

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2011

N° 59

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de Gynécologie et Obstétrique

Par

Madame **Lucie JACOPIN BRUNEAU**

Née le 13/05/1980 à RENNES

Présentée et soutenue publiquement le 27 Septembre 2011

**DÉVELOPPEMENT D'UN MODÈLE PRÉDICTIF
DE NAISSANCE VIVANTE APRES INSÉMINATION
INTRA-UTÉRINE**

Président : Monsieur le Professeur BARRIÈRE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Lionel DESSOLLE

Membres de jury : Monsieur le Professeur PHILIPPE

Monsieur le Professeur LOPES

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	10
II. INSÉMINATION INTRA-UTERINE	12
A. Historique	12
B. Indications	13
1. Les indications féminines	13
a) Facteur cervical	13
b) Les troubles ovulatoires.....	14
(i) L'insuffisance ovarienne prématurée	14
(ii) L'obésité et le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)	15
c) Facteur tubaire	16
d) Endométriose	17
2. Les indications masculines	19
a. L'oligoasthénotérazoospermie (OATS) non sévère	19
b. Troubles de l'éjaculation	19
(i) Ejaculation rétrograde.....	19
(ii) La dys/anéjaculation	20
3. Infertilité mixte	20
4. Infertilité inexplicée	20
C. Où et par qui sont faites les IIU en France ?	20
D. Dispositions réglementaires	21
E. Technique	22
1. La stimulation ovarienne.....	22
2. Le monitoring.....	22
3. Le déclenchement de l'ovulation.....	23
4. La préparation du sperme	24
5. Réalisation de l'IIU.....	24

6. Soutien de la phase lutéale	25
F. Résultats	25
G. Limites de l'IIU	26
III. PRÉDICTION	27
A. Une discipline jeune	27
B. Objectifs de la médecine prédictive	27
C. Les méthodes utilisées	27
1. Création d'un modèle prédictif : de l'analyse univariée au modèle prédictif multivarié	28
2. La validation du modèle	29
a) Type de validation	30
(i) Validation externe	30
(ii) Validation interne	30
3. Critères de validation	30
a) Performance du modèle	30
(i) Sensibilité, spécificité et valeurs prédictives d'un test	30
(ii) Courbe ROC et discrimination	31
b) La calibration	33
D. Utilité clinique	34
E. Outils d'aide à la décision	35
F. Modèles prédictifs en médecine de la reproduction	35
IV. ÉTUDE	39
G. Matériels et Méthodes	39
1. Type d'étude	39
2. Patients	39
3. Prise en charge	40
a) Stimulation et autres traitements	40
b) Monitoring	41

c) Déclenchement	41
d) Laboratoire.....	41
e) Insémination intra-utérine	42
f) Test de grossesse	42
g) Echographie	42
4. Méthode statistique	42
a) Critères de jugement et définitions.....	42
b) Analyse univariée	43
c) Analyse multivariée	45
d) Logiciel utilisé	45
H. RÉSULTATS	46
1. Description de la population	46
a) Caractéristiques de l'infertilité	46
b) Caractéristiques de la population	46
(i) Femmes.....	46
(ii) Hommes.....	49
c) Caractéristiques des cycles d'IIU	51
(i) Indications de l'IIU.....	51
(ii) Stimulation ovarienne.....	53
d) Grossesses.....	54
2. Facteurs prédictifs de grossesse après IIU	55
a) Analyse univariée	55
(i) Grossesses cliniques	58
(ii) Naissances vivantes	61
b) Analyse multivariée.....	63
V. DISCUSSION.....	66
A. Rappels des résultats	66
B. Facteurs prédictifs de grossesse en IIU: Données de la littérature	66

1. Facteurs généraux	66
a) Durée de l'infertilité	66
b) Nombre de tentatives.....	67
c) Le type d'infertilité, primaire ou secondaire.....	67
2. Facteurs individuels	68
a) L'âge	68
b) Taux d'AMH	68
c) CFA	69
d) Etiologie de l'infertilité	69
(i) Infertilité liée à une dysovulation	70
(ii) Les infertilités inexplicées ou idiopathiques	70
(iii) Etiologies cervicales.....	71
(iv) L'infertilité masculine	71
(v) Cas particulier de l'infertilité immunologique.....	72
(vi) Endométriose.....	73
(vii) Obstruction tubaire unilatérale	73
e) Anomalies du tractus génital	74
(i) Malformations utérines.....	74
(ii) Polypes intrautérins	75
(iii) Myomes utérins.....	76
f) Facteurs environnementaux.....	76
(i) Effet du tabagisme sur la fertilité spontanée.....	77
(ii) Effet du tabagisme sur les résultats en AMP	77
C. Discussion du modèle	78
D. Points forts et limites du travail.....	79
VI. CONCLUSION	81
VII. ANNEXES.....	82
VIII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	83

I. INTRODUCTION

L'infertilité constitue un motif de consultation de plus en plus fréquent dans les pays industrialisés. Actuellement, près de 16% des couples consultent pour infertilité, soit un couple sur 7. Cela représente 60000 nouveaux couples et 175000 consultations par an (1). Un couple sur 10 bénéficiera d'un traitement pour remédier à une infertilité.

Ces couples bénéficient d'un bilan qui comprend au minimum, après anamnèse, les examens suivants: un examen clinique, une exploration du cycle et du statut ovarien, une exploration utérine ou utéro-tubaire selon les cas, un spermogramme, spermocytogramme, spermoculture, des tests de sécurité sanitaire avec réalisation de sérologies VIH1/VIH2, hépatite B, hépatite C et syphilis, effectuées chez les deux membres du couple.

Au terme de ce bilan, l'infertilité peut être classée dans 4 catégories: féminine, masculine, mixte ou encore idiopathique.

