



HAL
open science

Fécondation In-Vitro ou Inséminations intra-utérines : quelle prise en charge dans l'infertilité inexplicée après 38 ans ? Une étude rétrospective au centre d'AMP du CHU de Bordeaux

Violette Marie Ferré

► **To cite this version:**

Violette Marie Ferré. Fécondation In-Vitro ou Inséminations intra-utérines : quelle prise en charge dans l'infertilité inexplicée après 38 ans ? Une étude rétrospective au centre d'AMP du CHU de Bordeaux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04768717

HAL Id: dumas-04768717

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04768717v1>

Submitted on 6 Nov 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.

U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2024

Thèse n°3097

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par FERRÉ Violette, Marie
Née le 08/05/1995 à Toulouse

Le 1er Octobre 2024

**Fécondation In-Vitro *ou* Inséminations intra-utérines : quelle prise en charge dans l'infertilité inexplicquée après 38 ans ?
Une étude rétrospective au centre d'AMP du CHU de Bordeaux**

Sous la direction du Docteur Emmanuelle BEGON

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Claude HOCKE	Président
Madame le Docteur Marie LAMBERT	Juge
Madame le Docteur Lucie CHANSEL-DEBORDEAUX	Juge
Madame le Docteur Yasmine BEN-KRAÏEM	Juge
Madame le Docteur Emmanuelle BEGON	Directrice

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury :

À Monsieur le Professeur Claude HOCHE, président du jury. Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse et du temps que vous avez consacré à juger ce travail. Merci pour votre investissement, votre disponibilité et votre encadrement auprès des internes de Gynécologie Médicale tout au long de notre cursus.

À Madame le Docteur Emmanuelle BEGON, directrice de thèse. Merci d'avoir accepté d'encadrer cette thèse. Merci pour tes précieux conseils, ton temps tout aussi précieux et ta patience tout au long de l'élaboration de cette thèse.

À Madame le Docteur Marie LAMBERT, membre du jury. Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour ta pédagogie, ton investissement dans notre formation et toute l'aide que tu as pu m'apporter à travers les différents stages.

À Madame le Docteur Lucie CHANSEL-DEBORDEAUX, membre du jury. Merci pour votre aide et votre expertise au début de ce projet qui m'ont été précieux afin de le mener à bout et d'avoir accepté de la juger.

À Madame le Docteur Yasmine BEN-KRAÏEM, membre du jury. Merci de m'avoir accueillie et encadrée avec tant de douceur et de bienveillance pendant ces 6 mois Outre-Mer. J'ai beaucoup appris à tes côtés autant sur le plan professionnel que humain.

Aux équipes médicales

Aux équipes médicales et paramédicales du CHU de Bordeaux. Merci aux Docteurs Bernard, Frantz, Carrière pour votre pédagogie et votre enseignement à travers ces années d'internat, qui m'ont permis de progresser et de m'améliorer constamment. Merci aux infirmières du service d'orthogénie pour leur humanité, leur bienveillance auprès de nous.

À l'équipe du service d'AMP du CHU de Saint-Pierre merci de m'avoir aussi bien accueillie pendant ces 6 mois, pour votre enseignement précieux et votre bonne humeur intarissable.

Aux docteurs Bonnefoi, Mazière, Messien et Moncla pour vos chaleureux accueils dans vos cabinets, pour m'avoir fait découvrir cet aspect de la gynécologie, pour vos enseignements sages et avisés.

A ma famille

À ma Maman, merci pour ton amour inconditionnel, pour tout le courage du petit âne, merci d'avoir su effacer toutes les peurs et les doutes. Tu es mon modèle féminin, merci de m'avoir insufflé cette force et cette détermination que j'admire tant.

À mon Papa merci pour ton soutien sans faille, ta confiance inébranlable, pour m'avoir donné l'amour de la liberté et des voyages, et enseigné des valeurs humaines et professionnelles que je chérie.

À Christian, mon beau-papa, merci de partager ton amour de la médecine à travers tes histoires que tu sais si bien conter, merci pour ton humour qui rend beaucoup plus léger tout problème, qui n'en est sûrement pas un.

À Valentin, merci pour ta confiance et ton rôle de grand frère, je garde précieusement tous les souvenirs de notre enfance, et attends avec impatience les prochains.

À Alice, Arnaud, Hugo et Soline pour votre présence rassurante et votre soutien sur lequel je sais pouvoir compter. À Véronique, pour ta présence aujourd'hui elle me touche beaucoup.

A mes amies et amis

À mes co-internes de gynéco qui m'ont conseillée, appris, rassurée toutes ces années. À Clémence, Marie et Alice qui m'ont vue débiter timidement, à Juliette et Barbara, qui ensoleillent mes journées, merci pour votre lumineuse présence. À Manon et Sophie, les cheffes, pour votre enseignement de l'obstétrique et votre gentillesse infinie. À Gabrielle, pour ta disponibilité et ta douceur au quotidien. À Tessa, Margot, Céline, Eva et Soline pour ce joyeux semestre.

À mes ami(e)s de la fac, Aurore, Margaux, Flavie, Louise, Apolline, Elsa, toutes plus fabuleuses et malicieuses merci pour tous ces moments hors du temps, pour votre amitié si précieuse malgré la distance car chaque retrouvaille est une célébration. J'espère que l'avenir nous rapprochera de nouveau. À Clément, Grégoire, Thibault, Hugo, Antoine, pour votre amitié parfois bourrue mais sincère.

À mes très chères amies Toulousaines, à Justine, Lisa et Ana pour votre amitié constante et si rassurante depuis le début, pour toutes ces belles années passées et toutes celles à venir. Vous m'êtes si précieuses.

À mes amies d'enfance, Joséphine et Njoki et Estelle mes co-équipières d'aventures, petits bouts de femmes merveilleuses.

À mes ami(e)s bordelais(e)s rencontré(e)s pendant ces années d'internat, Louise H. Chloé L, Aliénor, Charlotte, Julia, Elliot, Flo merci pour votre présence à mes côtés, pour amener du soleil à travers le rideau de pluie bordelais. À Julien, Nicolas et Mathieu pour cette épopée Périgourdine qui a marqué le début d'une merveilleuse amitié.

À Eva, pour ta force que j'admire tant, pour ton éternelle disponibilité à tout heure, parce qu'on a toujours besoin d'un plus grand que soi.

À Anaïs, pour ce quotidien moelleux et délicieux, et parce que tu es une de mes plus belles rencontres de l'internat.

À Léa, mon meilleur compagnon d'aventure, infatigable depuis toutes ces années, merci pour cet ouragan d'amour infini.

À Lucas, ce frère supplémentaire qui s'est imposé comme une évidence, attends... le meilleur reste à venir.

À Nils, parce qu'avec toi la vie est si belle, tout simplement. Maite zaitut, depuis le premier jour.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	1
TABLE DES MATIÈRES.....	2
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	4
TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX.....	5
INTRODUCTION.....	6
CONTEXTE DE L'ÉTUDE.....	7
GENERALITES EN INFERTILITÉ.....	7
1.1. Définitions et épidémiologie.....	7
1.2 Fertilité spontanée et facteurs de risque d'infertilité.....	8
INFERTILITÉ INEXPLIQUÉE.....	10
2.1. Définition.....	10
2.2. Diagnostic.....	10
INFERTILITÉ APRÈS 38 ANS.....	13
3.1 Démographie et âge maternel.....	13
3.2 Physiopathologie du vieillissement ovocytaire.....	15
3.3 Evolution de la réserve ovarienne.....	16
PRISE EN CHARGE EN AMP.....	17
4.1. Insémination intra-utérine avec stimulation ovarienne.....	17
4.2 La Fécondation In Vitro.....	19
4.3 Quelle prise en charge pour l'infertilité inexplicée ?.....	20
4.4 Quels résultats après 38 ans ? Performances et limites de l'AMP.....	21
OBJECTIF DE L'ÉTUDE.....	27
MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	27
TYPE D'ÉTUDE.....	27
POPULATION ÉTUDIÉE	27
CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ.....	28
3.1 Critères d'inclusion :.....	28
3.2 Critères d'exclusion :.....	28
CRITÈRES DE JUGEMENT	28
RECUEIL ET ANALYSE DES DONNÉES.....	29
PROTOCOLES DE STIMULATION.....	30
6.1 Groupe inséminations intra-utérines	30
6.2 Groupe FIV	31
DONNÉES RÉGLEMENTAIRES.....	33
RÉSULTATS.....	34
POPULATION D'ÉTUDE.....	34
1.1 Caractéristiques de la population :.....	35
CARACTÉRISTIQUES DES TENTATIVES :.....	37
2.1 Groupe IIU.....	37

2.2 Groupe FIV.....	39
ANALYSES EN INTENTION DE TRAITER, ET EN PER PROTOCOLE.....	42
3.1 Analyse univariée.....	42
3.2 Analyse multivariée.....	44
ANALYSE COMPLÉMENTAIRE.....	46
4.1 Comparaison de la première tentative de FIV entre les deux groupes.....	46
DISCUSSION.....	47
Techniques d'AMP et taux de grossesse :.....	47
Critères de jugement secondaires :.....	48
Résultats dans la littérature :.....	49
Forces et limites de l'étude :.....	50
Perspectives :.....	51
CONCLUSION.....	53
BIBLIOGRAPHIE.....	54
ANNEXES.....	59

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ABM : Agence de Biomédecine

AMH : Hormone Anti-Müllérienne

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

ASMR : American Society for Reproductive Medicine

CECOS : Centre d'Etude et de Conservation des Oeufs et du Sperme

CFA : Compte des Follicules Antraux

ESHRE : European Society of Human Reproduction and Embryology

FIV : Fécondation In Vitro

FSH : Follicle Stimulating Hormone

GEU : Grossesse extra-utérine

HSO : Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne

IAC : Insémination Artificielle intra-utérine avec sperme du Conjoint

ICSI : Injection Intracytoplasmique de Spermatozoïdes

IGH : Infection Génitale Haute

IMC : Indice de masse corporelle

INSEE : Institut National des Statistiques et des Etudes Economiques

IOP : Insuffisance Ovarienne Prématuration

ITT : Intention de Traiter

IIU : Insémination Intra Utérine

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

LH : Luteinizing hormone

NICE : National Institute For Health and Care Excellence

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd Ratio

PP : Per Protocole

RCP : Réunion de Concertation Pluri-disciplinaire

SOPK : Syndrome des Ovaires Polykystiques

TEC : Transfert d'Embryon Congelé

TMS : Test Migration Survie

TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1 : Taux de fécondabilité (probabilité de concevoir par cycle) en fonction de l'âge de la femme (ajusté sur le niveau d'éducation, la consommation de tabac et d'alcool, l'IMC et l'activité physique)	8
Figure 2 : Taux de recours à l'AMP selon l'âge de la femme en France entre 2008 et 2017	13
Figure 3 : Prévalence des différentes causes d'infertilité selon l'âge de la femme	14
Figure 4 : Les différents mécanismes moléculaires impliqués dans le vieillissement ovocytaire, selon les connaissances actuelles	15
Figure 5 : Evolution quantitative (ligne pleine) et qualitative (ligne pointillée) de la réserve ovarienne en fonction de l'âge.	16
Figure 6 : Evolution du taux d'AMH au cours de la vie reproductive	17
Figure 7 : Taux de naissances vivantes en fonction du nombre de follicule > 15 mm en insémination	18
Figure 8 : Taux de grossesses par cycle en fonction de l'âge de la femme dans l'infertilité inexplicée et l'infertilité masculine modérée en FIV et en IUI	22
Figure 9 : Taux d'accouchements par ponction en 2021 selon l'âge de la femme à la ponction (FIV hors ICSI en intraconjugal)	23
Figure 10 : Diagramme de flux	34
Tableau 1 : Caractéristiques de la population.	36
Figure 11 : Schéma descriptif du déroulé des tentatives d'inséminations sur l'année de prise en charge	38
Tableau 2 : Taux de grossesses obtenues par IIU et taux de FCS dans le groupe insémination.	39
Figure 12 : Schéma descriptif du déroulé des tentatives de FIV sur l'année de prise en charge	40
Tableau 3 : Résultats des 3 cycles de FIV réalisés lors de l'année de prise en charge.	42
Tableau 4 : Résultats des taux cumulés de grossesses évolutives en fonction de l'analyse menée.	43
Tableau 5 : Résultats pour les critères de jugement secondaire	44
Tableau 6 : Odds ratio ajustés dans le modèle de régression logistique concernant la survenue d'une grossesse évolutive en Intention de Traiter	45
Tableau 7 : Odds ratio ajustés dans le modèle de régression logistique concernant la survenue d'une grossesse évolutive en Per Protocole	46
Tableau 8 : Comparaison de la première tentative de FIV entre le groupe FIV d'emblée et groupe IIU d'emblée.	47

INTRODUCTION

L'infertilité est considérée de nos jours comme un problème de santé publique majeur au niveau mondial. Sa prévalence augmente, entraînant de fait une augmentation du recours aux traitements d'Aide Médicale à la Procréation (AMP). Parallèlement, une tendance à l'augmentation de l'âge de la maternité s'observe en Europe et notamment en France où il progresse depuis le milieu des années 1970(1). Ainsi, se pose la problématique d'un recours plus tardif à l'AMP comme le montrent les chiffres de l'Assurance Maladie (2).

Or, les techniques d'AMP actuellement utilisées, la Fécondation In Vitro (FIV) et les Insémination Intra-Utérine (IIU) ne semblent pas être en mesure de compenser les effets de l'âge sur les capacités reproductives du couple. Si les chances de concevoir naturellement diminuent après 35 ans et de manière plus marquée après 38 ans, la littérature décrit également une diminution des taux de succès en AMP pour ces tranches d'âge. (3,4)

La prise en charge de l'infertilité inexplicée, dont la prévalence augmente également avec l'âge, a fait l'objet de recommandations par l'ESHRE en 2023 (5). Ces recommandations ont été élaborées selon une définition de l'infertilité inexplicée excluant les femmes de plus de 40 ans. Ainsi la prise en charge de cette catégorie d'âge plus élevée se fait majoritairement par extrapolation des résultats obtenus chez des femmes plus jeunes et peu d'études s'intéressent uniquement à la tranche d'âge des 38-43 ans.

La tendance globale est de proposer en première intention une FIV chez ces patientes afin de proposer le traitement le plus efficace immédiatement. Or, les résultats en FIV sont hétérogènes dans la littérature, et les délais de prise en charge peuvent s'allonger, selon les centres, jusqu'à plusieurs mois. La place de l'insémination intra-utérine est débattue, pourtant préconisée en première intention dans l'infertilité inexplicée chez des patientes plus jeunes.

Au vu de l'augmentation des demandes concernant des couples dont la femme est âgée de plus de 38 ans pour lesquelles aucune cause d'infertilité n'a pu être mise en évidence, nous avons souhaité mener une étude rétrospective comparant les taux de grossesses évolutives au bout d'un an de suivi dans notre centre entre une prise en charge par Fécondation In Vitro (FIV) ou par Insémination Intra-Utérine (IIU) en première intention.

CONTEXTE DE L'ÉTUDE

GENERALITES EN INFERTILITÉ

1.1. Définitions et épidémiologie

L'infertilité d'un couple est définie comme l'incapacité à obtenir une grossesse après 12 mois de rapports sexuels réguliers et non protégés (6). Elle toucherait entre 48 et 186 millions de personnes dans le monde (7) et 25 millions de personnes en Europe (8).

Selon l'American Society for Reproductive Medicine (ASRM) elle est définie comme une maladie, un état caractérisé par l'incapacité d'obtenir une grossesse et la nécessité d'un recours à une assistance médicale (9). Selon l'OMS, elle génère un handicap sous la forme d'une déficience fonctionnelle et porte atteinte au droit des personnes et des couples à fonder une famille (10).

D'après les données de l'Enquête nationale périnatale et de l'observatoire épidémiologique de la fertilité en France de 2007-2008, l'infertilité concernerait 15 à 25 % des couples en âge de procréer, soit environ 1 couple sur 4 dans la population des 20 - 49 ans. (11). Il existe une augmentation constante de l'infertilité décrite au niveau mondial, se traduisant par une augmentation du recours à l'AMP. Par exemple, selon l'INSERM, en France en 2016, 6,9% des femmes ayant eu un enfant ont eu recours à un traitement de l'infertilité, contre 5,7% en 2010.

Parallèlement, depuis le milieu des années 1970 en Europe et notamment en France, on observe une tendance globale à l'augmentation de l'âge de la maternité. Selon l'INSEE, l'âge au premier enfant était de 30,8 ans en France en 2021 contre 29,3 ans en 1999 (12).

Plusieurs études se sont intéressées à la cause de ce recul constant de l'âge de la maternité. Plurifactoriel, il est en lien avec un meilleur contrôle de la fertilité par l'avènement de la contraception, une augmentation du niveau d'étude et de la place des femmes sur le marché du travail (1). Mais, il existe également une méconnaissance de la chute de la fertilité après 35 ans, et une confiance excessive dans la prise en charge médicale comme pouvant se substituer à cette baisse de fertilité spontanée liée à l'âge (13).

Le taux de fécondité est le nombre d'enfants nés vivants des femmes de cet âge au cours de l'année, rapporté à la population moyenne de l'année des femmes de même âge.

A partir de celui-ci on détermine l'indicateur conjoncturel de fécondité (ICF) qui est la somme des taux de fécondité par âge observés sur une année donnée. En 2021, l'ICF en France était de 1,84 enfants par femme pour une moyenne européenne de 1,53. Malgré cela, le taux de fécondité en France est en baisse constante depuis le début des années 2000 où il était environ de 2,00 enfants par femme. (14)

Dans la conjoncture actuelle, associant recul constant de l'âge de la maternité et baisse de la fécondité, l'infertilité est devenue un réel problème de santé publique. Les hautes autorités sanitaires se sont récemment saisies du sujet et ont mis en place le Plan National de Lutte contre l'Infertilité en 2022 visant à améliorer l'information collective et individuelle, la formation des professionnels de santé et augmenter la recherche sur la reproduction humaine et l'infertilité. En réponse à la hausse de l'infertilité, il vise à identifier et corriger ses facteurs de risque et diminuer son impact aussi bien sociétal que médical. (15)

1.2 Fertilité spontanée et facteurs de risque d'infertilité

La fertilité peut être impactée par de nombreux facteurs, et est sujette à des variations au cours de la vie reproductive du couple.

