



Faculté de médecine

Année 2020/2021

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Caroline MORGAND

Née le 2 Octobre 1991 à Fontenay aux Roses (92)

Recherche de critères pronostiques de réussite en Insémination Intra Utérine intraconjugale au CHRU de Tours

Présentée et soutenue publiquement le 21 Septembre 2021 devant un jury
composé de :

Président du Jury : Professeur Henri MARRET, Gynécologie-Obstétrique, Faculté de
Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Franck PERROTIN, Gynécologie – Obstétrique, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Marion CORNUAU, Médecine et Biologie du Développement de la Reproduction,
PH, CHU – Tours

Docteur Julie DELVALLEE, Gynécologie – Obstétrique, PHC, CHU – Tours

**Directeur de thèse : Professeur Fabrice GUERIF, Médecine et Biologie du Développement
de la Reproduction, Faculté de Médecine – Tours**

Résumé

Introduction :

Entre 2013 et 2018, une baisse de 17% des inséminations intra utérines en intra-conjugale a été observée. Cette technique d'AMP est délaissée au fil des années pour faire place à des techniques plus innovantes comme la FIV ou l'ICSI. La décision de prise en charge initiale du couple est pourtant essentielle, afin de les orienter au mieux vers la technique pouvant leur donner le plus de chance de grossesse, le plus rapidement possible, tout en prenant en compte les effets secondaires potentiels, et le coût sociétal. A quels couples faut-il proposer une IIU en première intention ? Et quel protocole de stimulation utiliser ?

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer le taux de naissance par insémination intra-utérine en intraconjugale en fonction des principaux facteurs pronostiques du couple, mais aussi du type de stimulation, et de la réponse de la patiente à celle-ci.

Matériels et Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique dans le service de Médecine et Biologie de la Reproduction du CHRU de Tours entre janvier 2018 et décembre 2020. 476 cycles d'inséminations intra-conjugales ont été inclus, chez 200 couples.

Résultats :

Le taux de réussite global était de 13,9%. Un âge jeune de la femme, un taux d'AMH élevé et un taux d'œstradiol bas en début de cycle sont des facteurs de bon pronostic de réussite d'une insémination. De même qu'un délai court entre la fin de la préparation spermatique et l'insémination réalisée par le clinicien.

A l'inverse : l'IMC féminin, le CFA, le taux de FSH mesurée en début de cycle, la durée d'infertilité, le rang de la tentative ou la stérilité primaire n'étaient pas significatif. Aucun paramètre masculin n'influence le taux de naissance dans notre étude. Le délai entre le déclenchement et l'insémination, l'utilisation d'antagoniste de GnRH, le choix du protocole pharmacologique ou la réponse ovarienne de la patiente à celui-ci n'influencent pas non plus le taux de naissance.

Conclusion :

Ces critères de bons pronostics ne peuvent garantir l'obtention d'une naissance vivante que ce soit au bout de 3 ou de 6 cycles d'insémination. De même, notre étude n'a pas permis de définir des critères de refus de pris en charge en insémination. Ni d'établir la supériorité d'un type de protocole de stimulation ovarienne, qui reste à la discrétion du clinicien prenant en charge le couple.

Mots clés : insémination intra utérine, Taux de naissance par insémination intra utérine, facteurs pronostiques

Abstract

Introduction :

Between 2013 and 2018, a 17% decrease in intrauterine inseminations in intra-conjugal was observed. This ART technique has been abandoned over the years to make way for more innovative techniques such as IVF or ICSI. However, the initial decision to manage the couple is essential, in order to orient them as well as possible towards the technique that can give them the best chance of pregnancy, as quickly as possible, while taking into account the potential side effects and the cost to society. Which couples should be offered IUI as a first line treatment? And which stimulation protocol should be used?

The main objective of our study is to evaluate the birth rate by intrauterine insemination according to the main prognostic factors of the couple, but also to the type of stimulation, and the patient's response to it.

Materials et Methods :

This is a retrospective, observational, single-center study in the Department of Medicine and Reproductive Biology of the CHRU of Tours between January 2018 and December 2020. 476 intra-conjugal insemination cycles were included, in 200 couples.

Results :

The overall success rate was 13.9%. A young age of the woman, a high AMH level and a low estradiol level at the beginning of the cycle are good prognostic factors for successful insemination. The same applies to a short delay between the end of sperm preparation and the insemination performed by the clinician.

On the contrary: female BMI, AFC, FSH level measured at the beginning of the cycle, duration of infertility, rank of the attempt or primary infertility were not significant. No male parameter influenced the birth rate in our study. The delay between induction and insemination, the use of GnRH antagonist, the choice of pharmacological protocol or the patient's ovarian response to it did not influence the birth rate either.

Conclusion:

These good prognosis criteria alone cannot promise a live birth after either 3 or 6 insemination cycles. Similarly, our study did not allow us to define the criteria for refusal of insemination management. Nor to establish the superiority of one type of ovarian stimulation protocol, which remains at the discretion of the clinician taking charge of the couple.

Keywords : intrauterine insemination, birth rate by intrauterine insemination, prognostic factors

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie
Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens – relations avec l'Université
Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale
Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue
Pr Patrick VOURC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Dominique GOGA
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU –
C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – A.
CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P.
FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN
– M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM.
LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ –
J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND –
D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie

MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra Médecine interne
BARBIER Louise..... Chirurgie digestive
BINET Aurélien Chirurgie infantile
BISSON ArnaudCardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DENIS Frédéric Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GUILLEUX Valérie..... Immunologie

GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS – INRA

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

Aux membres de mon jury

Monsieur le Professeur Henri Marret, Monsieur le Professeur Franck Perrotin, merci de prendre le temps de juger mon travail. Cela a été un honneur d'être interne dans vos services. Vous nous apprenez avec droiture et humilité à être les médecins de demain.

Monsieur le Professeur Fabrice Guerif, je ne vous remercierai jamais assez pour votre aide dans la rédaction de cette thèse, et le temps que vous m'avez consacré afin de m'encadrer dans ce travail. Merci pour votre patience et votre bienveillance constante à mon égard.

Madame le Docteur Marion Cornuau, merci pour tes conseils précieux, tes relectures. Merci d'avoir toujours pris le temps de répondre à mes questions. Merci de la confiance que tu m'as accordée en tant qu'interne, j'espère être à la hauteur de celle-ci et suivre ton exemple.

A ceux qui ont participé à mon compagnonnage

A l'ensemble de l'équipe de Biologie et Médecine de la reproduction de Tours, merci de m'avoir accompagné dans mes premiers pas d'interne, de m'avoir guidé, et de m'avoir donné l'envie de poursuivre dans cette voie.

Aux secrétaires Delphine, Séverine, Véronique, Tiphaine, merci de m'avoir aidé dans le recueil de cette thèse. Sans vous, tout cela n'aurait pas été possible.

Au Professeur Pietro Santulli, et à toute l'équipe de Biologie et Médecine de la reproduction de l'hôpital Cochin, merci de m'avoir accueillie dans votre service, de m'avoir formé et transmis vos « trucs et astuces » de PMA.

Au Docteur Carine Arlicot, merci de ta bienveillance envers moi, d'avoir toujours pris le temps de m'écouter, de m'avoir encadrée, conseillée, guidée pour mon mémoire de DES.

A mes chefs de Gynécologie Obstétrique, merci de m'avoir transmis votre savoir de l'obstétrique.

Au Docteur Arnaud Piquard, et à toute l'équipe de Chirurgie Digestive d'Orléans, à David, à Baudoin, merci de votre gentillesse à mon égard dans un monde qui m'était étranger. Cette année à vos côtés a été contre toute attente, un véritable plaisir.

Au Docteur Soraya Wapler, Au Docteur Charlotte Chambenoit, merci de d'avoir fait confiance dans la prise en charge de vos patientes, de m'avoir accueillie chez vous. Merci de m'avoir permis de prendre de l'assurance dans mes premiers pas de docteur.

Au Docteur Samir-Pierre Issa, merci de m'avoir opérée et ré-opérée. Je n'aurai pu rêver meilleur chirurgien.

Au Docteur Anne Dubreuil, merci d'avoir pris le temps de m'écouter sans me juger, de m'avoir tendue la main quand j'en avais besoin.

Au Docteur Boleis, merci de m'avoir guidé en échographie et de tes précieux conseils.

A mes professeurs de français et aux orthophonistes, désolée pour les fautes d'orthographe, je ne suis pas les autres.

A mes amis

A mes co-internes Floriane, Pierre, Théo, Florane, Pauline, Claire, Elsa, Émilie, Caroline, Leila, Jérémy, Alexandre, Paul, Mathilde, Laurence, merci pour ces moments passés à vos côtés. Merci d'avoir incarné l'entraide.

A Jérôme, ma « personne de confiance ». Sans toi, tout aurait été différent. Sans ton aide, j'aurais sans doute renoncé. Merci d'avoir toujours été là pour moi. Merci d'avoir supporté ma mauvaise humeur, ma musique, et mes maux, surtout lorsque l'on était voisin. Merci pour ces 4 stages passés à tes côtés. Merci d'avoir raccourci les minutes et allongé les heures. Tu m'as permis de comprendre que j'étais invincible. Victorieuse, quel que soit l'issue.

Au Docteur Julie Delavalle, merci de m'avoir accueillie, écoutée, conseillée. Tu es un médecin et une amie formidable. Merci pour ces soirées plaid/télé qui vident la tête réconfortent. J'espère que la chance te sourira enfin à la hauteur de ton travail.

A Marie, merci de m'avoir toujours prêté une oreille attentive. Merci pour tous ces gouters qui s'éternisent, pour ces échanges de plantes et ces sondages périlleux en gériatrie.

A Justine, merci d'avoir été là dans les moments où rien n'allait. Merci d'avoir été la première à m'écouter. Je serais toujours là pour m'occuper du « monstre ».

A Laura, merci pour ta gentillesse, ton écoute, ton soutien. Je te souhaite le meilleur dans cette nouvelle vie à 3, n'oublie jamais que c'est ça la priorité.

A Xavier, merci de n'avoir jamais pris parti. Merci pour les appels impromptus. Tu sais que tu pourras à jamais « m'embêter » avec tes questions et moi avec mes interrogations. Trop de cascades dangereuses, j'aurais dû demander une doublure.

A Marc, toi seul sait que le bonheur lui me fait peur, que d'avoir tant d'envies et j'ai un souffle au cœur.

A mes proches

A mon petit frère Christophe, merci d'avoir été là dans mes moments de gloire et de peine. Merci de m'avoir sauvée de moi-même, de m'avoir soignée à la fois l'âme et les dents. Tu mérites la réussite et le bonheur qui t'attendent.

A Jean, toi ma bonne étoile, autour de toutes ces figurantes. Merci de veiller sur moi. De là-haut, je suis sûr que c'est toi qui avais déjà planifié tout ça. J'espère te rendre fière du nom que tu m'as donné.

A Frank, tant d'amours perdus, tant d'espoirs déçus, tant de moments disparus, dans le temps qui passe.

A Augustin, on s'est connu sur un malentendu, j'ai aimé ça. C'est faux peut-être, mais au plus je ris, au plus je te donne tort.

A Bryan, il n'y a pas de hasard, il n'y a que des rendez-vous.

A la vie et au destin qui sont si durs avec nous.

A tous ceux qui m'ont dit que je ne réussirai jamais. J'ai beaucoup moins de rêves, je suis beaucoup plus vieux.

A la musique qui adoucit les mœurs, et m'aide à me supporter chaque jour.

A ceux qui pensent que la PMA et que la préservation de la fertilité des femmes n'est pas un droit. Rendez-vous au paradis.

Enfin un grand merci à toutes les patientes qui m'ont fait confiance, qui m'ont remis leur vie et celles de leurs enfants entre les mains. A toutes ces femmes qui espèrent porter la vie. A toutes ces femmes qui se battent contre la maladie et l'infertilité. A toutes ces femmes qui souffrent en silence. A toutes ces femmes ordinaires extraordinaires. Sans vous, ces heures de travail n'auraient aucun sens.

Table des matières

I. PRESENTATION DU SUJET	17
Introduction.....	18
A. L'Insémination Intra Utérine	19
1. Historique.....	19
2. Epidémiologie.....	19
3. L'Insémination en pratique	20
4. Coût	22
B. Facteurs pronostiques de réussite en IIU	23
1. Paramètres Féminins.....	23
2. Paramètres Masculins	28
3. Protocole et Réponse à la stimulation	30
II. MATERIELS ET METHODES.....	32
A. Schéma de l'étude	33
B. Population de l'étude	33
C. Recueil de données.....	33
D. Analyse statistiques des données	34
III. RESULTATS	35
A. Caractéristiques générales.....	36
1. Caractéristiques des couples.....	36
2. Caractéristiques des patientes	37
3. Caractéristiques des patients et des paramètres spermatiques	38
4. Caractéristiques du protocole de stimulation.....	39
5. Caractéristiques de la réponse à la stimulation	40
B. Issue de l'insémination en fonction de différents paramètres.....	41
1. Paramètres du couples.....	41
2. Paramètres Féminins.....	42
3. Paramètres Masculins	43
4. Protocole de stimulation	44
5. Réponse à la stimulation	46
IV. DISCUSSION.....	47
A. Rappel de la problématique.....	48
B. Forces et Faiblesses de l'étude.....	49
C. Influence des paramètres étudiés sur l'issue de l'insémination	50
1. Paramètres du Couple.....	50
2. Paramètres Féminins.....	51
3. Paramètres Masculins	52
4. Protocole de stimulation	54
5. Réponse à la stimulation	56
D. Synthèse.....	58
V. BIBLIOGRAPHIE	59

Liste des abréviations

ABM : Agence de Biomédecine
AMH : Hormone Anti-Müllerienne
AMP : Assistance Médicale à la Procréation
BHCG : Sous unité bêta de l'Hormone Chorionique Gonadotrophique
CFA : Compte Folliculaire Antral
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire
ESHRE : European society of human reproduction and embryology
FIV : Fécondation in vitro
FSH : Follicle Stimulating Hormone
GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone
HMG : Human Menopausal Gonadotropin
ICSI : IntraCytoplasmique Sperm Injection
IAC : Insémination Artificielle intra-Conjugale
IAD : Insémination Artificielle avec Donneur
IIU : Insémination Intra Utérine
IMC : Indice de Masse Corporelle
INSEE : Institut National de Statistiques et des Etudes Economiques
LH : Luteinizing Hormone
NSMI : Nombre de Spermatozoïdes Mobiles Inséminés
OATS : Oligo-Asthéno-Tératospermie Sévère
SOPK : Syndrome des Ovaires PolyKystiques
TMS : Test Migration Survie
TSH : Thyroid Stimulating Hormone
VHB : Virus de l'Hépatite B
VHC : Virus de l'Hépatite C
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des Figures

Figure 1 : Part des enfants nés après AMP en 2018 selon les techniques d'AMP quelle que soit l'origine des gamètes et des embryons. Source ABM rapport 2018

Figure 2 : Inséminations artificielles intra-utérines avec les spermatozoïdes du conjoint : inséminations, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2015 à 2018. Source ABM rapport 2018

Figure 3 : Schéma d'insémination intra utérine, Source agence-biomedecine.fr

Figure 4 : Age moyen maternel à l'accouchement en France. Source INSEE

Figure 5 : Évolution de la réserve ovarienne en fonction de l'âge de la femme (De Vos et al., Lancet 2010)

Figure 6 : Taux d'aneuploïdie embryonnaire en fonction de l'âge maternel (Capalbo et al, HRU 2017)

Figure 7 : Compte des follicules antraux échographique, avec reconstitution 3D. Source Thibaut Vernet

Figure 8 : Régulation hormonale de la fonction de reproduction chez la femme, Source Banque de Schéma Académie de Dijon.

Figure 9 : Risque relatif d'infertilité selon le BMO (Rich-Edwards et al. 1994).

Figure 10 : Pourcentage de fertilité selon l'âge maternel et paternel (Boitrelle et al. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2017)

Figure 11: Observation de la morphologie des spermatozoïdes au microscope optique. Source Dr Boitrelle, Biologie de la Reproduction de Poissy.