Les principales étiologies rencontrées sont (2):

- les anomalies spermatiques isolées ou associées dans 35 à 50% des cas
- les troubles de l'ovulation dans 30 à 35% des cas
- les anomalies tubaires dans 20% des cas
- l'infertilité est inexplicquée et est dite idiopathique dans 22% des cas

L'insémination intra-utérine (IIU) est une technique d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) en constante augmentation depuis la dernière décennie avec 52861 cycles d'IIU réalisés en France en 2009 selon le rapport de 2010 de l'Agence de biomédecine (ABM). Ce regain d'intérêt s'explique par :

- l'augmentation de la demande: les IIU occupent une large place (43%) au sein des techniques d'AMP disponibles, sachant que 35% des premières tentatives de fécondation in vitro (FIV) font suite à un échec d'IIU;
- l'augmentation parallèle des centres possédant un agrément;
- le fait qu'il s'agit d'une technique d'AMP peu coûteuse et surtout peu invasive par rapport à la FIV. En effet, le coût d'une stimulation de l'ovulation suivie d'une IIU varie de 700 à 1200 Euros contre 3100 à 4100 pour une FIV et 3300 à 4500 pour une FIV-ICSI. Notre centre rapporte un coût de 1000 Euros par tentative d'IIU.

Les indications actuelles d'IIU sont:

- pour les indications féminines: l'infertilité cervicale, la dysovulation, les échecs d'induction

- de l'ovulation avec rapport programmé, l'endométriome à trompes saines;
- pour les indications masculines: l'oligasthénospermie modérée, les troubles sexologiques ;
 - l'infertilité inexplicquée.

Cependant, les résultats en IUI, qui plafonnent à 12% de naissances par cycle dans les meilleures séries (3), restent décevants car les couples sont facilement orientés vers la réalisation d'IUI du fait des raisons précédemment citées, pour des indications parfois inadaptées et de ce fait avec des chances de succès faibles.

En France, l'ABM a rapporté pour l'année 2009 des valeurs similaires, avec des taux de grossesse par cycle de 11,9%, mais diminués à 9,5% pour le taux de naissances vivantes.

Une meilleure connaissance des facteurs prédictifs de succès ou bien d'échec de cette technique permettrait peut-être de mieux sélectionner les couples pouvant bénéficier d'une IUI, d'améliorer les résultats actuellement décevants et de réduire les coûts humains et économiques associés aux échecs répétés. Une approche intéressante se dessine ces dernières années avec le développement de modèles mathématiques prédictifs dans le domaine de la reproduction (4). Il n'existe pas actuellement dans la littérature de modèle prédictif de succès d'une IUI. Le développement d'un tel modèle permettrait de correctement orienter les couples et de ne proposer une IUI qu'à ceux qui pourraient en tirer un bénéfice et d'orienter directement en FIV ceux qui présentent de faibles chances de grossesse en IUI.

L'objectif de ce travail est de rechercher des facteurs prédictifs de succès ou d'échec en IUI, et si possible de les intégrer dans un modèle prédictif utilisable simplement en pratique quotidienne pour conseiller et orienter les couples.

II. INSÉMINATION INTRA-UTERINE

A. Historique

L'insémination intra-utérine (IIU) est la plus ancienne méthode de procréation médicalement assistée décrite.

L'insémination artificielle semble avoir été évoquée pour la première fois dans les textes du Talmud du II^e et III^e siècles avant notre ère. Les premières traces écrites concernant l'application de la technique aux mammifères remontaient au XIV^e siècle avec un document arabe de l'an 1322 relatant son utilisation comme arme de guerre par certaines tribus qui inséminaient les juments de l'ennemi avec le liquide séminal des plus mauvais étalons. Quant à la première expérience de congélation-insémination de sperme animal, elle remonte à la seconde moitié du XVIII^e siècle avec les travaux du prêtre italien Lazzarano Spallanzani (1729-1799) qui, en 1770 à l'aide d'une seringue tiédie contenant du sperme de chien, féconda une chienne qui mit bas trois chiots bien constitués. Il venait ainsi de pratiquer la première insémination expérimentale sur le chien.

Le premier témoignage fiable de réussite d'une insémination artificielle sur un humain est attribué au médecin anglais John Hunter (1728-1793) qui, en 1790, procéda à cet acte sur la femme d'un riche marchand de draps londonien diabétique qui présentait un hypospadias sévère, rendant impossible tout rapport sexuel (il a déposé à l'aide d'une pipette le sperme dans le vagin). En France, la première IIU intra-conjugale remonte au début du XIX^e siècle a été réalisée par Michel Augustin THOURET (1747-1810) (5).

C'est une méthode simple, peu invasive, indolore et peu coûteuse (en terme de traitement, pas d'arrêt de travail ni d'hospitalisation) pouvant constituer le premier recours à l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP).

Le but de l'IIU est d'optimiser la rencontre des gamètes in vivo. Ainsi, le filtrage de l'obstacle cervical permet d'augmenter la concentration des spermatozoïdes au niveau du site de fécondation lors de l'ovulation (6).

Le premier article concernant les inséminations intra-utérines a été publié en 1962 (7).

Depuis les techniques ont évolué notamment avec l'apparition des préparations de sperme, du monitoring de l'ovulation et de l'induction de l'ovulation par de l'hCG.

B. Indications

L'IUI constitue de loin la méthode de procréation médicalement assistée la plus simple, la moins invasive et la moins coûteuse. Initialement réservée aux troubles de l'éjaculation et aux anomalies de l'interaction sperme-glaire, elle est aujourd'hui proposée dans une très large gamme d'indications dont les limites sont mal définies, telles que la dysovulation, l'endométriose, les causes immunologiques, les causes masculines et les infertilités inexplicables.

Ainsi l'IUI constitue fréquemment, parfois arbitrairement, la première ligne de traitement de l'infécondité du couple en l'absence de pathologie tubaire absolue (8). L'IUI est ainsi considérée comme un pallier intermédiaire avant de s'engager dans un parcours de FIV.