La fertilité spontanée est la probabilité de concevoir naturellement. Elle diminue avec l'âge, (16) allongeant le délai nécessaire pour concevoir : le délai médian est estimé à 3 mois avant 38 ans, il est de plus d'un an après 42 ans (17). Ainsi la proportion de couples n'ayant pas obtenu de grossesse au bout de 12 mois augmente significativement à partir de 35 ans. L'étude européenne de 2004 de Dunson *et al.* retrouve un taux d'infertilité variant de 8% avant 25 ans à 18% après 35 ans (18). L'étude américaine de 2017 de Wesselink *et al.* estime, elle, le taux cumulé de grossesse après 12 cycles à 79,3% à 25 ans et à 55,5% entre 40 et 45 ans (16).

L'âge maternel avancé est donc un facteur de risque majeur d'infertilité du couple.

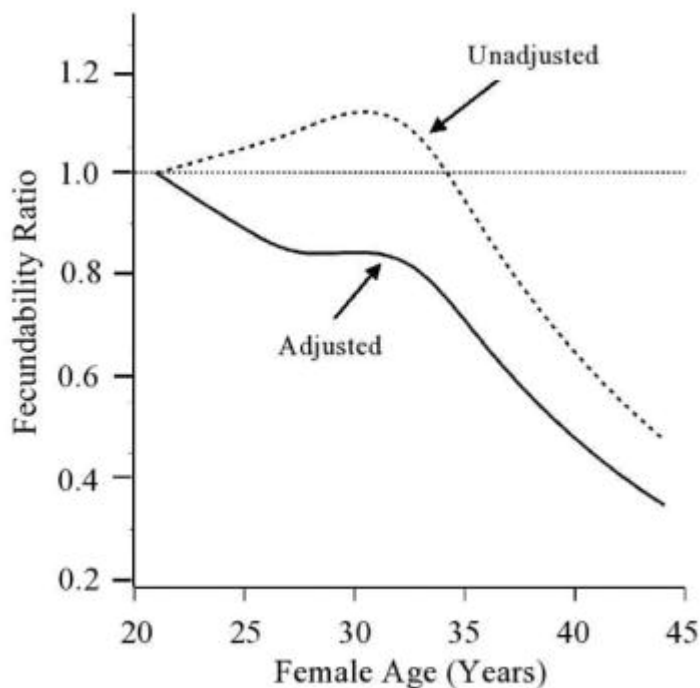


Figure 1 : Taux de fécondabilité (probabilité de concevoir par cycle) en fonction de l'âge de la femme (ajusté sur le niveau d'éducation, la consommation de tabac et d'alcool, l'IMC et l'activité physique) d'après Wesselink *et al.* Age and fecundability in a North American preconception cohort study. Am J Obstet Gynecol. 2017 (16)

L'impact de l'âge masculin sur la fertilité est discuté mais semble aussi entrer en compte. En effet, l'avancée en âge est associée à une diminution de la qualité du sperme (baisse de la mobilité progressive et augmentation de la fragmentation de l'ADN spermatique) (19). On retrouve un risque global de fausse couche augmenté avec un OR à 1,74 après 45 ans en comparaison à des hommes de 25-29 ans (20). Enfin, cela se traduit également par une diminution très modeste des taux de succès en FIV (21).

Certains facteurs de risques d'infertilité ont une fréquence élevée dans la population générale : un indice de masse corporel (IMC) élevé, l'exposition aux toxiques, notamment au tabac et une longue durée d'infertilité au moment de la prise en charge. Ces facteurs de risques peuvent être retrouvés chez les couples présentant une infertilité idiopathique.

Selon l'OMS, en 2020 l'obésité (IMC >30) touchait 347 millions d'hommes et 466 millions de femmes dans le monde dans la population adulte. Une augmentation de la prévalence est de surcroît attendue dans les 10 prochaines années (World Obesity Federation, World Obesity Atlas 2023). En France, la tendance mondiale se confirme également avec une progression de l'obésité depuis 20 ans. L'étude Obepi-Roche 2020 révèle que près d'un français sur deux est en surpoids avec une prévalence de l'obésité de 17% à l'âge adulte (22).

Dans le cadre de la fertilité, chez la femme, l'obésité peut être responsable de troubles du cycle menstruel allant de la dysovulation à l'anovulation (23). Mais, selon la littérature, même en cas de cycles réguliers, le délai de conception est allongé de façon significative dès le stade du surpoids (24).

Le surpoids ou l'obésité chez l'homme semble être préjudiciable également, avec une augmentation du risque d'oligospermie associée et une diminution de la fertilité retrouvée chez les couples où les deux partenaires ont un IMC > 25 (25) (26).

A propos du tabac, une méta analyse de 1998, met en évidence un risque d'infertilité multiplié par 1,6 chez les fumeuses, (27) mais on retrouve également un allongement du délai de conception au-delà d'un an chez plus de 54% des femmes fumeuses (28).

La durée pendant laquelle le couple essaye de concevoir, sans obtention d'une grossesse est aussi bien un facteur de risque d'infertilité qu'un facteur pronostique en AMP. En effet, la littérature est claire, plus le délai d'infertilité est long, plus la probabilité de concevoir spontanément diminue. (5,29)

INFERTILITÉ INEXPLIQUÉE

2.1. Définition

On distingue plusieurs étiologies à l'infertilité, généralement réparties en causes masculines, féminines, mixtes ou idiopathiques.

L'infertilité inexplicée est définie par l'ESHRE comme une infertilité du couple malgré des rapports sexuels réguliers, un fonctionnement ovarien normal, des trompes de Fallope fonctionnelles et perméables, un utérus normal et un âge inférieur à 40 ans chez la femme, avec, chez le partenaire une fonction testiculaire normale, sans trouble de l'éjaculation. Elle concernerait environ 30% des couples infertiles (5).

2.2. Diagnostic

Le diagnostic étiologique d'une infertilité nécessite un bilan clinique complet comprenant un interrogatoire précis et des examens paracliniques.

2.2.1 Interrogatoire

Il s'appliquera à rechercher les antécédents médicaux personnels, chirurgicaux, familiaux et gynécologiques de la patiente. Il doit y être retrouvé chez la femme : la durée d'infertilité, les antécédents obstétricaux, la fréquence des rapports, les antécédents infectieux (IGH, appendicite) (30).

La caractérisation des cycles menstruels est importante ainsi que les symptômes pouvant faire évoquer une endométriose (dysménorrhée secondaire, dyspareunies, symptômes digestifs ou urinaires cataméniaux).

Il doit également rendre compte des expositions aux facteurs environnementaux et toxiques, notamment des traitements gonadotoxiques potentiellement reçus (31).

Chez le conjoint, on recherchera des conceptions antérieures, les antécédents médicaux, urologiques et chirurgicaux notamment testiculaires, des antécédents de traitements gonadotoxiques et une dysfonction sexuelle. Il faut également rechercher une exposition à des toxiques et une profession à risque (32).

2.2.2 Caractérisation de l'ovulation

Afin d'évaluer le caractère ovulatoire des cycles, la plupart des sociétés savantes recommandent de se baser en premier lieu sur l'interrogatoire et l'histoire menstruelle. Chez une femme avec des cycles réguliers, une durée comprise entre 25 et 35 jours présagerait d'une ovulation correcte (33). L'ESHRE ne recommande donc pas d'examen complémentaire systématique (5).

Cependant, il semblerait que jusqu'à un tiers des femmes présente des dysovulations ou anovulations malgré des cycles réguliers (34). L'ASRM et l'ESHRE s'accorde sur le fait qu'un dosage de la progestérone en phase lutéale peut être demandé afin de confirmer le caractère ovulatoire (5,31). Celui-ci doit être supérieur à 3 ng/mL (35).

2.2.3 Estimation de la réserve ovarienne

La réserve ovarienne peut être estimée à travers plusieurs examens biologiques et paracliniques : les dosages biologiques d'AMH (Hormone Anti-Müllérienne), FSH et oestradiol, et le compte des follicules antraux (CFA).

L'AMH est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux et des petits follicules antraux (<6 mm) (36) (37). Son dosage est stable à travers le cycle menstruel (38) et il ne semble pas exister de variabilité inter-cycle (39). En revanche, il peut-être diminué de façon significative (jusqu'à 30%) par la prise de contraceptifs hormonaux (40).

Le couple FSH / oestradiol est un marqueur indirect de la réserve ovarienne. Ils doivent être dosés en début de cycle pour être interprétables. La FSH est à interpréter en fonction du taux d'oestradiol en raison de l'action du rétrocontrôle négatif de l'oestradiol sur l'hypophyse (41).

Le compte des follicules antraux correspond au nombre de follicules dont le diamètre est compris entre 2 et 10 mm observés lors d'une échographie pelvienne, de préférence par voie vaginale. C'est un examen facilement réalisable en pratique clinique mais pouvant présenter une variabilité inter opérateur (42).

C'est l'association CFA et AMH qui semble être la plus pertinente pour évaluer la réserve ovarienne (37).

Il est démontré qu'une réserve ovarienne diminuée évaluée par un dosage d'AMH bas n'est pas corrélée à une diminution de la fertilité spontanée chez les femmes normo-ovulantes. De ce fait, elle n'est pas une cause d'infertilité si retrouvée de façon isolée, et ne peut être utilisée comme élément d'orientation de l'étiologie d'une l'infertilité (43).

Néanmoins, l'estimation de la réserve ovarienne reste essentielle dans le bilan d'infertilité car elle joue un rôle décisionnel important dans la prise en charge thérapeutique. De nombreuses études s'accordent à dire qu'elle est un bon indicateur de la réponse ovarienne quantitative à la stimulation car corrélée au nombre d'ovocytes obtenus en FIV. En revanche, elle ne semble pas corrélée à la qualité ovocytaire et embryonnaire et sa performance prédictive pour les taux de grossesse est insuffisante à elle seule, car de nombreux autres facteurs entrent en compte. Les études divergent à ce propos, et aucun seuil ne peut être actuellement utilisé pour prédire une grossesse. (44) (45)

2.2.4 Evaluation tubaire

L'hystérosalpingographie reste l'examen de première intention pour l'évaluation de la perméabilité tubaire selon les différentes recommandations. L'HYFOSY et l'HYCOSY sont des

alternatives diagnostiques valables mais peu utilisées en raison du non remboursement du produit de contraste en France. (5,46)

Selon les recommandations du CNGOF, une sérologie chlamydia négative seule ne peut exclure une pathologie tubaire d'origine infectieuse (46).

2.2.5 Evaluation utérine

Une évaluation morphologique de l'utérus à la recherche d'une malformation ou d'un processus endocavitaire doit être réalisée par échographie (5). Elle doit être de préférence réalisée en 3 dimensions car cela augmente la sensibilité et la spécificité de l'examen (47).

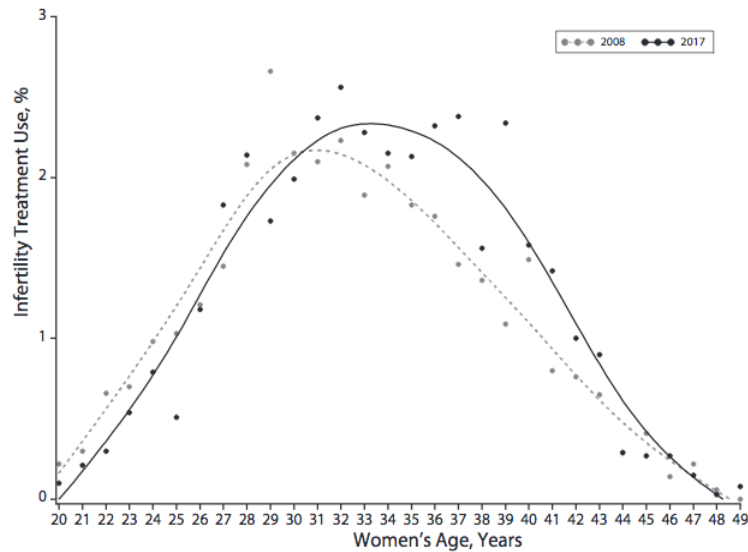
2.2.6 Bilan masculin

En l'absence d'antécédent génito-urinaires particuliers, il est indiqué de prescrire un spermogramme en première intention chez l'homme. L'analyse du test de migration survie (TMS) sera nécessaire en seconde intention, afin d'orienter la prise en charge thérapeutique éventuelle. (32)

INFERTILITÉ APRÈS 38 ANS

3.1 Démographie et âge maternel

L'augmentation de l'âge de la maternité ces dernières années, se traduit au niveau de la prise en charge médicale de l'infertilité, par un recours à l'AMP plus tardif. Une vaste étude menée à partir des données de l'Assurance maladie en France entre 2008 et 2017, montre une augmentation de 23,9% du recours à l'AMP chez les femmes de plus de 34 ans (2).



Note. All infertility treatments are included (i.e., treatments with assisted reproductive technology [ART] and simple hormonal stimulation without ART). The figure shows women included in the one ninety-seventh sample of the French health insurance and affiliated with the main scheme. We used SAS INTERPOL = SM (for spline method) in PROC GPLOT (smoothing curve).

FIGURE 1—Infertility Treatment Use According to Women's Age: France, 2008–2017

Figure 2 : Taux de recours à l'AMP selon l'âge de la femme en France entre 2008 et 2017 d'après, Ben Messaoud K *et al.* Infertility Treatment in France, 2008-2017: A Challenge of Growing Treatment Needs at Older Ages. *Am J Public Health.* 2020.

Une étude rétrospective écossaise de 2008 retrouve une augmentation de l'infertilité inexpliquée après 35 ans, soit environ 21% des couples avant 35 ans et 26% après 35 ans (48). Cette augmentation est liée à l'indissociabilité entre l'infertilité idiopathique vraie et l'infertilité liée à l'âge (49), raison pour laquelle l'ESHRE a établi un critère d'âge (avant 40 ans) pour le diagnostic d'infertilité inexpliquée.

Diagnosis	<35 years	≥35 years	P-value
Ovulatory dysfunction, n (%)	1171/4972 (23.6)	203/1780 (11.4)	<0.001 ^a
Endometriosis, n (%)	222/4959 (4.5)	55/1781 (3.1)	0.01 ^a
Tubal factor, n (%)	874/4958 (17.6)	442/1782 (24.8)	<0.001 ^a
Unexplained, n (%)	1040/4964 (21.0)	474/1781 (26.6)	<0.001 ^a
Male factor, n (%)	1737/4956 (35.0)	578/1781 (32.5)	0.05 ^a

Figure 3 : Prévalence des différentes causes d'infertilité selon l'âge de la femme, d'après, Maheshwari A *et al.* Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Human Reproduction.* 2008 (48)

3.2 Physiopathologie du vieillissement ovocytaire

Le pool folliculaire ovarien, constitué dès la vie foetale, est soumis à deux phénomènes : l'apoptose ovocytaire (majoritaire dans la période pré et périnatale) et l'initiation du développement ovocytaire (FSH dépendant) après la puberté (50). Ainsi, la réserve ovarienne diminue inéluctablement au cours de la vie d'environ 1 à 2 millions à la naissance à 400 000 à la puberté et jusqu'à la ménopause qui marque la fin de la vie reproductrice. Sa décroissance n'est pas similaire chez toutes les femmes, elle dépend de facteurs génétiques, personnels et environnementaux locaux tels que l'exposition au tabac ou à des agents gonadotoxiques qui sont également impliqués dans le vieillissement ovocytaire accéléré (51).

Mais l'avancée en âge se traduit également par une diminution de la qualité ovocytaire. Des mécanismes liés au stress oxydatif et aux dérivés réactifs de l'oxygène sont impliqués dans cette sénescence cellulaire. Dans la littérature, sont décrits comme responsables de cette altération qualitative : la perte de fonction de la cohésine, le raccourcissement des télomères, l'interruption du fuseau méiotique et l'altération de l'ADN et du fonctionnement mitochondrial.(52,53)

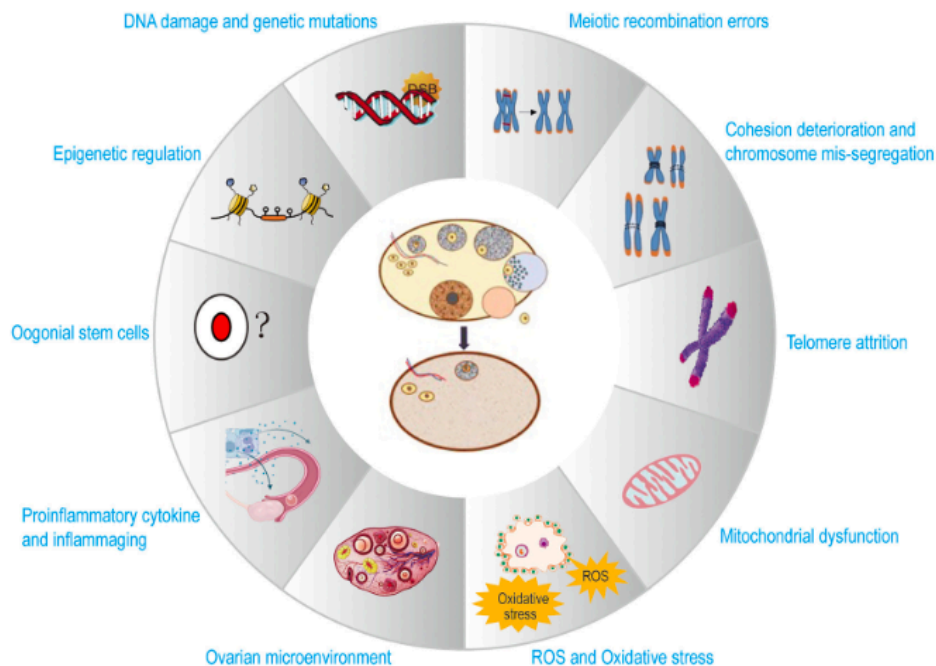


Figure 4 : Les différents mécanismes moléculaires impliqués dans le vieillissement ovocytaire, selon les connaissances actuelles d'après Zhu Z *et al.* Ovarian aging: mechanisms and intervention strategies. MedRev. 2021 (52)

Une des conséquences de cette baisse de la qualité ovocytaire est une augmentation de la non disjonction des chromosomes au cours de la méiose ovocytaire entraînant la formation d'embryons aneuploïdes. Cette aneuploïdie induit une augmentation du taux de fausses couches et une baisse des taux de grossesse (54). Ainsi, la diminution de la fertilité intervient plusieurs années avant la ménopause et dès l'âge de 35 ans, avec une accélération du processus au-delà de 40 ans (55).