Liste des Tableaux

Tableau I : Caractéristiques des couples

Tableau II : Caractéristiques des patientes

Tableau III : Caractéristiques des patients et des paramètres spermatiques étudiés

Tableau IV : Caractéristiques du protocole de stimulation

Tableau V : Caractéristiques de la réponse à la stimulation

Tableau VI : Issue de l'insémination en fonction des paramètres du couple

Tableau VII : Issue de l'insémination en fonction de l'étiologie de l'infertilité

Tableau VIII : Issue de l'insémination en fonction des paramètres féminins

Tableau IX : Issue de l'insémination en fonction des paramètres masculins

Tableau X : Issue de l'insémination en fonction du protocole de stimulation

Tableau XI : Taux de naissance vivante en fonction du protocole de stimulation

Tableau XII : Issue de l'insémination en fonction de la réponse à la stimulation

I. PRESENTATION DU SUJET

Introduction

En France en 2018, 24 609 enfants sont nés de tentatives d'AMP, soit 3,1% des naissances enregistrées. Les inséminations intra-utérines correspondaient à 5 254 naissances, soit 21,3% de ces naissances (source INSEE). Cela constitue donc une part non négligeable de l'assistance médicale à la procréation.

Pourtant cette technique est en train d'être délaissée au fil des années, faisant place à des techniques plus innovantes comme la FIV ou l'ICSI. En effet, entre 2013 et 2018, une baisse de 17% des IIU intra-conjugale et de 26% avec donneur a été observée en France. Cependant, les taux de succès sont stables avec un taux de grossesse échographique de 12,5% et un taux de naissance vivante de 10%.

La décision de prise en charge initiale du couple est donc essentielle, afin de les orienter au mieux vers la technique pouvant leur donner le plus de chance de grossesse, le plus rapidement possible. Cependant, il faut mettre en balance dans notre décision thérapeutique les effets secondaires potentiels de ces techniques qui restent invasives et coûteuses.

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer le taux de naissance par insémination intra-utérine en intraconjugale en fonction des principaux facteurs pronostiques du couple, mais aussi du type de stimulation, et de la réponse de la patiente à celle-ci.

Généralités

A. L'Insémination Intra Utérine

1. Historique

L'insémination intra utérine (IIU) est la plus ancienne méthode d' Assistance Médicale à la Procréation (AMP) décrite. La première expérience réussie d'une insémination artificielle chez l'Homme est attribuée au médecin anglais John Hunter qui en 1790 procéda à cet acte chez un couple dont l'homme présentant un hypospadias sévère rendant impossible tout rapport sexuel. Il a donc déposé à l'aide d'une seringue le sperme à l'intérieur du vagin de sa femme. Puis en 1886, le docteur Marion Sims décrit l'obtention d'une grossesse suite à une insémination intra-cervicale de sperme prélevé au niveau du vagin après rapport sexuel chez une patiente ayant un test post coïtal négatif.

2. Epidémiologie

Le nombre d'enfants conçus par AMP, parmi les enfants nés chaque année en France, augmente légèrement depuis 2009 (2,6 % en 2009, 2,7 % en 2010, 2,9 % en 2013, 3,1 % en 2014, 3,1 % en 2015 et 2016). On estime qu'un enfant sur 32 est issu d'une AMP selon le rapport ABM de 2018.

On note ainsi parmi les 26 355 enfants nés issus d'une AMP réalisée en 2018 : 21,9 % (5 495 enfants) ont été conçus par insémination intra-utérine (cf. **Figure 1**). L'insémination intra-utérine vient ici confirmer sa place au sein des traitements de l'infertilité.

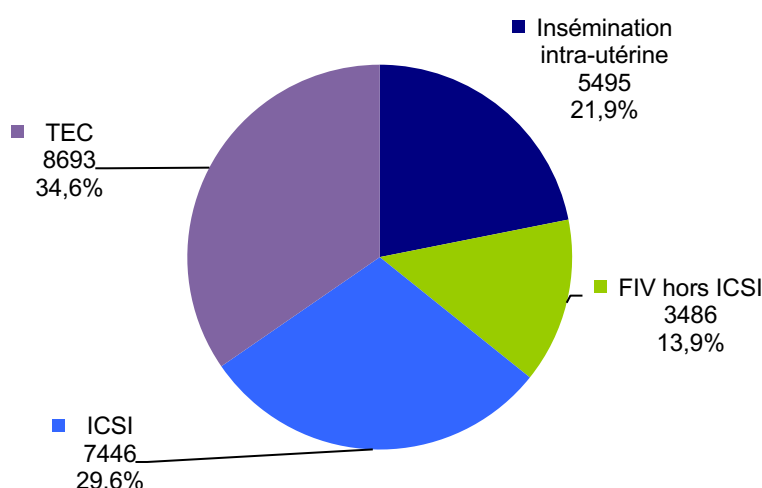


Figure 1 : Part des enfants nés après AMP en 2018 selon les techniques d'AMP quelle que soit l'origine des gamètes et des embryons. (Source ABM, rapport 2018). *TEC : Transfert d'embryon congelé. ICSI : Injection IntraCytoplasmique de Spermatozoïde. FIV : Fécondation In Vitro.*

En France en 2018, sur 180 centres autorisés à pratiquer des inséminations, 44 393 tentatives d'inséminations intra-utérines ont été réalisées, aboutissant à 5 520 grossesses échographiques (12,4 %), et 4 569 accouchements (10,3 %), comme le montre la **Figure 2**, selon le rapport de l'ABM 2018. Ce dernier nombre est vraisemblablement sous-estimé en raison des enfants nés après inséminations dont le statut vital n'a pas été renseigné dans les données transmises.

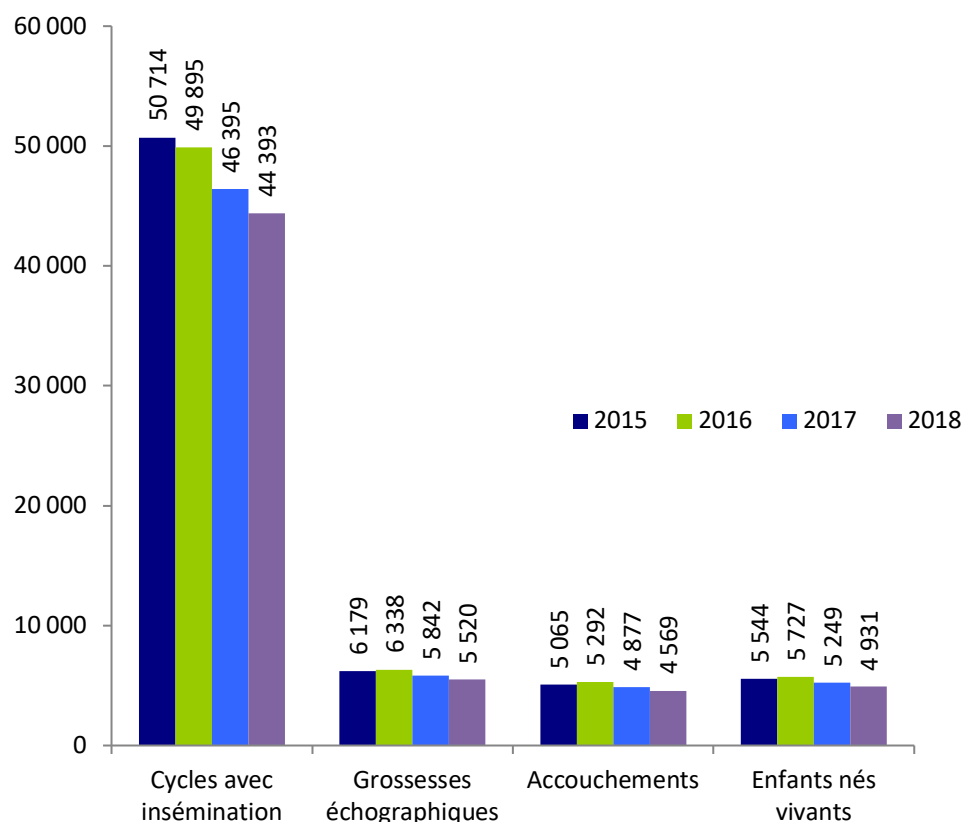


Figure 2 : Inséminations artificielles intra-utérines avec les spermatozoïdes du conjoint : inséminations, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2015 à 2018 (Source ABM, rapport 2018)

3. L'Insémination en pratique

Cette méthode simple, peu invasive, peu douloureuse, et peu coûteuse (en terme de traitement), ne nécessitant ni arrêt de travail, ni hospitalisation peut constituer la première étape de l'AMP.

L'objectif de l'IIU est de faciliter la rencontre des gamètes mâles avec le gamète femelle *in vivo*. Les spermatozoïdes sont directement déposés au sein de la cavité utérine, à l'aide d'un cathéter souple, au moment de l'ovulation. Cela permet de franchir la barrière de la glaire cervicale, et d'augmenter la concentration de gamètes mâles au niveau du site de fécondation. (cf. **Figure 3**)



Figure 3 : Schéma d'insémination intra utérine, Source agence-biomedecine.fr

Les taux de succès se sont considérablement améliorés au fil des ans, du fait du recours à la stimulation ovarienne et aux techniques de préparation du sperme. On observe des taux de grossesse clinique par cycle de l'ordre de 10 à 15 % (Ejzenberg et al., 2019)(Merviel et al. 2010) (Monraisin et al. 2016)

L'IUI peut se décliner avec le sperme du conjoint : insémination artificielle intraconjugale (IAC) ou avec le sperme d'un donneur (IAD) , sujet à part entière que nous n'aborderons pas ici.

Les inséminations intra-utérines, comme toute technique d'AMP sont régies par le code de Santé Publique, et les règles de bonne pratique publiées au Journal Officiel (Arrêté du 30 juin 2017 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008).

Bien que seule l'activité biologique soit soumise à autorisation, la collaboration entre clinicien et biologiste est impérative, établie dès la réalisation du bilan du couple. La validation de l'indication d'IUI doit impérativement être précédée d'une vérification de la perméabilité tubaire (par hystérosalpingographie ou Hyfosal/Hycosal), d'un spermogramme – spermocytogramme – spermoculture récente, d'un test de migration survie, ainsi que des sérologies virales obligatoires (VIH, VHB, VHC, syphilis), (Arrêté du 22 juin 2015 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à la stimulation ovarienne).

L'insémination est précédée d'une stimulation de la croissance folliculaire, en vue d'obtenir la maturation de un à deux follicules au maximum. Un monitoring biologique et échographique de l'ovulation est indispensable. Cela permet de surseoir à l'insémination si plus de trois follicules matures sont mis en évidence. La stimulation de l'ovulation et le déclenchement tiennent compte de l'âge de la patiente, de l'indication, du rang de la tentative et des réponses antérieures aux stimulations. L'insémination est réalisée en intra-utérin, le jour de l'ovulation, que celle-ci soit spontanée ou déclenchée par une injection d'hCG. Les critères d'annulation appliqués dans la majorité des centres sont : la présence de plus de 3 follicules de 14 mm au moment du déclenchement, un taux de progestérone élevé (>3 ng/mL) et un endomètre fin (<5 mm) au moment du déclenchement.

L'analyse des paramètres spermatiques initiaux et après préparation est indispensable avec, au minimum, l'évaluation de la numération et de la mobilité des spermatozoïdes. L'insémination est réalisée avec au moins 1 million de spermatozoïdes mobiles progressifs généralement concentrés dans un volume de 0,2 à 0,3 mL de milieu. Lorsque la préparation spermatique est transportée, le délai entre la préparation et l'insémination est le plus court possible, avec maintien du prélèvement entre 20 °C et 35 °C dans un contenant étanche.

Les indications de L'IIU sont diverses, avec historiquement les infertilités d'origine cervicale, les infertilités inexplicables, parfois associées à de l'endométriose légère (stade I – II), les causes masculines (Oligo-asthénospermie), les troubles de l'ovulation féminine et les dysfonctions sexuelles.

4. Coût

Parmi les tentatives d'IIU réalisées en 2016, 30 % ont été menées dans les centres rattachés aux hôpitaux publics (dont 19 % dans les CHU), 4 % dans les centres rattachés aux établissements privés sans but lucratif (ESPIC), les 66 % restants recouvrant à la fois les cliniques privées et les gynécologues de ville, sans que les données disponibles permettent de les distinguer.

Les couples faisant appel à l'IIU pour concevoir entrent dans un parcours comportant une succession de consultations, d'actes biologiques et cliniques. Le financement de ce parcours, est pris en charge à 100 % par l'assurance maladie jusqu'au 43ème anniversaire de la femme, dans la limite de 6 cycles par projet parental. Le coût de cette AMP pour l'assurance maladie peut être approché en prenant en compte les étapes qui jalonnent les parcours de l'insémination artificielle. Il en ressort pour une IIU réalisée avec les gamètes du couple, un coût moyen de 950 euros pour une tentative d'insémination artificielle contre 2 883 euros pour une tentative de FIV selon l'Assurance maladie.

B. Facteurs pronostiques de réussite en IIU

1. Paramètres Féminins

a) Age de la Femme

En France, l'âge moyen de la maternité ne cesse de reculer. Il était de 30,5 ans en 2017, contre un âge inférieur à 30 ans jusqu'en 2010, et de 27 ans en 1970 (données INSEE) (**cf Figure 4**). Cela est un enjeu majeur de santé publique, mais aussi le témoin d'une transformation sociétale profonde. En effet, l'âge du premier désir de grossesse ne cesse de reculer en raison de l'augmentation de la durée des études des femmes, de la priorité donnée à leur avenir professionnel plutôt que familial, mais aussi parfois de leur difficulté à trouver un partenaire, comme en témoigne l'âge du mariage qui est passé de 30,3 ans pour les femmes en 1997, à 35,6 ans en 2017.

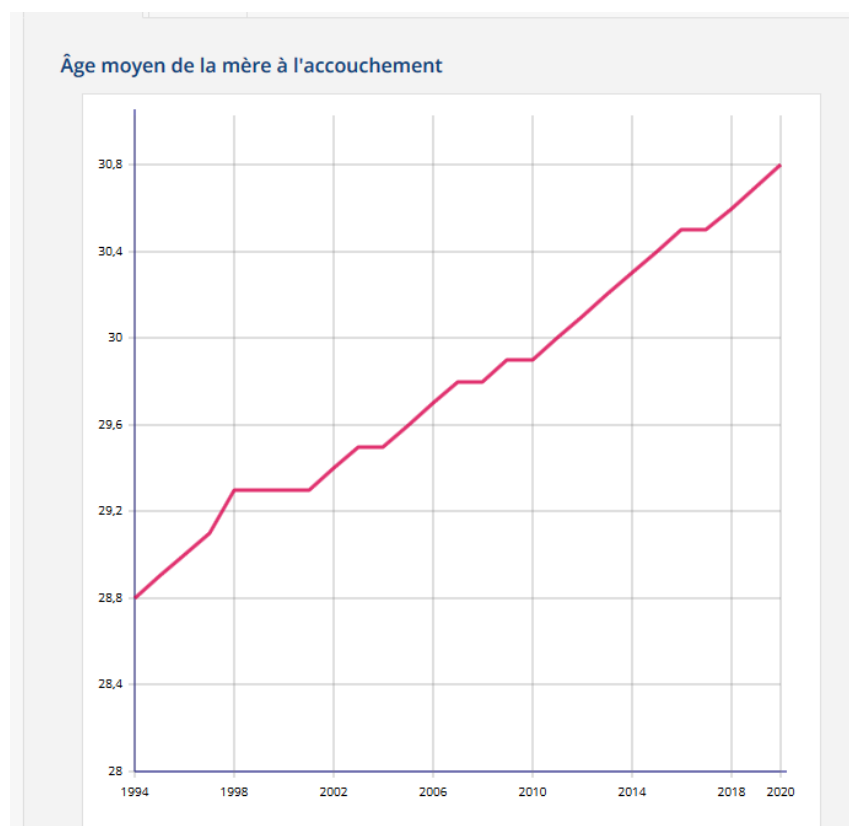


Figure 4 : Age maternel moyen à l'accouchement en France. Source INSEE 2020.

