cano JF, Perez AL. Sperm Washing With Swim Up Versus Gradients in Intrauterine Insemination (IUI): Results of a Prospective Randomized Study Comparing Pregnancy Rates and Costs. *Fertil Steril.* sept 2005;84:S361.
83. Xu L, Lu RK, Chen L, Zheng YL. Comparative study on efficacy of three sperm-separation techniques. *Asian J Androl.* 1 juin 2000;2(2):131-4.

84. Meitei HY, Uppangala S, Sharan K, Chandraguthi SG, Radhakrishnan A, Kalthur G, et al. A Simple, Centrifugation-Free, Sperm-Sorting Device Eliminates the Risks of Centrifugation in the Swim-Up Method While Maintaining Functional Competence and DNA Integrity of Selected Spermatozoa. *Reprod Sci.* 30 juill 2020;28(1):134-43.
85. Check JH, Katsoff D, Kozak J, Lurie D. Effect of swim-up, Percoll and Sephadex sperm separation methods on the hypo-osmotic swelling test. *Hum Reprod Oxf Engl.* janv 1992;7(1):109-11.
86. Ricci G, Perticarari S, Boscolo R, Montico M, Guaschino S, Presani G. Semen preparation methods and sperm apoptosis: swim-up versus gradient-density centrifugation technique. *Fertil Steril.* févr 2009;91(2):632-8.
87. 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;79:1625-32.
88. Matsuura R, Takeuchi T, Yoshida A. Preparation and incubation conditions affect the DNA integrity of ejaculated human spermatozoa. *Asian J Androl.* sept 2010;12(5):753-9.
89. Facio et al CL, Previato LF, Machado-Paula LA, Matheus PC, Araújo E. Comparison of two sperm processing techniques for low complexity assisted fertilization: sperm washing followed by swim-up and discontinuous density gradient centrifugation. *JBRA Assist Reprod.* 1 déc 2016;20(4):206-11.
90. Chen MJ. Comparative evaluation of two density gradient preparations for sperm separation for medically assisted conception. *Hum Reprod.* 1 mars 1999;14(3):759-64.
91. Hoa NT, Son NK, Hoa TTP, Giang MT, Dung LN, Duc NM, et al. The Effectiveness of Sperm Preparation Using Density Mini-Gradient and Single-Layer Centrifugation for Oligospermia Samples. *Acta Inform Medica AIM J Soc Med Inform Bosnia Herzeg Cas Drustva Za Med Inform BiH.* juin 2022;30(2):100-4.
92. Almagor M, Benbenishti D, Rosenak D, Mogle Y, Yaffe H. Simultaneous swim-up/swim-down of sperm in assisted reproduction procedures. *J Assist Reprod Genet.* mai 1993;10(4):261-5.

93. Raad G, Bakos HW, Bazzi M, Mourad Y, Fakhri F, Shayya S, et al. Differential impact of four sperm preparation techniques on sperm motility, morphology, DNA fragmentation, acrosome status, oxidative stress, and mitochondrial activity: A prospective study. *Andrology*. sept 2021;9(5):1549-59.
94. Thijssen A, Klerkx E, Huyser C, Bosmans E, Campo R, Ombelet W. Influence of temperature and sperm preparation on the quality of spermatozoa. *Reprod Biomed Online*. avr 2014;28(4):436-42.
95. Marín-Briggiler CI, Tezón JG, Miranda PV, Vazquez-Levin MH. Effect of incubating human sperm at room temperature on capacitation-related events. *Fertil Steril*. févr 2002;77(2):252-9.
96. Peer S, Eltes F, Berkovitz A, Yehuda R, Itsykson P, Bartoov B. Is fine morphology of the human sperm nuclei affected by in vitro incubation at 37°C? *Fertil Steril*. 1 déc 2007;88(6):1589-94.
97. Selvaraj P, Selvaraj K, Kalaichelvi S, Mahalakshmi R. Semen preparation techniques in intrauterine insemination: A comparison of non-temperature and temperature controlled centrifugation in cases of unexplained infertility. *J Hum Reprod Sci*. oct 2013;6(4):241-4.
98. Çok T, Çağlar Aytaç P, Şimşek E, Haydardedeoğlu B, Kalaycı H, Özdemir H, et al. The effect of preserving prepared sperm samples at room temperature or at 37 °C before intrauterine insemination (IUI) on clinical pregnancy rate. *Turk J Obstet Gynecol*. mars 2015;12(1):6-10.
99. Kably-Ambe A, Carballo-Mondragón E, Durán-Monterrosas L, Soriano-Ortega KP, Roque-Sánchez AM. [Effect of sexual abstinence on pregnancy rates after an intrauterine insemination]. *Ginecol Obstet Mex*. févr 2015;83(2):104-9.
100. 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*. sept 2005;84(3):678-81.
101. 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*. janv 2010;93(1):286-8.