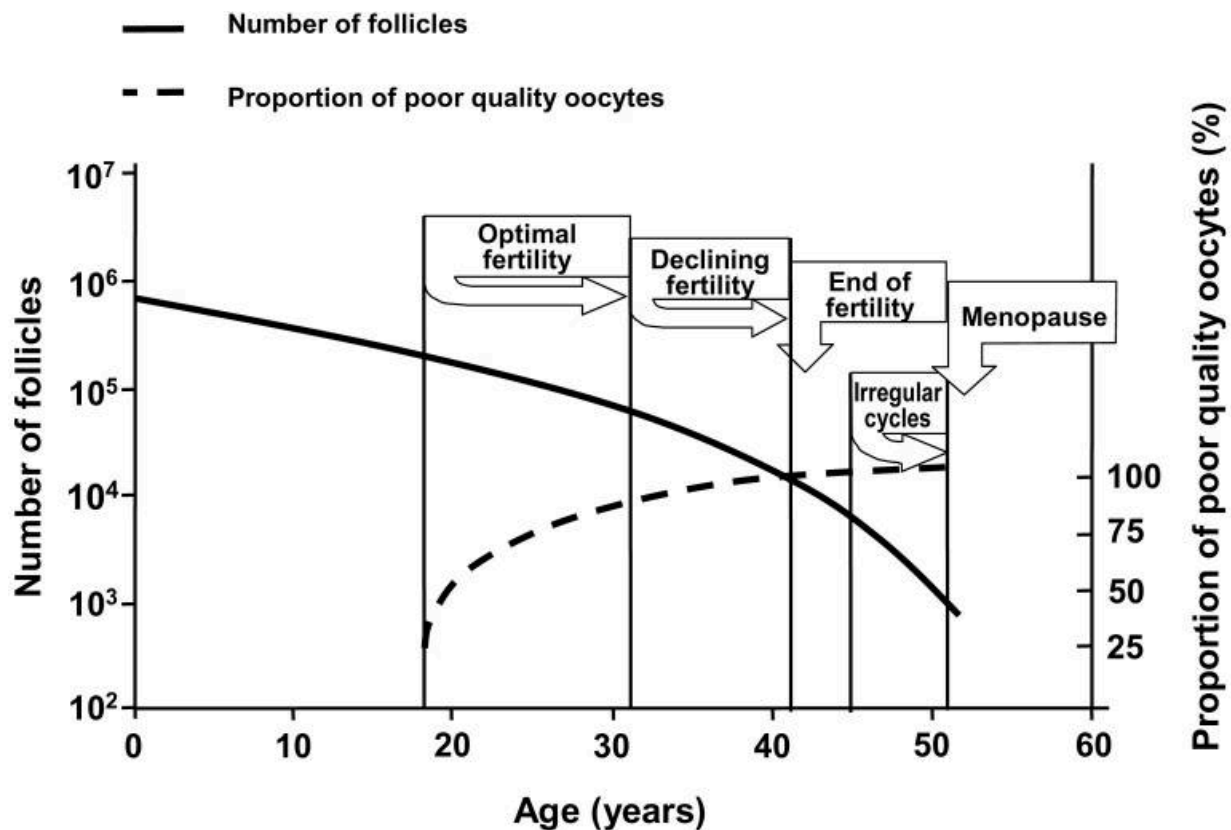


Figure 5 : Evolution quantitative (ligne pleine) et qualitative (ligne pointillée) de la réserve ovarienne en fonction de l'âge, (Graph was drawn after Hansen and de Bruin (Hansen et al., 2008; de Bruin et al., 2001) d'après Broekmans FJ. Testing for Ovarian Reserve in Assisted Reproduction programs: the current point of view. *Facts Views Vis Obgyn.* 2009 (55)

3.3 Evolution de la réserve ovarienne

Au niveau biologique, en raison du déclin de la réserve ovarienne, on observe une augmentation progressive des taux de FSH circulantes sous l'action couplée d'une diminution de sécrétion des facteurs de croissance folliculaire et d'une diminution du taux d'AMH. Ces niveaux de FSH élevés sous tendent un raccourcissement de la phase folliculaire avec un recrutement ovocytaire précoce. L'AMH diminue constamment au cours de la vie reproductive avec une accélération après 30 ans. (44)

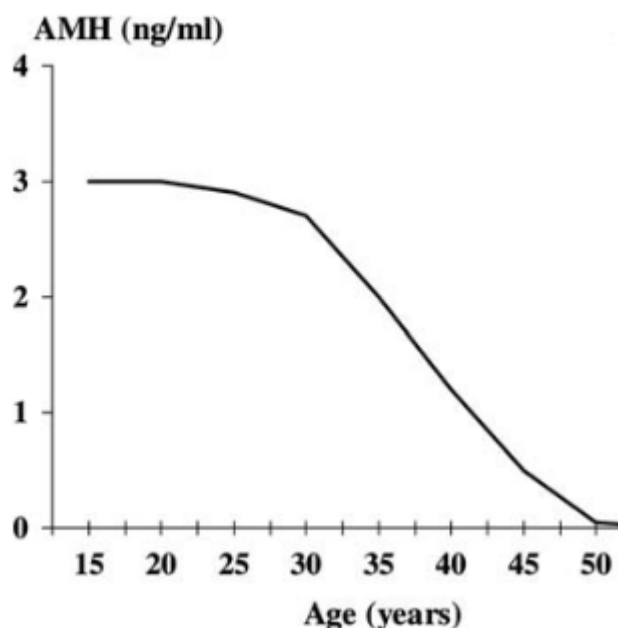


Figure 6 : Evolution du taux d'AMH au cours de la vie reproductive d'après La Marca A *et al.*. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update.* 2010 (44)

PRISE EN CHARGE EN AMP

4.1. Insémination intra-utérine avec stimulation ovarienne

L'insémination intra-utérine, technique peu invasive et peu coûteuse consiste à déposer dans le fond utérin une préparation spermatique après stimulation de l'ovulation. Son rationnel est basé sur le fait qu'en moyenne, seuls 0,1% des spermatozoïdes déposés dans le fond vaginal après un rapport sexuel, auront atteint l'utérus 1 heure après. Elle permet ainsi d'augmenter le nombre de spermatozoïdes compétents au plus proche du lieu de la fécondation. (56)

Ses indications sont l'infertilité inexplicée, les endométrioses de stade I et II, certaines causes sexologiques, les pathologies cervicales sténosantes et les causes masculines légères. Elle est contre-indiquée en cas d'obstruction tubaire bilatéral (57) (58).

Elle consiste dans un premier temps en une stimulation de l'ovulation afin d'obtenir 1 à 2 follicules matures (>16mm). Le recours à une stimulation ovarienne première a montré de meilleurs taux de réussite en termes de naissances vivantes en comparaison d'une insémination seule (en cycle naturel). L'utilisation des gonadotrophines avec déclenchement de l'ovulation est recommandée en comparaison au Citrate de Clomiphène ou d'un cycle naturel (59) (60). Elle consiste en l'apport de FSH exogène par injections sous cutanées

quotidiennes puis par le déclenchement de l'ovulation par une injection d'HCG recombinante lorsque un à trois follicules atteignent un diamètre supérieur à 15 mm. Le monitoring de la stimulation est réalisé par échographies pelviennes et dosages sanguins d'oestradiol, LH et progestérone. (61,62)

Le délai optimal entre le déclenchement de l'ovulation et l'insémination intra-utérine varie selon les études entre 36 et 42H. (62) (64) La quantité de spermatozoïdes inséminées efficace est variable selon les études, de 1 millions de spermatozoïdes mobiles à 3 millions. (3) (57) (64).

Le taux de naissances vivantes augmente avec le nombre de follicules recrutés mais c'est le cas également pour le risque de grossesse multiple (64).

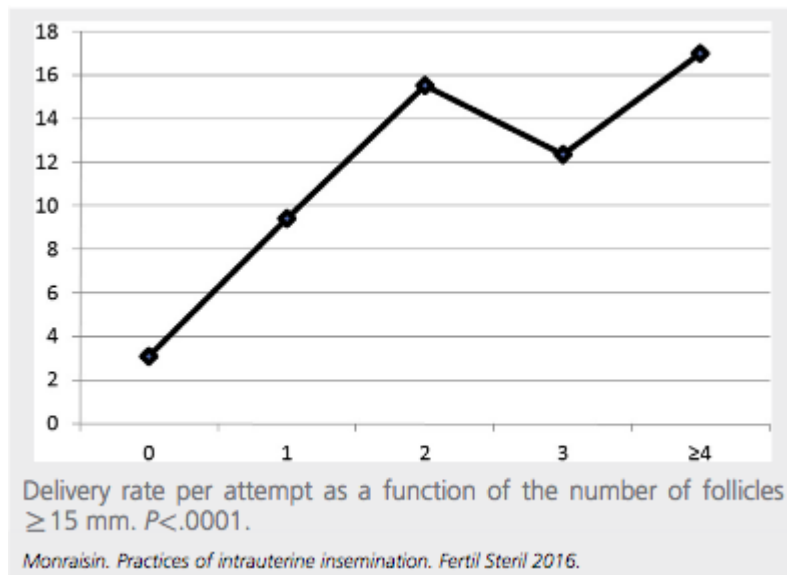


Figure 7 : Taux de naissances vivantes en fonction du nombre de follicule > 15 mm en insémination, d'après Monraisin O *et al.* Evaluation of intrauterine insemination practices: a 1-year prospective study in seven French assisted reproduction technology centers. Fertil Steril. 2016 (64)

Selon les données de l'Agence de Biomédecine pour 2021, en France, le taux de grossesses évolutives par cycle était de 11,2%, avec un taux de naissances vivantes à 10,9%. Au total 45 615 cycles d'IIU ont été réalisés en 2021 parmi lesquels 9 % dans la tranche d'âge 38-39 ans et 11% pour les 40-42 ans (65). Les données de l'ESHRE en 2019, sur 30 pays, font état d'un taux de naissances par cycle de 9,4% avec de grandes disparités entre les pays analysés, de 5 à 23 % (66).

Dans le cadre intraconjugal, les taux cumulés de grossesses augmentent jusqu'au troisième cycle d'IIU mais semblent atteindre un plateau au-delà de la quatrième (67). En France, six inséminations sont prises en charge par la sécurité sociale.

L'âge maternel est un des principaux facteurs prédictif de succès, quelle que soit l'indication, avec des taux de grossesses qui varient de 17,5% à 38% avant 30 ans et entre 5,4% et 12,5% après 40 ans(3). En revanche, l'AMH ne semble pas prédictif des taux de grossesses en IIU. (68,69)

Les paramètres spermatiques le jour du recueil peuvent influencer le taux de grossesse pour une fraction inférieure à 1 million / mL. Les effets du tabac, de l'IMC et de la durée d'infertilité sont discutés car les résultats sont divergents dans la littérature, ils semblent néanmoins avoir un impact négatif sur les taux de grossesse. (70) (3) (71)

4.2 La Fécondation *In Vitro*

La Fécondation *in vitro* est une technique d'AMP basée sur l'hyperstimulation ovarienne contrôlée par apport de gonadotrophines exogènes afin de permettre la croissance et la maturation d'un nombre important d'ovocytes. Une ponction ovarienne permet ensuite leur recueil puis leur fécondation *in vitro* dans le but d'obtenir des embryons qui seront implantés dans l'utérus.

La FIV a été initialement proposée aux femmes ayant des pathologies tubaires bilatérales, puis le développement des techniques d'AMP a mené à l'élargissement des indications telles que l'endométriome sévère (stade III-IV), l'infertilité inexplicée et les infertilités masculines sévères avec l'avènement de l'ICSI.

La dose de gonadotrophine doit être choisie en fonction des caractéristiques de la patiente. Le couple AMH et CFA est prédictif de la réponse ovarienne à la stimulation. L'objectif est d'obtenir suffisamment d'ovocytes tout en maintenant une balance bénéfice-risque acceptable et en limitant les risques de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO). (72)

Il existe trois protocoles de stimulation décrits. Les protocoles dits "antagonistes", utilisant l'adjonction d'un antagoniste de la GnRH en cours de stimulation. Les protocoles "court agoniste" et "long agoniste" avec utilisation d'un agoniste de la GnRH débuté en parallèle ou en amont de la stimulation.

Le monitoring de la réponse à la stimulation par échographie et prise de sang comprenant le taux d'oestradiol, de LH et de progestérone est recommandé. Le déclenchement de l'ovulation doit être décidé selon plusieurs critères incluant le nombre de follicules > 16 mm à l'échographie, les taux hormonaux, la durée de stimulation, les précédentes réponses aux stimulations. (73)

Le soutien de la phase lutéale par ajout de progestérone naturelle est systématique, il doit être débuté entre le soir de la ponction et jusqu'à 3 jours après et être continué a minima jusqu'au test de grossesse (73).

En 2021, en France, selon les données de l'Agence de Biomédecine, le taux d'accouchement par ponction, toutes indications confondues, était de 20 % et le taux d'accouchement par transfert de 26,1% (65).

Selon les données de l'ESHRE 2019 au niveau européen, les taux de naissance en FIV étaient de 21,8% par ponction et de 34,6% par transfert, reflet d'une hétérogénéité des pratiques (notamment accès au DPI-A)(66).

L'âge est un facteur prédictif majeur des taux de succès en FIV, les taux de grossesses diminuant après 35 ans et de façon plus importante après 39 ans. (4)

Le taux d'AMH est un marqueur direct de la réponse à la stimulation ovarienne et corrélé au nombre d'ovocytes obtenus en FIV, lui-même directement corrélé au taux de grossesse(4). Un taux d'AMH supérieur à 1,1 ng/mL semble corrélé à une meilleure réponse à la stimulation ovarienne, à moins d'annulation de cycles et à un taux accru d'ovocytes recueillis (74). Malgré tout l'AMH n'est pas l'unique critère prédictif des chances de grossesses en FIV, il n'y a pas de seuil retenu en dessous duquel aucune grossesse n'est obtenue (75).

4.3 Quelle prise en charge pour l'infertilité inexplicée ?

Les recommandations de l'ESHRE 2023 sur l'infertilité inexplicée préconisent 3 à 6 cycles d'insémination avec stimulation ovarienne comme traitement de première intention car elle est considérée comme non inférieure à la FIV, moins invasive et moins coûteuse. Plusieurs études comparant les deux prises en charge ne montrent pas de supériorité de la prise en charge en FIV, mais il est important de noter que la majorité des patientes incluses ont moins de 38 ans. (5,76)

Il a été de nombreuses fois comparé la prise en charge active de l'infertilité inexplicée à l'expectative. Mais la comparaison de l'IIU à une attitude expectative retrouve une supériorité en faveur de l'insémination (77). Cela doit être nuancé par le pronostic initial du couple. Le modèle de Hunault, régulièrement utilisé dans la littérature pour définir le pronostic des couples infertiles, évalue les chances de grossesses spontanées à un an en se basant sur l'âge de la femme, la durée d'infertilité, et le caractère primaire ou secondaire de l'infertilité (78). Une prise en charge active semble donc amener plus de bénéfiques aux couples ayant un mauvais pronostic que l'expectative, mais les couples jeunes, avec une faible durée d'infertilité, possèdent des chances de grossesse spontanée non négligeables. Ces modèles de prédiction ont leurs limites et ne peuvent s'appliquer à tous les patients. Ainsi, une prise en charge doit être systématiquement proposée et discutée selon les préférences du couple. (5)

L'ASRM en 2020, recommande également 3 à 4 cycles d'IIU puis, si échec, un passage en FIV pour les femmes de moins de 38 ans. En revanche, après 38 ans, une prise en charge par FIV immédiate est privilégiée par ce groupe de travail.(79)

Les recommandations de NICE 2015, elles, préconisent un passage en FIV d'emblée à partir de 2 ans d'infertilité. Mais même en cas de durée d'infertilité plus courte, elle prévoient qu'à partir de 40 ans, un cycle de FIV devrait être proposé si aucun traitement antérieur par FIV n'a été mené, qu'il n'existe pas de signes de réserve ovarienne basse et après une évaluation de l'apport de la FIV en terme de taux de grossesses au vu de l'âge. (80)

4.4 Quels résultats après 38 ans ? Performances et limites de l'AMP

4.4.1 Taux de succès après 38 ans :

L'âge de la femme est un des premier facteur prédictif de succès en AMP. Goverde *et al.* en 2000, montre dans l'infertilité inexplicée que l'âge de la femme est le facteur le plus important influençant les taux de grossesses, quelle que soit la technique d'AMP utilisée. Dans cette étude une femme de 38 ans a 50% de moins de chance de concevoir qu'une femme de 28 ans. (81)

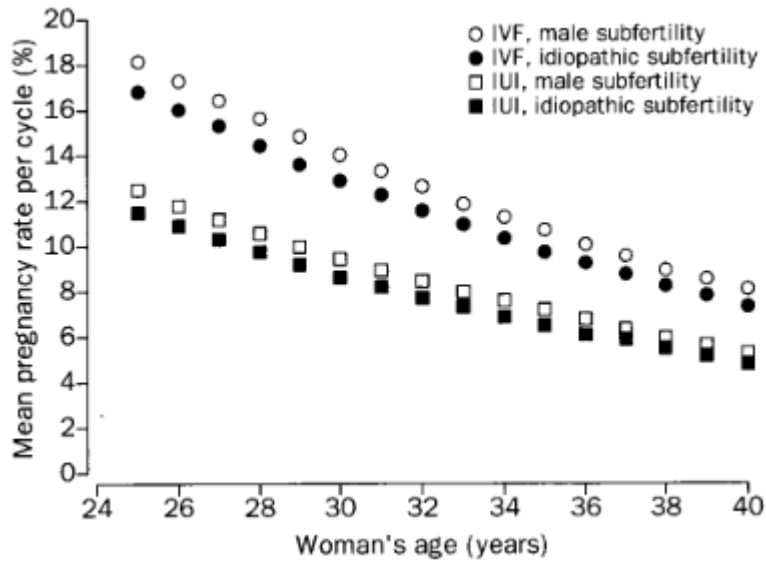


Figure 8 : Taux de grossesses par cycle en fonction de l'âge de la femme dans l'infertilité inexplicée et l'infertilité masculine modérée en FIV et en IUI d'après Goverde A *et al.* The Lancet. 2000 (81)