La diminution de la réserve ovarienne chez la femme, est étroitement liée à l'âge de celle-ci, et commence dès la vie *in utero*. En effet un fœtus de sexe féminin possède environ 6 à 7 millions de follicules à 20 semaines d'aménorrhée, 1 million à la naissance, 400 000 à la puberté, jusqu'à épuisement total de la réserve signant l'âge de la ménopause **cf Figure 5**. La majorité des follicules étant détruits par atresie lors des différents stades de maturation avant l'ovulation.

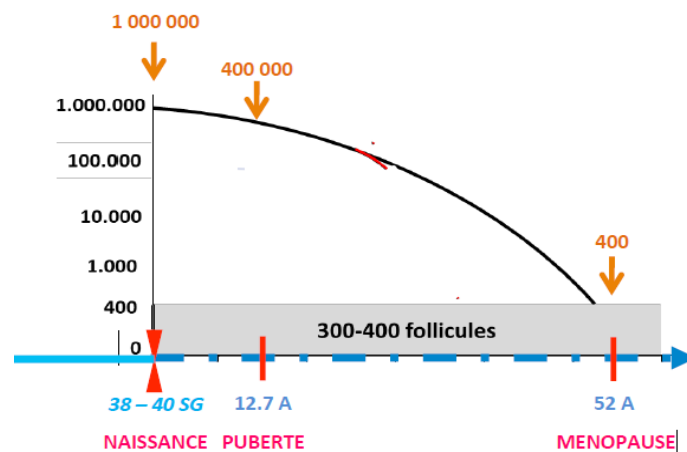


Figure 5 : Évolution de la réserve ovarienne en fonction de l'âge de la femme (De Vos et al., 2010)

Mais au-delà de la quantité d'ovocytes, leur qualité aussi est primordiale pour mener une grossesse jusqu'à son terme. En effet, le taux d'aneuploïdie augmente de façon exponentielle avec l'âge maternel, atteignant déjà 50 % des embryons à 37 ans, et 85 % à 43 ans, âge de limite de prise en charge en AMP en France (**cf. Figure 6**). Cela explique en grande partie l'augmentation du taux de fausse couche spontanée, mais aussi le taux d'échec croissant des techniques d'AMP, plus l'âge de la femme est avancé. Seul le don d'ovocytes peut à ce jour compenser l'altération de la qualité folliculaire liée à l'âge.

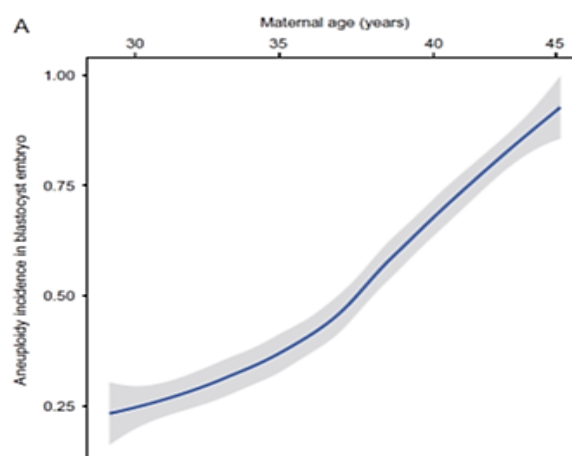


Figure 6 : Taux d'aneuploïdie embryonnaire en fonction de l'âge maternel (Capalbo et al, 2017)

b) AMH

Actuellement, le dosage sanguin de l'Hormone Anti Mullérienne (AMH) apparait comme la référence pour évaluer la réserve ovarienne de la femme. L'AMH est une glycoprotéine de la famille des « *transforming growth factor β* » produit par les cellules de la granulosa des follicules primaires aux follicules antraux. Ce marqueur corrélé à l'âge maternel est reconnu comme un marqueur de la réserve ovarienne prédictif de la réponse à la stimulation ovarienne. Il a l'avantage de pouvoir être dosé à n'importe quel jour du cycle, et de posséder une bonne reproductibilité inter cycle. Cependant ce paramètre n'est pas prédictif des chances de grossesse spontanée d'un couple. Il est utilisé afin d'estimer la réponse ovarienne de la patiente à la stimulation par gonadotrophines, et ainsi éviter le risque d'hyper stimulation ovarienne par ajustement de la dose de gonadotrophines administrée (Nardo et al., 2009), (Broer et al., 2013).

c) CFA

Le Compte des Follicules Antraux (CFA) à l'échographie de début de cycle, permet également d'estimer la réserve ovarienne de la patiente (**cf. Figure 7**). Il est donc hautement corrélé au dosage de l'AMH. Cependant c'est un marqueur échographique, et donc soumis à subjectivité, pouvant également varier selon les cycles. Il est également plus difficilement réalisable en cas de pathologie pelvienne, telle que l'endométriose, ou en cas de présence de kystes ovariens gênant la visibilité échographique (Bancsi, 2004), (Khairy et al., 2008).

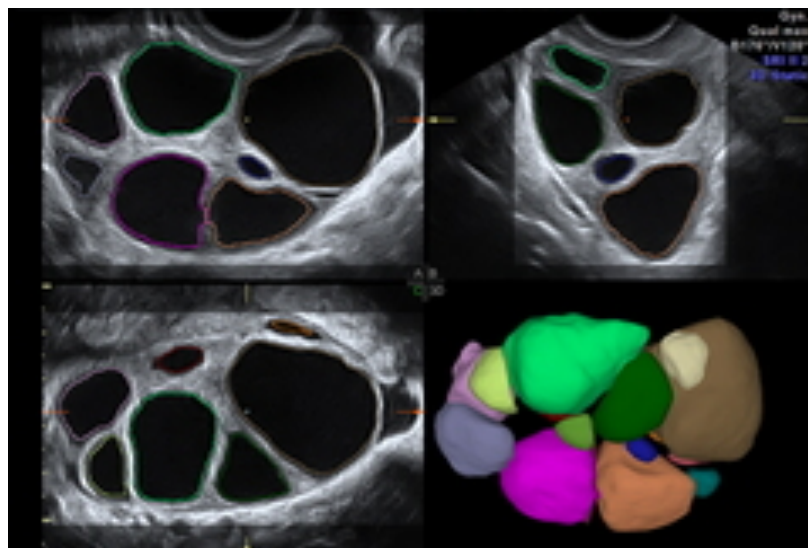


Figure 7 : Compte des follicules antraux échographique, avec reconstitution 3D, Source Dr Thibaut Vernet.

d) FSH

La « *follicle-stimulating hormone* » est une gonadotrophine qui se compose de 2 chaînes alpha et bêta. La structure alpha est commune entre la FSH, la LH et l'hCG. Elle est produite par l'antéhypophyse, et sa sécrétion est stimulée par la GnRH « *gonadotropin releasing hormone* » produite par l'hypothalamus. La sécrétion pulsatile de GnRH et la fréquence au cours du cycle féminin détermine le rapport des sécrétions de la FSH et de la LH.

Cette hormone a pour cible les gonades, avec pour effets sur les ovaires : une stimulation des cellules de la granulosa qui sécrètent de l'œstradiol et de l'inhibine B, et produiront l'enzyme aromatasé capable de convertir les androgènes en œstrogènes. Cela entrainera la croissance et le recrutement folliculaires terminal (cf. **figure 8**).

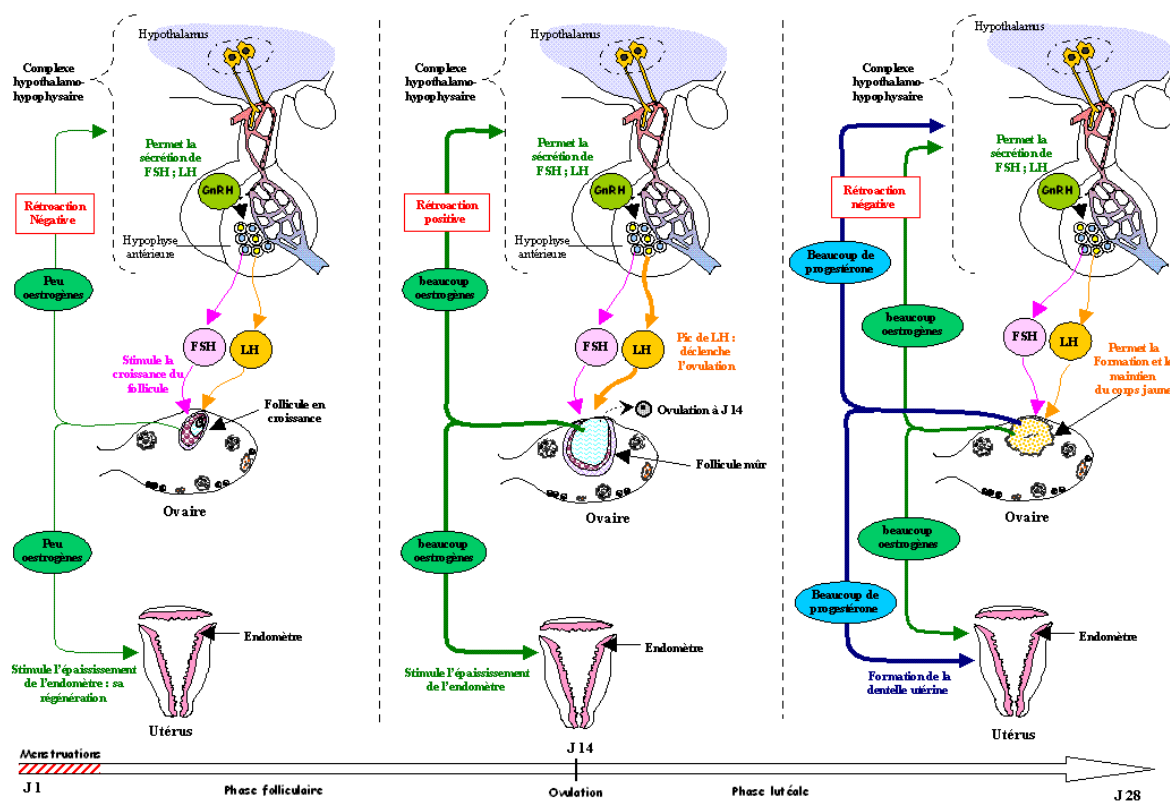


Figure 8 : Régulation hormonale de la fonction de reproduction chez la femme, Source Banque de Schéma Académie de Dijon.

Alors que le taux d'AMH et le CFA sont considérés comme les marqueurs les plus fiables de la réserve ovarienne, le taux de FSH dosé au début de cycle est plus utilisé pour prédire les chances de grossesses. Un taux anormalement élevé, supérieur à 25 UI/mL, à 2 reprises entre dans la définition biologique de l'insuffisance ovarienne prématurée. En effet, son élévation signe une moins bonne réponse ovarienne à la stimulation hypophysaire, nécessitant des taux plus élevés pour initier le recrutement folliculaire initial (Kwee et al., 2007) (Broer et al., 2013).

e) Indice de Masse Corporelle

L'obésité, définie par un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m², diminue la fertilité spontanée en entraînant des troubles ovulatoire comme l'oligo-anovulation (**cf Figure 9**). Des études ont également montré des altérations hormonales pouvant entraîner une altération de la qualité de l'endomètre, ainsi qu'une épaisseur augmentée (Crosby et al., 2020). Cela pourrait expliquer le taux de fausse couche plus élevé dans cette population (Metwally et al., 2010). Les femmes obèses requièrent des doses de gonadotrophines plus élevées par altération de la biodisponibilité des médicaments injectés dans la graisse sous cutanée au cours de la stimulation. La plupart des centres requière une perte de poids, et une prise en charge nutritionnelle, avant d'envisager une procréation médicalement assistée. En effet, le surpoids est paradoxalement souvent accompagné de carences nutritionnelles vitaminiques et en oligo-éléments préjudiciables dans le démarrage d'une grossesse, (Bodnar et al., 2007).

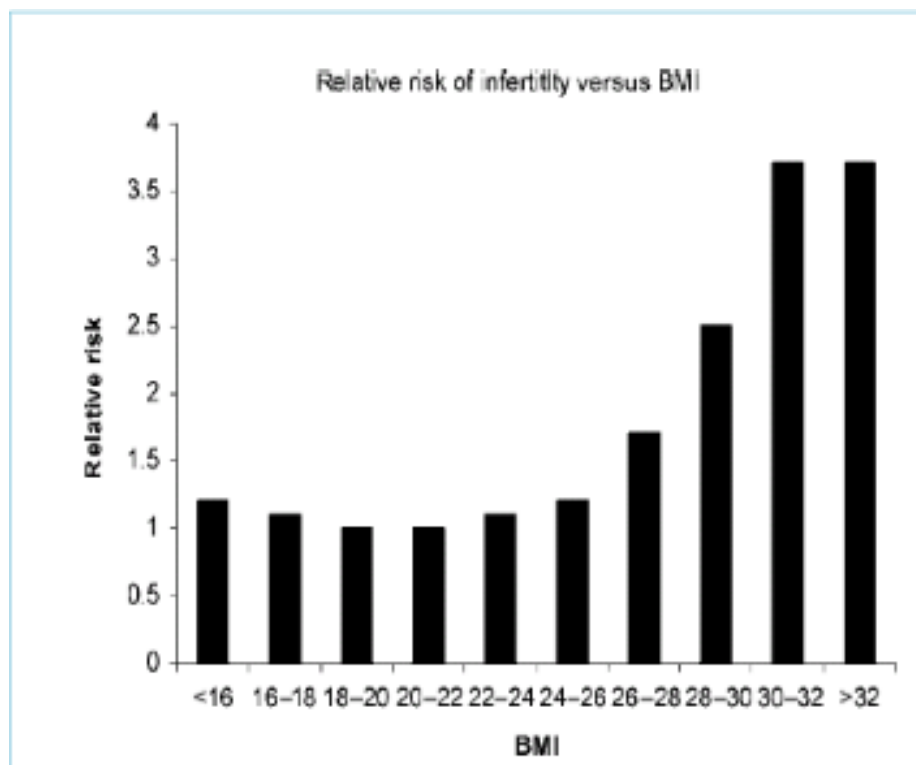


Figure 9 : Risque relatif d'infertilité selon le BMI (Rich-Edwards et al. 1994).

Le syndrome métabolique, et l'insulino-résistance, font partie intégrante de la genèse du syndrome des ovaires polykystiques, y compris chez les patientes à IMC normal (The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group et al., 2012). L'hyperinsulinisme chronique entraîne une stimulation de la sécrétion de LH, stimulant les

cellules de la thèque interne, avec pour conséquence un excès d'androgènes ovariens perturbant le bon fonctionnement du cycle ovarien.

Le sous poids, avec un $IMC < 18 \text{ kg/m}^2$ diminue également la fertilité par aménorrhée hypothalamique et anovulation. Les effets sur la réussite de l'insémination après stimulation ovarienne sont discutés. Mais une prise de poids, avec un taux de masse grasse normale serait suffisant cela certains auteurs à une reprise spontanée de l'ovulation, ce qui permettrait d'éviter une assistance médicalisée de la reproduction (Gordon, 2010).

2. Paramètres Masculins

a) Age de l'homme

L'effet de l'âge de l'homme est moins connu, car moins marqué que chez la femme, mais tout de même significatif au-delà de 40 ans. Le risque que le délai de conception soit supérieur à 1 an est multiplié par 2,9 lorsque l'homme est âgé de plus de 40 ans, et que sa compagne a entre 35 et 39 ans (**cf. Figure 10**). L'âge a en effet une influence sur le taux de fragmentation de l'ADN spermatique, les anomalies de condensation de la chromatine spermatique, et le taux d'aneuploïdie spermatique. Comme le montre de manière indirecte le taux de fausse couche qui est multiplié par 1,8 quand l'âge paternel est supérieur à 40 ans, même si l'âge maternel est inférieur à 29 ans, (Boitrelle et al., 2017).