102. Degirmenci Y, Demirdag E, Guler I, Yildiz S, Erdem M, Erdem A. Impact of the sexual abstinence period on the production of seminal reactive oxygen species in patients undergoing intrauterine insemination: A randomized trial. *J Obstet Gynaecol Res.* juill 2020;46(7):1133-9.
103. Bahadur G, Almosawi O, Illahibuccus A, Al-Habib A, Okolo S. Factors Leading to Pregnancies in Stimulated Intrauterine Insemination Cycles and the Use of Consecutive Ejaculations Within a Small Clinic Environment. *J Obstet Gynaecol India.* oct 2016;66(Suppl 1):513-20.
104. Kabukçu C, Çil N, Çabuş Ü, Alataş E. Effect of ejaculatory abstinence period on sperm DNA fragmentation and pregnancy outcome of intrauterine insemination cycles: A prospective randomized study. *Arch Gynecol Obstet.* janv 2021;303(1):269-78.
105. Bahadur G, Almosawi O, Zeirideen Zaid R, Illahibuccus A, Al-Habib A, Muneer A, et al. Semen characteristics in consecutive ejaculates with short abstinence in subfertile males. *Reprod Biomed Online.* mars 2016;32(3):323-8.
106. Pasqualotto F, Fonseca G, Silva M, Ferreira R, Zago B, Junior C, et al. Influence of abstinence period on seminal characteristics in infertile men. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia.* 1 janv 2006;28:44-9.
107. Sugiyam R, Nakagawa K, Nishi Y, Sugiyama R, Shirai A, Inoue M, et al. Improvement of sperm motility by short-interval sequential ejaculation in oligoasthenozoospermic patients. *Arch Med Sci [Internet].* 26 janv 2009 [cité 16 avr 2024]; Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Improvement-of-sperm-motility-by-short-interval-in-Sugiyam-Nakagawa/9f0fa3b5390859ffdf98d836723600afe96da296>
108. Dupesh S, Pandiyan N, Pandiyan R, Kartheeswaran J, Prakash B. Ejaculatory abstinence in semen analysis: does it make any sense? *Ther Adv Reprod Health.* janv 2020;14:263349412090688.
109. Lehavi O, Botchan A, Paz G, Yogev L, Kleiman SE, Yavetz H, et al. Twenty-four hours abstinence and the quality of sperm parameters. *Andrologia.* août 2014;46(6):692-7.
110. Du C, Li Y, Yin C, Luo X, Pan X. Association of abstinence time with semen quality and fertility outcomes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Andrology.* 10 janv 2024;

111. Agarwal A, Gupta S, Du Plessis S, Sharma R, Esteves SC, Cirenza C, et al. Abstinence Time and Its Impact on Basic and Advanced Semen Parameters. *Urology*. août 2016;94:102-10.
112. Alipour H, Van Der Horst G, Christiansen OB, Dardmeh F, Jørgensen N, Nielsen HI, et al. Improved sperm kinematics in semen samples collected after 2 h versus 4-7 days of ejaculation abstinence. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1 juill 2017;32(7):1364-72.
113. Influence of the abstinence period on human sperm quality - PubMed [Internet]. [cité 16 avr 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15236990/>
114. Welliver C, Benson AD, Frederick L, Leader B, Tirado E, Feustel P, et al. Analysis of semen parameters during 2 weeks of daily ejaculation: a first in humans study. *Transl Androl Urol*. oct 2016;5(5):749-55.
115. Wang L, Xu C, Chen Z, Liu B, Fang Y, Hu J. Influence of the abstinence period on human semen parameters. *Andrologia*. 1 août 2007;21:21-3.
116. Sánchez-Martín P, Sánchez-Martín F, González-Martínez M, Gosálvez J. Increased pregnancy after reduced male abstinence. *Syst Biol Reprod Med*. oct 2013;59(5):256-60.
117. Li WY, Wu JQ, Gao E, Yang QY, Tao JG, Chen XK. Influence of abstinence time on young man semen quality. *Fudan Univ J Med Sci*. 1 juill 2003;30:391-3.
118. 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*. juin 2005;83(6):1680-6.
119. Dahan MH, Mills G, Khoudja R, Gagnon A, Tan G, Tan SL. Three hour abstinence as a treatment for high sperm DNA fragmentation: a prospective cohort study. *J Assist Reprod Genet*. janv 2021;38(1):227-33.
120. Manna C, Barbagallo F, Manzo R, Rahman A, Francomano D, Calogero AE. Sperm Parameters before and after Swim-Up of a Second Ejaculate after a Short Period of Abstinence. *J Clin Med*. 5 avr 2020;9(4):1029.
121. Mayorga-Torres JM, Agarwal A, Roychoudhury S, Cadavid A, Cardona-Maya WD. Can a Short Term of Repeated Ejaculations Affect Seminal Parameters? *J Reprod Infertil*. 2016;17(3):177-83.