En IUI, plusieurs études mettent en évidence que l'âge maternel est un des facteurs prédictifs les plus importants avec des taux de grossesses et de naissances vivantes qui chutent après 40 ans de plus de moitié. Par exemple, les études de Monraisin. O *et al.* de 2016 et Dinelli L. *et al.* de 2014 retrouvent des taux de naissances vivantes passant respectivement de 25% et 13% avant 30 ans à 12% et 3% après 40 ans. (64,71)

En FIV, les taux de naissances vivantes par ponction diminuent également avec l'âge passant de 19% avant 35 ans à 11,9% à 38-39 ans et à 7,6% à 40-42 ans selon les données de l'ABM en 2021 en France. L'augmentation du taux d'aneuploïdie n'est pas le seul facteur pouvant expliquer ces résultats en FIV. En effet, une méta-analyse italienne de 2023 retrouve des taux de grossesses et de naissances vivantes diminués après 35 ans, malgré le transfert d'embryons euploïdes. L'âge maternel est donc un facteur pronostique indépendant des taux de succès en AMP. Si le taux d'aneuploïdie chez les embryons obtenus par FIV augmente avec l'âge maternel, il n'explique pas seul la diminution des taux de grossesse en AMP au-delà de 35 ans, qui reflète la diminution de la qualité ovocytaire. (82)

Age des femmes à la ponction	2019		2020		2021	
	Nombre de ponctions*	Taux d'accouchements par ponction*	Nombre de ponctions*	Taux d'accouchements par ponction*	Nombre de ponctions*	Taux d'accouchements par ponction*
<30 ans	3229	20,6%	2202	19,4%	2900	18,9%
30 - 34 ans	6909	18,2%	5093	18,3%	7010	19,0%
35 - 37 ans	4543	16,4%	3117	15,2%	4611	15,2%
38 - 39 ans	2840	12,4%	1981	12,4%	2901	11,9%
40 - 42 ans	3192	8,0%	2295	6,6%	3462	7,6%
>=43 ans	102	2,0%	149	2,0%	121	1,7%

Figure 9 : Taux d'accouchements par ponction en 2021 selon l'âge de la femme à la ponction (FIV hors ICSI en intraconjugal) d'après le Rapport de l'Agence de Biomédecine 2021. (65)

Les taux d'annulation des cycles de FIV varient en fonction de plusieurs facteurs, notamment l'âge de la patiente. En moyenne ce taux est d'environ 7,9 %. Cependant, il peut être beaucoup plus élevé chez les patientes avec une faible réponse ovarienne (jusqu'à 30 %) versus 3% chez les normo-répondeuses ce qui diminue de fait les taux de grossesses (83).

4.4.2 FIV et IAC : Quels résultats dans la littérature ?

L'étude de Carosso *et al.* en 2022 est une étude italienne rétrospective sur l'infertilité inexplicée menée chez des femmes âgées de 39 à 43 ans comparant les taux de grossesse entre FIV d'emblée et expectative. Au bout d'un an de prise en charge, aucune différence significative n'était mise en évidence entre 1 cycle de FIV puis expectative et expectative puis FIV. Ces résultats soulèvent deux interrogations : combien de temps est-il possible de différer la prise en charge sans perte de chance pour les patientes ayant déjà une réserve ovarienne abaissée ? Doit-on traiter tous les couples, de manière systématique, sans prendre en compte leur probabilité de grossesse spontanée, de par l'accès facilité à l'AMP ? (84)

La méta-analyse de Nandi *et al.* comparant 8 études randomisées publiées entre 2000 et 2017 montre qu'il n'existe pas de différence significative en termes de taux de naissance entre FIV et insémination chez les femmes de moins de 38 ans. L'absence de différence retrouvée entre FIV et IIU avant 38 ans reste de faible niveau de preuve, et la plupart des études ne prennent en compte que le transfert frais suivant la ponction et non le taux de grossesses cumulé, sous estimant probablement les taux de grossesse obtenus par FIV. En revanche, après 38 ans les taux de naissances semblent supérieurs en FIV (RR 2,15). Mais ces résultats sont basés sur une seule étude détaillée ci-dessous portant sur cette catégorie d'âge, les autres portant majoritairement sur des femmes de moins de 38 ans. (85)

L'étude de Goldman *et al.* de 2014, menée chez des femmes entre 38 et 43 ans avec au moins 6 mois d'infertilité, compare une prise en charge par FIV d'emblée versus 2 cycles d'inséminations avec stimulation par Clomid ou gonadotrophines et montre des taux de grossesses, et de naissances vivantes significativement plus élevés dans le groupe FIV d'emblée (31,4 % vs 13,5% pour les naissances) associé à un délai de conception plus court. (86)

Merviel *et al.* en 2021, dans une étude rétrospective multicentrique, met en évidence des taux de grossesses cliniques par cycle supérieurs en FIV par rapport à l'insémination (23% versus 12,9%) dans toutes les catégories d'âge hormis chez les femmes de plus de 40 ans chez lesquelles aucune différence significative n'est retrouvée entre les deux techniques. Mais il existe une différence d'effectif importante entre les deux groupes (230 dans le groupe FIV et 47 en IIU). A noter que le nombre de cycles annulés est statistiquement supérieur dans le groupe FIV. (87)

Une revue de la littérature de 2023 montre que la plupart des études rapportent une non infériorité de l'IIU par rapport à la FIV, mais avec une très grande hétérogénéité de population, des protocoles, du nombre de cycles comparés et peu d'études s'intéressant uniquement aux femmes âgées de plus de 38 ans (88).

4.4.3 Quelles stratégies en pratique ?

En cas de prise en charge par insémination, il paraît judicieux d'envisager un recrutement pluri-folliculaire chez ces patientes. Le risque de grossesse multiple diminue nettement après 40 ans. En effet, les taux de grossesses par IIU après recrutement pluri folliculaire augmentent de 4,1 à 13,5% quand le taux de grossesses multiples, lui, passe de 0,1% à 2,5% pour 5 follicules recrutés. (89) Il semble donc légitime de proposer aux femmes plus âgées une stimulation ovarienne pluri-folliculaire dans le cadre d'IIU afin d'optimiser les chances de grossesse.

La baisse de la réserve ovarienne liée à l'âge se traduit par une diminution du nombre d'ovocytes arrivant à maturité après stimulation. Chez les femmes après 38 ans, une faible réponse à la stimulation en FIV se traduit par moins de 3 ou 4 follicules matures à l'échographie, selon les études. Dans ce cas là, se pose la question de poursuivre vers la ponction ou de réaliser une insémination intra-utérine pluri-folliculaire à la place. Dans le cas de l'infertilité idiopathique, l'insémination reste une décision rationnelle. Les études divergent

sur le bénéfice à changer de technique. Si beaucoup semblent montrer le bénéfice de la FIV malgré les risques inhérents à une ponction ovocytaire, ces études sont majoritairement rétrospectives et comportent des biais importants. (90)

L'étude prospective randomisée multicentrique ConFIRM est une des premières études de ce type comparant les taux de grossesses entre transformation en inséminations et poursuite du protocole de FIV chez les patientes ayant recruté uniquement 2 à 4 follicules lors de la stimulation. Le recrutement des patientes a eu lieu entre Janvier 2018 et Janvier 2022, les patientes étaient suivies sur 1 an à partir du jour de l'inclusion. Les résultats de cette étude ne sont pas publiés à ce jour. (91)

En conclusion, dans le cadre de l'infertilité inexplicée, peu d'études s'intéressent aux résultats et donc à la prise en charge des femmes après 38 ans. Pourtant cette tranche d'âge est de plus en plus représentée chez les patientes demandeuses d'AMP. Il n'y a, à ce jour, pas de réponse évidente vis-à-vis de la stratégie à leur proposer en première intention. En cas d'orientation vers des cycles d'insémination intra-utérine, il est clair que l'objectif doit être alors une stimulation pluri-folliculaire. Mais la stratégie de prise en charge par FIV d'emblée dans le but d'augmenter les taux de grossesses et diminuer les délais de conception est très régulièrement proposée. Enfin, en cas d'échecs répétés il faut s'interroger sur le nombre optimal de tentatives avant orientation de ces couples vers d'autres prises en charge (don d'ovocyte, accueil d'embryon..). La balance entre les taux de grossesses attendus et le temps consommé pour le couple est, en effet, primordiale à ces âges de fin de vie reproductive.

Les études et les recommandations actuelles divergent et aucun consensus ne ressort à propos de cette population. Peu d'études traitent de cette tranche d'âge et la plupart des résultats proviennent d'analyses en sous-groupe. Les résultats eux même divergent avec des taux de grossesses obtenus très variables pour une même technique et une grande hétérogénéité en termes du nombre de cycles (IIU ou FIV) comparés dans chaque étude.

4.4.4 Contexte au sein du centre d'AMP du CHU de Bordeaux

La prise en charge de ces couples au sein du Centre d'AMP du CHU de Bordeaux reste hétérogène en l'absence de recommandations claires des sociétés savantes. Compte tenu du risque de mauvaise réponse, il a été décidé de ne pas proposer de FIV aux patientes âgées de plus de 39 ans et dont le taux d'AMH est inférieur à 1.1ng/mL lorsque le taux de FSH et le CFA sont concordants, suivant les critères de Poséidon. A cela s'ajoute, pour une prise en charge en

FIV, des délais variant de 3 à 6 mois selon les périodes. Dans ce contexte, nombreuses sont les patientes orientées vers des inséminations comme unique traitement au vu de leur réserve ovarienne. En parallèle, l'indication de 4 cycles d'insémination est également souvent posée en première intention avant d'envisager une FIV si aucune grossesse ne survient.

Afin d'interroger nos pratiques, le travail de thèse de Tessa Legrand s'était déjà intéressé à cette problématique en comparant les taux de grossesses entre 1 cycle de FIV et 4 IUI chez des patientes de plus de 38 ans n'ayant pas reçu de traitement auparavant, dans le cadre d'une infertilité idiopathique. Cette étude menée à partir des données du centre en Janvier 2018 et Décembre 2021 sur 117 patientes, ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes en termes de naissances vivantes. Une des limites était l'absence de prise en compte possible de la globalité de la prise en charge des patientes, lorsqu'elles changeaient de traitement en cours de parcours (FIV transformée en IUI, FIV après les IUI...).

Avec l'augmentation croissante du recours à l'AMP chez les femmes après 38 ans, il était intéressant de mener une nouvelle étude sur cette population, avec un effectif plus important, et en modifiant l'objectif principal pour obtenir une approche de vie réelle sur la prise en charge dans le centre.

OBJECTIF DE L'ÉTUDE

L'objectif de cette étude était de comparer le taux cumulé de grossesses évolutives obtenues au bout d'un an de prise en charge chez les femmes de 38 à 43 ans présentant une infertilité idiopathique, entre une orientation initiale en IIU ou une orientation en FIV d'emblée. Cette analyse a été menée en Intention de Traiter et en Per Protocole.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le délai de prise en charge, le délai nécessaire pour concevoir par technique, le taux de fausses couches, le taux de grossesses spontanées et le taux de grossesses cliniques entre les deux orientations.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

TYPE D'ÉTUDE

Nous avons mené une étude rétrospective, observationnelle, unicentrique au CHU de Bordeaux au sein du service d'AMP de la maternité Aliénor d'Aquitaine entre Janvier 2018 et Juin 2024.

POPULATION ÉTUDIÉE

Nous avons inclus les couples dont la femme avait entre 38 et 43 ans révolus au moment de la prise en charge, ayant recours à l'AMP pour une infertilité idiopathique, au sein du service d'AMP et CECOS du CHU de Bordeaux entre Janvier 2018 et Décembre 2023.

Tous les couples ont consulté une première fois au CHU pour un désir d'enfant et ont bénéficié d'une exploration de l'infertilité avant de recevoir un traitement.

Ces examens comprenaient pour la femme :

- un bilan hormonal réalisé entre le 2ème et le 5ème jour du cycle avec dosage a minima de la FSH , la LH, l'oestradiol et l'AMH,
- un dosage de la progestéronémie entre le 22ème et le 24ème jour du cycle,
- une échographie pelvienne endovaginale avec un compte des follicules antraux et une analyse morphologique de la cavité utérine,
- et une hystérosalpingographie pour étude de la perméabilité tubaire.

Pour l'homme, un spermogramme avec test de migration-survie réalisé dans le service de biologie de la reproduction du CHU de Bordeaux.

Le diagnostic d'infertilité idiopathique était posé par le praticien en charge du couple après réception des résultats complets.

La décision de prise en charge ainsi que l'indication de traitement ont été validées systématiquement en réunion de concertation clinico biologique, puis la prise en charge était expliquée aux couples lors d'une consultation dédiée avec une information claire loyale et appropriée.

CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ

3.1 Critères d'inclusion :

- Couples hétérosexuels pris en charge en AMP entre janvier 2018 et décembre 2023, dont la femme est âgée de 38 à 43 ans au moment de la prise en charge.
- Diagnostic d'infertilité idiopathique, définie par une perméabilité tubaire bilatérale à l'hystérosalpingographie, des cycles ovulatoires (un dosage de la progestérone en 2e partie de cycle supérieure à 3 ng/mL ou des cycles réguliers), un spermogramme normal avec TMS > 1,5 M/mL.
- Une réserve ovarienne normale pour l'âge basée sur le dosage de l'AMH et le CFA.

3.2 Critères d'exclusion :

- Prise en charge antérieure en FIV ou d'IIU pour le désir de grossesse actuel dans ce couple.
- Infertilité d'origine sexologique
- Endométrioses Stade III/IV (indication de FIV d'emblée)
- Suivi inférieur à un an dans le centre à partir du premier traitement reçu
- Contre indication médicale à une des deux techniques

CRITÈRES DE JUGEMENT

Le **critère de jugement principal** était la comparaison des taux de grossesses évolutives cumulés au bout d'un an de traitement, selon le groupe de traitement alloué (IIU versus FIV). La date de départ du délai d'un an correspondait à la date du premier traitement reçu. La grossesse évolutive était définie par une grossesse à l'échographie du 1er trimestre réalisée entre 11SA et 13 SA + 6 jours.

Les **critères de jugement secondaire** étaient:

- Le délai de prise en charge, défini comme l'intervalle entre la décision de prise en charge en réunion clinico biologique et le premier traitement reçu.
- Le délai nécessaire à concevoir par stratégie soit le délai entre la décision de prise en charge en réunion clinico biologique et l'obtention de la grossesse.
- Le délai nécessaire à concevoir par technique soit le délai entre le premier traitement reçu et l'obtention de la grossesse.
- Le taux de grossesses spontanées au cours de l'année de prise en charge en AMP,
- Le taux de fausses couches précoces (FCS)
- Le taux de grossesses cliniques définie par des β -hcg sanguins positifs > 100 UI/L

RECUEIL ET ANALYSE DES DONNÉES

Les **données** ont été recueillies de façon rétrospective par extraction à partir du logiciel JFIV, sur la période de Janvier 2018 à Juin 2024 et à partir de la base de données réalisée au préalable par Tessa Legrand pour son travail de thèse en 2022.

Le **nombre de sujets nécessaires** pour notre étude a été calculé à $n = 260$.

L'**analyse** a été menée en intention de traiter et en per protocole en comparant 2 groupes : un groupe pour lequel la décision de prise en charge initiale a été de réaliser des inséminations intra-utérines avec stimulation et induction de l'ovulation et le second groupe pour qui une Fécondation In Vitro (FIV) a été préconisée en première intention.

Chaque patiente a été incluse dans un groupe en fonction de cette décision initiale et suivie sur un an de prise en charge, à partir de la date du premier traitement reçu.

Pour l'**analyse en intention de traiter** (ITT), les résultats ont été analysés selon le groupe d'inclusion initial, quel que soit le ou les traitements finalement reçus au bout d'un an de suivi. Une grossesse évolutive étant considérée comme un succès, peu importe la technique employée, y compris une survenue spontanée. Toutes les patientes incluses dans l'étude ont été prises en compte dans l'analyse en ITT.

Pour l'**analyse en per protocole** (PP), était considéré comme un succès une grossesse obtenue par la technique initialement choisie. Un changement de technique étant considéré comme un échec, même si une grossesse survenait dans l'année de suivi.

Étaient exclues de l'analyse en PP :

- Les grossesses spontanées obtenues au cours de l'année de suivi car n'étant pas considérées comme un succès du traitement effectivement reçu.

- Les patientes étant âgées de plus de 39 ans au moment de la prise en charge et avec une AMH inférieure à 1,1 ng/mL. Car, elles étaient hors des critères de prise en charge en FIV selon la décision du centre et ne pouvaient théoriquement pas recevoir l'un ou l'autre des traitements de façon indifférente.
- Les patientes ayant moins d'un an de suivi mais ayant fêté leur 43ème anniversaire pour qui un arrêt de prise en charge a été décidé, selon la législation.

Le **per protocole modifié** analysait comme un succès une grossesse obtenue par la technique initialement choisie mais n'étaient pas comptabilisées les patientes qui avait eu un échec en PP et un succès en ITT. C'est-à-dire que seul le traitement reçu en première intention était comptabilisé.

En cas de grossesse obtenue au cours de la prise en charge, mais trop précoce pour connaître l'issue entre 11 et 13 SA , celle-ci était considérée comme succès de la méthode utilisée.

Les inséminations déprogrammées (mauvaise réponse, ovulation prématurée etc), n'ayant pas été jusqu'au déclenchement de l'ovulation n'ont pas été comptabilisées au cas par cas pour simplification du recueil.