1. Les indications féminines

a) Facteur cervical

C'est une cause mécanique d'infécondité. Elle se rencontrerait chez 5% des couples infertiles (9). Du fait d'une glaire cervicale non optimale, en qualité ou en quantité, les spermatozoïdes sont dans l'impossibilité de franchir le canal cervical (6).

Plusieurs situations peuvent amener à ces anomalies :

- Une cervicite chronique peut être responsable d'une glaire très épaisse, collante et très cellulaire, pouvant entraîner une obstruction mécanique au passage des spermatozoïdes.
- Une inadaptation de la réponse cervicale au stimulus oestrogénique en phase pré-ovulatoire est responsable d'une oligomucorrhée avec sécrétion en très faible quantité de mucus cervical.
- Un mauvais fonctionnement de l'épithélium cervical peut amener à des dysmucorrhées avec par exemple une sécrétion en quantité trop importante de glaire.
- Un pH de la glaire trop bas entraîne une perte de la mobilité des spermatozoïdes qui ne peuvent donc plus pénétrer dans la glaire.
- Les séquelles de chirurgie cervicale à type d'électro-résection, laser cervical.

Le test post coïtal (TPC) ou test de Hünher, destiné à explorer l'interaction entre le sperme et la glaire cervicale à la période présumée de l'ovulation, a été retiré de la majorité des recommandations du fait de ses pauvres valeurs diagnostique et pronostique (10). Ceci est basé sur les résultats d'une étude randomisée ayant comparé la réalisation systématique ou non du TPC (11).

Il a été retrouvé que le TPC amenait à plus d'intervention sans aucune augmentation des taux de grossesse. Malgré tout, certains praticiens pensent qu'il peut identifier les anomalies de glaire cervicale qui pourraient influencer sur la fertilité. Ceci se base sur le fait que les étiologies cervicales isolées ne sont plus dépistées, ce qui risque de conduire à des attitudes expectatives chez ces couples et donc entrainer des allongements pour la survenue de la grossesse. A l'inverse, du fait de la stimulation ovarienne associée à l'IIU, ces couples sont exposés à la survenue de grossesses multiples (12).

b) Les troubles ovulatoires

(i) L'insuffisance ovarienne prématurée

Le 20^e siècle a été marqué par une forte augmentation de l'âge des femmes à la maternité du fait d'une part de l'augmentation des femmes de la tranche 35-44 ans (« baby-boomeuses »), et d'autre part du fait de raisons sociale et comportementale (13). Leur âge est en effet passé de 26,5 ans en 1976 à 29,9 ans en 2007 (14). En 2008, l'âge moyen de la première grossesse a atteint 30 ans en France. De plus en plus de couples recherchent désormais une grossesse après l'âge de 35 ans. Or à cet âge, la fertilité naturelle a baissé de 50 %.

L'âge est le facteur prédictif le plus important concernant la quantité et la qualité de la réserve ovarienne (15).

Les ovaires contiennent 3 populations de follicules: le follicule primordial, le follicule en croissance précoce et le follicule antral.

La réserve ovarienne est surtout constituée de follicules primordiaux dont le nombre est déterminé pendant la vie fœtale. Les follicules en croissance précoce mesurent moins de 2 mm, allant du follicule primordial au follicule préantral, qui grossissent doucement. Ils sont au nombre de 20 à 150 entre 25 et 40 ans. Le taux d'AMH permet d'estimer le nombre de ces follicules, du fait qu'elle est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules en croissance.

Une faible proportion de follicules atteignent les 2 mm. Ce sont ceux qui sont le plus sensibles à FSH et sont « sélectionnable ». Le nombre de ces follicules reflète le nombre de follicules primordiaux restant et de ce fait la réserve ovarienne.

Avec l'âge, on observe une diminution du taux sérique d'AMH et d'Inhibine B et une augmentation de la FSH et de l'Estradiol (16), qui expliquent la diminution de la fécondabilité des patientes.

Steiner retrouvait comme seuils pour l'AMH et la FSH respectivement 0.7 ng/mL et 10 UI/mL, au-

dessous et au-dessus desquels il retrouvait des taux de grossesse spontanée significativement diminués (16). Ainsi les taux d'AMH et de FSH sont fortement et significativement associés à la fertilité naturelle, surtout la probabilité de grossesse à un jour donné (fécondabilité).

Un autre marqueur important de la réserve ovarienne est le compte des follicules antraux (CFA). On constate en effet une diminution du nombre d'ovocytes secondaire au vieillissement ovarien.

Le CFA doit être réalisé lors du début de la phase folliculaire (entre le 2^e et le 4^e jours du cycle) pour minimiser les fluctuations intercycliques ou la coexistence de kystes.

C'est un marqueur de la réserve ovarienne qui n'est pas modifié par la stimulation ovarienne ou encore la contraception mais qui présente une importante variabilité interopérateur.

Il existe une corrélation entre l'âge et le CFA, avec une diminution de 0.35 à 0.95 follicules par an. Par ailleurs, le nombre de follicules > 2mm (et donc le CFA) est proportionnel au nombre d'ovocytes obtenus après stimulation ovarienne. Le CFA a donc une valeur pronostic prédictive pour la réponse ovarienne à la stimulation et peut donc être utilisé en pré-traitement pour adapter les doses de gonadotrophine (17).

(ii) L'obésité et le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

Avec une perspective de 20 % d'obèses dans leur population, les pays occidentaux font face à une épidémie aux conséquences multiples, dont l'une d'entre elles pourrait être la baisse de la fécondité des couples. En 2005 l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) annonçait pour l'Europe des chiffres de 400 millions de personnes en surpoids et de plus de 130 millions de personnes obèses.