122. Chen GX, Li HY, Lin YH, Huang ZQ, Huang PY, Da LC, et al. The effect of age and abstinence time on semen quality: a retrospective study. *Asian J Androl.* 2022;24(1):73-7.
123. Song GJ, Herko R, Lewis V. Location of semen collection and time interval from collection to use for intrauterine insemination. *Fertil Steril.* déc 2007;88(6):1689-91.
124. Jansen CHJR, Elisen MGLM, Leenstra CW, Kaaijk EM, van Stralen KJ, Verhoeve HR. Longer time interval between semen processing and intrauterine insemination does not affect pregnancy outcome. *Fertil Steril.* nov 2017;108(5):764-9.
125. Rezaei Z, Feizabad E, Valadan M, Ebadizare S. The Effect of the Time Interval From Sperm Processing to Intrauterine Insemination on the Pregnancy Outcomes of Infertile Women. *J Fam Reprod Health.* sept 2022;16(3):199-204.
126. Stein A, Altman E, Rotlevi M, Deutsch A, Ben-Haroush A, Wertheimer A, et al. Does the time interval from the end of sperm processing to intrauterine insemination (lab-to-uterus time) affect treatment outcome? *Andrology.* nov 2021;9(6):1859-63.
127. Punjabi U, Van Mulders H, Van De Velde L, Goovaerts I, Peeters K, Cassauwers W, et al. Time intervals between semen production, initiation of analysis, and IUI significantly influence clinical pregnancies and live births. *J Assist Reprod Genet.* févr 2021;38(2):421-8.
128. Statema-Lohmeijer CH, Schats R, Lissenberg-Witte BI, Kostelijk EH, Lambalk CB, Vergouw CG. A short versus a long time interval between semen collection and intrauterine insemination: a randomized controlled clinical trial. *Hum Reprod Oxf Engl.* 9 mars 2023;38(5):811-9.
129. Fauque P, Lehert P, Lamotte M, Bettahar-Lebugle K, Bailly A, Diligent C, et al. Clinical success of intrauterine insemination cycles is affected by the sperm preparation time. *Fertil Steril.* juin 2014;101(6):1618-1623.e1-3.
130. Liang J ying, Li Z tao, Yang X hui, Huang Z cheng, Yang S fen, Wang L hu, et al. [Time interval from the end of sperm processing to artificial intrauterine in semination with husband's sperm correlates to the rate of clinical pregnancy]. *Zhonghua Nan Ke Xue Natl J Androl.* juin 2015;21(6):532-5.