Pour la description des caractéristiques de la population ainsi que pour l'analyse des critères de jugements principal et secondaire, a été réalisée une analyse univariée par un test de Khi2 ou de Student. Ils ont été réalisés selon le type de variables avec des modifications en test de Fisher ou Pearson's / Wilcoxon si les conditions d'applications n'étaient pas respectées. L'analyse des données a été faite à partir des logiciels R et Biostatgv. Le choix des tests statistiques ainsi que l'analyse statistique menée dans cette étude ont été réalisés par le Dr VERDY Guillaume, avec le soutien de l'Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche clinique et épidémiologique.

Le critère de jugement principal a été également analysé selon un modèle de régression logistique multivariée. Les résultats sont exprimés en moyenne (écart-type) ou en pourcentage (effectif).

PROTOCOLES DE STIMULATION

6.1 Groupe inséminations intra-utérines

Si un traitement par inséminations avait été décidé, il pouvait être débuté dès le cycle suivant la remise des ordonnances. La dose initiale de gonadotrophine était décidée par le praticien en charge de la patiente selon son âge, sa réserve ovarienne, son IMC et éventuellement ses réponses antérieures à une stimulation.

Le début des injections de gonadotrophines se faisait à J3 du cycle, avec monitoring par échographie endo-vaginale (compte des follicules > 10 mm et mesure de l'endomètre) et bilan biologique (Oestradiol, FSH, LH) prévu autour de S7.

Selon la réponse au premier monitoring, la dose était adaptée avec un nouveau contrôle de prévu. Le déclenchement de l'ovulation était possible s'il y avait au moins un follicule supérieur à 16-18 mm et un taux d'Oestradiol supérieur à 150 pg/mL par follicule supérieur à 16 mm, ainsi qu'un endomètre supérieur à 7 mm. Un arrêt de traitement pouvait être décidé s'il y avait plus de 3 follicules supérieurs à 14 mm et / ou un taux d'oestradiol supérieur à 800-1000 pg/mL ou une absence de réponse clinique et biologique après 30 à 40 jours de stimulation.

L'ovulation était alors déclenchée par une injection d'Ovitrelle avec réalisation de l'insémination en moyenne 36 heures plus tard dans le centre. Le conjoint effectuait son recueil de sperme le matin même de l'insémination, la préparation de sperme était réalisée dans un délai de 3 heures maximum.

Un soutien de la phase lutéale par progestérone intra vaginale (400 à 600 mg/jour) était débuté le soir de l'insémination. Un dosage des β -hcg quantitatifs était réalisé en moyenne 15 jours après l'insémination.

Si les β -hcg étaient inférieurs à 100 UI, une cinétique était réalisée à 48H, pour un résultat supérieur à 100 UI/L, un contrôle à 1 semaine était effectué. L'échographie de datation était réalisée entre 4 à 5 semaines après l'insémination.

6.2 Groupe FIV

Il pouvait s'agir de protocoles agonistes ou antagonistes, la dose initiale de gonadotrophine décidée variait entre 150 UI et 450 UI, choisis selon l'âge de la patiente, sa réserve ovarienne, son IMC et éventuellement les réponses ovariennes à des stimulations antérieures.

Lors du premier monitoring (échographie et dosage hormonaux LH, oestradiol, progestérone) 5 à 7 jours après le démarrage il était décidé d'adapter la dose ou non selon la

réponse. Le déclenchement de l'ovulation se faisait lorsque les critères suivants étaient obtenus : au moins 4 follicules supérieurs à 17 mm.

Dans les protocoles antagonistes les cycles étaient programmés par la prise d'une pilule oestro-progestative (Minidril) ou macro progestative (Lutéran) ou micro progestative selon les facteurs de risque de la patiente, pendant au moins 15 jours. Puis une période de wash out de 5 jours était respectée avant de démarrer les injections de gonadotrophines. L'antagoniste de la GnRH était débuté soit systématiquement à S6, soit selon le premier monitoring. Trois monitorages étaient d'emblée programmés avec une date de ponction théorique autour de S12. Le déclenchement de l'ovulation s'effectuait alors avec une injection d'HCG recombinante (OVITRELLE) ou par agoniste de la GnRH (DECAPEPTYL 0,2mg) s'il existait un risque d'hyperstimulation ovarienne. Un double déclenchement était décidé au cas par cas.

Les protocoles long agonistes pouvaient également être programmés de la même manière. L'agoniste était administré soit à J1 ou J21 du cycle soit 48 heures avant le dernier comprimé de pilule.

L'agoniste utilisé se présentait soit sous forme de pulvérisation intranasale (SYNAREL), soit par une injection sous cutanée quotidienne (DECAPEPTYL 0,1mg) soit une injection intramusculaire unique de Décapeptyl 3 mg, avec relais par injection sous cutanée (DECAPEPTYL 0,1 mg) après 21 jours.

A la date adéquate et après au moins 10 à 15 jours de traitement étaient démarrées les injections de gonadotrophines après un contrôle par échographie et prise de sang du freinage hypophysaire. Le déclenchement de l'ovulation était réalisé systématiquement par HCG recombinante.

La ponction ovocytaire avait lieu au bloc opératoire 36 heures après le déclenchement. Elle s'effectuait par voie trans-vaginale, échoguidée sous sédation et anesthésie locale des culs-de-sac vaginaux ou sous anesthésie générale.

Un soutien de la phase lutéale était débuté pour toute patiente chez qui un transfert frais était prévu le soir de la ponction par progestérone naturelle intra-vaginale 600 mg en 2 prises par jour, à continuer jusqu'au test de grossesse puis jusqu'à la fin du premier trimestre si test de grossesse positif.

Un *freeze all* pouvait être décidé en cas de risque d'HSO, d'endomètre fin, de progestérone élevée, ou aucun soutien de la phase lutéale n'était nécessaire

Le recueil de sperme était effectué par le conjoint le matin même, la fécondation *in vitro* classique ou ICSI réalisée en suivant au laboratoire.

Les embryons étaient transférés pour la majorité au stade précoce, à J2 ou J3, mais également au stade blastocyste dans certains cas, selon décision clinico-biologique en RCP ou selon les observations du développement *in vitro* des embryons. Le nombre d'embryons transférés était décidé en amont avec accord du couple, et pouvait être discuté le jour du transfert par le biologiste avec le couple en fonction du résultat obtenu. En cas de J2-J3 il pouvait être mono-embryonnaire ou de bi-embryonnaire, mais en cas de culture prolongée il était majoritairement mono-embryonnaire. Le transfert des embryons congelés était effectué ultérieurement en cas de *freeze all* ou d'échec du transfert frais, par cycle stimulé ou cycle artificiel.

DONNÉES RÉGLEMENTAIRES

La base de données a été réalisée avec une pseudonymisation forte et déclarée à l'adresse suivante : dpo@chu-bordeaux.fr, auprès du délégué à la protection des données du CHU de bordeaux, et ce en amont du début de cette étude. Ce travail est donc conforme en matière de protection des données de santé à caractère personnel et de protection de la vie privée dans le cadre d'application prévu par l'article 65-2 de la loi Informatique et Libertés modifiée et du règlement général de protection des données à caractère personnel.

Les couples s'étant opposés à l'utilisation de leurs données anonymisées, lors de la signature du formulaire de non-opposition à l'utilisation des données à des fins de recherche n'ont pas été inclus.

RÉSULTATS

POPULATION D'ÉTUDE

Entre Janvier 2018 et Juin 2024, au sein du Centre d'AMP du CHU de Bordeaux, 757 couples dont la femme était âgée de 38 à 43 ans ont été pris en charge par la réalisation d'une FIV et 186 par des inséminations intra utérines. Parmi ces couples, seulement 207 présentaient les critères d'inclusion c'est -à -dire une infertilité idiopathique définie d'après le bilan étiologique complet. Enfin, 42 avaient des critères d'exclusion comprenant un suivi inférieur à 1 an à partir du premier traitement reçu, une cause sexologique non dépistée initialement, une endométriose sévère, ou une antériorité de prise en charge en AMP par FIV ou inséminations.

Au total, 165 couples ont été inclus dans notre étude : 82 dans le groupe insémination et 83 dans le groupe FIV. Ces données sont résumées dans le diagramme de flux (**Figure 10**).

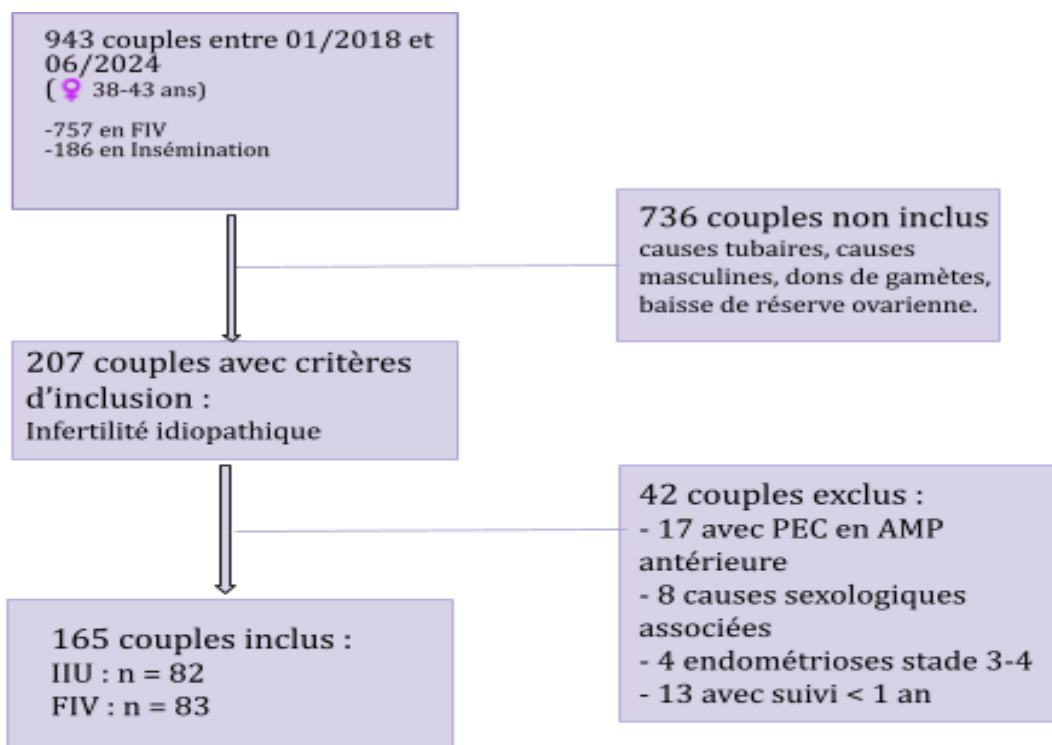


Figure 10 :Diagramme de flux

1.1 Caractéristiques de la population

A propos du couple, la **durée d'infertilité moyenne** était significativement plus courte dans le groupe IIU (41 mois dans le groupe IIU et de 44 mois dans le groupe FIV ($p = 0,001$)). L'infertilité était primaire dans 51% des cas dans le groupe IIU et 54% dans le groupe FIV. Dans le groupe IIU, 27% des couples avaient déjà eu une naissance antérieure, versus 20% dans le groupe FIV. Ces différences n'étaient pas significatives.

Chez les femmes, l'âge moyen était de 39,4 ans dans le groupe IIU et de 39,5 ans dans le groupe FIV. Il n'y avait pas de différence significative en termes d'IMC et d'exposition au tabac dans les deux groupes.

L'**AMH moyenne** était de 2,51 +/- 2,06 ng/mL pour le groupe IIU et de 2,20 +/-1,95 ng/mL pour le groupe FIV ($p = 0,15$). En revanche, le **CFA** moyen était significativement plus bas dans le groupe FIV (15 +/- 9 versus 12 +/- 7 $p = 0,005$) et le taux de **FSH** moyen plus élevé dans le groupe FIV (6,83 +/-2,55 UI/L vs 7,52 +/- 2,38 UI/L $p= 0,028$).

Chez les hommes, l'âge moyen était de 40 ans pour les deux groupes. On retrouvait 30% d'hommes fumeurs dans le groupe insémination versus 41% dans le groupe FIV ($p = 0,13$). Il n'y avait pas de différence significative en termes d'IMC.

Il n'y avait pas de différence significative par rapport aux résultats sur la concentration, la mobilité et le TMS.

Les caractéristiques de la population sont présentées dans le **Tableau 1**.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population.

Caractéristiques	Groupe IIU, N = 82	Groupe FIV, N = 83	p-value
Caractéristiques du couple			
Durée d'infertilité (mois) ¹	41 (40)	44 (23)	0,001
Infertilité primaire ou secondaire			0,7
Primaire, n (%)	42 (51)	45 (54)	
Secondaire, n (%)	40 (49)	38 (46)	
Naissances vivantes antérieures			0,3
Non, n (%)	60 (73)	66 (80)	
Oui, n (%)	22 (27)	16 (20)	
Caractéristiques de la femme			
Âge (années) ¹	39,4	39,5	0,3
38, n (%)	30 (36,5)	27 (32,5)	
39, n (%)	19 (23)	19 (23)	
40, n (%)	8 (9,8)	16 (19)	
41, n (%)	14 (17)	8 (9,6)	
42, n (%)	10 (12)	13 (16)	
43, n (%)	1 (1,2)	0 (0)	
Taille (cm) ¹	165 (6)	164 (7)	0,5
Poids (kg) ¹	65 (15)	63 (14)	0,4
IMC (kg/m²) ¹	24,2 (5,7)	23,6 (4,8)	0,7
Tabac			0,3
Non Fumeur, n (%)	66 (80)	59 (71)	
Fumeur, n (%)	16 (20)	22 (29)	
AMH (ng/mL) ¹	2,51 (2,06)	2,20 (1,95)	0,15
FSH (UI/L) ¹	6,83 (2,55)	7,52 (2,38)	0,028
Oestradiol (pg/mL) ¹	54 (51)	49 (21)	0,9
CFA ¹	15 (9)	12 (7)	0.005
Caractéristiques de l'homme			
Âge (années) ¹	40 (6)	40 (6)	0,8
Tabac			0,13
Non fumeur, n (%)	57 (70)	49 (59)	
Fumeur, n (%)	24 (30)	34 (41)	
IMC ¹	25,3 (3,3)	25,0 (4,1)	0,5
Résultats Spermogramme			
Concentration en M/mL, ¹	77 (60)	84 (69)	0,9
Mobilité a+b % ¹	51 (16)	53 (11)	>0,9
TMS, M/mL ¹	27 (26)	24 (22)	0,6
¹ Moyenne (écart-type)			

CARACTÉRISTIQUES DES TENTATIVES

2.1 Groupe IIU

Sur les 82 patientes initialement incluses dans le groupe IIU, 81 ont bénéficié d'une première tentative d'IIU car une patiente a eu une grossesse spontanée avant de débiter les traitements.

Au total, il y a eu 32 grossesses débutantes avec β -hcg positifs issues d'IIU, parmi lesquelles 11 fausses couches spontanées précoces et 21 grossesses évolutives à 14 SA. Quatre patientes ont eu des grossesses spontanées au cours de l'année de prise en charge.

Le recrutement folliculaire moyen était de 2 follicules pour la première insémination, de 1,5 pour la deuxième et de 1 follicule pour les inséminations 3 et 4.

Il y a eu 24 patientes qui ont eu un ou plusieurs cycles déprogrammés sur l'ensemble des tentatives réalisées sur décision médicale pour mauvaise réponse ou ovulation prématurée.

Au total, 40 patientes (48,8%) sont passées en FIV après une ou plusieurs inséminations et 20 patientes (24,4%) ont arrêté les traitements soit en raison de la survenue d'une grossesse spontanée lors du suivi soit en raison d'un arrêt de prise en charge en AMP intra-conjugale au sein du centre.

Une patiente a eu, à titre exceptionnel, une 7ème IIU sur décision de la RCP pour proposer une prise en charge jusqu'à son 43ème anniversaire sans possibilité de passage en FIV au vu de son âge.

Les tentatives du groupe IIU sont décrites dans la **Figure 11**.

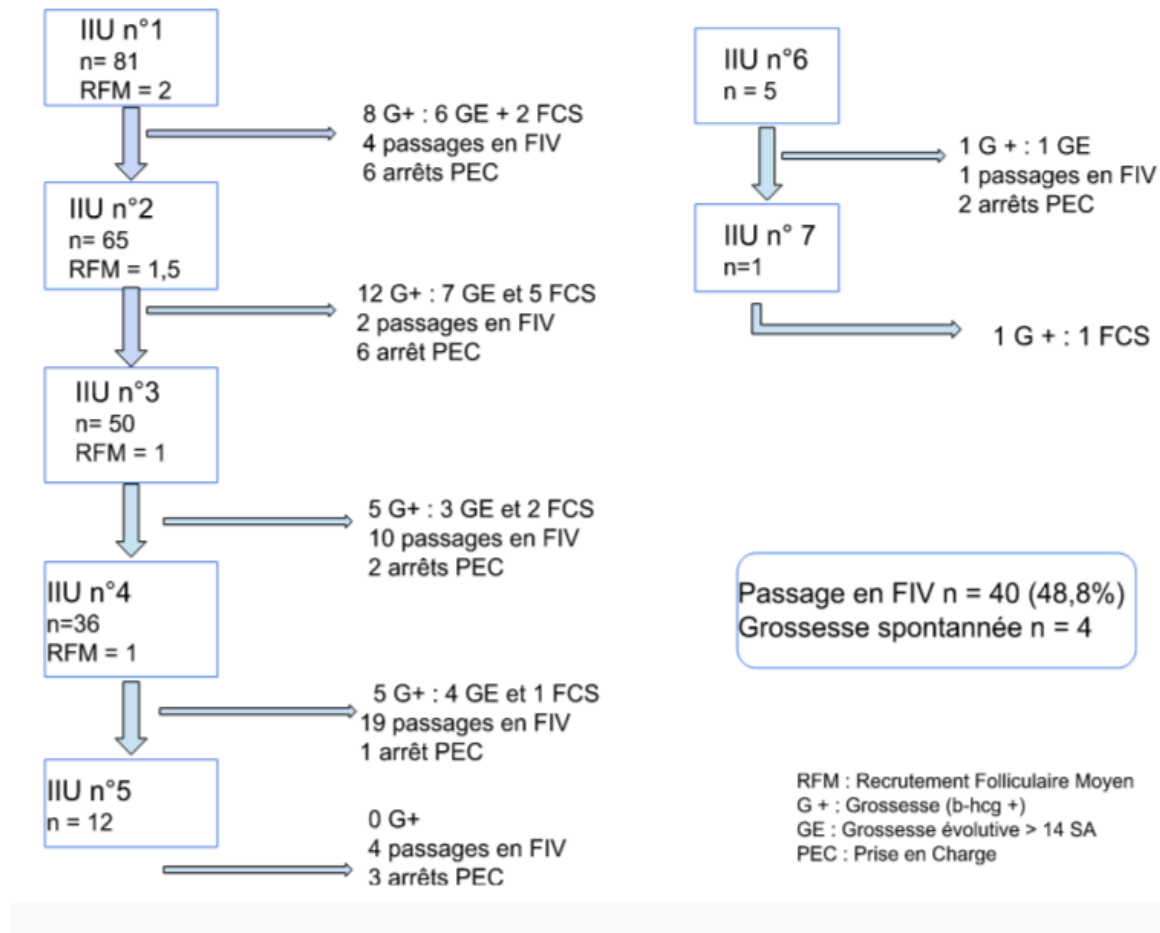


Figure 11 : Schéma descriptif du déroulé des tentatives d'inséminations sur l'année de prise en charge

Le taux cumulé de grossesses cliniques obtenues par AMP dans ce groupe était de 39,5% et le taux cumulé de grossesses évolutives à 14 SA était de 25,9% au bout d'un an de prise en charge.