En France en 2006, 13% des femmes et 11.8% des hommes sont concernés (18).

L'obésité est définie par un Indice de Masse Corporelle (IMC) > à 30 kg/m². L'obésité androïde de la femme (rapport taille/ hanche > 0.85) est plus particulièrement corrélée à l'infertilité. Les patientes obèses présentent un profil d'hypogonadisme central avec une diminution des taux de FSH, LH et Inhibine B (19), une insulino-résistance (20). Cet environnement endocrinien et métabolique défavorable entraînerait une altération de la qualité ovocytaire et donc embryonnaire d'une part, de même qu'une altération de la fonction endométriale, pouvant affecter l'implantation de l'embryon (21-24).

Les femmes obèses ont en effet 3 fois plus de risque d'infertilité que les femmes de poids normal du fait de l'accroissement du risque d'anovulation, que ce soit dans les cycles naturels ou médicalement assistés (22). Les patientes obèses morbides (IMC > à 40) ont une diminution de 43% de leurs chances de grossesse spontanée par rapport à des patientes de poids normal, avec un délai pour obtenir une grossesse évolutive significativement plus long dès que l'IMC dépasse 29kg/m² (24).

Par ailleurs, elles ont 3 fois plus de risque de fausse couche spontanée (FCS) (25), avec un risque proportionnel à l'IMC (26).

Il est actuellement admis que le bénéfice d'une perte de poids en matière de fertilité chez les patientes obèses est certain, et amène à une amélioration des résultats de PMA, en augmentant le taux d'ovulation, et en diminuant le taux de FCS (27-30).

D'ailleurs, suite à une réduction de l'IMC de 10 points, 90% des patientes obèses retrouvent une ovulation spontanée, 78% seront enceintes dont 27% spontanément et 67% auront un enfant vivant. Le taux de FCS passerait également de 75% à 18% (22,27).

Le SOPK est une des endocrinopathies les plus fréquentes, touchant 5 à 10% des femmes en âge de procréer (31). Il est associé dans 35 à 50% des cas à un surpoids ou une obésité (32,33). Inversement, les patientes obèses sont plus à risque de présenter un SOPK par rapport aux patientes de poids normal, avec respectivement 28% et 5% de SOPK (32).

Le consensus d'Amsterdam de Novembre 2002 a établi qu'il fallait au moins 2 des 3 critères ci-dessous pour porter le diagnostic de SOPK (34):

- Anovulation chronique avec oligoménorrhée (\leq à 6 cycles par an)
- Hyperandrogénie clinique et biologique (testostérone biodisponible $>$ 2 DS)
- plus de 12 follicules préantraux par ovaires, de distribution périphérique

En effet, 30% des femmes présentent des ovaires d'aspect polykystiques à l'échographie, mais avec des cycles réguliers et des taux d'androgènes circulants normaux, et n'entrent donc pas dans la définition du SOPK.

On retrouve chez ces patientes une résistance à l'insuline et un hyperinsulinisme compensatoire, indépendamment de leur poids. Cet hyperinsulinisme est responsable d'une augmentation de la sécrétion d'androgènes et d'un développement folliculaire anormal, conduisant à un dysfonctionnement de la fonction ovarienne et des cycles menstruels. Ces manifestations endocrines se traduisent cliniquement par un hirsutisme, une acnée, une alopécie, ou encore une oligo-aménorrhée (25). Ainsi, 75% des patientes atteintes d'un SOPK souffrent d'une infertilité, en grande partie liée à des cycles irréguliers, avec anomalies de l'ovulation (35).

c) Facteur tubaire

La pathologie tubaire entre en compte dans 30 à 40% des cas d'infertilité (36).

L'infection à chlamydiae est l'infection bactérienne sexuellement transmissible la plus fréquente dans le monde, avec 90 millions cas détectés chaque année (37). Elle est la cause la plus fréquente d'urétrites, de cervicites, et de séquelles telles que la maladie inflammatoire pelvienne, la grossesse extrautérine, l'infertilité tubaire (38). De ce fait, elle constitue la cause d'infertilité la plus évitable.

Parmi les patients infectées, 40% vont développer une infertilité tubaire dans les pays développés, et jusqu'à 85% dans les pays en voie de développement.

Un seul épisode de maladie inflammatoire pelvienne expose les patients à un risque d'infertilité déjà de 10%. Ce risque double à chaque nouvel épisode (39).

Cette infection joue donc un rôle dans une large proportion des cas d'infertilité, en multipliant par 32 le risque d'infertilité lorsqu'elle est primaire, et par 22 lorsqu'elle est secondaire (40).

La prise en charge des patientes présentant une obstruction tubaire bilatérale est clairement établie : elles relèvent de la FIV.

Par contre, celle des patientes présentant une obstruction tubaire unilatérale est moins claire.

d) Endométriose

La première description de cette pathologie remonte à 1690. Elle a été décrite par Daniel Schroen qui l'a définie comme une maladie évolutive inflammatoire responsable d'adhérences et « pouvant se transformer en tumeur ou abcès susceptibles de saigner » (41).

L'endométriose est une maladie oestrogéno-dépendante qui se définit comme une implantation anormale de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine.

La prévalence de l'endométriose est mal connue du fait de l'hétérogénéité des études disponibles (populations, méthodes et critères diagnostics différents) et surtout du manque d'études épidémiologiques bien conduites.

On estime cependant que 10% de la population générale en serait affectée(42). On retrouve plus souvent une endométriose chez les patientes infertiles, de même qu'elles sont plus à risque de présenter un stade avancé de cette pathologie.

Le pelvis est le site le plus fréquemment touché, même si quasiment tous les organes peuvent être atteints. L'endométriose peut être asymptomatique et être découverte de manière fortuite. Elle peut aussi être responsable de symptômes incluant dysménorrhée, dyspareunie, douleur pelvienne chronique et infertilité. Les manifestations douloureuses de l'endométriose sont corrélées à la localisation, l'extension en profondeur et à l'innervation des lésions.