131. Yavas Y, Selub MR. Intrauterine insemination (IUI) pregnancy outcome is enhanced by shorter intervals from semen collection to sperm wash, from sperm wash to IUI time, and from semen collection to IUI time. *Fertil Steril*. déc 2004;82(6):1638-47.
132. Kuru Pekcan M, Kokanalı D, Kokanalı K, Taşçı Y. Effect of time intervals from the end of sperm collection to intrauterine insemination on the pregnancy rates in controlled ovarian hyperstimulation-intrauterine insemination cycles. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. déc 2018;47(10):561-4.
133. Koyun E, Okyay RE, Doğan OE, Kovalı M, Doğan SS, Gülekli B. The effect of intrauterine insemination time on semen parameters. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2014;15(2):82-5.
134. Agarwal A, Ikemoto I, Loughlin KR. Levels of reactive oxygen species before and after sperm preparation: comparison of swim-up and L4 filtration. *Arch Androl*. 1994;32(3):169-74.
135. Ikemoto I, Agarwal A, Fanning L, Loughlin KR. Improvement in membrane integrity and acrosin levels of human sperm by use of L4 membrane. *Arch Androl*. 1994;32(2):89-93.
136. Pacheco A, Blanco A, Bronet F, Cruz M, García-Fernández J, García-Velasco JA. Magnetic-Activated Cell Sorting (MACS): A Useful Sperm-Selection Technique in Cases of High Levels of Sperm DNA Fragmentation. *J Clin Med*. 8 déc 2020;9(12):3976.
137. Ahmadi A, Sobhani A, Khalili MA, Agha-Rahimi A, Nabi A, Findikli N. Comparison of the Efficiency of Magnetic-Activated Cell Sorting (MACS) and Physiological Intracytoplasmic Sperm Injection (PICSI) for Sperm Selection in Cases with Unexplained Infertility. *J Reprod Infertil*. 2022;23(3):184-91.
138. Salehi Novin M, Mehdizadeh A, Artimani T, Bakhtiari M, Mehdizadeh M, Aflatoonian R, et al. MACS-DGC sperm preparation method resulted in high-quality sperm, top-quality embryo, and higher blastocyst rate in male factor infertile couples with high DNA fragmented sperm. *Hum Fertil Camb Engl*. déc 2023;26(6):1408-16.
139. Deemeh MR, Mesbah-Namin SA, Movahedin M. Selecting motile, non-apoptotic and induced spermatozoa for capacitation without centrifuging by MACS-Up method. *Andrologia*. juill 2022;54(6):e14405.

140. Zhang H, Xuan X, Yang S, Li X, Xu C, Gao X. Selection of viable human spermatozoa with low levels of DNA fragmentation from an immotile population using density gradient centrifugation and magnetic-activated cell sorting. *Andrologia*. févr 2018;50(1).
141. Berteli TS, Da Broi MG, Martins WP, Ferriani RA, Navarro PA. Magnetic-activated cell sorting before density gradient centrifugation improves recovery of high-quality spermatozoa. *Andrology*. juill 2017;5(4):776-82.
142. Sanchez Sarmiento CA, Coetzee K, Kruger TF, van der Merwe JP, Stander FS, Henkel RR, et al. Comparison between swim-up and glass wool column filtration of human semen in a gamete intrafallopian transfer program. *Arch Androl*. 1996;36(2):155-60.
143. Rhemrev J, Jeyendran RS, Vermeiden JP, Zaneveld LJ. Human sperm selection by glass wool filtration and two-layer, discontinuous Percoll gradient centrifugation. *Fertil Steril*. avr 1989;51(4):685-90.
144. van der Ven HH, Jeyendran RS, Al-Hasani S, Tünnerhoff A, Hoebbel K, Diedrich K, et al. Glass wool column filtration of human semen: relation to swim-up procedure and outcome of IVF. *Hum Reprod Oxf Engl*. janv 1988;3(1):85-8.
145. Drobni EZ, Zhong CQ, Overstreet JW. Separation of Cryopreserved Human Semen Using Sephadex Columns, Washing, or Percoll Gradients. *J Androl*. 1991;12(3):201-8.
146. Bollendorf A, Check JH, Katsoff D, Lurie D. Comparison of direct swim-up, mini-Percoll, and Sephadex G10 separation procedures. *Arch Androl*. 1994;32(2):157-62.
147. Wang FN, Hong CY, Chou TS, Hsiung CH, Karow WG, Pesic MC. Techniques for selection of normal-chromatin sperm preparations. *Arch Androl*. 1991;27(2):87-92.
148. Daya S, Gwatkin RB. Improvement in semen quality using glass bead column. *Arch Androl*. 1987;18(3):241-4.
149. Lechtzin N, Garside W, Heyner S, Hillman N. Glass-bead column separation of motile and nonmotile human spermatozoa. *J Vitro Fertil Embryo Transf IVF*. avr 1991;8(2):96-100.
150. López O, Mata A, Antich M, Bassas L. Sperm selection by PD-10 sephadex columns: comparison with SpermPrep filtration and Percoll centrifugation. *Hum Reprod Oxf Engl*. mai 1993;8(5):732-6.