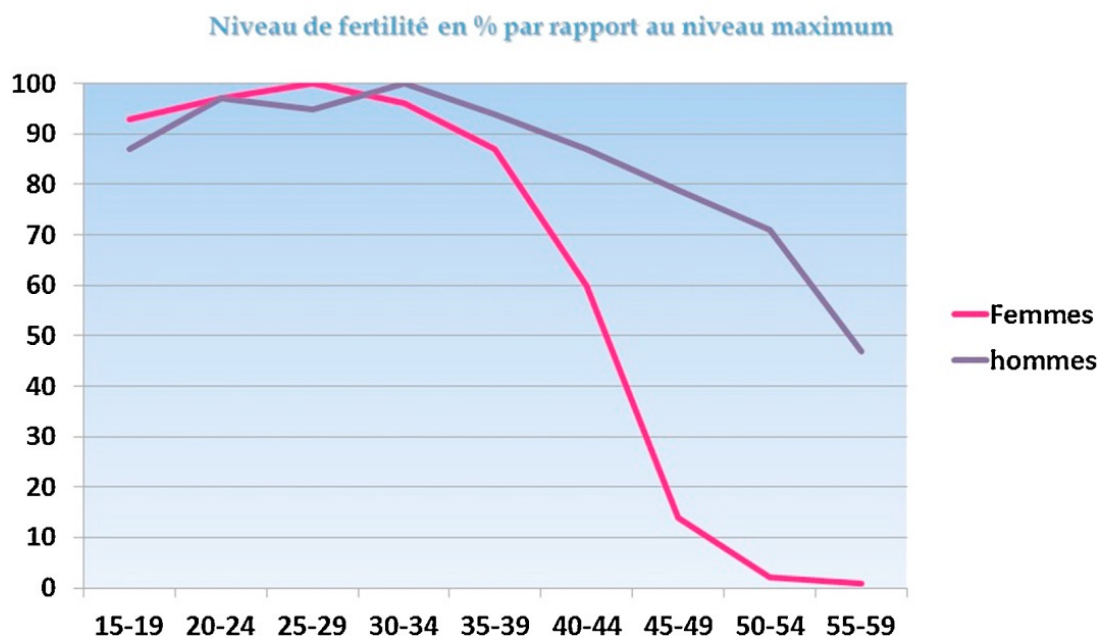


Figure 10 : Pourcentage de fertilité selon l'âge maternel et paternel (Boitrelle et al. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2017)

b) Spermogramme – Spermocytogramme

L'analyse des paramètres spermatiques initiaux et après préparation est indispensable, avec au minimum, évaluation de la numération et de la mobilité des spermatozoïdes. L'insémination est réalisée avec au moins 1 million de spermatozoïdes mobiles progressifs.

Cependant, les données de la littérature ne permettent pas de déterminer clairement quels sont les paramètres du sperme ayant un impact significatif sur l'issue des inséminations, et quelles valeurs seuils minimales doivent être retenues en pratique quotidienne. Le Nombre de Spermatozoïdes Mobiles Inséminés (NSMI) minimal recommandé varie entre 0,8 et 10 millions suivant les publications (Dinelli et al., 2014) (Ombelet et al., 2014).

L'analyse de la morphologie spermatique avant insémination est également controversée (**cf. Figure 11**). Ce paramètre qui est difficilement standardisable et extrêmement subjectif est difficile à mesurer dans les études (Gatimel et al., 2017). Il n'y aurait pas de différence dans les chances de réussites, hormis pour les anomalies monomorphes révélatrices d'un problème génétique (Deveneau et al., 2014).

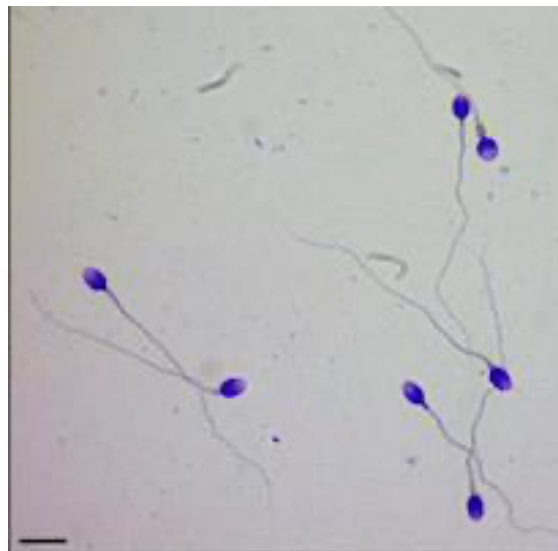


Figure 11 : Observation de la morphologie des spermatozoïdes au microscope optique.
Source Dr Boitrelle, Biologie de la Reproduction de Poissy.

3. Protocole et Réponse à la stimulation

L'objectif de la stimulation ovarienne réalisée avant une insémination intra-utérine est, contrairement à la FIV, d'obtenir une réponse mono ou bi-folliculaire, afin de réduire le risque de grossesse multiple. La majorité des centres annule le cycle en cas de présence de plus de 3 follicules à l'échographie de monitoring.

La taille minimale requise des follicules est variable selon les études allant de 14 mm (Ejzenberg et al., 2019) à 16 mm. (Merviel et al., 2010). De même l'obtention d'une réponse bi-folliculaire systématique est discutée selon les auteurs, quant à l'amélioration des taux de grossesse (Boulard et al., 2013) (Monraisin et al., 2016) (Kandavel & Cheong, 2018) (Sicchieri et al., 2018).

Le déclenchement ou non de l'ovulation avant insémination fait généralement partie des protocoles standardisés des centres d'AMP. Certains, par respect pour la physiologie, préfèrent surveiller le taux de LH, afin de détecter son pic précédant l'ovulation. La plupart des centres pour des raisons organisationnelles, préfère pratiquer un déclenchement de l'ovulation par de l'hCG administrée en sous cutanée. Toutes les études s'accordent à dire que cela ne change en rien le taux de réussite des inséminations. (Thomas et al., 2019) (Starosta et al., 2020).

Le délai entre le déclenchement et l'insémination n'est pas aussi standardisé qu'en FIV. Pour certains, cela doit avoir lieu le lendemain en cas d'élévation prématurée de LH chez la patiente. Pour d'autres, une insémination le surlendemain pour toutes les patientes amènerait aux mêmes chances de grossesse (Claman et al., 2004) (Haller et al., 2017) (Lee et al., 2018).

Évidemment le choix du protocole de stimulation ovarienne varie selon l'indication de celle-ci. Chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques, l'utilisation de Citrate de clomifène, un anti-oestrogénique, est fréquente et peut amener à lui seul à une ovulation spontanée. Mais son action anti œstrogène qui est favorable sur l'ovaire, agit également sur l'utérus en diminuant l'épaisseur endométriale, et ainsi les chances de grossesse. (Mehdinejadi et al., 2019)

La plupart des études s'accordent à dire qu'il n'y a pas de différence entre l'utilisation d'hMG *human Menopausal Gonadotropin* (contenant une combinaison de FSH et de LH) ou de uFSH *urinary derived FSH* ou de rFSH recombinant FSH, hormis chez les patientes ayant un hypogonadisme hypogonadotrope, où l'administration de LH est obligatoire. L'administration d'antagoniste de la GnRH en cas de crainte d'ovulation prématurée comme en FIV, est débattue sur le fait d'améliorer ou non le taux de grossesses (Shapiro, 2004) (Monraisin et al., 2016).

L'épaisseur et l'aspect de l'endomètre sont mesurés au cours du monitoring de l'ovulation. Physiologiquement, l'endomètre s'épaissit sous l'influence oestrogénique lors de la phase folliculaire, avant de se différencier sous l'influence de la progestérone au cours de la phase lutéale. C'est un des éléments essentiels au processus d'implantation de l'embryon. Les publications s'accordent à définir un seuil entre 7 et 8 mm avant le déclenchement. En dessous de celui-ci le taux de réussite de l'insémination semblerait diminué (Esmailzadeh & Faramarzi, 2007) (Bonow et al., 2019).

II. MATERIELS ET METHODES

A. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique, dans le service de Médecine et Biologie de la Reproduction du CHRU de Tours entre janvier 2017 et décembre 2020, portant sur les facteurs pronostiques de réussite en insémination intraconjugale. Le taux de réussite est basé sur le taux de naissance vivante à l'issue de chaque cycle.

B. Population de l'étude

Les critères d'inclusion étaient :

- Chaque cycle aboutissant à une insémination, quel que soit le rang de la tentative, le numéro de demande du couple, ou l'utilisation de paillettes de sperme congelés en intraconjugal au sein du centre.

Les critères d'exclusion étaient :

- Le don de sperme
- Les cycles d'induction sans insémination intra-utérine

C. Recueil de données

Les données ont été extraites à partir du fichier statistique Statview recensant les données biologiques spermatiques ainsi que les issues des inséminations réalisées au sein du centre. Elles ont aussi été collectées à partir des dossiers « papier » des couples.

Les données recueillies étaient :

- L'âge de la patiente et de son conjoint au moment de la tentative
- La durée d'infertilité
- Le type de stérilité (primaire ou secondaire)
- Le numéro de la demande, si le couple avait déjà obtenu précédemment une naissance vivante
- Le rang de la tentative
- L'IMC de la patiente au moment de la tentative
- La réserve ovarienne évaluée par :
 - o Le dosage de l'AMH
 - o Le compte des follicules antraux (CFA)
 - o Le bilan hormonal au 3^{ème} jour du cycle comprenant l'œstradiol et le dosage de la FSH
- Les paramètres spermatiques
 - o Le volume initial de l'éjaculat
 - o La numération spermatique avant et après préparation

- La mobilité spermatique (a+b) avant et après préparation
- Le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés
- Le protocole de stimulation
 - Le type de gonadotrophine utilisée : hMG ou FSH
 - L'utilisation de citrate de clomifène ou de tamoxifène
 - L'association citrate de clomifène et hMG
 - L'utilisation d'antagoniste de la GnRH
 - La durée de la stimulation (en jour)
 - La dose totale de gonadotrophine utilisée (en unités)
 - Le délai entre la fin de la préparation spermatique et l'insémination (en minute)
- La réponse à la stimulation par :
 - Le nombre de follicules avec un diamètre entre 14 et 17 mm
 - Le nombre de follicules avec un diamètre supérieur ou égal à 18 mm
 - Le taux d'œstradiol le jour du déclenchement (en pmol/L)
 - Le taux de LH le jour du déclenchement (en UI/L)
 - L'épaisseur de l'endomètre mesurée à l'échographie le jour du déclenchement (en millimètre)
 - La présence ou non d'une rupture folliculaire et d'un corps jaune ovarien le jour de l'insémination

Le critère de jugement retenu était le taux de naissance vivante pour chaque cycle.

D. Analyse statistiques des données

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Statview software (version 5.0, Abacus Concepts, Berkeley, États-Unis)

Les variables quantitatives ont été comparés par le test t Student et exprimées en moyenne $\pm$ dérivation standard.

Les variables qualitatives ont été comparés par le test du Chi2. Les résultats étaient présentés sous forme de pourcentage.

Les différences étaient considérées comme significatives lorsque $p < 0,05$.

III. RESULTATS

A. Caractéristiques générales

1. Caractéristiques des couples

Notre population d'étude comprend 200 couples, dont les caractéristiques sont décrites dans le **Tableau I**.

<u>Tableau I - Caractéristiques des couples</u>	
<u>Caractéristiques</u>	<u>Résultats</u>
Durée infertilité (ans)	2,9 ± 1,4
Type infertilité : Primaire Secondaire	66% 34 %
Demande : Première Seconde	91% 9%
Rang de la tentative : Rang 1 Rang 2 Rang 3 Rang 4 Rang 5 Rang 6	40% 29% 20% 7% 3% 1%
Étiologie : Féminine Masculine Inexpliquée Mixte	74% 11% 11% 4%

Dans notre population :

- La durée d'infertilité était de 2,9 ans , pouvant aller de 1 à 10 ans.
- La proportion d'infertilité primaire était majoritaire, représentant 66 % des cycles.
- La tentative était une première demande du couple dans 91 % des cas.
- Les tentatives étaient majoritairement de rang 1 dans 40 % des cas. Et de rang ≤3 dans 89 % des cas.
- L'infertilité était majoritairement d'origine féminine dans 74 % des cas (dysovulation), masculine (OATS) dans 11 % des cas, inexpliquée dans 11 % des cas, et rarement mixte dans 4 % des cas.

Ces couples ont réalisé 476 cycles d'insémination. Le taux de naissance par cycle était de 13,9 %. En effet 66 cycles ont abouti à une naissance vivante sur les 476 cycles réalisés pendant ces quatre années. Pour mémoire, la moyenne nationale est de 10,3 %. (source ABM 2018)

2. Caractéristiques des patientes

Les paramètres féminins sont résumés dans le **Tableau II**

Tableau II – Caractéristiques des patientes			
<u>Caractéristiques</u>	<u>Résultats</u>	<u>Minimum</u>	<u>Maximum</u>
Age moyen (ans)	31 ± 4	21	42
IMC moyen	$23,7 \pm 4,6$	17	37
AMH en ng/mL	$4,21 \pm 3$	0,1	17
CFA total mesuré sur les 2 ovaires en début de cycle	24 ± 14	2	80
FSH mesurée en début de cycle en UI/L	$6,7 \pm 3$	2,5	31
Œstradiol mesurée en début de cycle en pg/L	54 ± 43	2	283

Dans notre population :

- L'âge moyen était de 31 ans.
- L'IMC moyen était de 23,7 kg/m².
- L'AMH moyenne était de 4,21 ng/mL allant de 0,1 à 17.
- Le CFA moyen était de 24, allant de 2 à 80 follicules totaux.
- L'œstradiol et la FSH de début de cycle étaient respectivement de 54 pg/L et de 6,7 UI/L.

3. Caractéristiques des patients et des paramètres spermatiques

Les paramètres masculins sont résumés dans le **Tableau III**

<u>Tableau III – Caractéristiques des patients et des paramètres spermatiques étudiés</u>			
<u>Caractéristiques</u>	<u>Résultats</u>	<u>Minimum</u>	<u>Maximum</u>
Age moyen (ans)	33 ± 5	23	56
Volume spermatique initial de l'éjaculat en mL	3,2 ± 2,1	0,3	2,6
Numération spermatozoïdes avant préparation (en millions/mL)	48,8 ± 36,6	0,9	273
Mobilité a+b avant préparation (en %)	34 ± 10,3	10	85
Numération spermatozoïdes après préparation (en millions/mL)	29,6 ± 15,6	0,3	85
Mobilité a+b après préparation (en %)	71 ± 17	10	95
Nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés NSMI (en millions)	5,9 ± 3,1	0,1	12,6

Dans notre population :

- L'âge moyen était de 33 ans.
- Le volume spermatique initial de l'éjaculat était de 3,2 mL.
- La numération moyenne avant préparation était de 48,8 millions/mL et après préparation de 29,6 millions/mL
- La mobilité (a+b) moyenne avant préparation était de 34 % et après préparation de 71 %
- Le Nombre moyen de Spermatozoïdes Mobiles Inséminés NSMI était de 5,9 millions, allant de 0,1 à 12,6 millions

4. Caractéristiques du protocole de stimulation

Le type de protocole de stimulation utilisé est résumé dans le **Tableau IV**

Tableau IV – Caractéristiques du protocole de stimulation			
<u>Caractéristiques</u>	<u>Résultats</u>	<u>Minimum</u>	<u>Maximum</u>
Type de Protocole			
FSH	84%		
HMG	6%		
Clomid + HMG	6%		
Clomid	3%		
Tamoxifène	0,5%		
Tamoxifène + HMG	0,5%		
Taux d'utilisation d'antagoniste pendant la stimulation	9 %		
Délai entre le déclenchement et l'insémination	31,4 h $\pm$ 9	12	36
Délai entre la préparation spermatique et l'insémination	47 min $\pm$ 21,7	5	150

Dans notre population :

- La stimulation était majoritairement réalisée par gonadotrophine avec de la FSH dans 84 % des cas.
- Un antagoniste de la GnRH a été utilisé dans 9 % des cycles.
- Le délai moyen entre le déclenchement et l'insémination était de 31,4 heures, allant de 12 à 36 heures.
- Le délai moyen entre la fin de la préparation spermatique et l'insémination était de 47 minutes, allant de 5 à 150 minutes.