La classification ASRM de 1985 est la plus utilisée des classifications de l'endométriose. Elle a subi quelques modifications mineures en 1996 (43). Elle prend en compte, de façon séparée pour les ovaires, les trompes et le péritoine, l'étendue des implants d'endométriose selon leur taille cumulée, et l'étendue des adhérences, ainsi que l'aspect morphologique des implants péritonéaux. Les atteintes sont ainsi divisées en quatre stades : léger, moyen, sévère et extensif (Annexe 1).

La physiopathologie de l'endométriose reste mal connue. Une des explications attribue l'endométriose à l'implantation péritonéale de tissu endométrial reflué de manière rétrograde par

les trompes lors des règles. A ce phénomène contribuent également d'autres mécanismes divers, environnementaux, hormonaux et immunitaires, ou encore génétiques.

➤ Endométriose et infertilité

Les effets de l'endométriose sur la fertilité et ses mécanismes sont peu clairs.

Autant il est facile de comprendre comment une endométriose sévère peut être responsable d'une infertilité du fait de modifications anatomiques et d'adhérences pelviennes importantes, autant le rôle de l'endométriose minime à modérée, sans distorsion anatomique, dans l'explication de l'infertilité est moins clair et reste controversé, même si beaucoup d'investigateurs ont accepté cette association (44,45). Il existe plusieurs théories, mais ces hypothèses n'ont pas été validées:

- Adhérences pelviennes liées à une inflammation chronique, qui peuvent gêner la libération de l'ovocyte ou inhiber sa captation par la trompe ou encore son transport dans la trompe (46).
- Altération de la fonction péritonéale : les patientes avec de l'endométriose ont une augmentation du volume de liquide péritonéal, avec une augmentation de la concentration de macrophages, de prostaglandine, d'interleukine-1 et de protéases. Ceci peut avoir des effets indésirables sur les ovocytes, le sperme, l'embryon et la fonction de la trompe (47).
- Altération hormonale : les lymphocytes et les Ig G et A sont augmentés. Ces derniers peuvent altérer la réceptivité endométriale et l'implantation de l'embryon.
- Anomalies endocriniennes et troubles de l'ovulation : syndrome de non rupture du follicule lutéinisé, dysfonction de la phase lutéale, anomalie de la croissance folliculaire, ainsi que de multiples pics de LH.
- Echec d'implantation : les troubles fonctionnels de l'endomètre prédisposent à la fois au développement de l'endométriose et à l'échec de l'implantation.

Il n'est pas rare de découvrir une endométriose chez une patiente dont l'infertilité était jusqu'alors « inexplicée ». Ce diagnostic peut être fortuit à l'occasion de la réalisation d'un bilan standard d'infertilité chez une patiente totalement asymptomatique (47,48). Les études suggèrent que 25 à 50% des femmes présentant des douleurs pelviennes chroniques, une infertilité, ou les 2, ont de l'endométriose et que 30 à 50% des patientes avec de l'endométriose sont infertiles (48,49).

Ainsi les taux de fécondité des patientes atteintes d'une endométriose de stade 1 et 2 sont de 2 à 6,5%, beaucoup moins que les 15% de fécondité retrouvés dans les groupes témoins sans endométriose (50,51).

Si la prise en charge chirurgicale des patientes atteintes d'une endométriose sévère est indiquée, son intérêt dans les endométrioses légère à modérée est discuté, du fait que les patientes présentent peu d'adhérences (52-54).

2. Les indications masculines

L'infertilité masculine est une cause fréquente d'infertilité du couple. Elle serait responsable de près de 30% des difficultés de conception et contribuerait dans 50% des cas à cette infertilité (55,56).

a. L'oligoasthénospermie (OATS) non sévère

C'est une des indications la plus fréquente.

D'après la dernière classification de l'OMS éditée en 2010, un sperme « normal » comprend :

- un volume spermatique supérieur à 1,5 ml
- un nombre de spermatozoïdes supérieur à 15 millions/ml ou à 40 millions/éjaculat
- une mobilité totale supérieure à 40% avec une mobilité progressive (a+b) supérieure à 28 %
- un pourcentage de formes normales supérieur à 4%

L'OATS est définie par une concentration, une mobilité et un pourcentage de formes normales insuffisants.

De nombreux facteurs peuvent influencer sur la spermatogénèse, tels que les causes iatrogènes, environnementales, l'âge et même le surpoids, du fait surtout de déséquilibres hormonaux tels que la diminution du rapport Testostérone/Estradiol (19,57).

L'IIU dans ce contexte se base sur le principe que le dépôt des spermatozoïdes directement dans la cavité utérine va faciliter leur remontée jusque dans les trompes et donc optimiser la rencontre avec l'ovocyte. Il est ainsi logique d'espérer que cela va augmenter les chances de fécondation.

b. Troubles de l'éjaculation

(i) Ejaculation rétrograde

C'est une cause d'infertilité peu fréquente, cependant, en opposition à beaucoup d'autres causes d'hypofertilités masculines, cette étiologie est facilement diagnostiquée et potentiellement curable. Il existe plusieurs prises en charge possible, allant de la centrifugation des urines immédiatement après l'éjaculation, jusqu'à la cathétérisation de la vessie.

(ii) La dys/anéjaculation

Tout comme l'éjaculation rétrograde, les résultats obtenus dans cette indication sont bons. Cependant, parmi les causes d'anéjaculation, les lésions de la moelle épinière semblent être celles où la qualité du sperme est la plus altérée (58).

3. Infertilité mixte

C'est une infertilité qui s'explique par une étiologie à la fois masculine et féminine. Cette situation se rencontre dans 40% des cas d'infertilité.