151. Yamamoto Y, Maenosono S, Okada H, Miyagawa I, Sofikitis N. Comparisons of sperm quality, morphometry and function among human sperm populations recovered via SpermPrep II filtration, swim-up and Percoll density gradient methods. *Andrologia*. 1997;29(6):303-10.
152. Ziebe S, Andersen CY. Isolation of motile spermatozoa: comparison of Percoll centrifugation, SpermPrep filtration, and swim-up techniques. *J Assist Reprod Genet*. oct 1993;10(7):485-7.
153. Joshi NJ, Raj JP, Sundaram GS. Evaluation of quality of spermatozoa prepared by SpermPrep method as compared to those prepared by MiniPercoll. *Andrologia*. 1998;30(2):79-83.
154. Hammadeh ME, Zavos PM, Rosenbaum P, Schmidt W. Comparison between the quality and function of sperm after semen processing with two different methods. *Asian J Androl*. juin 2001;3(2):125-30.
155. Ramos VB, Cipriani D da C, Araújo ES, Salvador RA, Senn AP, Frajblat M, et al. Sperm Selection Using Three Semen Processing Techniques. *JBRA Assist Reprod*. 1 nov 2015;19(4):223-6.
156. Yener C, Mathur S, Parent B. Comparison of two sperm preparation techniques using automated sperm motion analysis: migration sedimentation versus swim-up. *Arch Androl*. 1990;25(1):17-20.
157. Szerman-Joly E, Sauvalle A, Izard J, Drosdowsky M. Comparison of two techniques used to collect normal and motile sperm. *Int J Androl*. juin 1989;12(3):199-205.
158. Jafek A, Feng H, Brady H, Petersen K, Chaharlang M, Aston K, et al. An automated instrument for intrauterine insemination sperm preparation. *Sci Rep*. 7 déc 2020;10:21385.
159. Feyzioglu BS, Avul Z. Effects of sperm separation methods before intrauterine insemination on pregnancy outcomes and live birth rates: Differences between the swim-up and microfluidic chip techniques. *Medicine (Baltimore)*. 17 nov 2023;102(46):e36042.
160. Shirota K, Yotsumoto F, Itoh H, Obama H, Hidaka N, Nakajima K, et al. Separation efficiency of a microfluidic sperm sorter to minimize sperm DNA damage. *Fertil Steril*. 1 févr 2016;105(2):315-321.e1.

161. Grassi G, Cappello N, Gheorghe MF, Salton L, Di Bisceglie C, Manieri C, et al. Exogenous platelet-activating factor improves the motility of human spermatozoa evaluated with C.A.S.A.: optimal concentration and incubation time. *J Endocrinol Invest.* nov 2010;33(10):684-90.
162. Grigoriou O, Makrakis E, Konidaris S, Hassiakos D, Papadias K, Baka S, et al. Effect of sperm treatment with exogenous platelet-activating factor on the outcome of intrauterine insemination. *Fertil Steril.* mars 2005;83(3):618-21.
163. Roudebush WE, Toledo AA, Kort HI, Mitchell-Leef D, Elsner CW, Massey JB. Platelet-activating factor significantly enhances intrauterine insemination pregnancy rates in non-male factor infertility. *Fertil Steril.* juill 2004;82(1):52-6.
164. Roudebush WE, Purnell ET. Platelet-activating factor content in human spermatozoa and pregnancy outcome. *Fertil Steril.* août 2000;74(2):257-60.
165. Unsal E, Turan V, Aktuna S, Hurdag C, Bereketoglu G, Canillioglu Y, et al. Effects of pentoxifylline and platelet activating factor on sperm DNA damage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* févr 2016;197:125-9.
166. Rezaie MJ, Allahveisi A, Raofi A, Rezaei M, Nikkhoo B, Mousavi Khaneghah A. In vitro effects of pentoxifylline and coenzyme Q10 on the sperm of oligoasthenoteratozoospermia patients. *Hum Fertil Camb Engl.* déc 2023;26(5):908-17.
167. Nabi A, Khalili MA, Fesahat F, Talebi A, Ghasemi-Esmailabad S. Pentoxifylline increase sperm motility in devitrified spermatozoa from asthenozoospermic patient without damage chromatin and DNA integrity. *Cryobiology.* juin 2017;76:59-64.
168. Kay VJ, Coutts JR, Robertson L. Pentoxifylline stimulates hyperactivation in human spermatozoa. *Hum Reprod Oxf Engl.* mai 1993;8(5):727-31.
169. Yovich JL. Pentoxifylline: actions and applications in assisted reproduction. *Hum Reprod Oxf Engl.* nov 1993;8(11):1786-91.
170. Tesarik J, Mendoza C. Sperm treatment with pentoxifylline improves the fertilizing ability in patients with acrosome reaction insufficiency. *Fertil Steril.* juill 1993;60(1):141-8.
171. Gavella M, Lipovac V, Marotti T. Effect of pentoxifylline on superoxide anion production by human sperm. *Int J Androl.* oct 1991;14(5):320-7.