5. Caractéristiques de la réponse à la stimulation

La réponse à la stimulation est résumée dans le **Tableau V**

Tableau V - Caractéristiques de la réponse à la stimulation			
<u>Caractéristiques</u>	<u>Résultats</u>	<u>Minimum</u>	<u>Maximum</u>
Nombre de follicules >14mm	1,29 ± 0,53	1	3
Nombre de follicules 14-18mm	0,57 ± 0,67	0	2
Nombre de follicules >18mm	0,71 ± 0,6	0	2
Taux d'œstradiol le jour du déclenchement (en pmol/L)	1227 ± 832	270	7748
Taux de LH le jour du déclenchement (en UI/L)	13,5 ± 14,5	1,2	96
Épaisseur de l'endomètre le jour du déclenchement	8,5 mm ± 2,1	3	19
Follicules rompus le jour de l'insémination	48%		
Nombre total d'unités de gonadotrophines	654 ± 1356	50	5400
Nombre de jour de stimulation	9,3 ± 3,2	1	24

Dans notre population :

- Le nombre moyen de follicules entre 14 et 18 mm était de 0,57, le nombre moyen de follicules >18 mm était de 0,71 et le nombre moyen de follicules >14 mm de 1,29.
- L'œstradiol et le taux de LH le jour du déclenchement étaient respectivement de 1227 pmol/L et de 13,5 UI/L.
- L'épaisseur de l'endomètre le jour du déclenchement était de 8,5 mm, allant de 3 à 19 mm.
- Une rupture folliculaire était observée dans 48% des cas lors de l'échographie réalisée le jour de l'insémination.
- La dose totale de gonadotrophine utilisée par cycle était de 654 UI, pour 9,3 jours de stimulation.

B. Issue de l'insémination en fonction de différents paramètres

1. Paramètres du couples

Le taux de naissance vivante en fonction des paramètres du couple est résumé dans le **Tableau VI**

<u>Tableau VI – Issue de l'insémination en fonction des paramètres du couple</u>			
<u>Caractéristiques</u>	<u>Absence de naissance</u>	<u>Naissance vivante</u>	<i>p value</i>
Durée infertilité (ans)	3,0 ± 1,7	2,9 ± 1,5	0,6135
Stérilité primaire	67 %	61 %	0,3803
Première demande	90 %	92 %	0,7785
Rang Moyen de la tentative	2,1 ± 1,2	2,0 ± 1,0	0,3924

Dans notre étude, les paramètres du couple comprenant la durée d'infertilité, le rang de la tentative ou la fréquence de la stérilité primaire, ne diffèrent pas entre le groupe « naissance » et le groupe « absence de naissance vivante ».

Le taux de naissance vivante en fonction de l'étiologie de l'infertilité est résumé dans le **Tableau VII**

<u>Tableau VII – Taux de naissance vivante en fonction de l'étiologie de l'infertilité</u>	
<u>Étiologie</u>	<u>Taux de naissance</u>
Féminine	14,1 %
Masculine	15,9 %
Inexpliquée	10,4 %
Mixte	13,3 %

Dans notre étude le taux de naissance ne diffère pas selon l'étiologie de l'infertilité, avec une *p-value* à 0,8717.

2. Paramètres Féminins

L'issue de l'insémination en fonction des paramètres féminins est résumée dans le **Tableau VIII**

Tableau VIII – Issue de l'insémination en fonction des paramètres féminins			
<u>Caractéristiques</u>	<u>Absence de naissance</u>	<u>Naissance vivante</u>	<i>p value</i>
Age (ans)	31,4 ± 3,7	30,4 ± 3,5	0,05
IMC	24 ± 16	24 ± 6	0,8751
AMH en ng/mL	4,0 ± 2,6	5,0 ± 3,3	0,0118
CFA total mesuré sur les 2 ovaires en début de cycle	24 ± 12	27 ± 316	0,0838
FSH mesurée en début de cycle en UI/L	6,8 ± 3,3	6,6 ± 2,1	0,6002
Œstradiol mesurée en début de cycle en pg/L	61 ± 51	46 ± 28	0,0438

Dans notre étude, certains paramètres féminins influencent significativement l'issue de l'insémination :

- L'âge de la femme avec une moyenne de 30,4 ans dans les cycles aboutissant à une naissance, contre 31,4 ans pour les cycles sans naissance.
- L'AMH avec une moyenne de 5 ng/mL pour les cycles aboutissant à une naissance, contre 4 ng/mL pour les cycles sans naissance.
- L'œstradiol mesurée en début de cycle, avec une moyenne de 46 pg/L pour les cycles aboutissant à une naissance contre 61 pg/L pour les cycles sans naissance.

Un âge jeune, un taux d'AMH élevé, et un taux d'œstradiol bas en début de cycle sont donc des facteurs de bon pronostic de réussite d'une insémination.

A l'inverse : l'IMC, le CFA, le taux de FSH mesurée en début de cycle n'influent pas le taux de réussite dans notre étude.

3. Paramètres Masculins

L'issue de l'insémination en fonction des paramètres masculins est résumée dans le **Tableau IX**

Tableau IX – Issue de l'insémination en fonction des paramètres masculins			
<u>Caractéristiques</u>	<u>Absence de naissance</u>	<u>Naissance vivante</u>	<i>p value</i>
Age (ans)	33,8 ± 5,5	33,0 ± 5,4	0,3021
Volume de l'éjaculat recueilli (en mL)	3,3 ± 1,9	2,8 ± 1,5	0,0562
Numération spermatozoïdes avant préparation (M/mL)	47,9 ± 34,8	54,6 ± 49,2	0,1726
Mobilité a+b avant préparation	36 ± 9	36 ± 10	0,9015
Numération spermatozoïdes après préparation (M/mL)	29,9 ± 16,6	27,5 ± 16,1	0,2831
Mobilité a+b après préparation	70 ± 16	73 ± 17	0,4614
Nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés NSMI (M)	5,9 ± 3,1	5,8 ± 3,0	0,7566

Aucun paramètre masculin n'influence le taux de naissance dans notre étude, que ce soit l'âge ou les paramètres spermatiques. En effet, le volume initial de l'éjaculat, la numération avant et après préparation, la mobilité (a+b) avant et après préparation, ainsi que le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés sont similaires dans les cycles aboutissant ou non à une naissance ou non.

4. Protocole de stimulation

L'issue de l'insémination en fonction du protocole de stimulation est résumée dans le **Tableau X**

Tableau X – Issue de l'insémination en fonction du protocole de stimulation			
<u>Caractéristiques</u>	<u>Absence de naissance</u>	<u>Naissance vivante</u>	<u>p value</u>
Délai entre la préparation spermatique et l'insémination en minute	47 ± 22	41 ± 18	0,0336
Délai entre le déclenchement et l'insémination en heure	31,2 ± 9,6	32,7 ± 8,3	0,2340
Taux d'utilisation d'antagoniste de la GnRH en %	11%	1,7%	0,0542

Le délai écoulé entre la fin de la préparation spermatique et l'insémination est significativement différent entre les deux groupes. Avec une moyenne de 41 minutes dans les cycles avec naissance contre 47 minutes pour les cycles sans naissance vivante.

Un délai plus court entre la fin de la préparation spermatique et l'insémination est donc un facteur de bon pronostic de réussite d'une insémination.

En revanche le délai entre le déclenchement et l'insémination ne diffère pas entre les deux groupes, avec respectivement une moyenne de 32,7 heures dans les cycles aboutissant à une naissance contre 31,2 heures dans les cycles sans naissance.

De même la fréquence d'utilisation d'antagoniste de la GnRH ne diffère pas entre les groupes. En effet, un antagoniste est utilisé dans 1,7% des cycles aboutissant à une naissance contre 11% des cycles sans naissance. Une tendance est uniquement observée avec une fréquence réduite d'usage dans le groupe « naissance vivante ».

Comme illustré dans le **Tableau XI**, le choix du protocole thérapeutique entre FSH, hMG, Clomid associé à l'hMG ne modifie pas le taux de naissance dans notre étude. Seul 2 cycles ont été réalisés sous tamoxifène et 2 cycles sous tamoxifène et hMG, ce qui rend le taux de naissance non exploitable statistiquement.

<u>Tableau XI – Taux de naissance vivante en fonction du protocole de stimulation</u>	
<u>Type de protocole</u>	<u>Taux de naissance</u>
FSH	14,1 %
HMG	13,3 %
Clomid + HMG	14,8 %
Clomid	14,3 %
Tamoxifène	0 %
Tamoxifène + HMG	0 %

Dans notre étude le taux de naissance ne diffère selon le choix du protocole de stimulation, avec une *p-value* à 0,984.

5. Réponse à la stimulation

L'issue de l'insémination en fonction de la réponse à la stimulation est résumée dans le **Tableau XII**

Tableau XII – Issue de l'insémination en fonction de la réponse à la stimulation			
<u>Caractéristiques</u>	<u>Absence de naissance</u>	<u>Naissance vivante</u>	<i>p value</i>
Nombre de follicules 14-18mm	0,6 ± 0,7	0,7 ± 0,7	0,2951
Nombre de follicules >18mm	0,7 ± 0,6	0,7 ± 0,6	0,7988
Nombre de follicules >14mm	1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,5	0,3070
Taux d'œstradiol le jour du déclenchement en pmol/L	1217 ± 707	1293 ± 746	0,4251
Taux de LH le jour du déclenchement en UI/L	13,6 ± 14,1	12,9 ± 13,3	0,7324
Épaisseur de l'endomètre le jour du déclenchement	8,5 ± 2,1	8,5 ± 2,2	0,8627
Follicules rompus le jour de l'insémination	49%	46%	0,8345
Nombre d'unités de gonadotrophines totales	671 ± 997	551 ± 343	0,3769
Nombre de jours de stimulation	9,2 ± 3,1	9,9 ± 3,2	0,1037

Dans notre étude, la réponse à la stimulation ovarienne comprenant le nombre de follicules recrutés, le taux d'œstradiol le jour du déclenchement, le taux de LH le jour du déclenchement, l'épaisseur de l'endomètre le jour du déclenchement, la présence d'un follicule rompu le jour de l'insémination, le nombre d'unités de gonadotrophines totales utilisées, le nombre de jour de stimulation, ne différaient pas entre le groupe « naissance » et le groupe « absence de naissance vivante ».

IV.DISCUSSION

A. Rappel de la problématique

Le nombre d'IIU est en baisse constante au fil des années en France, pour faire place à des techniques plus invasives comme la FIV (Source ABM, rapport 2018). Cependant même si le taux de grossesse en FIV est plus élevé, cela expose les femmes à des risques d'hyperstimulation ovarienne ou d'hémopéritoine post-ponction.

Il convient donc pour chaque couple, d'évaluer la balance « bénéfice-risque » et de proposer la technique pouvant leur donner le plus de chance d'obtenir une naissance vivante, tout en minimisant le risque de complication grave.

L'évaluation clinico-biologique de départ est donc essentielle afin de choisir au mieux le protocole de prise en charge des patients, en leur évitant de leur faire perdre des mois de traitements potentiellement inutiles qui non seulement démoralisent les couples sur leur chance de réussite, mais représentent également un cout économique non négligeable.

Les inséminations intra utérines sont en première ligne dans les techniques d'AMP, et il n'existe pas de critère consensuel dans la littérature associé à un « bon pronostique » de réussite pour cette technique, que ce soit au niveau du bilan initial du couple, mais aussi dans le choix du protocole de stimulation et le management de celui-ci.

Il est donc intéressant d'évaluer les pratiques au niveau de notre centre, tout en les comparant aux données disponibles dans la littérature afin de nous permettre d'améliorer éventuellement notre taux de naissance par insémination.

B. Forces et Faiblesses de l'étude

Notre étude traite d'un sujet qui fait débat dans la littérature. En effet il n'y a pas de consensus clair sur les critères de « bon pronostique » ou au contraire de « refus de prise en charge » des couples en insémination intra-utérine. De même, il n'y a pas de règle claire de bonne pratique sur la réalisation du protocole de stimulation, hormis le fait que de réaliser une ovulation multiple (≥ 3) peut générer une grossesse de rang élevé à très haut risque obstétrical.

Le relativement grand nombre de cycles ($n = 476$) et de couples ($n = 200$) de notre étude permet de donner une puissance à nos résultats, comparable à de nombreuses études de la littérature.

L'expression de nos résultats en taux de naissance par cycle, est plus pragmatique. En effet, la demande des couples n'est pas d'obtenir une grossesse échographique, mais bien un enfant vivant en bonne santé. Le taux de naissance par insémination de notre centre (13,9 %) est ainsi au-dessus de la moyenne nationale de 10,3 % (Source ABM, rapport 2018), pour la période étudiée.

La caractérisation de chaque critère pronostique en fonction des paramètres du couple, de la femme, de l'homme, du choix et de la réponse au protocole de stimulation ovarienne est également une force de notre étude permettant d'évaluer ces paramètres de manière distincte.

Cependant notre étude est une étude rétrospective, monocentrique, sur une population déjà sélectionnée par les cliniciens du centre, et donc non dénuée de biais. Ainsi, les cycles d'insémination annulés pour réponse inadéquate n'ont pas été pris en compte dans les résultats. Le calcul du taux de naissance par cycle débuté, et non par cycle avec insémination, aurait sans doute pointé d'autres critères pronostiques.

Les dosages hormonaux, tout comme le suivi échographique du protocole de stimulation n'ont pas toujours été effectués au sein de notre centre. En effet, certaines patientes réalisent leur suivi de stimulation auprès d'échographistes et de laboratoires proches de leur lieu de résidence. Notre centre prenant en charge des couples pouvant habiter à plus de 150 km, il n'est pas toujours aisé d'organiser un suivi rapproché et centralisé au CHRU. Cela peut occasionner une variabilité dans les valeurs des dosages hormonaux, selon les kits de dosages utilisés par les laboratoires. Il en est de même pour le compte et la mesure des follicules en fonction de l'expérience des échographistes réalisant le suivi.

C. Influence des paramètres étudiés sur l'issue de l'insémination

1. Paramètres du Couple

Dans notre étude les paramètres du couple comprenant la durée d'infertilité, le rang de la tentative ou la stérilité primaire/secondaire, n'ont pas mis en évidence de différence significative entre le groupe « naissance » et le groupe « absence de naissance vivante ».

Dans la littérature, seule une étude ne retrouve pas d'influence de la **durée d'infertilité** sur la réussite de l'insémination (Monraisin et al., 2016). Cette étude, comme la nôtre a pour critère de jugement le taux de naissance et non le taux de grossesse clinique et portait sur 1827 cycles chez 707 couples, lui donnant une forte puissance. La majorité des études retrouve un meilleur taux de grossesse plus la durée d'infertilité est courte (Esmailzadeh & Faramarzi, 2007), (Hansen et al., 2016), (Ejzenberg et al., 2019), (Vargas-Tominaga et al., 2019). Une durée d'infertilité inférieure à 62 mois serait significativement de bon pronostic pour obtenir un test de grossesse positif (Ejzenberg et al., 2019). Dans une autre étude, une durée d'infertilité inférieure à 30,4 mois serait significativement de bon pronostic pour obtenir une grossesse échographique, et de 30, 2 mois pour obtenir une naissance vivante (Hansen et al., 2016). Une durée d'infertilité inférieure à 3 ans serait significativement de bon pronostic pour obtenir une grossesse clinique (Vargas-Tominaga et al., 2019). Enfin, une durée d'infertilité inférieure à 4,9 ans serait significativement de bon pronostic pour obtenir une grossesse clinique (Esmailzadeh & Faramarzi, 2007). Malgré le nombre important de cycles et de couples analysés dans ces études également (respectivement de 355 cycles, 900 couples, 1053 cycles et 633 couples, 562 couples et 249 couples), les résultats sont très hétérogènes allant de 30 à 59 mois ce qui va du simple au double. Dans notre population, la durée moyenne d'infertilité était de 2,9 ans, soit 34,8 mois.