L'infertilité immunologique peut également être considérée comme une infertilité mixte.

Elle consiste en la présence d'anticorps anti-spermatozoïdes dans le plasma, le liquide séminal ou la glaire cervicale. Ces anticorps, de type Ig G ou A, sont dirigés contre différentes parties du spermatozoïde : la tête, la pièce intermédiaire ou le flagelle (59).

Lorsque ils sont dirigés contre le flagelle, ils affectent la mobilité, lorsqu'ils sont dirigés contre la tête, ils affectent l'interaction gamétique en masquant les sites de fixation à la zone pellucide et en perturbant la réaction acrosomique.

4. Infertilité inexplicée

L'infertilité inexplicée (ou idiopathique) est définie par l'absence de grossesse au bout de 2 ans de rapports sexuels réguliers sans contraception et sans cause évidente retrouvée aux examens pratiqués. Ce groupe comprend les couples qui ne présentent aucune anomalie qui pourrait expliquer cette infertilité, mais également certains couples qui présentent des anomalies mineurs qui n'ont pas été détectées par les techniques de diagnostic. Ainsi, l'infertilité inexplicée est surtout un diagnostic d'exclusion. Cette situation représente 22% des couples consultant pour infertilité (2).

Ce type d'infertilité est difficile à appréhender, d'autant plus que 70% de ces couples finiraient par concevoir spontanément (56).

C. Où et par qui sont faites les IUI en France ?

Du point de vue clinique, tous les gynécologues sont en théorie habilités à pratiquer des IUI. Par contre, concernant le versant biologie, seuls des laboratoires autorisés peuvent réaliser des préparations du sperme en vue d'une IUI.

Les centres d'AMP sont des établissements de santé, des organismes ou des laboratoires de biologie médicale soumis à autorisation de leurs activités cliniques et/ou biologiques.

A chaque activité correspond un agrément individuel des praticiens qui peuvent les exercer.

En 2008, 105 centres clinico-biologiques et 108 laboratoires sont autorisés à pratiquer une ou plusieurs activités d'AMP. Ces centres doivent envoyer leurs résultats tous les ans à l'agence de biomédecine et faire renouveler leur agrément tous les 5 ans.

On retrouve une augmentation constante des inséminations intra-utérines depuis la dernière décennie.

Ainsi, en 1997, 42843 cycles d'IIU ont été réalisés selon le GEF (Groupement pour l'Etude de la FIV en France). Selon l'INSEE, 54179 IIU ont été réalisées en 2006. Depuis, l'activité d'IIU reste stable avec en 2009, 52861 inséminations artificielles recensées par l'agence de biomédecine.

Une seule insémination artificielle par cycle peut être remboursée, avec un maximum de 6 pour l'obtention d'une grossesse.

D. Dispositions réglementaires

En 1994, les premières lois dites de « Bioéthique » ont été votées en France, définissant un cadre juridique clair à la pratique de l'AMP.

Au regard de la loi française, les techniques d'AMP sont considérées comme des thérapeutiques destinées à pallier l'infertilité pathologique d'un couple, médicalement constatée, ou à éviter un risque de transmission d'une maladie. Elle est, à ce titre, prise en charge par l'assurance maladie. Elle consiste en des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, le transfert d'embryon et l'insémination artificielle ainsi que de toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel. Elle est réservée à des couples formés d'un homme et d'une femme, tous 2 vivants et en âge de procréer, engagés dans un projet parental, mariés ou en mesure d'apporter la preuve d'une vie commune de plus de 2 ans.

Ainsi, les demandes de femmes seules, de couples homosexuels, de femmes âgées et ménopausées sont écartées, de même que les demandes d'IIU post-mortem.

Se pose le problème de l'harmonisation avec les législations des autres pays européens ou extra-européens, afin de limiter le « tourisme médical » voire l'importation de produits du corps humain en provenance de pays étrangers qui ne respectent pas les mêmes principes éthiques, en particulier la gratuité.

Un guide de bonnes pratiques cliniques et biologiques en assistance médicale à la procréation a été publié au journal officiel en 1999 (J.O. Numéro 50 du 28 Février 1999, article L. 152-1 à 10).

Les pièces administratives devant être apportées au dossier sont :

- Les photocopies des cartes d'identité
- La photocopie du livret de famille ou d'un certificat attestant d'une vie commune d'au moins 2 ans, délivré par le maire du lieu de résidence
- Le consentement écrit du couple pour une demande d'Assistance Médicale à la Procréation et un consentement en vue d'une IIU.
- Une demande d'entente préalable doit être déposée avant le début du traitement, avec mention de la technique utilisée.

E. Technique

1. La stimulation ovarienne

Actuellement, la plupart des IIU se font sur cycle stimulé. Il est utilisé essentiellement de la FSH humaine recombinante (follitropine alpha, Gonal-FTM, follitropine bêta, PuregonTM). Ces médicaments font l'objet d'une prescription restreinte (décret 94-1030) et d'une surveillance particulière : prescription réservée aux spécialistes en gynécologie médicale ou obstétricale ou en endocrinologie et métabolisme. Ces molécules ont la particularité de présenter une absence d'activité LH contrairement à la FSH urinaire. Les effets indésirables sont essentiellement les risques d'hyperstimulation ovarienne.

2. Le monitoring

Le monitoring de la stimulation ovarienne se fait en pratique par les dosages hormonaux et la surveillance échographique :

Les dosages hormonaux : Les prélèvements sanguins sont réalisés le matin et sont traités par des techniques rapides afin d'obtenir un résultat en quelques heures et pouvoir ainsi adapter les posologies de gonadotrophines.