Le taux de fausses couches précoces était de 34,4%.

Les taux de grossesses par rang d'insémination sont détaillés dans le **Tableau 2**.

	Groupe IIU
Taux cumulé de grossesses cliniques ¹	39,5 (32/81)
Taux cumulé de grossesses évolutives ¹	25,9 (21/81)
Taux de grossesses cliniques par insémination ¹	
IIU n°1	9,9 (8/81)
IIU n°2	18,5 (12/65)
IIU n°3	10 (5/50)
IIU n°4	13,9 (5/36)
IIU n°5	0 (0/12)
IIU n°6	20 (1/5)
IIU n°7	100 (1/1)
Taux de grossesses évolutives par insémination ¹	
IIU n°1	7,4 (6/81)
IIU n°2	10,8 (7/65)
IIU n°3	6 (3/50)
IIU n°4	11,1 (4/36)
IIU n°5	0 (0/12)
IIU n°6	20 (1/5)
IIU n°7	0 (0/1)
Taux de FCS ¹	34,4 (11/32)
¹ % (n)	

Tableau 2 : Taux de grossesses obtenues par IIU et taux de FCS dans le groupe insémination.

2.2 Groupe FIV

Les 83 patientes initialement incluses dans le groupe FIV ont reçu un premier cycle de traitement en vue d'une FIV, 44 ont bénéficié d'un deuxième cycle et seulement 19 d'une troisième tentative de FIV au cours de l'année de suivi.

Au total, sur l'année de prise en charge il y a eu 36 grossesses débutantes avec β -hcg positifs parmi lesquelles 11 FCS, 1 grossesse extra-utérine et 24 grossesses évolutives à 14 SA. Il y a eu une grossesse spontanée dans le groupe FIV.

Lors de la première tentative de FIV, il y a eu 12 arrêts de traitement en cours de stimulation, et 7 patientes ont bénéficié, à la place, d'une insémination intra-utérine avec en moyenne 2 follicules recrutés mais aucune n'a abouti à une grossesse. Sur ces 7 patientes, 4 n'ont pas eu d'autres tentatives en AMP intra-conjugale dans le centre. A l'issue de cette

première tentative il y a eu au total, 25 grossesses débutantes (14 issues d'un transfert frais, 11 issues d'un transfert d'embryons congelés), 18 étaient évolutives à la fin du premier trimestre et il y a eu 7 fausses couches précoces.

Quarante-quatre patientes ont eu un deuxième cycle de FIV, parmi lesquelles 3 ont eu un arrêt de traitement (6,8%), et aucune n'a été transformée en IIU. Au total, il y a eu 10 grossesses débutantes (5 issues de transfert frais et 5 de transfert d'embryons congelés) évoluant vers 5 grossesses évolutives, 4 fausses couches précoces et 1 grossesse extra-utérine.

Enfin seulement 19 patientes ont bénéficié d'une troisième tentative de FIV, au cours de laquelle 2 (10,5%) ont dû arrêter le protocole pour mauvaise réponse. Une grossesse évolutive issue d'un transfert d'embryon congelé a été obtenue.

Ces données sont retranscrites dans la **Figure 12**.

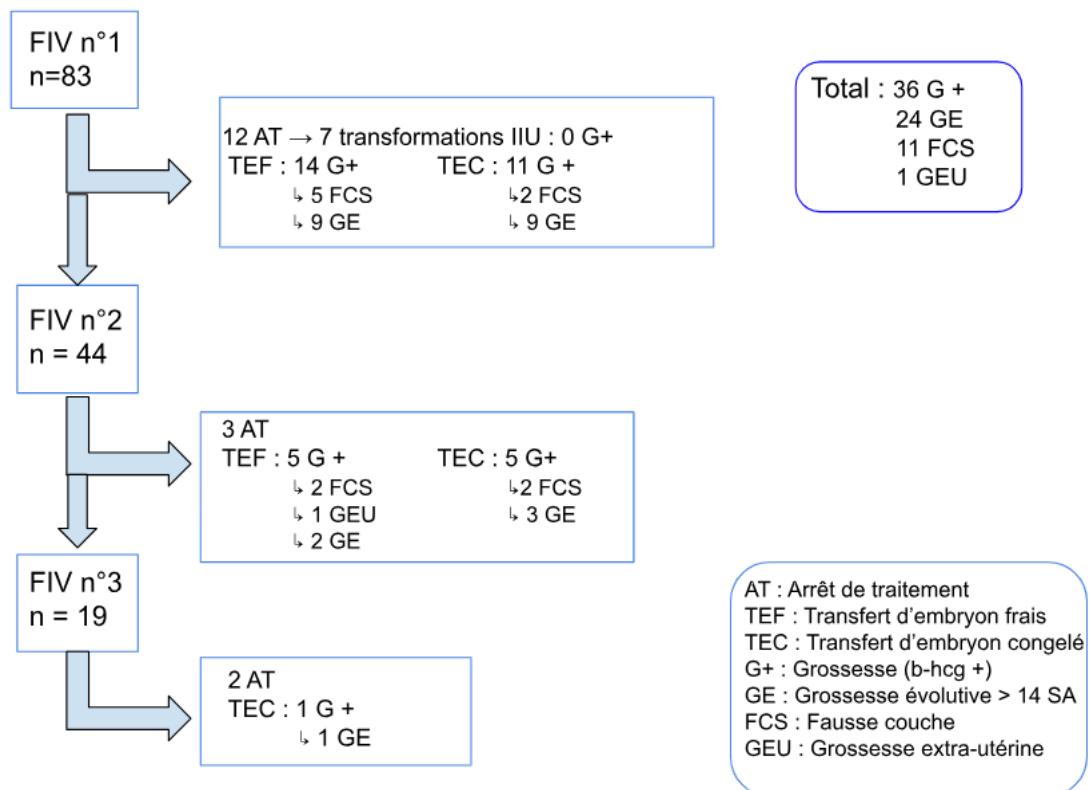


Figure 12 : Schéma descriptif du déroulé des tentatives de FIV sur l'année de prise en charge

Pour la **FIV n°1**, le taux de ponction était de 85,5% et le taux d'arrêt de traitement était de 14,5%. Le nombre d'ovocytes ponctionnés moyen était de 8,2 +/- 4,5, le nombre moyen d'embryons obtenus était de 5 +/- 3,3. 63,8% des patientes ont eu un transfert d'embryon(s) frais et 44,6 % ont bénéficié de transfert(s) d'embryon(s) congelé(s). Le taux cumulé de grossesse évolutive à l'issue de la première tentative de FIV était de 21,7 %.

Pour la **FIV n°2**, le taux de ponction était de 98,2% avec un taux d'arrêt de traitement de 6,8%. Le nombre moyen d'ovocytes obtenus était de 7,3 +/- 5,2 et le nombre moyen d'embryons de 4,6 +/-3,8. 70,4% des patientes ont bénéficié d'un transfert d'embryon(s) frais et 34% de transfert(s) d'embryon(s) congelé(s). Le taux cumulé de grossesse évolutive était de 11,4 %.

Pour la **FIV n°3**, le taux de ponction était de 89,5% avec un taux d'arrêt de traitement de 10,5%. Le nombre moyen d'ovocytes obtenus était de 6,2 +/-3,7 et le nombre moyen d'embryons obtenus était de 3,5 +/-2,7. 58% des patientes ont eu un transfert d'embryon(s) frais et 32% un ou des transfert(s) d'embryon(s) congelé(s). Le taux cumulé de grossesses évolutives était de 5,3%.

Le taux cumulé de grossesses évolutives sur l'ensemble des tentatives au bout d'un an de suivi était de 29%.

Les résultats des cycles de FIV selon leur rang sont présentés dans le **Tableau 3**.

	FIV N° 1 (N=83)	FIV N° 2 (N=44)	FIV N° 3 (N=19)
Taux de ponction % (n)	85,5(71)	93,2 (41)	89,5 (17)
ICSI % (n)	19 (16)	41 (18)	52,6 (10)
Protocole : % (n) Antagoniste Agoniste	95 (79) 4,8 (4)	88,6 (39) 11,4 (5)	100 (19) 0 (0)
Arrêt de traitement % (n)	14,5 (12)	6,8 (3)	10,5 (2)
Nombre moyen d'ovocytes obtenus ¹	8,2 (4,5)	7,3 (5,2)	6,2 (3,7)
Nombre moyen d'embryons obtenus ¹	5 (3,3)	4,6 (3,8)	3,5 (2,7)
Taux de transfert d'embryons frais : % (n) 0 ET ≥ 1 ET	36,1 (30) 63,8 (53)	29,5 (13) 70,4 (31)	42 (8) 58 (11)
Taux de transfert d'embryons congelés : % (n) 0 EC ≥ 1 EC	55,4 (46) 44,6 (37)	65 (29) 34 (15)	68 (13) 32 (6)
Taux cumulé de grossesses cliniques % (n)	30,1 (25/83)	22,7 (10/44)	5,3 (1/19)
Taux cumulé de grossesse évolutives % (n)	21,7 (18/83)	11,4 (5/44)	5,3 (1/19)
Taux de FCS % (n)	28 (7/25)	40 (4/10)	0
Taux de grossesse clinique par transfert : % (n) Frais Congelés	26,4 (14/53) 29,7 (11/37)	16,1 (5/31) 33,3 (5/15)	0 (0/11) 16,7 (%)
¹ Moyenne (ecart-type)			

Tableau 3 : Résultats des 3 cycles de FIV réalisés lors de l'année de prise en charge.

ANALYSES EN INTENTION DE TRAITER, ET EN PER PROTOCOLE

3.1 Analyse univariée

3.1.1 Critère de jugement principal

L'analyse en **Intention de Traiter**, prend en compte toutes les grossesses survenues pendant l'année de suivi, analysées selon le groupe d'inclusion initiale des patientes. Toutes les patientes incluses ont été analysées, et ont été comptabilisées toutes les grossesses (survenues suite à un traitement d'AMP quel qu'il soit, ainsi que les grossesses spontanées).

Le taux cumulé de grossesses évolutives à 14 SA au bout d'un an de prise en charge était supérieur dans le groupe IIU à 38% versus 29% dans le groupe FIV mais sans différence significative ($p=0,2$).

En **Per Protocole**, ont été comptabilisées les grossesses obtenues par la technique initialement décidée. Nous avons exclu les grossesses spontanées et les patientes n'ayant pas les critères pour recevoir une FIV dans le centre (Âge > 39 ans et AMH < 1,1 ng/mL) soit 11 patientes dans le groupe IIU et 7 dans le groupe FIV. Après analyse des 41 patientes incluses dans le PP, le taux cumulé de grossesses était supérieur dans le groupe FIV à 30% versus 25% en IIU mais la différence n'était pas significative ($p = 0,5$).

En **Per Protocole modifié** s'appliquent les mêmes critères qu'en PP mais ont été exclues les patientes ayant eu une grossesse en FIV alors qu'elles étaient initialement dans le groupe IIU. Le taux cumulé de grossesses évolutives était également supérieur dans le groupe FIV à 30% versus 28% dans le groupe IIU, sans différence significative ($p = 0,7$).

Le **Tableau 4** retranscrit les résultats de l'analyse univariée.

	Groupe IIU	Groupe FIV	p-value
Intention de Traiter			
Taux cumulé de grossesses évolutives % (n)	38 (31)	29 (24)	0,2
Per Protocole			
Taux cumulé de grossesses évolutives % (n)	25 (18)	30 (23)	0,5
Exclues du PP (n)	11	7	
Per Protocole modifié			
Taux cumulé de grossesses évolutives % (n)	28 (18)	30 (23)	0,7
Exclues du PP modifié (n)	17	7	

Tableau 4 : Résultats des taux cumulés de grossesses évolutives en fonction de l'analyse menée.

3.1.2 Critères de jugement secondaire

Dans notre étude, le **délai moyen nécessaire pour obtenir une grossesse** à partir du premier traitement reçu était de 2,78 +/-1,52 mois en insémination et de 4,39 +/- 3,85 mois en FIV ($p = 0,6$).

Le **délai moyen d'obtention de la grossesse**, correspondant au délai entre la RCP et l'obtention de la grossesse était significativement plus court en insémination soit de 5,2 mois +/- 2,1 contre 10,6 mois +/- 5,6 en FIV ($p < 0,001$).

Le **délai moyen de prise en charge** ou délai entre la date de la RCP et du premier traitement reçu était significativement plus élevé dans le groupe FIV à 163 jours +/-77 contre 131 jours +/- 365 dans le groupe insémination ($p < 0,001$). L'écart-type de 365 jours en inséminations montre la grande disparité dans les délais de prise en charge en inséminations.

Le **taux de grossesses spontanées** au cours de l'année de prise en charge dans le centre était supérieur dans le groupe insémination à 6,1% versus 1,2% dans le groupe FIV, sans différence significative. ($p = 0,12$). Il n'y avait pas de différence significative en termes de **fausse couche précoce** entre les deux groupes (34,4% vs 30,5% $p = 1$).

Les résultats sont présentés dans le **Tableau 5**.

	Groupe IIU, N = 82	Groupe FIV, N = 83	p-value
Délai moyen pour obtenir la grossesse à partir du 1er traitement reçu (mois)¹	2.78 (1.52)	4.39 (3.85)	0.6
Délai moyen pour obtenir la grossesse à partir de la date de RCP (mois)¹	5,2 (2,1)	10,6 (5,6)	< 0.001
Délai moyen de prise en charge (jours)¹	131 (365)	163 (77)	<0.001
Taux de grossesses spontanées²	6.1 (5)	1.2 (1)	0.12
Taux de fausses-couches spontanées précoces²	34,4 (11)	30,5 (11)	1
¹ Moyenne (écart-type); ² n (%)			

Tableau 5 : Résultats pour les critères de jugement secondaire

3.2 Analyse multivariée

Pour l'analyse multivariée les variables d'ajustement choisies étaient l'âge supérieur ou inférieur à 40 ans, l'AMH, l'IMC, l'exposition au tabac et la durée d'infertilité.

En **ITT**, l'OR ajusté pour la FIV en comparaison de l'insémination sur le taux de grossesses évolutives était de 0.74 (95% CI : 0,37-1,46).

En **PP**, l'OR était de 1.46 (95% CI : 0,69-3,17) et de 1.26 (95 % CI : 0,59-2,75) et PP modifié. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les deux techniques d'AMP en termes de grossesse évolutive au bout d'un an de prise en charge.

Parmi les critères d'ajustement, seul l'AMH a un impact significatif sur le taux de grossesses évolutives à 1 an, dans les trois analyses ITT, PP et PP modifié. Les résultats pour l'âge supérieur à 40 ans, l'IMC, le tabac et la durée d'infertilité n'étaient pas statistiquement significatifs.

Le tableau de l'analyse multivariée en PP modifié est présenté en annexe.

Les résultats sont présentés dans les **Tableaux 6 et 7**.

Intention de traiter

	OR¹	95% IC¹	p-value
FIV	0.74	0.37, 1.46	0.4
AMH	1.19	1.01, 1.43	0.040
Âge ≥ 40 ans	0.57	0.28, 1.14	0.11
IMC	0.95	0.86, 1.04	0.3
Tabac	0.52	0.24, 1.07	0.075
Délai d'infertilité	1.00	0.98, 1.01	0.4
¹ OR = Odds Ratio, CI = Intervalle de confiance			

Tableau 6: Odds ratio ajustés dans le modèle de régression logistique concernant la survenue d'une grossesse évolutive en Intention de Traiter

Per Protocole

	OR¹	95% IC¹	p-value
FIV	1.46	0.69, 3.17	0.3
AMH	1.21	1.01, 1.48	0.037
Âge ≥ 40	0.73	0.33, 1.58	0.4
IMC	0.96	0.87, 1.06	0.4
Tabac	0.75	0.34, 1.63	0.5
Délai d'infertilité	1.00	0.98, 1.01	0.5
¹ OR = Odds Ratio, CI = Intervalle de confiance			

Tableau 7 : Odds ratio ajustés dans le modèle de régression logistique concernant la survenue d'une grossesse évolutive en Per Protocole

ANALYSE COMPLÉMENTAIRE

4.1 Comparaison de la première tentative de FIV entre les deux groupes

Dans le groupe insémination, sur initialement 42 patientes orientées vers la FIV, 40 ont reçu véritablement le traitement, une a arrêté la prise en charge en intra-conjugal dans le centre et une a eu une grossesse spontanée.

Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes en termes de caractéristiques de la FIV (protocole choisi, classique/ ICSI), et du nombre d'arrêts de traitement.

Le nombre d'ovocytes obtenus et les taux cumulés de grossesse cliniques et évolutives était supérieur dans le groupe FIV d'emblée sans différence significative. Le nombre moyen d'embryons obtenus et d'embryons congelés étaient identiques dans les deux groupes.

Les résultats sont détaillés dans le **Tableau n°8**.