L'infertilité secondaire, est communément admise comme un facteur de bon pronostic. Cependant si dans l'étude de Hansen, l'antécédent de conception spontanée, incluant les grossesses aboutissant à une fausse couche, est un facteur de bon pronostic de grossesse clinique, il est non significatif pour prédire une naissance vivante après insémination (Hansen et al., 2016). C'est le critère que nous avons choisi pour notre étude, et nous aboutissons aux mêmes conclusions.

De même le **rang de la tentative**, est intuitivement un facteur de mauvais pronostic. Plus celui-ci est élevé, plus les chances de grossesses diminuent. Ainsi, dans l'étude de Michau et al, les cycles de rang inférieur à 3 sont significativement de meilleur pronostic pour obtenir une grossesse clinique (Michau et al., 2019). Dans la revue de la littérature, la limite est placée à 4 cycles pour obtenir une grossesse clinique (Starosta et al., 2020). Dickey et al ont analysé 3 381 cycles d'insémination sous Clomid sur une période de 15 ans, et ont conclu que les taux de grossesse pour les cycles 1, 2, 3 et 4 étaient respectivement de 10 %, 19,5 %, 28,4 % et 37,0 % (Dickey et al., 2002). Ensuite, le taux moyen de grossesse diminuait significativement à 2,8 %

pour les cycles 5 et 6, et il n'y avait pas de grossesse après le sixième cycle chez 57 patientes. En raison du nombre moins élevé d'IUI au-delà de trois cycles (78 femmes), le nombre seuil de cycles d'IUI n'a pu être calculé. Dans notre étude, 89% des cycles étaient de rang ≤ 3 et 40% de rang 1. Cela pourrait expliquer que nous n'observions pas de différence significative entre les groupes. Les cliniciens de notre centre, préfèrent proposer aux couples un passage en FIV après 3 échecs consécutifs d'inséminations, sans aller systématiquement au bout des 6 cycles pris en charge par la sécurité sociale.

Dans certaines études la **cause de l'infertilité** n'affecte pas significativement le taux de grossesse, qu'elle soit d'origine inexplicée, ovulatoire, liée à une baisse de réserve ovarienne, à l'endométriose ou d'origine masculine (Sicchieri et al., 2018), (Kandavel & Cheong, 2018). Cependant pour d'autres auteurs, les causes anovulatoires et cervicales sont de meilleur pronostic avec obtention d'une grossesse clinique respectivement dans 25% et 50% des cas pour (Vlahos et al., 2005) et (Merviel et al., 2010). Pour Michau et al également, l'obtention d'une grossesse clinique est en moyenne de 50% chez les couples traités pour infertilité d'origine ovulatoire ou cervicale (Michau et al., 2019). En revanche, les chances de grossesses sont significativement moindres, si la cause de l'infertilité est d'origine mixte (40%), inexplicée (39%), masculine (32%), tubaire (26%), liée à une baisse de réserve ovarienne (22%) ou à de l'endométriose (13,5%). Il n'est cependant pas toujours aisé de définir clairement la cause de l'infertilité chez certains couples. Des infertilités définies comme inexplicées peuvent parfois être liées à une endométriose sub-clinique, ou à une dysovulation pouvant passer inaperçue. De même la qualité spermatique fluctuante peut rendre une infertilité mixte selon les cycles.

2. Paramètres Féminins

Dans notre étude, comme dans toutes celles de la littérature, il est observé un effet de **l'âge de la femme** sur le taux de naissance, avec une moyenne de 30,4 ans dans les cycles aboutissant à une naissance, contre 31,4 ans pour les cycles sans naissance. Cependant définir un âge limite reste fortement débattu. Celui-ci est fixé dès 30 ans pour Merviel et al avec un taux de grossesse par couple de 38,5 % pour les moins de 30 ans et 12,5 % pour les plus de 40 ans ($P < .000001$) (Merviel et al., 2010). De même pour Osaikhuwumwan qui a défini 4 classes d'âge : < 30 ans, 30-34 ans, 35-39 ans et ≥ 40 ans. Le taux de grossesse était le plus élevé dans le groupe d'âge inférieur à 30 ans (33,3%) et 30-34 ans (22,9%) par rapport aux femmes de 35-39 ans (13,3%) et ≥ 40 ans (7,7%). La différence dans l'association linéaire de chaque classe d'âge par rapport à la suivante était significative ($P = 0,06$ et $P = 0,007$, respectivement) (Osaikhuwumwan et al., 2018). Par ailleurs, dans cette étude, le taux de FSH au 3^{ème} jour du cycle, augmentait avec l'âge. Le groupe d'âge le plus jeune nécessitait significativement moins d'unités de gonadotrophine pour obtenir une réponse adéquate à la stimulation ovarienne par rapport au groupe d'âge le plus âgé ($P < 0,001$). La limite d'âge est de 36 ans pour (Hansen et al., 2016) (Kandavel & Cheong, 2018) et (Sicchieri et al., 2018), 38 ans pour (Vargas-Tominaga et al., 2019) et (Michau et al., 2019), et enfin 39 ans pour (Monraisin et al., 2016). Dans son

étude, les femmes de moins de 27 ans présentaient un taux de naissance de 25% tant dis que les femmes de plus de 39 ans présentaient un taux de naissance de 12% ($P < 0.01$).

En outre, nous avons observé un impact positif d'un taux **d'AMH élevé**. En effet, l'AMH était en moyenne de 5 ng/mL pour les cycles aboutissant à une naissance, contre 4 ng/mL pour les cycles sans naissance, ce qu'aucune étude n'avait rapporté jusqu'alors. Pour plusieurs auteurs, le taux d'AMH n'est pas prédictif de la réussite d'une insémination, que ce soit en terme de grossesse ou de naissance vivante (Hansen et al., 2016), (Moreau, 2019) et (Lamazou et al., 2012).

Un taux **d'œstradiol en début de cycle**, inférieur à 60 pg/mL est significativement dans notre étude, un facteur pronostique péjoratif de naissance. C'est également ce qu'avait mis en évidence une autre étude, mais avec un seuil fixé à 80 pg/mL (Boulard et al., 2013). le taux d'œstradiol au 3^{ème} jour du cycle était significativement lié à la survenue d'une grossesse ($p = 0,03$), d'autant plus si ce taux était inférieur à 80 pg/mL avec plus 19 % de chance de succès ($p = 0,002$).

Pour le **taux de FSH en début de cycle**, la différence n'est pas significative dans notre étude, comme dans celle de (Boulard et al., 2013) ou (Devranoğlu et al., 2016). Les femmes ayant une FSH supérieur à 10 UI/L ont tendance à être plus nombreuses dans le groupe sans grossesse (6,8 % versus 1,5 %) sans que cela soit significatif ($p = 0,13$). A l'inverse Ejzenberg et al. observe un seuil de FSH en début cycle inférieur à 7,7 UI/L de bon pronostic pour la réussite de l'insémination (Ejzenberg et al., 2019).

Concernant **l'IMC**, qui n'est pas significatif dans notre étude, il apparaîtrait selon la littérature qu'un IMC bas, inférieur à 19 kg/m², serait de pronostic défavorable, alors qu'un surpoids avec un IMC supérieur à 30 kg/m² ne serait pas prédictif de l'issue de l'insémination (Monraisin et al., 2016). Cela est en accord avec une autre étude, dans laquelle le surpoids entraine une augmentation de dose de traitement nécessaire, mais sans impacter le taux de grossesse (Starosta et al., 2020).

3. Paramètres Masculins

Contrairement à l'âge de la femme, dans notre étude **l'âge de l'homme** n'est pas prédictif de la réussite de l'insémination. La moyenne d'âge était cependant assez jeune, avec 33 ans dans les 2 groupes. Ce n'est pas en accord avec une revue de la littérature, où un âge avancé semble impacter négativement le taux de grossesse (Starosta et al., 2020). Il a été retrouvé que l'âge masculin (en particulier > 40 ans), influe sur les résultats de la reproduction, comme l'augmentation des naissances prématurées (Astolfi et al., 2006), d'avortement spontané (Slama et al., 2005), de troubles du spectre autistique (Reichenberg et al., 2006) et d'infertilité (Ford, 2000), mais les effets documentés de l'âge masculin ne sont pas cohérents dans plusieurs études de cohorte. Une étude portant sur 2 204 cycles d'IIU chez des femmes de moins de 38 ans avec un IMC < 27 kg/m² et ne présentant aucun signe de syndrome des ovaires

polykystiques (SOPK), de maladie tubaire ou d'endométriose, et chez des hommes de 25 à 56 ans (âge moyen de 34,3 ans) ne présentant pas d'infertilité masculine grave, n'a révélé aucun impact de l'âge masculin sur le taux de grossesse ou de fausse couche après stratification en fonction de l'âge féminin et de l'IMC, malgré une diminution du volume, de la concentration et de la mobilité du sperme avec l'avancée de l'âge de l'homme (Bellver et al., 2008). Inversement, une autre étude portant sur 901 cycles d'IIU a révélé un taux de grossesse cumulatif plus faible chez les hommes de plus de 35 ans que chez les hommes de moins de 30 ans, après contrôle de l'âge de la femme, de l'état ovulatoire, de la durée de l'infertilité et de la présence d'asthénozoospermie et/ou de tératozoospermie (Mathieu et al., 2018). Ces auteurs rapportent dans une analyse multivariée que l'âge masculin ≥ 35 ans, est un indicateur de mauvais pronostic.

Concernant les paramètres spermatiques, aucun de nos paramètres, que ce soit avant ou après préparation n'était significatif. Dans la littérature, le **nombre total de spermatozoïdes** semblerait avoir un impact positif, avec un nombre supérieur à 123,7 millions, qui augmenterait significativement les chances d'avoir un taux de b-HCG positif après IIU (Ejzenberg et al., 2019).

Pour la **concentration**, un taux supérieur à 52 millions/mL semble favorable à avec comme critère de jugement un taux de b-HCG positif (Ejzenberg et al., 2019). En revanche pour Haim et al. qui avait comme critère de jugement le taux de grossesse clinique, le nombre total de spermatozoïdes mobiles inséminés, la concentration et la mobilité global ne sont pas des facteurs prédictif de réussite en IIU (Haim et al., 2009). Seul un pourcentage de mobilité de type « a » supérieur à 10% et un pourcentage de forme typique de 20% (selon la classification de David modifiée) après préparation comptent.

De même, le **pourcentage de forme typique** pourrait être un facteur pronostique à partir de 20% (Esmailzadeh & Faramarzi, 2007). Cependant, les études publiées sur le caractère prédictif de la morphologie dans le cadre des IIU sont contradictoires. Les résultats sont difficiles à interpréter du fait de la coexistence de plusieurs systèmes de classifications, avec des procédures opératoires différentes, et opérateurs dépendants. Une étude n'a pas retrouvé d'influence significative de la morphologie des spermatozoïdes avant ou après préparation (Wainer, 2004). Cependant le seuil de 30% de forme typique dans cette étude, selon les critères de l'OMS (« who laboratory manual for the examination of human semen and sperm cervical mucus interaction », 1996) est sans doute trop élevé pour prédire l'issue d'une IIU.

L'importance de la **mobilité** avant insémination est débattue dans la littérature, (Ejzenberg et al., 2019). La limite pour la mobilité de type « b » est de 35%, pour (Bonow et al., 2019) la mobilité « a + b » devrait être supérieure à 55%, pour (Haim et al., 2009) la mobilité de type « a » avant préparation devrait être supérieure à 10%. En cas d'asthénozoospermie importante, l'IIU n'est donc pas une bonne indication d'AMP. Cependant ces résultats sont à confronter à l'étude de Katsoff qui montre l'absence de différence significative dans les tentatives avec absence complète de mobilité « a » (Katsoff et al., 2005). De même, pour d'autres auteurs, la mobilité n'est pas prédictive du taux de grossesse (Sicchieri et al., 2018) et

(Kandavel & Cheong, 2018). Ces résultats montrent que la mobilité progressive rapide avant séparation des spermatozoïdes reflète peut être un aspect plus physiologique de la qualité spermatique que la mobilité après migration, notamment concernant l'aptitude des spermatozoïdes à progresser dans les voies génitales féminines.

Quant au **Nombre de Spermatozoïdes Mobiles Inséminés NSMI**, il constitue dans la pratique quotidienne des centres d'inséminations le paramètre le plus communément utilisé pour juger de la qualité spermatique. Il devrait être supérieur à 5 millions pour (Merviel et al., 2010) (Michau et al., 2019) contrairement aux pratiques courantes qui fixent le seuil à 1 million, comme retrouvé par (Monraisin et al., 2016) ou (Starosta et al., 2020). Le guide des bonnes pratiques cliniques et biologiques en AMP recommande la pratique des IUI lorsque le NSMI est supérieur à 0,5 million (Arrêté du 12 janvier 1999 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en assistance médicale à la procréation). Pour certains auteurs, le NSMI n'a quant à lui que peu d'importance et au moins 4 cycles d'inséminations devraient être proposées aux couples ayant un TMS inférieur à 1 million avant de passer directement en FIV (Haim et al., 2009) et (Kleppe et al., 2014).

4. Protocole de stimulation

Dans notre étude, un délai court entre la fin de la préparation spermatique et l'insémination est facteur de bon pronostic. Ce facteur n'avait pas été étudié jusque-là dans la littérature. Des auteurs ont recherché le meilleur **délai entre le déclenchement et la réalisation de l'insémination**. L'insémination doit avoir lieu au moins 36 heures après le déclenchement (Monraisin et al., 2016) et (Lee et al., 2018). En effet, dans les cycles stimulés, l'ovulation se produit 36 heures après l'administration d'HCG (Edwards, Steptoe 1974.) Pour d'autres auteurs, il n'y a pas de différence sur les taux de b-HCG positif, si l'insémination est faite le lendemain, pour des raisons organisationnelles de week-end ou si le taux de LH est 2,5 fois supérieur à la valeur initiale, ou le surlendemain du déclenchement, comme réalisé habituellement (Haller et al., 2017). Il en est de même, dans l'étude de Cantineau, qui a comparé l'apparition d'un pic de LH lors de cycles stimulés par citrate de clomiphène ou par FSH recombinante (Cantineau, 2005). Sur 153 cycles, il a été observé 55 pics de LH avec 2 grossesses et 98 cycles sans pic de LH avec 9 grossesses. La différence n'était pas significative entre les 2 groupes pour les taux de grossesses. La survenue d'un pic de LH n'était donc pas prédictif de l'obtention d'une grossesse.

Pour **l'utilisation d'antagoniste de la GnRH**, Monraisin et al, suggère que leur utilisation, afin d'obtenir une ovulation bifolliculaire au lieu de monofolliculaire, serait bénéfique pour le taux de naissance vivante, qui était de 9% sans utilisation d'antagoniste, contre 15% avec ($p < 0,001$) (Monraisin et al., 2016). Une ovulation bifolliculaire était obtenue dans 17% des cycles avec antagoniste, contre 8% sans ($p < 0,001$). Aucune grossesse multiple n'était observée chez les femmes âgées de plus de 38 ans, mais le taux de grossesse multiple était de 38% chez les femmes âgées de moins de 27 ans en cas d'ovulation bi-folliculaire.

Comme dans notre étude, cet usage n'augmente pas les chances de naissance et ne fait que complexifier et augmenter le coût de la stimulation ovarienne (Shapiro, 2004).

Dans notre étude, toutes les patientes ont eu une insémination après déclenchement par HCG, conformément au protocole de notre centre. Certains auteurs surveillent l'ovulation spontanée par mesure de l'élévation du taux de LH afin de « respecter » la physiologie du cycle. il conviendrait d'attendre une élévation du pic de LH avant de pratiquer un déclenchement par HCG afin d'augmenter les taux de grossesse (Fuh et al., 1997).