- L'Estradiolémie est l'élément le plus important. Il est important de réaliser les prélèvements dans le même laboratoire au cours d'une stimulation de l'ovulation car les normes varient d'un laboratoire à l'autre (kits différents). Dès qu'un follicule est sélectionné, l'Estradiolémie se situe autour de 100 pg/mL, pour atteindre des valeurs autour de 150 à 350 pg/mL par follicule mature en phase pré-ovulatoire. L'Estradiolémie doit être interprétée en

fonction du nombre de follicules matures (>15 mm) mais également des follicules intermédiaires (entre 12 et 15 mm). Lorsqu'elle dépasse 1000 pg/mL, l'induction est multifolliculaire et expose à un risque de grossesse multiple. Le cycle de stimulation doit alors être arrêté et il est conseillé au couple de se protéger en cas de rapport sexuel.

- Le dosage de la LH plasmatique n'est pas systématique, elle permet de dépister les pics spontanés de LH lorsque le follicule est arrivé à maturité, ou de dépister les pics prématurés de LH lorsque le follicule est inférieur à 15 mm, ce qui peut conduire à un échec de conception ou d'implantation.
- La progestéronémie n'est pas systématique. En pré-ovulatoire, elle permet de rechercher une lutéinisation prématurée, définie par une progestéronémie > à 2 ng/mL le jour du déclenchement.

Le monitoring échographique : C'est l'élément essentiel du monitoring. Il se fait surtout par voie endovaginale, ce qui permet une meilleure résolution de l'image des ovaires mais également de l'endomètre. L'examen des ovaires permet de compter les follicules, de les mesurer et de surveiller leur croissance. Le follicule sélectionné présente un diamètre de plus de 10 mm et augmente de 1 à 2 mm par jour. L'endomètre est également étudié. Il atteint 8 à 10 mm en pré-ovulatoire, avec un aspect caractéristique en triple feuillet. Un endomètre de moins de 7 mm serait un facteur de mauvais pronostic pour l'implantation. Avant de déclencher l'ovulation, on vérifie par échographie que le follicule est mature et qu'il n'y a pas de risque de grossesse multiple.

3. Le déclenchement de l'ovulation

Le déclenchement de l'ovulation se fait grâce à l'Hormone Gonadotrophine Chorionique (hCG), qui est un polypeptide ayant une action similaire à celle de la LH mais une demi-vie plus longue. Elle permet le déclenchement de l'ovulation, le développement du corps jaune et la stimulation de la sécrétion de progestérone. Son action lutéotrope permet de mimer le pic de LH grâce à une injection à dose suffisante.

Après injection intramusculaire, le pic sérique est obtenu dans les 6h et l'hCG est encore détectée pendant environ 36h. Sa demi-vie est longue, environ 3 à 4 jours. La posologie varie de 5000 à 10000 UI, l'injection se fait 36h avant l'IIU.

Le jour de l'injection est décidé en fonction des résultats du monitoring échographique et biologique.

4. La préparation du sperme

La séparation des spermatozoïdes et du plasma séminal est nécessaire avant IIU. Un lavage du sperme permet d'éliminer les spermatozoïdes immobiles, morts, les débris cellulaires, les prostaglandines. Ce lavage permet également d'initier la capacitation, de concentrer les spermatozoïdes mobiles dans un petit volume facilitant ainsi l'insémination.

Il existe 2 principales techniques de préparation :

- La migration ascendante (Swim-up):
 - Après élimination du plasma séminal. Elle comporte 2 centrifugations suivies d'une migration ascendante. C'est une technique simple mais qui peut se révéler délétère du fait des 2 centrifugations
 - La migration ascendante à partir de l'éjaculat. Elle comporte une migration directe à partir du plasma séminal dans un milieu de culture, suivi d'une centrifugation-lavage
- La méthode de sélection du sperme sur gradients de densité :
 - Séparation du sperme sur un gradient de percoll . Elle consiste en la séparation des cellules en fonction de leur densité. Elle permet d'éliminer les débris cellulaires ou acellulaires, les spermatozoïdes présentant des anomalies morphologiques, les germes et les agglutinats.

L'IIU consiste à déposer les spermatozoïdes directement dans la cavité utérine. Elle permet ainsi aux spermatozoïdes de franchir la barrière que représentent le col et la glaire cervicale, et d'augmenter le nombre de spermatozoïdes mobiles près du site de fécondation. En effet, après un rapport ou une insémination intracervicale, il se produit une perte de 10^5 à 10^6 du nombre de spermatozoïdes tout au long du tractus génital. Cependant on ne réalise pas d'insémination de sperme intact du fait des risques de contractions utérines liées à la présence de prostaglandines dans le plasma séminal, mais également du fait des risques infectieux éventuels liés à la présence de germes dans l'éjaculat. Ces 2 risques sont pratiquement supprimés par la préparation de l'éjaculat dans un milieu aseptique.

5. Réalisation de l'IIU

Un spéculum est mis en place chez une patiente en position gynécologique.

L'échantillon à inséminer (0.35 à 0.75 mL) a été préalablement préparé dans une seringue de 2 mL, et est repoussé jusqu'à l'extrémité du cathéter afin de purger le dispositif de l'air qui s'y trouve. Un cathéter souple (de type FRYDMAN) est introduit dans le canal cervical jusque dans la cavité

utérine, en évitant de toucher le fond utérin (pourvoyeur de contractions utérines). La préparation est poussée doucement dans la cavité, jusqu' à ce que la colonne d'air arrive à l'extrémité du cathéter, qui signifie que toute la préparation a été déposée. Le cathéter est ensuite délicatement retiré, ainsi que le spéculum. Ce geste doit en principe rester indolore. Parfois, le franchissement de l'endocol peut se révéler difficile, correspondant soit à une butée sur les cryptes glandulaire, à un utérus anté ou rétroversé, ou encore à une déformation du col en « baïonnette ». Il peut alors être utile soit d'utiliser un cathéter semi-rigide (de type MEMORY) préalablement coudé voire un cathéter solide (de type TDT).