172. Laokirkkiat P, Kunathikom S, Choavaratana R, Petyim S, Prechapanich J. Comparison between sperm treated with pentoxifylline and 2-deoxyadenosine using hypo-osmotic swelling test. *J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet*. févr 2007;90(2):211-5.
173. Gala B, Badge A, Bawaskar P, Gajbe U, Singh BR, Kohale M. The Potential of Theophylline and Pentoxifylline in Sperm Optimization and Its Intracytoplasmic Sperm Injection Outcomes. *Cureus*. nov 2023;15(11):e48192.
174. Nasimi Doost Azgomi R, Nazemiyeh H, Sadeghi Bazargani H, Fazljou SMB, Nejatbakhsh F, Moini Jazani A, et al. Comparative evaluation of the effects of Withania somnifera with pentoxifylline on the sperm parameters in idiopathic male infertility: A triple-blind randomised clinical trial. *Andrologia*. sept 2018;50(7):e13041.
175. Micic S, Hadzi-Djokic J, Dotlic R, Tulic C. Pentoxifyllin treatment of oligoasthenospermic men. *Acta Eur Fertil*. 1988;19(3):135-7.
176. Azimi AS, Soleimani Mehranjani M, Shariatzadeh SMA, Noshad Kamran A, Ghafarizadeh AA. Evaluating the therapeutic effect and toxicity of theophylline in infertile men with asthenoteratozoospermia: a double-blind, randomized clinical trial study. *Drug Chem Toxicol*. nov 2022;45(6):2786-93.
177. Ebner T, Tews G, Mayer RB, Ziehr S, Arzt W, Costamoling W, et al. Pharmacological stimulation of sperm motility in frozen and thawed testicular sperm using the dimethylxanthine theophylline. *Fertil Steril*. déc 2011;96(6):1331-6.
178. Moohan JM, Winston RM, Lindsay KS. The variable effects of 2'-deoxyadenosine on human sperm motility and hyperactivation in vitro. *Hum Reprod Oxf Engl*. mai 1995;10(5):1098-103.
179. Mbizvo MT, Johnston RC, Baker GH. The effect of the motility stimulants, caffeine, pentoxifylline, and 2-deoxyadenosine on hyperactivation of cryopreserved human sperm. *Fertil Steril*. mai 1993;59(5):1112-7.
180. Tournaye H, Wieme P, Janssens R, Verheyen G, Devroey P, Van Steirteghem A. Incubation of spermatozoa from asthenozoospermic semen samples with pentoxifylline and 2-deoxyadenosine: variability in hyperactivation and acrosome reaction rates. *Hum Reprod Oxf Engl*. nov 1994;9(11):2038-43.