En ce qui concerne le **choix du protocole de stimulation**, les études sont très partagées. Les traitements les plus utilisés sont le citrate de clomiphène, le létrozole ou les gonadotrophines (FSH, hMG). Le citrate de clomiphène est un modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes qui entre en compétition avec les œstrogènes pour se lier aux récepteurs hypothalamiques des œstrogènes, réduisant ainsi la rétroaction négative vers l'hypothalamus. Cela augmente la sécrétion hypothalamique de l'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH) puis la libération subséquente de la gonadotrophine, entraînant une stimulation ovarienne (Dickey, 1996). Le citrate de clomiphène entraîne également de manière délétère un épaissement du mucus cervical et une altération de la qualité de l'endomètre (Randall & Templeton, 1991). Le létrozole est un inhibiteur de l'aromatase qui bloque la synthèse des œstrogènes, empêchant la conversion de l'androstènedione et de la testostérone en œstrone et en œstradiol, de manière sélective (Holzer et al., 2006). Cela diminue le retour négatif vers l'hypophyse, augmentant la libération de FSH. Le létrozole n'a pas d'impact négatif sur l'endomètre ou la production de mucus cervical (Mitwally, 2001). Les traitements à base de gonadotrophines comprennent la gonadotrophine ménopausique humaine (hMG), qui contient une combinaison de FSH et d'hormone lutéinisante (LH), la FSH dérivée des urines (uFSH) et la FSH humaine recombinante (rFSH). Les gonadotrophines exogènes stimulent directement le développement folliculaire ovarien tardif de manière similaire à la voie endogène. Bien qu'il y ait des débats sur le choix du schéma de stimulation ovarienne optimal et que l'on doive tenir compte de facteurs individuels de chaque patiente, certaines conclusions peuvent être tirées des données de la littérature.

Pour certains auteurs, il convient d'utiliser des gonadotrophines pour la stimulation ovarienne, car ils sont associés à de meilleurs taux de grossesses comparés au citrate de clomiphène, tamoxifène, ou au létrozole en population général, quelle que soit la cause de l'infertilité (Vargas-Tominaga et al., 2019) et (Bonow et al., 2019). L'utilisation des gonadotrophines est aussi associée à une augmentation du taux de grossesse multiple (Diamond et al., 2015) et du risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) (Rizk & Smitz, 1992). De plus, les gonadotrophines nécessitent des injections fréquentes et sont plus coûteuses que les régimes oraux de citrate de clomiphène et de létrozole (Dickey et al., 1993). Une étude rétrospective comparant le citrate de clomiphène seul, la hMG seule et le citrate de clomiphène suivi d'hMG n'a signalé aucune différence dans le taux de grossesse par cycle entre le groupe citrate de clomiphène hMG (22%) et la hMG seule (18%), avec des taux de grossesse significativement plus faibles dans le groupe citrate de clomiphène seul (11%) (Diamond et al., 2015). Étant donné l'efficacité comparable de l'association citrate de clomiphène et hMG par rapport à l'hMG seule, les auteurs ont conclu que le schéma séquentiel était supérieur, car il

permettait une utilisation accrue de l'hMG, réduisant le coût, le nombre d'injections et la surveillance. Les auteurs ont également observé des taux de grossesse et de grossesse multiple plus élevés avec les gonadotrophines par rapport au citrate de clomiphène et au létrozole dans un essai randomisé. Ils n'ont trouvé aucune différence dans les taux d'ectopies ou d'hyperstimulation ovarienne. Étant donné le taux élevé de grossesses multiples avec les gonadotrophines, les agents d'induction orale sont généralement préférés en première intention. Chez les patientes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrope qui ne produisent pas de gonadotrophines endogènes et qui ne répondent donc pas aux agents d'induction oraux, l'utilisation de gonadotrophines pour l'induction de l'ovulation est obligatoire (« Use of Exogenous Gonadotropins for Ovulation Induction in Anovulatory Women », 2020). Les taux de grossesse et de naissance vivante étaient équivalents chez les patientes de 38 à 42 ans traitées par citrate de clomiphène ou FSH (Goldman et al., 2014). Cela a conduit les auteurs à recommander l'utilisation de médicaments oraux plutôt qu'injectables. Comme le létrozole a gagné en popularité, de nombreuses études ont comparé son efficacité à celle du citrate de clomiphène. C'est le cas de celle de Diamond et al incluant 900 couples présentant une infertilité inexplicée, avec randomisation entre gonadotrophines, citrate de clomiphène ou létrozole (Diamond et al., 2015). Les résultats ont montré des taux de grossesses cliniques de 35,5 % avec les gonadotrophines, 28,3 % avec le clomiphène et 22,4 % avec le létrozole, et des taux de naissances vivantes de 32,3 %, 23,3 % et 18,7 %, respectivement. Les résultats étaient moins satisfaisants dans le groupe létrozole que dans le groupe gonadotrophines seules. Cependant, il n'y avait pas de différence significative entre le létrozole et le citrate de clomiphène. Le létrozole semble être plus efficace chez les patientes souffrant de SOPK et présentant une obésité. Dans un essai randomisé portant sur 750 femmes atteintes de SOPK et traitées soit par létrozole, soit par citrate de clomiphène et ayant des rapports sexuels réguliers, le groupe létrozole présentait des taux de grossesses cliniques (41,2 % sous létrozole contre 27,4 % sous CC) et des taux de naissance vivante cumulés (27,5 % ; 19,5 %) plus élevés, sans différence en ce qui concerne les taux de grossesses multiples (Legro et al., 2014). Les premières études sur le létrozole ont soulevé des inquiétudes quant à sa tératogénicité ; ce médicament n'a pas l'AMM en France pour l'infertilité. Cependant, une étude rétrospective ultérieure n'a démontré aucune différence dans le taux global de malformation congénitale (Tulandi et al., 2006).

5. Réponse à la stimulation

Dans notre étude, le **taux d'œstradiol le jour du déclenchement** n'était pas différent significativement entre les 2 groupes, avec respectivement 1217 et 1293 pmol/L. Selon certains auteurs un taux supérieur à 500 pg/mL (soit 1835 pmol/L) serait un facteur de bon pronostic sur le taux de grossesse clinique (Merviel et al., 2010). En effet, dans cette étude, le taux de grossesse était de 12,9 % en cas d'œstradiol <1835 pmol/L et 23,3 % si ce seuil était dépassé le jour du déclenchement par HCG ($p < 0,02$). Mais cela augmente aussi le risque de grossesses multiples, qui passe de 9,2 % à 35 %.

Le nombre et la taille des follicules le jour du déclenchement, sont bien sûr reliés au taux d'œstradiol. Pour certains auteurs, cela ne joue pas sur le taux de grossesse, comme dans notre étude (Sicchieri et al., 2018) et (Kandavel & Cheong, 2018). En revanche, certains ont montré que le recrutement d'au moins deux follicules augmente la probabilité de succès (2 % pour un follicule contre 15 % pour au moins deux follicules ; $P < 0,006$) (Plosker et al., 2018). Sur la base d'une analyse de 9963 cycles, d'autres auteurs ont trouvé des résultats similaires, avec un taux de grossesse de 7,6% pour un follicule, 10,1% pour deux follicules, 8,6 % pour trois follicules et 14 % pour quatre follicules ($P < 0,001$) (Stone et al., 1999). Ces auteurs ont également identifié des différences significatives dans le taux de grossesses multiples lorsqu'on combine un et deux follicules ou plus (2,9 % contre 16 %). Enfin, certains auteurs ont observé un taux de grossesse de 5,7 % avec un seul follicule > 16 mm contre 16,3 % avec trois follicules mais sans lien entre le nombre de follicules et le taux de grossesses multiples (Nuojuua-Huttunen, 1999).

L'épaisseur de l'endomètre le jour du déclenchement n'était pas non plus significative entre nos deux groupes, avec la même valeur de 8,5 mm. Pour certains auteurs, un endomètre fin n'est pas un facteur de mauvais pronostic (Monraisin et al., 2016). Cependant, pour d'autres auteurs, une épaisseur inférieure à 8 mm le jour du déclenchement serait péjorative (Esmailzadeh & Faramarzi, 2007) et (Bonow et al., 2019). Ainsi, dans l'étude de Bonow, les patientes qui avaient un endomètre mesurant plus de 8 mm avaient 3 fois plus de chance d'obtenir une grossesse ($p = 0,016$) (Bonow et al., 2019). Pour certains auteurs, l'aspect échographique de l'endomètre serait plus important que son épaisseur (Alborzi et al., 2005). Un aspect en « triple feuillet » étant associé à un taux de grossesse de 17,9 % contre 6,3 % dans l'étude de (Tsai, 2000).

D. Synthèse

Notre étude a permis d'identifier des critères de bon pronostic de réussite en insémination intra-utérine intra conjugale : un âge jeune de la patiente, un taux d'AMH élevé, et un taux d'œstradiol bas en début de cycle. Par ailleurs, plus le délai entre la fin de la préparation spermatique est court, plus le taux de naissance est élevé.

Ces critères de réussite ont un rôle informatif, et d'orientation du clinicien. Mais ils ne peuvent en aucun cas exclure d'emblée une prise en charge en insémination, pour passer directement à un protocole de FIV, ni prédire avec certitude l'issue de l'insémination.

De plus, notre étude n'a identifié aucun paramètre masculin, de réponse au protocole de stimulation choisi pouvant orienter sur la réussite de l'insémination.

Pour la majorité des couples, faire la démarche de consulter un centre d'aide médical à la procréation est déjà une épreuve, un deuil de la fertilité spontanée. Certains, ne sont pas toujours prêts à entrer d'emblée dans une démarche de FIV qui demande un investissement lourd pour la patiente, une hospitalisation ambulatoire et parfois une anesthésie générale. Les inséminations leur permettent de faire un premier pas dans le monde de la procréation médicale assistée, de se familiariser avec les protocoles de stimulations, l'injection de gonadotrophines et les modalités de surveillance de la réponse ovarienne. Cependant, il ne faut pas perdre de vue que chaque cycle, chaque mois est précieux. Les échecs répétés peuvent démoraliser ces couples aux parcours longs et difficiles.

V. BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

Arrêté du 22 juin 2015 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à la stimulation ovarienne y compris lorsqu'elle est mise en œuvre indépendamment d'une technique d'assistance médicale à la procréation.

<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGISCTA000030834062>

Arrêté du 12 janvier 1999 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en assistance médicale à la procréation. J Off 1991; 50:3061

Alborzi, S., Momtahan, M., Zolghadri, J., & Parsanezhad, M. E. (s. d.). *THE EFFECT OF ENDOMETRIAL PATTERN AND THICKNESS ON PREGNANCY RATE IN CONTROLLED OVARIAN HYPERSTIMULATION-INTRAUTERINE INSEMINATION*. 6.

Astolfi, P., De Pasquale, A., & Zonta, L. A. (2006). Paternal Age and Preterm Birth in Italy, 1990 to 1998: *Epidemiology*, 17(2), 218-221.

<https://doi.org/10.1097/01.ede.0000197053.61176.f4>

Bancsi, L. (2004). Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 81(1), 35-41.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.06.011>

Bellver, J., Garrido, N., Remohí, J., Pellicer, A., & Meseguer, M. (2008). Influence of paternal age on assisted reproduction outcome. *Reproductive BioMedicine Online*, 17(5), 595-604. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60305-7](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60305-7)

Bodnar, L. M., Catov, J. M., Roberts, J. M., & Simhan, H. N. (2007). Prepregnancy Obesity Predicts Poor Vitamin D Status in Mothers and Their Neonates. *The Journal of Nutrition*, 137(11), 2437-2442. <https://doi.org/10.1093/jn/137.11.2437>

Boitrelle, F., Plouvier, P., Dumont, A., Barbotin, A.-L., Rigot, J.-M., Belaisch-Allart, J., & Robin, G. (2017). Conséquences de l'âge du père sur la fertilité, les résultats de l'AMP et la santé des enfants. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 45(1), 28-31.

<https://doi.org/10.1016/j.gofs.2016.12.004>

Bonow, M. P., Donne, R. D. D., Rosa, V. B. da, Lucca, J. A., Hillesheim, C. M., & Schuffner, A. (2019). Intrauterine insemination as a primary viable option to infertile couples : Evaluation of patients in a private center. *JBRA Assisted Reproduction*.

<https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190014>

Boulard, V., Charbit, B., Brasseur, F., Lourdel, E., Copin, H., & Merviel, P. (2013). Facteurs pronostiques de grossesse en insémination intra-utérine avec sperme de donneur : Analyse sur 535 cycles. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 42(1), 40-48. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2012.10.010>

Broer, S. L., Dölleman, M., van Disseldorp, J., Broeze, K. A., Opmeer, B. C., Bossuyt, P. M. M., Eijkemans, M. J. C., Mol, B. W., Broekmans, F. J. M., Broer, S. L., Dölleman, M., van Disseldorp, J., Broeze, K. A., Opmeer, B. C., Bossuyt, P. M. M., Eijkemans, M. J. C., Mol, B. W., Broekmans, F. J. M., Aflatoonian, A., ... Vladimirov, I. K. (2013). Prediction of

an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups : An individual patient data meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 100(2), 420-429.e7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.024>

Cantineau. (2005). Interet du pic spontane de LH en IIU: resultats d'un essai randomise comparant le citrate de clomifene et la FSH recombinante. *JOURNAL DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE ET BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION*, 34, no. 7, SUPP (2005): 6S5.

Claman, P., Wilkie, V., & Collins, D. (2004). Timing intrauterine insemination either 33 or 39 hours after administration of human chorionic gonadotropin yields the same pregnancy rates as after superovulation therapy. *Fertility and Sterility*, 82(1), 13-16. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.09.081>

Crosby, D., O'Brien, Y., Glover, L., Martyn, F., & Wingfield, M. (2020). Influence of body mass index on the relationship between endometrial thickness and pregnancy outcome in single blastocyst frozen embryo transfer cycles. *Human Fertility*, 23(1), 32-37. <https://doi.org/10.1080/14647273.2018.1504324>

Deveneau, N. E., Sinno, O., Krause, M., Eastwood, D., Sandlow, J. I., Robb, P., Granlund, A., & Strawn, E. Y. (2014). Impact of sperm morphology on the likelihood of pregnancy after intrauterine insemination. *Fertility and Sterility*, 102(6), 1584-1590.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.09.016>

Devranoğlu, B., Özdamar, Ö., Köle, E., Eken, M. K., Bozdağ, H., & Doğer, E. (2016). Do younger women with elevated basal follicular stimulating hormone levels undergoing gonadotropin-stimulated intrauterine insemination cycles represent compromised reproductive outcomes? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 199, 141-145. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.01.030>

Diamond, M. P., Legro, R. S., Coutifaris, C., Alvero, R., Robinson, R. D., Casson, P., Christman, G. M., Ager, J., Huang, H., Hansen, K. R., Baker, V., Usadi, R., Seungdamrong, A., Bates, G. W., Rosen, R. M., Haisenleder, D., Krawetz, S. A., Barnhart, K., Trussell, J. C., ... Zhang, H. (2015). Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *New England Journal of Medicine*, 373(13), 1230-1240. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414827>

Dickey, R. (1996). Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Human Reproduction Update*, 2(6), 483-506. <https://doi.org/10.1093/humupd/2.6.483>

Dickey, R. P., Olar, T. T., Taylor, S. N., Curole, D. N., & Rye, P. H. (1993). Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin for ovulation induction : Comparison to clomiphene citrate alone and human menopausal gonadotrophin alone. *Human Reproduction*, 8(1), 56-59. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137874>

Dickey, R. P., Taylor, S. N., Lu, P. Y., Sartor, B. M., Rye, P. H., & Pyrzak, R. (2002). Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate-intrauterine insemination. *Fertility and Sterility*, 78(5), 1088-1095. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)04212-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)04212-7)

Dinelli, L., Courbière, B., Achard, V., Jouve, E., Deveze, C., Gnisci, A., Grillo, J.-M., &

Paulmyer-Lacroix, O. (2014). Prognosis factors of pregnancy after intrauterine insemination with the husband's sperm : Conclusions of an analysis of 2,019 cycles. *Fertility and Sterility*, 101(4), 994-1000. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.009>

Edwards RG, Steptoe PC. (s. d.). Control of human ovulation, fertilization and implantation. 1974 Sep;67(9):932-6. PMID: 4473773; PMCID: PMC1645960. *Proc R Soc Med*.