	FIV N° 1		
	Groupe IIU	Groupe FIV	p-value
	n = 40	n = 83	
Méthode			0.8
FIV classique ²	83(33)	67 (81%)	
FIV ICSI ²	18(7)	16 (19%)	
Protocole			>0.9
Antagoniste ²	37 (95%)	79 (95%)	
Agoniste ²	2 (5.1%)	4 (4.8%)	
Arrêt de traitement²	2 (5.1%)	12 (14,5%)	0.2
Nombre moyen d'ovocytes obtenus¹	7.3 (6.5)	8.2 (4.5)	0.070
Nombre moyen d'embryons obtenus¹	5.0 (5.2)	5.0 (3.3)	0.3
Nombre moyen d'embryon congelés¹	3,2 +/- 1,6	3,2 +/- 1,8	0,97
Taux cumulé de grossesses cliniques²	17,5 % (7)	30,1 % (25)	0,19
Taux cumulé de grossesses évolutives²	15% (6)	21,7% (18)	0,47
Taux de FCS²	14,3% (1)	28% (7)	0,65
¹ Moyenne (écart-type); ² n (%)			

Tableau 8 : Comparaison de la première tentative de FIV entre le groupe FIV d'emblée et groupe IIU d'emblée.

DISCUSSION

Dans notre étude nous avons cherché à comparer les taux cumulés de grossesses évolutives à 14 SA entre FIV et inséminations, au bout d'un an de traitement chez des patientes n'ayant jamais été prises en charge en AMP auparavant. L'analyse a été menée en ITT et en Per protocole.

En ITT, toutes les grossesses évolutives à 14 SA survenues au cours de cette année de prise en charge ont été comptabilisées. Les taux cumulés de grossesse étaient de 38% dans le groupe insémination et 29% dans le groupe FIV mais cette différence n'était pas significative ($p = 0,2$).

En PP, c'est-à-dire en ne comptabilisant que les grossesses attribuables au traitement initialement décidé, les taux de grossesses cumulés étaient supérieurs dans le groupe FIV à 30% contre 25% mais également non significatifs ($p=0,5$).

Ainsi, il semble que les deux stratégies de prise en charge proposées par notre centre d'AMP aux patientes de plus de 38 ans présentant une infertilité idiopathique, reposant initialement soit sur des inséminations intra utérines, soit sur de la FIV sont similaires en termes de taux grossesse obtenus.

Cela est confirmé par l'analyse multivariée ajustée sur l'âge, l'AMH, l'exposition au tabac, l'IMC et la durée d'infertilité qui n'a pas mis en évidence de supériorité statistiquement significative de la FIV par rapport à l'insémination en termes de taux de grossesse. En PP, l'OR est à 1,46 (CI 95% : 0,67-3,17) en faveur de la FIV mais sans différence significative. Le PP modifié nous a permis d'analyser plus précisément l'impact d'un traitement réalisé en première intention (FIV ou IIU), celui-ci ne trouve pas de différence significative non plus avec un OR à 1,26 CI 95% : 0,59-2,75).

Parmi les variables d'ajustement, seul le taux d'AMH a été corrélé positivement et significativement aux taux de grossesses en AMP dans notre étude, ce qui est concordant avec certains résultats retrouvés dans la littérature. Encore controversée comme prédictive à elle seule des chances de grossesse en FIV, ces résultats peuvent être expliqués par la forte corrélation qui existe entre le taux d'AMH et le nombre d'ovocytes obtenus (75)(44). En revanche, en insémination plusieurs études montrent l'absence de corrélation entre les taux de naissances vivantes et le taux d'AMH, même si la plupart des études portent sur des patientes de moins de 40 ans, avec une hétérogénéité des causes d'infertilité (69) (68).

L'absence de différence significative retrouvée dans notre étude sur l'impact de l'âge, de la durée d'infertilité, d'exposition au tabac et IMC peut probablement être liée à un manque de puissance de notre étude ainsi qu' à un effectif trop faible.

Selon la littérature en AMP, l'obésité est associée à une diminution des taux de succès en FIV, à une augmentation de la dose de gonadotrophines utilisée et à une diminution du nombre d'ovocytes(92). L'impact du tabac sur les taux de grossesses en FIV semble délétère bien que les résultats soient hétérogènes sur les paramètres atteints (27). Pour la durée d'infertilité, l'impact sur la prise en charge en AMP est également bien décrit avec un pronostic plus défavorable en cas de long délai d'infertilité (29).

Notre étude n'a pas mis en évidence de différences significatives en termes de taux de FCS entre les deux groupes ni pour le taux de grossesses spontanées bien que l'on ait constaté que la proportion de ces dernières était un peu plus importante dans le groupe IIU (6,1% versus 1,2%). Cela peut s'expliquer par les protocoles des traitements de FIV (pré-traitements permettant un blocage de l'axe gonadotrope, stimulations plus longues et traitements successifs pour les TEC).

Le délai pour obtenir la grossesse à partir du premier traitement reçu (en mois) était plus court en inséminations mais non significatif (2,78 vs 4,39 $p = 0,6$). Le délai entre la RCP et le premier traitement reçu était statistiquement plus long en FIV mais cela correspond aux délais de programmation inhérents à la FIV dans le centre. De plus, notre période d'inclusion comprend les années 2020 et 2021, marquées par l'épidémie de Sars-Cov19 pouvant expliquer un allongement des délais rapportés sur cette période.

Le délai entre la RCP et l'obtention de la grossesse était significativement plus long en FIV : 10,6 mois en FIV contre 5,2 mois ($p < 0,001$). Cela correspond avec le délai de prise en charge qui est plus court en IIU dans notre étude. En effet les inséminations étaient dans la plupart des cas commencées dans les 1 à 3 mois suivant la décision de RCP car aucune programmation n'était nécessaire, contrairement à la FIV qui nécessite dans le centre une programmation au bloc opératoire.

Nos résultats sont concordants à ceux du travail du Dr Tessa Legrand en 2022, qui ne retrouvait pas de différence significative en termes de taux cumulé de naissances vivantes ou de FCS et qui retrouvait également un délai pour concevoir plus court en insémination.

Résultats dans la littérature :

Nos résultats sont concordants avec la méta-analyse de 2023 menée sur 4 études prospectives randomisées, qui ne retrouvait pas de différence significative en taux cumulé de naissances vivantes entre FIV et IIU dans l'infertilité inexpliquée tous âges confondus (50,3% versus 43,2% HR 1,19%, 95% CI : 0,81- 1,74). Cette étude, comme la nôtre, a analysé les taux de grossesses cumulés en standardisant le temps de suivi et non en comparant un nombre de gestes (73). Sur la tranche d'âge au-delà de 40 ans, les résultats sont également superposables à ceux de l'étude de Merviel *et al* dont la méthodologie est pourtant différente, car cette étude porte uniquement sur les taux de grossesses par cycle, non sur les taux cumulés (87). A noter qu'aucune autre étude ne s'intéresse au sous groupe 38-43 ans dans la littérature.

L'étude de Goldman *et al.* qui retrouve, elle, une supériorité de la FIV en analysant la même population que notre étude, compare uniquement 2 cycles d'insémination à 1 cycle de FIV or les taux de grossesses augmentent avec le nombre d'IIU et ce au moins jusqu'à la quatrième insémination. Par ailleurs, le recrutement folliculaire moyen par tentative n'est pas décrit dans l'étude, alors que sur cette tranche d'âge, il faut privilégier des cycles d'IIU avec recrutement pluri-folliculaires. (86)

Dans notre étude, la comparaison de la première tentative de FIV entre les deux groupes semble corroborer l'étude de Carosso *et al* publiée en 2022 (84). En effet, malgré une prise en charge en FIV différée par la réalisation de plusieurs inséminations, la réponse en FIV en deuxième intention semble comparable en termes du nombre d'ovocytes et du nombre d'embryons obtenus. En revanche, les résultats en termes de taux cumulés de grossesses évolutives sont légèrement inférieurs dans le groupe insémination mais sans significativité statistique (15% dans le groupe IIU contre 22,9% dans le groupe FIV d'emblée $p= 0,48$).

L'étude rétrospective italienne de Matei *et al* publiée en 2024 portait dans un premier temps sur la proportion de l'infertilité inexpliquée en fonction de l'âge. Les résultats confirment ceux déjà décrits dans la littérature (48), la proportion d'infertilité inexpliquée augmente après 35 ans. La deuxième partie de cette étude compare l'efficacité de la FIV (comparaison des taux de grossesses) entre des causes évidentes d'infertilité et l'infertilité inexpliquée sur un cycle de FIV. Après 35 ans, l'efficacité de la FIV diminue de 37% en comparaison d'une autre indication. Ces résultats semblent encore plus marqués dans l'analyse en sous groupes avec un réel gradient en fonction de l'âge. L'hypothèse émise serait

alors que la FIV serait moins efficace chez ces patientes pour lesquelles l'AMP ne peut entièrement suppléer aux effets de l'âge. (93)

Si l'ESHRE définit l'infertilité inexplicée jusqu'à 40 ans c'est en raison de la proportion importante d'infertilité liée à l'âge passé ce seuil, or aucun moyen diagnostique fiable ne permet de faire la différence entre les deux, l'AMH n'étant pas suffisante pour cela. Mais la proportion de femmes recourant à l'AMP après 38 ans augmente et la prise en charge actuellement proposée est alignée sur celle de l'infertilité inexplicée chez la femme avant 35 ans. Les preuves manquent pour trancher réellement sur la technique la plus optimale. Notre étude, en ne montrant pas de différence entre les deux stratégies confirme la légitimité de s'interroger sur cette problématique. La FIV n'est pas la technique à privilégier de manière évidente, comme le préconisait le groupe de travail de l'ASRM en 2020 ou les recommandations de NICE de 2015.

Forces et limites de l'étude :

Une des forces de notre étude est d'avoir mis en place des critères permettant de sélectionner une population comparable initialement, qui aurait pu recevoir indifféremment l'un ou l'autre des traitements. S'il s'agit malgré tout d'une étude rétrospective avec les limites que cela représente, l'analyse en ITT et en PP nous permet d'analyser l'impact des traitements effectivement administrés et donc représentatifs de la vie réelle. De plus, la comparaison sur une année de suivi et non sur un nombre de traitements reçus semble plus appropriée car il est difficile de trouver une équivalence parfaite, en termes de chances de grossesse, entre un nombre de FIV comprenant un nombre variable de transfert d'embryon et un nombre défini d'inséminations. Enfin, ce délai d'un an à partir du début de la prise en charge pour l'obtention d'une grossesse est une notion qui a du sens cliniquement pour les praticiens et pour les patients. Malgré tout, le choix de mener cette analyse sur un an de prise en charge diminue de fait les taux de grossesse cumulés notamment sur la tentative de FIV la plus récente car ne sont pas pris en compte les embryons congelés transférés passé la date butoir.

Ces caractéristiques permettent d'extrapoler plus facilement à la population cible les résultats de l'étude. Malgré tout, il est évident qu'un effectif supérieur serait nécessaire afin de mettre en évidence une différence si elle existait. Le calcul du nombre de sujets nécessaires pour notre étude était de $n = 260$, or nous avons pu inclure seulement 165 patientes. Enfin, il est certain qu'une étude multicentrique permettrait un recueil de données plus important et un reflet de la prise en charge plus global en AMP en France.

Malgré les critères d'inclusions et d'exclusion choisis en vue de permettre la meilleure comparabilité de nos groupes initiaux, l'attribution des patientes dans un des deux groupes ne se faisait pas par le hasard de la randomisation mais par décision de la RCP clinico-biologique. Cette décision n'est pas strictement reproductible car dépend des praticiens présents ce jour-là, des habitudes et des contraintes du centre en lien avec la période donnée. De plus, le traitement peut être décidé selon certaines caractéristiques du couple. Par exemple, en cas de grossesse antérieure récente ou d'une fréquence des rapports sexuels non optimale un traitement par IUI peut être proposé préférentiellement. Dans nos deux groupes, on retrouve une différence significative sur le délai d'infertilité, qui est plus court dans le groupe IUI.

De manière générale, dans le centre, les patientes orientées en FIV après 38 ans sont celles qui ont une réserve ovarienne suffisante, en revanche les critères sont moins stricts pour les patientes qui vont bénéficier d'une insémination. Afin de s'affranchir de ce biais, nous avons choisi d'exclure les patientes chez qui on retrouvait une baisse de réserve ovarienne. Ainsi, il est finalement retrouvé dans notre étude une AMH et surtout un CFA significativement plus bas dans le groupe FIV. Cela peut s'expliquer par un souhait des cliniciens et biologistes d'orienter plus rapidement les patientes avec une réserve ovarienne limite vers de la FIV, qu'elles ne pourraient pas avoir, le temps passant, après plusieurs échecs d'insémination. Enfin, une autre limite de cette étude rétrospective est l'absence de protocole similaire reçu par toutes les patientes, qui n'auront donc pas exactement les mêmes traitements dans chaque bras.

Perspectives :

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre la prise en charge en FIV ou en insémination en première intention en termes de taux de grossesse au bout d'une année de prise en charge. Les résultats des études menées sur cette population divergent dans la littérature et une étude prospective randomisée avec un plus grand effectif serait bien évidemment nécessaire afin de conclure.

Mais, au vu des résultats de notre étude, chez les patientes âgées de plus de 38 ans, il n'est pas délétère de proposer en première intention des inséminations (maximum 4 cycles) car celles-ci sont moins invasives et moins coûteuses.

Dans notre étude, seule la première tentative d'insémination avait un recrutement folliculaire moyen de 2 follicules. Il serait intéressant de rechercher un recrutement

pluri-folliculaire plus systématique dans les cycles d'IIU après 38 ans afin de potentialiser les chances de grossesses. Il pourrait être intéressant de comparer la FIV à des IIU uniquement pluri-folliculaires, malgré le risque de voir augmenter les déprogrammations et s'allonger le délai de prise en charge des patientes.

Enfin, l'efficacité de la transformation en insémination des cycles de FIV chez les mauvaises répondeuses est encore peu étudiée. Dans notre étude aucune grossesse n'est survenue, mais il ne s'agissait que d'un petit effectif de patientes. Les résultats de l'étude CONFIRM pourraient apporter des précisions sur l'intérêt de cette approche (91).

CONCLUSION

L'infertilité est aujourd'hui un problème de santé publique majeur. L'augmentation de la demande de prise en charge en AMP en lien avec une baisse de la fertilité des couples décrite au niveau mondial et un recul constant de l'âge de la maternité impose de nous questionner sur la gestion de ces nouvelles problématiques.

La prise en charge de l'infertilité inexplicée après 38 ans est mal codifiée, pourtant sa prévalence augmente. Les résultats retrouvés dans la littérature sont peu nombreux et sont pour la plupart peu comparables entre eux. En parallèle, les sociétés savantes ne sont pas unanimes, en lien avec l'absence de haut niveau de preuves des études, avec la variété d'habitudes de pratique, d'accès aux soins et de remboursements propres à chaque pays.

Notre étude retrouve une absence de différence en termes de taux cumulé de grossesses évolutives à 14 SA à un an entre les deux techniques d'AMP proposées en première intention. Cela suggère qu'il n'est pas délétère d'orienter ces couples en inséminations, d'autant qu'il s'agit d'un traitement moins invasif et moins coûteux. Plusieurs cycles d'inséminations peuvent être ainsi réalisés sur une courte période avant une prise en charge en FIV en deuxième intention, si échec des inséminations, dont les résultats ne semblent pas impactés par ce délai.

BIBLIOGRAPHIE

1. Un premier enfant à 28 ans Emma Davie, division Enquêtes et études démographiques, Insee OCTOBRE 2012.
2. Ben Messaoud K, Bouyer J, De La Rochebrochard E. Infertility Treatment in France, 2008–2017: A Challenge of Growing Treatment Needs at Older Ages. *Am J Public Health*. sept 2020;110(9):1418-20.
3. Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): An analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril*. janv 2010;93(1):79-88.
4. Van Loendersloot LL, Van Wely M, Limpens J, Bossuyt PMM, Repping S, Van Der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):577-89.
5. Romualdi D, Ata B, Bhattacharya S, Bosch E, Costello M, Gersak K, Homburg R, Le Clef N, Mincheva M et al. Evidence-based guideline: Unexplained Infertility. 2023. ESHRE,. 2023.
6. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, De Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. sept 2017;108(3):393-406.
7. Zegers-Hochschild F, Dickens BM, Dughman-Manzur S. Human rights to *in vitro* fertilization. *JBRA Assist Reprod*. 2014;18(1).
8. European Society of Human, Reproduction and Embryology. Factsheet on infertility – prevalence, treatment and fertility decline in Europe. 2021.
9. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. mars 2020;113(3):533-5.
10. Shah PK, Gher JM. Human rights approaches to reducing infertility. *Int J Gynecol Obstet*. juill 2023;162(1):368-74.
11. Rémy Slama, Béatrice Ducot, Niels Keiding, Béatrice Blondel, Jean Bouyer. La fertilité des couples en France. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 2012, n° 7-8-9, p 87-91. 2012;
12. INSEE. Natalité et fécondité dans l'Union européenne, Données annuelles de 1999 à 2022. 2024.
13. Pedro J, Brandão T, Schmidt L, Costa ME, Martins MV. What do people know about fertility? A systematic review on fertility awareness and its associated factors. *Ups J Med Sci*. 3 avr 2018;123(2):71-81.
14. INSEE Références. Natalité-Fécondité, Tableaux de l'économie française édition 2020. 2020.
15. Hamamah S. Vers une stratégie nationale de lutte contre l'infertilité. In: *Infertilité*. 2023. p. 439-44.
16. Wesselink AK, Rothman KJ, Hatch EE, Mikkelsen EM, Sørensen HT, Wise LA. Age and fecundability in a North American preconception cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. déc 2017;217(6):667.e1-667.e8.
17. Steiner AZ, Jukic AMZ. Impact of female age and nulligravidity on fecundity in an older reproductive age cohort. *Fertil Steril*. juin 2016;105(6):1584-1588.e1.
18. Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased Infertility With Age in Men and Women: *Obstet Gynecol*. janv 2004;103(1):51-6.
19. Johnson SL, Dunleavy J, Gemmill NJ, Nakagawa S. Consistent age-dependent declines in human semen quality: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. janv 2015;19:22-33.
20. Du Fossé NA, Van Der Hoorn MLP, Van Lith JMM, Le Cessie S, Lashley EELO. Advanced

- paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 1 sept 2020;26(5):650-69.
21. De La Rochebrochard E, De Mouzon J, Thépot F, Thonneau P. Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France. *Fertil Steril*. mai 2006;85(5):1420-4.
 22. Fontbonne A, Currie A, Tounian P, Picot MC, Foulatier O, Nedelcu M, et al. Prevalence of Overweight and Obesity in France: The 2020 Obepi-Roche Study by the “Ligue Contre l’Obésité”. *J Clin Med*. 25 janv 2023;12(3):925.
 23. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, Botella Carretero JI. Prevalence of ‘obesity-associated gonadal dysfunction’ in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 1 juill 2017;23(4):390-408.
 24. Gesink Law DC, Maclehose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod*. 27 sept 2006;22(2):414-20.
 25. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sørensen TIA, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod*. 1 juin 2007;22(6):1634-7.
 26. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 1 mai 2013;19(3):221-31.
 27. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 1 juin 1998;13(6):1532-9.
 28. Hull MGR, North K, Taylor H, Farrow A, Ford WCL. Delayed conception and active and passive smoking. *Fertil Steril*. oct 2000;74(4):725-33.
 29. Au LS, Feng Q, Shingshetty L, Maheshwari A, Mol BW. Evaluating prognosis in unexplained infertility. *Fertil Steril*. mai 2024;121(5):717-29.
 30. Torre A, Pouly JL, Wainer B. Le bilan anatomique de la femme du couple infécond. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. déc 2010;39(8):S34-44.
 31. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Cedars M, Falcone T, Hansen K, et al. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril*. nov 2021;116(5):1255-65.
 32. Huyghe E, Boitrelle F, Methorst C, Mieusset R, Ray PF, Akakpo W, et al. Recommandations de l’AFU et de la SALF concernant l’évaluation de l’homme infertile. *Prog En Urol*. mars 2021;31(3):131-44.
 33. Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna S. The normal menstrual cycle in women. *Anim Reprod Sci*. avr 2011;124(3-4):229-36.
 34. Prior JC, Naess M, Langhammer A, Forsmo S. Ovulation Prevalence in Women with Spontaneous Normal-Length Menstrual Cycles – A Population-Based Cohort from HUNT3, Norway. Gao CQ, éditeur. *PLOS ONE*. 20 août 2015;10(8):e0134473.
 35. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *BMJ*. 7 janv 1984;288(6410):7-9.
 36. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JSE, Broer SL, Themmen APN, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab*. nov 2008;19(9):340-7.
 37. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user’s guide. *Am J Obstet Gynecol*. août 2017;217(2):129-40.
 38. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy Ch, Englert Y. Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod*. 1 juill 2007;22(7):1837-40.
 39. Fanchin R, Taieb J, Lozano DHM, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum anti-Müllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod*. 1 avr

- 2005;20(4):923-7.
40. Bentzen JG, Forman JL, Pinborg A, Lidegaard Ø, Larsen EC, Friis-Hansen L, et al. Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. *Reprod Biomed Online*. déc 2012;25(6):612-9.
 41. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, et al. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. déc 2020;114(6):1151-7.
 42. Broekmans FJM, De Ziegler D, Howles CM, Gougeon A, Trew G, Olivennes F. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril*. août 2010;94(3):1044-51.
 43. ACOG Committee Opinion No. 773: The Use of Antimüllerian Hormone in Women Not Seeking Fertility Care. *Obstet Gynecol*. avr 2019;133(4):e274-8.
 44. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. 1 mars 2010;16(2):113-30.
 45. Broer SL, Mol BWJ, Hendriks D, Broekmans FJM. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril*. mars 2009;91(3):705-14.
 46. Sonigo C, Robin G, Boitrelle F, Fraison E, Sermondade N, Mathieu d'Argent E, et al. Prise en charge de première intention du couple infertile : mise à jour des RPC 2010 du CNGOF. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. févr 2024;S2468718924000370.
 47. Caliskan E, Ozkan S, Cakiroglu Y, Sarisoy HT, Corakci A, Ozeren S. Diagnostic accuracy of real-time 3D sonography in the diagnosis of congenital Müllerian anomalies in high-risk patients with respect to the phase of the menstrual cycle. *J Clin Ultrasound*. mars 2010;38(3):123-7.
 48. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Hum Reprod*. 1 mars 2008;23(3):538-42.
 49. ESHRE Capri Workshop Group, Albertini DF, Anderson R, Bhattacharya S, Evers JLH, McLernon DJ, et al. A prognosis-based approach to infertility: understanding the role of time. *Hum Reprod*. 1 août 2017;32(8):1556-9.
 50. Monniaux D. Apoptose ovocytaire et évolution de la réserve ovarienne. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. oct 2002;30(10):822-6.
 51. Tal R, Seifer DB. Potential Mechanisms for Racial and Ethnic Differences in Antimüllerian Hormone and Ovarian Reserve. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:1-7.
 52. Zhu Z, Xu W, Liu L. Ovarian aging: mechanisms and intervention strategies. *Med Rev*. 10 févr 2023;2(6):590-610.
 53. Park SU, Walsh L, Berkowitz KM. Mechanisms of ovarian aging. *Reproduction*. 1 août 2021;162(2):R19-33.
 54. Te Velde ER. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update*. 1 mars 2002;8(2):141-54.
 55. Broekmans FJ. Testing for Ovarian Reserve in Assisted Reproduction programs: the current point of view. *Facts Views Vis ObGyn*. 2009;1(2):79-87.
 56. Cohlen B, Bijkerk A, Van Der Poel S, Ombelet W. IUI: review and systematic assessment of the evidence that supports global recommendations. *Hum Reprod Update*. 1 mai 2018;24(3):300-19.
 57. The ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update*. 16 janv 2009;15(3):265-77.
 58. Allahbadia GN. Intrauterine Insemination: Fundamentals Revisited. *J Obstet Gynecol India*. déc 2017;67(6):385-92.
 59. Wessel JA, Danhof NA, Van Eekelen R, Diamond MP, Legro RS, Peeraer K, et al. Ovarian stimulation strategies for intrauterine insemination in couples with unexplained infertility:

- a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 25 août 2022;28(5):733-46.
60. Danhof N, Van Wely M, Koks C, Gianotten J, De Bruin J, Cohlen B, et al. The SUPER study: protocol for a randomised controlled trial comparing follicle-stimulating hormone and clomiphene citrate for ovarian stimulation in intrauterine insemination. *BMJ Open*. mai 2017;7(5):e015680.
 61. Allegra A, Marino A, Coffaro F, Scaglione P, Sammartano F, Rizza G, et al. GnRH antagonist-induced inhibition of the premature LH surge increases pregnancy rates in IUI-stimulated cycles. A prospective randomized trial. *Hum Reprod*. janv 2007;22(1):101-8.
 62. Firouz M, Noori N, Ghasemi M, Dashipour A, Keikha N. Comparing the Effectiveness of Doing Intra-uterine Insemination 36 and 42 Hours after Human Chorionic Gonadotropin (HCG) Injection on Pregnancy Rate: A Randomized Clinical Trial. *J Fam Reprod Health*. 18 nov 2020;
 63. 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.
 64. Monraisin O, Chansel-Debordeaux L, Chiron A, Floret S, Cens S, Bourrinet S, et al. Evaluation of intrauterine insemination practices: a 1-year prospective study in seven French assisted reproduction technology centers. *Fertil Steril*. juin 2016;105(6):1589-93.
 65. Agence de la Biomédecine. Rapport médical et scientifique, Assistance Médicale à la Procréation Activité d'Assistance Médicale à la Procréation 2020. 2021.
 66. The European IVF Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Gliozheni O, Hambartsoumian E, Strohmer H, Petrovskaya E, Tishkevich O, et al. ART in Europe, 2019: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod*. 4 déc 2023;38(12):2321-38.
 67. Huang X, Sun Q, Tang X, Li M, Zhou C, Cheng X, et al. Factors influencing the pregnancy outcome of intrauterine insemination and follow-up treatment. *J Hum Reprod Sci*. 2023;16(1):42.
 68. Kaleli S, Kervancıoğlu ME, Erol N, Alakbarova U, Akşahin E, Öçer İF. Evaluating the efficacy of ovulation stimulation with intrauterine insemination in women with diminished ovarian reserve compared to women with normal ovarian reserve. *Int J Gynecol Obstet*. févr 2023;160(2):620-7.
 69. Seckin B, Tokmak A, Yumusak OH. The role of anti-Müllerian hormone in prediction of pregnancy in young and older women with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination. *J Chin Med Assoc*. avr 2019;82(4):300-4.
 70. Starosta A, Gordon CE, Hornstein MD. Predictive factors for intrauterine insemination outcomes: a review. *Fertil Res Pract*. déc 2020;6(1):23.
 71. Dinelli L, Courbière B, Achard V, Jouve E, Deveze C, Gnisci A, et al. Prognosis factors of pregnancy after intrauterine insemination with the husband's sperm: conclusions of an analysis of 2,019 cycles. *Fertil Steril*. avr 2014;101(4):994-1000.
 72. Allegra A, Marino A, Volpes A, Coffaro F, Scaglione P, Gullo S, et al. A randomized controlled trial investigating the use of a predictive nomogram for the selection of the FSH starting dose in IVF/ICSI cycles. *Reprod Biomed Online*. avr 2017;34(4):429-38.
 73. The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. *Hum Reprod Open*. 1 févr 2020;2020(2):hoaa009.
 74. Daney De Marcillac F, Pinton A, Guillaume A, Sagot P, Pirrello O, Rongieres C. What are the likely IVF/ICSI outcomes if there is a discrepancy between serum AMH and FSH levels? A multicenter retrospective study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. oct 2017;46(8):629-35.
 75. Peigné M, Bernard V, Dijols L, Creux H, Robin G, Hocké C, et al. Using serum anti-Müllerian hormone levels to predict the chance of live birth after spontaneous or

- assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 5 sept 2023;38(9):1789-806.
76. Lai S, Wang R, Van Wely M, Costello M, Farquhar C, Bendsdorp AJ, et al. IVF versus IUI with ovarian stimulation for unexplained infertility: a collaborative individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 1 mars 2024;30(2):174-85.
 77. Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, Arroll N, Lensen S, Brown J. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *The Lancet.* févr 2018;391(10119):441-50.
 78. Hunault CC. Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models. *Hum Reprod.* 24 juin 2004;19(9):2019-26.
 79. Penzias A, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, Jindal S, et al. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril.* févr 2020;113(2):305-22.
 80. Fertility: Evidence Update March 2015: A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 156 'Assessment and treatment for people with fertility problems' (2013). London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015.
 81. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *The Lancet.* janv 2000;355(9197):13-8.
 82. Vitagliano A, Paffoni A, Viganò P. Does maternal age affect assisted reproduction technology success rates after euploid embryo transfer? A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* août 2023;120(2):251-65.
 83. Vaiarelli A, Zacà C, Spadoni V, Cimadomo D, Conforti A, Alviggi C, et al. Clinical and laboratory key performance indicators in IVF: A consensus between the Italian Society of Fertility and Sterility and Reproductive Medicine (SIFES-MR) and the Italian Society of Embryology, Reproduction and Research (SIERR). *J Assist Reprod Genet.* juin 2023;40(6):1479-94.
 84. Carosso AR, Van Eekelen R, Revelli A, Canosa S, Mercaldo N, Stura I, et al. Expectant Management Before In vitro Fertilization in Women Aged 39 or Above and Unexplained Infertility Does Not Decrease Live Birth Rates Compared to Immediate Treatment. *Reprod Sci.* avr 2022;29(4):1232-40.
 85. Nandi A, Raja G, White D, Tarek ET. Intrauterine insemination + controlled ovarian hyperstimulation versus in vitro fertilisation in unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* avr 2022;305(4):805-24.
 86. Goldman MB, Thornton KL, Ryley D, Alper MM, Fung JL, Hornstein MD, et al. A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the Forty and Over Treatment Trial (FORT-T). *Fertil Steril.* juin 2014;101(6):1574-1581.e2.
 87. Merviel P, Labarre M, James P, Bouée S, Chabaud JJ, Roche S, et al. Should intrauterine inseminations still be proposed in cases of unexplained infertility? Retrospective study and literature review. *Arch Gynecol Obstet.* mai 2022;305(5):1241-54.
 88. Man JKY, Parker AE, Broughton S, Ikhtlaq H, Das M. Should IUI replace IVF as first-line treatment for unexplained infertility? A literature review. *BMC Womens Health.* 27 oct 2023;23(1):557.
 89. Evans MB, Stentz NC, Richter KS, Schexnayder B, Connell M, Healy MW, et al. Mature Follicle Count and Multiple Gestation Risk Based on Patient Age in Intrauterine Insemination Cycles With Ovarian Stimulation. *Obstet Gynecol.* mai 2020;135(5):1005-14.
 90. Bouet PE, Legendre G, Delbos L, Dreux C, Jeanneteau P, Ferré-L'Hotellier V, et al. Réponse insuffisante à la stimulation en vue de FIV : maintenir la ponction ou choisir l'insémination ? *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* févr 2018;46(2):118-23.

91. Delbos L, Parot-Schinkel E, El Hachem H, Legendre G, Descamps P, Boucret L, et al. ConFIRM trial - conversion of in vitro fertilization cycles to intrauterine inseminations in patients with a poor ovarian response to stimulation: a protocol for a multicentric, prospective randomized trial. *Trials*. déc 2018;19(1):565.
92. Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N, et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod*. 1 nov 2004;19(11):2523-8.
93. Mattei G, Reschini M, Li Piani L, Fornelli G, Vigano P, Muzii L, et al. Unexplained infertility and age-related infertility: indistinguishable diagnostic entities but different IVF prognosis. *Hum Reprod*. 21 juin 2024;deae140.

ANNEXES

Per Protocole modifié

	OR¹	95% CI¹	p-value
FIV	1.26	0.59, 2.75	0,6
AMH	1.21	1.01, 1.48	0,038
Âge ≥ 40 ans	0.65	0.29, 1.42	0,3
IMC	0.95	0.86, 1.05	0.4
Tabac	0.72	0.32, 1.56	0.4
Délai d'infertilité	1.00	0.98, 1.01	0.4

Tableau 8 : Odds ratio ajustés dans le modèle de régression logistique concernant la survenue d'une grossesse évolutive en Per Protocole modifié.

¹ OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise 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 leurs 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. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.

Fécondation In-Vitro ou Inséminations intra-utérines : quelle prise en charge dans l'infertilité inexplicée après 38 ans ? Une étude rétrospective au centre d'AMP du CHU de Bordeaux.

Contexte : La prévalence de l'infertilité inexplicée croît avec l'âge. Associée à un recul constant de l'âge de la maternité observé depuis 50 ans, cela induit un recours fréquent à l'AMP par les femmes entre 38 et 43 ans. La prise en charge de ces patientes est aujourd'hui mal codifiée et peu décrite dans la littérature.

Méthode : Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique entre Janvier 2018 et Juin 2024. L'objectif principal est de comparer les taux de grossesses évolutives à 14 SA entre une prise en charge entre Fécondation *In Vitro* ou Inséminations Intra-Utérin en première intention, au bout d'un an de suivi chez des couples traités pour une infertilité inexplicée dont la femme avait entre 38 et 43 ans. L'analyse a été menée en Intention de Traiter et en Per Protocole.

Résultats : Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence en termes de taux cumulé de grossesse évolutive à 1 an en ITT (38% vs 29% $P=0,2$) et en PP (30% vs 25% $P=0,5$). Il n'y avait pas de différence quant au taux de FCS (34,4% vs 30,5% $P=1$), et de taux grossesse spontanée (6,1% vs 1,2% $P=0,12$). Le délai pour concevoir était statistiquement plus long dans le groupe FIV (10,6 mois +/- 5,6 vs 5,2 mois +/- 2,1 $P<0,001$).

Conclusion : L'absence de différence significative nous permet de proposer en première intention des IUI jusqu'à 4 cycles à ces couples, avant une éventuelle prise en charge en FIV. Cette décision doit néanmoins être nuancée par le pronostic initial du couple.

Mots-clés : Infertilité inexplicée, AMP (Aide médicale à la procréation), FIV (Fécondation In Vitro), IUI (Insémination Intra-Utérine), Âge maternel avancé

In Vitro Fertilization or Intrauterine Inseminations: What Management for Unexplained Infertility After 38 Years-Old ? A Retrospective Study at the ART Center of Bordeaux University Hospital

Context : The prevalence of unexplained infertility increases with age. Coupled with the constant delay in motherhood observed over the past 50 years, this leads to a frequent recourse to assisted reproductive technology (ART) by women aged between 38 and 43 years. The management of these patients is currently poorly defined and little described in the literature.

Method : We conducted a retrospective, monocentric study between January 2018 and June 2024. The main objective is to compare the rates of ongoing pregnancies at 14 weeks of gestation between management via In Vitro Fertilization (IVF) and Intrauterine Insemination (IUI) as first-line treatments, after one year of follow-up in couples treated for unexplained infertility where the woman was aged between 38 and 43 years. The analysis was performed using the Intent-to-Treat and Per Protocol methods.

Results : No significant difference was found in terms of cumulative ongoing pregnancy rates at 1 year in Intent-to-Treat (ITT) (38% vs 29%, $P=0.2$) and Per Protocol (PP) (30% vs 25%, $P=0.5$). There was no difference in the rate of miscarriages (34.4% vs 30.5%, $P=1$) or in the rate of spontaneous pregnancies (6.1% vs 1.2%, $P=0.12$). The time to conceive was statistically longer in the IVF group (10.6 months \pm 5.6 vs 5.2 months \pm 2.1, $P<0.001$).

Conclusion : The absence of a significant difference allows us to propose intrauterine insemination (IUI) as a first-line treatment for these couples for up to 4 cycles, before considering possible management through IVF. However, this decision should be tempered by the initial prognosis of the couple.

Keywords : Unexplained infertility, ART (Assisted Reproductive Technology), IVF (In Vitro Fertilization), IUI (Intrauterine Insemination), Advanced Maternal age