181. Blaseg E, Von Wald T, Hansen KA. Vitamin D levels and human sperm DNA fragmentation: a prospective, cohort study. *Basic Clin Androl.* 13 sept 2022;32(1):14.
182. Jueraitetibaik K, Ding Z, Wang DD, Peng LP, Jing J, Chen L, et al. The effect of Vitamin D on sperm motility and the underlying mechanism. *Asian J Androl.* 1 juill 2019;21.
183. Ghafarizadeh AA, Malmir M, Naderi Noreini S, Faraji T, Ebrahimi Z. The effect of vitamin E on sperm motility and viability in asthenoteratozoospermic men: In vitro study. *Andrologia.* févr 2021;53(1):e13891.
184. Güngör K, Güngör ND, Başar MM, Cengiz F, Erşahin SS, Çil K. Relationship between serum vitamin D levels semen parameters and sperm DNA damage in men with unexplained infertility. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* janv 2022;26(2):499-505.
185. Jensen MB, Bjerrum PJ, Jessen TE, Nielsen JE, Joensen UN, Olesen IA, et al. Vitamin D Is Positively Associated With Sperm Motility and Increases Intracellular Calcium in Human Spermatozoa. *Obstet Gynecol Surv.* sept 2011;66(9):556.
186. Zhou X, Shi H, Zhu S, Wang H, Sun S. Effects of vitamin E and vitamin C on male infertility: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* août 2022;54(8):1793-805.
187. Keskes-Ammar L, Feki-Chakroun N, Rebai T, Sahnoun Z, Ghozzi H, Hammami S, et al. Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Arch Androl.* 2003;49(2):83-94.
188. Sabeti P, Pourmasumi S, Fagheirelahee N. Effect of Selenium and Vitamin E on the Level of Sperm HSPA2+, Intracellular Superoxide Anion and Chromatin Integrity in Idiopathic Asthenoteratozoospermia: A Double-Blind, Randomized, Placebo- Controlled Trial. *Urol J.* 13 sept 2021;18(5):549-55.
189. Eslamian G, Amirjannati N, Noori N, Sadeghi MR, Hekmatdoost A. Effects of coadministration of DHA and vitamin E on spermatogram, seminal oxidative stress, and sperm phospholipids in asthenozoospermic men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 1 sept 2020;112(3):707-19.
190. Irani M, Amirian M, Sadeghi R, Lez JL, Latifnejad Roudsari R. The Effect of Folate and Folate Plus Zinc Supplementation on Endocrine Parameters and Sperm Characteristics in Sub-Fertile Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol J.* 29 août 2017;14(5):4069-78.

191. Schisterman EF, Sjaarda LA, Clemons T, Carrell DT, Perkins NJ, Johnstone E, et al. Effect of Folic Acid and Zinc Supplementation in Men on Semen Quality and Live Birth Among Couples Undergoing Infertility Treatment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 7 janv 2020;323(1):35-48.
192. Jenkins T, Aston K, Carrell D, DeVilbiss E, Sjaarda L, Perkins N, et al. The impact of zinc and folic acid supplementation on sperm DNA methylation: results from the folic acid and zinc supplementation randomized clinical trial (FAZST). *Fertil Steril*. janv 2022;117(1):75-85.
193. Nand V, Doggrell SA. Effects of clofilium on cardiovascular tissues from normo- and hypertensive rats. *J Auton Pharmacol*. juin 2000;20(3):185-92.
194. Lyon M, Li P, Ferreira JJ, Lazarenko RM, Kharade SV, Kramer M, et al. A selective inhibitor of the sperm-specific potassium channel SLO3 impairs human sperm function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 24 janv 2023;120(4):e2212338120.
195. Wang Y, Gao T, Shan L, Li K, Liang F, Yu J, et al. Iberiotoxin and clofilium regulate hyperactivation, acrosome reaction, and ion homeostasis synergistically during human sperm capacitation. *Mol Reprod Dev*. mars 2023;90(3):129-40.
196. López-González I, Torres-Rodríguez P, Sánchez-Carranza O, Solís-López A, Santi CM, Darszon A, et al. Membrane hyperpolarization during human sperm capacitation. *Mol Hum Reprod*. juill 2014;20(7):619-29.

• SERMENT D'HIPPOCRATE

*L*e serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”

RÉSUMÉ :

Cette thèse est une revue de la littérature sur la comparaison des différentes techniques de préparation de spermatozoïdes en vue d'inséminations intra-utérines sur les taux de grossesse, les paramètres spermatiques et la qualité de l'ADN des spermatozoïdes. Elle compare donc le gradient de densité, le swim-up et le lavage, ainsi que la membrane de filtration L4, le MACS, la filtration sur laine de verre, la colonne Sephadex®, le tube de Wang, les billes de verre, la colonne SpermPrep, le MIGLIS et la microfluidique. Cette thèse évalue également l'impact de la température, du délai d'abstinence et des délais de préparation et d'insémination. Enfin elle étudie l'effet d'ajout de molécules dans les préparations de spermatozoïdes comme le Platelet Activating Factor, la Pentoxifylline et la Théophylline, la 2-Deoxyadenosine, les vitamines et le Clofilium.