Ejzenberg, D., Gomes, T. J. O., Monteleone, P. A. A., Serafini, P. C., Soares-Jr, J. M., & Baracat, E. C. (2019). *Prognostic factors for pregnancy after intrauterine insemination*. 8.

Esmailzadeh, S., & Faramarzi, M. (2007). Endometrial thickness and pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Fertility and Sterility*, 88(2), 432-437. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.12.010>

Ford, W. C. L. (2000). Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples : Evidence for declining fecundity in older men. *Human Reproduction*, 15(8), 1703-1708. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.8.1703>

Fuh, K. W., Wang, X., Tai, A., Wong, I., & Norman, R. J. (1997). Intrauterine insemination : Effect of the temporal relationship between the luteinizing hormone surge, human chorionic gonadotrophin administration and insemination on pregnancy rates. *Human Reproduction*, 12(10), 2162-2166. <https://doi.org/10.1093/humrep/12.10.2162>

Gatimel, N., Moreau, J., Parinaud, J., & Léandri, R. D. (2017). Sperm morphology : Assessment, pathophysiology, clinical relevance, and state of the art in 2017. *Andrology*, 5(5), 845-862. <https://doi.org/10.1111/andr.12389>

Goldman, M. B., Thornton, K. L., Ryley, D., Alper, M. M., Fung, J. L., Hornstein, M. D., & Reindollar, R. H. (2014). A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples : The Forty and Over Treatment Trial (FORT-T). *Fertility and Sterility*, 101(6), 1574-1581.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.03.012>

Gordon, C. M. (2010). Functional Hypothalamic Amenorrhea. *The New England Journal of Medicine*, 7.

Haim, D., Leniaud, L., Porcher, R., Martin-Pont, B., Wolf, J.-P., & Sifer, C. (2009). Évaluation prospective de l'impact des paramètres spermatiques sur le succès des inséminations intra-utérines. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 37(3), 229-235. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2008.09.024>

Haller, L., Severac, F., Rongieres, C., Ohl, J., Bettahar, K., Lichtblau, I., & Pirrello, O. (2017). Insémination intra-utérine à 24 ou 48 heures du déclenchement de l'ovulation : Taux de grossesse et d'accouchement. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 45(4), 210-214. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2017.02.002>

Hansen, K. R., He, A. L. W., Styer, A. K., Wild, R. A., Butts, S., Engmann, L., Diamond, M. P., Legro, R. S., Coutifaris, C., Alvero, R., Robinson, R. D., Casson, P., Christman, G. M.,

Huang, H., Santoro, N., Eisenberg, E., & Zhang, H. (2016). Predictors of pregnancy and live-birth in couples with unexplained infertility after ovarian stimulation–intrauterine

insemination. *Fertility and Sterility*, 105(6), 1575-1583.e2.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.020>

Holzer, H., Casper, R., & Tulandi, T. (2006). A new era in ovulation induction. *Fertility and Sterility*, 85(2), 277-284. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.05.078>

Kandavel, V., & Cheong, Y. (2018). Does intra-uterine insemination have a place in modern ART practice? *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 53, 3-10.
<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.08.003>

Katsoff, B., Check, M. L., Summers-Chase, D., & Check, J. H. (2005). ABSENCE OF SPERM WITH RAPID MOTILITY IS NOT DETRIMENTAL TO IVF OUTCOME MEASURES WHEN ICSI IS USED. *Archives of Andrology*, 51(6), 413-417.
<https://doi.org/10.1080/014850190959090>

Khairy, M., Clough, A., El-Toukhy, T., Coomarasamy, A., & Khalaf, Y. (2008). Antral follicle count at down-regulation and prediction of poor ovarian response. *Reproductive BioMedicine Online*, 17(4), 508-514. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60237-4](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60237-4)

Kleppe, M., van Hooff, M. H., & Rhemrev, J. P. (2014). *Effect of total motile sperm count in intra-uterine insemination on ongoing pregnancy rate*. 7.

Kwee, J., Elting, M. E., Schats, R., McDonnell, J., & Lambalk, C. B. (2007). Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 5(1), 9. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-5-9>

Lamazou, F., Fuchs, F., Genro, V., Malagrida, L., Torre, A., Albert, M., & Wainer, R. (2012). Valeur prédictive de l'hormone antimüllérienne sur les issues des inséminations intra-utérines. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 41(2), 122-127.
<https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2011.08.005>

Lee, J., Hwang, S., Lee, J., Yoo, J., Jang, D., Hwang, K., & Kim, M. (2018). Effect of insemination timing on pregnancy outcome in association with female age, sperm motility, sperm morphology and sperm concentration in intrauterine insemination. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 44(6), 1100-1106. <https://doi.org/10.1111/jog.13625>

Legro, R. S., Brzyski, R. G., Diamond, M. P., Coutifaris, C., Schlaff, W. D., Casson, P., Christman, G. M., Huang, H., Yan, Q., Alvero, R., Haisenleder, D. J., Barnhart, K. T., Bates, G. W., Usadi, R., Lucidi, S., Baker, V., Trussell, J. C., Krawetz, S. A., Snyder, P., ... Zhang, H. (2014). Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 371(2), 119-129. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313517>

Mathieu, C., Ecochard, R., Bied, V., Lornage, J., & Czyba, J. C. (2018). *Cumulative conception rate following intrauterine artificial insemination with husband's spermatozoa : Influence of husband's age*. 8.

Mehdinejadani, S., Amidi, F., Mehdizadeh, M., Barati, M., Pazhohan, A., Alyasin, A., Mehdinejadani, K., & Sobhani, A. (2019). Effects of letrozole and clomiphene citrate on Wnt signaling pathway in endometrium of polycystic ovarian syndrome and healthy women†.

Biology of Reproduction, 100(3), 641-648. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioy187>

Merviel, P., Heraud, M. H., Grenier, N., Lourdel, E., Sanguinet, P., & Copin, H. (2010). Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI) : An analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertility and Sterility*, 93(1), 79-88. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.058>

Metwally, M., Saravelos, S. H., Ledger, W. L., & Li, T. C. (2010). Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertility and Sterility*, 94(1), 290-295. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.03.021>

Michau, A., El Hachem, H., Galey, J., Le Parco, S., Perdigao, S., Guthauser, B., Rousseau, A., Dahoun, M., Guillaume, C., Tabchouri, N., & Hammoud, I. (2019). Predictive factors for pregnancy after controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination : A retrospective analysis of 4146 cycles. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 48(10), 811-815. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.05.006>

Mitwally, M. F. M. (2001). *Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate*. 75(2), 5.

Monraisin, O., Chansel-Debordeaux, L., Chiron, A., Floret, S., Cens, S., Bourrinet, S., Paulhac, S., Jimenez, C., Parinaud, J., & Leandri, R. (2016). Evaluation of intrauterine insemination practices : A 1-year prospective study in seven French assisted reproduction technology centers. *Fertility and Sterility*, 105(6), 1589-1593. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.01.039>

Moreau, J. (2019). *Age-specific anti-Müllerian hormone (AMH) levels poorly affects cumulative live birth rate after intra-uterine insemination*. 5.

Nardo, L. G., Gelbaya, T. A., Wilkinson, H., Roberts, S. A., Yates, A., Pemberton, P., & Laing, I. (2009). Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 92(5), 1586-1593. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.08.127>

Nuojua-Huttunen, S. (1999). Intrauterine insemination treatment in subfertility : An analysis of factors affecting outcome. *Human Reproduction*, 14(3), 698-703. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.3.698>

Ombelet, W., Dhont, N., Thijssen, A., Bosmans, E., & Kruger, T. (2014). Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility : A systematic review. *Reproductive BioMedicine Online*, 28(3), 300-309. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.10.023>

Osaikhuwuomwan, J., Osemwenkha, A., Iribhogbe, O., Aziken, M., & Orhue, A. (2018). *The Effect of Female Age on the Outcome of Intrauterine Insemination Treatment in a Public Hospital-Assisted Reproduction Technology Unit*. 5.

Plosker, S. M., Jacobson, W., & Amato, P. (2018). *Predicting and optimizing success in an intra-uterine insemination programme*. 8.

Randall, J. M., & Templeton, A. (1991). Cervical mucus score and in vitro sperm mucus interaction in spontaneous and clomiphene citrate cycles. *Fertility and Sterility*, 56(3),

465-468. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)54541-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)54541-5)

Reichenberg, A., Gross, R., Weiser, M., Bresnahan, M., Silverman, J., Harlap, S., Rabinowitz, J., Shulman, C., Malaspina, D., Lubin, G., Knobler, H. Y., Davidson, M., & Susser, E. (2006). Advancing Paternal Age and Autism. *Archives of General Psychiatry*, 63(9), 1026. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.9.1026>

Rizk, B., & Smits, J. (1992). REVIEW : Ovarian hyperstimulation syndrome after superovulation using GnRH agonists for IVF and related procedures. *Human Reproduction*, 7(3), 320-327. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137642>

Shapiro, A. (2004). HCG and time to intrauterine insemination? *Fertility and Sterility*, 82(5), 1477. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.08.012>

Sicchieri, F., Silva, A. B., Silva, A. C. J. de S. R. e, Navarro, P. A. de A. S., Ferriani, R. A., & Reis, R. M. dos. (2018). Prognostic factors in intrauterine insemination cycles. *JBRA Assisted Reproduction*. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20180002>

Slama, R., Bouyer, J., Windham, G., Fenster, L., Werwatz, A., & Swan, S. H. (2005). Influence of Paternal Age on the Risk of Spontaneous Abortion. *American Journal of Epidemiology*, 161(9), 816-823. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi097>

Starosta, A., Gordon, C. E., & Hornstein, M. D. (2020). Predictive factors for intrauterine insemination outcomes : A review. *Fertility Research and Practice*, 6(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s40738-020-00092-1>

Stone, B. A., Vargyas, J. M., Ringler, G. E., Stein, A. L., & Marrs, R. P. (1999). Determinants of the outcome of intrauterine insemination : Analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 180(6), 1522-1534. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70048-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70048-7)

The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group, Fauser, B. C. J. M., Tarlatzis, B. C., Rebar, R. W., Legro, R. S., Balen, A. H., Lobo, R., Carmina, H., Chang, R. J., Yildiz, B. O., Laven, J. S. E., Boivin, J., Petraglia, F., Wijeyeratne, C. N., Norman, R. J., Dunaif, A., Franks, S., Wild, R. A., Dumesic, D., & Barnhart, K. (2012). Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction*, 27(1), 14-24. <https://doi.org/10.1093/humrep/der396>

Thomas, S., Sebastian, T., Karthikeyan, M., Mangalaraj, A., Aleyamma, T., & Kamath, M. (2019). Effectiveness of spontaneous ovulation as monitored by urinary luteinising hormone versus induced ovulation by administration of human chorionic gonadotrophin in couples undergoing gonadotrophin-stimulated intrauterine insemination : A randomised controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 126(S4), 58-65. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15830>

Tsai, H. D. (2000, avril). Artificial insemination : Role of endometrial thickness and pattern, of vascular impedance of the spiral and uterine arteries, and of the dominant follicle. *The Journal of reproductive medicine* 45(3):195-200.

Tulandi, T., Martin, J., Alfadhli, R., Kabli, N., Forman, R., Hitkari, J., Librach, C., Greenblatt,

- E., & Casper, R. (2006). Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertility and Sterility*, 85(6), 1761-1765. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.03.014>
- Use of exogenous gonadotropins for ovulation induction in anovulatory women : A committee opinion. (2020). *Fertility and Sterility*, 113(1), 66-70. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.020>
- Vargas-Tominaga, L., Alarcón, F., Vargas, A., Bernal, G., Medina, A., & Polo, Z. (2019). Associated factors to pregnancy in intrauterine insemination. *JBRA Assisted Reproduction*. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190060>
- Vlahos, N., Coker, L., Lawler, C., Zhao, Y., Bankowski, B., & Wallach, E. (2005). Women with ovulatory dysfunction undergoing ovarian stimulation with clomiphene citrate for intrauterine insemination may benefit from administration of human chorionic gonadotropin. *Fertility and Sterility*, 83(5), 1510-1516. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.049>
- Wainer, R. (2004). Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Human Reproduction*, 19(9), 2060-2065. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh390>
- WHO LABORATORY MANUAL FOR THE EXAMINATION OF HUMAN SEMEN AND SPERM-CERVICAL MUCUS INTERACTION. (1996). *International Journal of Andrology*, 19(3), 149-149. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.1996.tb00454.x>

Vu, le Directeur de Thèse



Pr Fabrice Gaudin
Médecine et Biologie de la Reproduction
Centre Olympe de Gouges
G.U.R.U. de Tours - Hôpital Bretonneau
37044 TOURS CEDEX 9 France

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

MORGAND Caroline

69 pages – 12 tableaux – 11 figures

Résumé :

Introduction :

Entre 2013 et 2018, une baisse de 17% des inséminations intra utérines en intra-conjugale a été observée. Cette technique d'AMP est délaissée au fil des années pour faire place à des techniques plus innovantes comme la FIV ou l'ICSI. La décision de prise en charge initiale du couple est pourtant essentielle, afin de les orienter au mieux vers la technique pouvant leur donner le plus de chance de grossesse, le plus rapidement possible, tout en prenant en compte les effets secondaires potentiels, et le coût sociétal. A quels couples faut-il proposer une IIU en première intention ? Et quel protocole de stimulation utiliser ?

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer le taux de naissance par insémination intra-utérine en intraconjugale en fonction des principaux facteurs pronostiques du couple, mais aussi du type de stimulation, et de la réponse de la patiente à celle-ci.

Matériels et Méthodes:

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique dans le service de Médecine et Biologie de la Reproduction du CHRU de Tours entre janvier 2018 et décembre 2020. 476 cycles d'inséminations intra-conjugales ont été inclus, chez 200 couples.

Résultats :

Le taux de réussite global était de 13,9%. Un âge jeune de la femme, un taux d'AMH élevé et un taux d'œstradiol bas en début de cycle sont des facteurs de bon pronostic de réussite d'une insémination. De même qu'un délai court entre la fin de la préparation spermatique et l'insémination réalisée par le clinicien.

A l'inverse : l'IMC féminin, le CFA, le taux de FSH mesurée en début de cycle, la durée d'infertilité, le rang de la tentative ou la stérilité primaire n'étaient pas significatif. Aucun paramètre masculin n'influence le taux de naissance dans notre étude. Le délai entre le déclenchement et l'insémination, l'utilisation d'antagoniste de GnRH, le choix du protocole pharmacologique ou la réponse ovarienne de la patiente à celui-ci n'influencent pas non plus le taux de naissance.

Conclusion :

Ces critères de bons pronostics ne peuvent à seul promettre l'obtention d'une naissance vivante que ce soit au bout de 3 ou de 6 cycles d'insémination. De même, notre étude n'a pas permis de définir des critères de refus de pris en charge en insémination. Ni d'établir la supériorité d'un type de protocole de stimulation ovarienne, qui reste à la discrétion du clinicien prenant en charge le couple.

Mots clés : insémination intra utérine, Taux de naissance par insémination intra utérine, facteurs pronostiques

Jury :

Président du Jury :	Professeur Henri MARRET
Directeur de thèse :	Professeur Fabrice GUERIF
Membres du Jury :	Professeur Franck PERROTIN
	Docteur Marion CORNUAU
	Docteur Julie DELVALLE

Date de soutenance : 21 Septembre 2021