Dans tous les cas, il est conseillé d'éviter au maximum les tractions utérines par pince de pozzi apposée sur le col, qui peuvent provoquer des contractions utérines.

Des reflux sont possibles, par incontinence cervicale, faible contenance de l'utérus ou contraction utérine. Ce phénomène doit être évité au maximum car il diminue la concentration de spermatozoïdes au niveau du site de fécondation. Pour cela, on peut diminuer l'ouverture du spéculum une fois le cathéter en place, ce qui va réaccoler les berges cervicales, voire laisser le cathéter en place en intra cervical quelques minutes après la fin de l'IIU.

6. Soutien de la phase lutéale

La patiente bénéficie dès le jour de l'insémination d'un traitement de support de la phase lutéale par PROGESTERONE 200 mg par jour jusqu'au test de grossesse qui est réalisé le 12^e jour après l'insémination.

La patiente reçoit par ailleurs un traitement périconceptionnel (1 mois avant l'IIU jusque 2 mois après le début de grossesse) par de l'acide folique, à raison e 0,4 mg par jour en dehors de tout facteur de risque d'anomalie de fermeture du tube neural.

F. Résultats

L'efficacité de l'IIU est controversée et dépend de nombreux facteurs. Les taux de grossesse publiés vont de 5% pour les plus bas à 70% par couple pour les plus élevés (60).

Le rapport de l'ABM de 2010, a recensé 21759 enfants nés en 2009 suite à une technique d'AMP, dont 5400 suite à une IIU avec sperme de conjoint. Cela représente 2.6% des naissances en France, soit 1 enfant sur 40.

En 2009, 52861 cycles d'IIU avec sperme de conjoint ont été réalisés. Ces chiffres sont stables depuis 2005, avec 51375 cycles d'IIU entrepris. Le taux de grossesse par cycle d'insémination est

également resté stable, avec 11,9 % de grossesses par cycle versus 11.7% en 2005. Le taux de grossesse évolutive par cycle est lui de 9,9 % par cycle et le taux de naissance vivante de 9,5 %. En 2009, Le taux de perte fœtale à type de FCS précoce et de grossesse ectopique (avec critères échographiques donc sans compter les grossesses biochimiques) était de 17,5% et un taux d'accouchement gémellaire qui représentait 10.2% des accouchements.

G. Limites de l'IIU

Cette technique est souvent utilisée comme traitement de première ligne du fait de sa plus grande simplicité, de ses risques infectieux et de son coût plus faible que celui de la FIV. Ainsi, certains couples se voient proposer une insémination intra-utérine, alors que leurs chances de grossesse sont très faibles.

Or ces couples présentent souvent des facteurs prédictifs de mauvais pronostic qui pourraient orienter le praticien dans sa prise en charge.

A l'inverse, certains couples désireux d'une grossesse rapide se voient proposer ce type de traitement alors que leurs chances de grossesse spontanée sont bonnes.

Ainsi le challenge de la médecine de la reproduction moderne serait d'offrir un traitement adapté de façon individuelle à chaque couple consultant.

Il est difficile de croire que le gynécologue puisse prédire les chances de grossesses uniquement sur son expérience personnelle et son intuition.

C'est pourquoi, des modèles prédictifs pourraient être utiles comme aide à la décision pour chaque couple infertile, en prenant en compte les chances propres de grossesse spontanée.

Le but serait d'éviter les traitements rapides chez les couples avec de grandes chances de grossesse spontanée et les délais de prise en charge longs chez les couples avec peu de chance de grossesse spontanée, ce qui apporterait un bon rapport bénéfice-coût, une diminution des grossesses multiples et une réduction des complications secondaires à cette prise en charge.

III. PRÉDICTION

A. Une discipline jeune

La prédiction en médecine est une discipline jeune, qui a été initialement évaluée en cancérologie. C'est en effet une des premières disciplines à avoir utilisé les modèles prédictifs, dont les nomogrammes comme outils prédictifs, notamment pour la prédiction d'envahissement du ganglion axillaire sentinelle (GAS) (61).

Pour exemple, afin de diminuer la morbidité du curage axillaire et le taux de ré-intervention après procédure du GAS, l'utilisation de modèles permettant de prédire l'envahissement des ganglions non sentinelles (GNS) en cas de GAS métastatique et ainsi de sélectionner les patientes qui ne tireront pas de bénéfice d'un curage axillaire. Des variables indépendantes prédictives de l'envahissement des GNS sont incluses dans le modèle, permettant de calculer pour chaque patiente, la probabilité d'envahissement des GNS. Un seuil acceptable est proposé par les auteurs comme prédictif de survenue ou non survenue de l'évènement, à savoir ici, le non envahissement des GNS.

B. Objectifs de la médecine prédictive

Les modèles prédictifs ont pour objectif principal d'avoir un intérêt pour les patientes. Ils évaluent si une combinaison de facteurs peut prédire l'apparition d'un événement (par exemple une grossesse) dans une période donnée.

Ces modèles ont été appliqués initialement dans l'épidémiologie des maladies transmissibles (par exemple pour anticiper la taille d'une épidémie et sa période d'incubation, comme celle du VIH ou de la maladie de Creutzfeldt-Jakob), puis se sont ultérieurement étendus à des situations cliniques très diverses, comme prédire la rupture d'un anévrisme cérébral ou la survie après cancer.

Ces modèles dans lesquels des variables connues, dites « explicatives » vont être utilisées pour déterminer des variables inconnues, dites « à expliquer », sont souvent dits « modèles prédictifs ».

C. Les méthodes utilisées

La modélisation comprend plusieurs étapes : la sélection des variables généralement par analyse

univariée, l'analyse multivariée, le développement du modèle et enfin l'évaluation des performances ou validation du modèle. L'utilité clinique du modèle est une notion importante car l'objectif d'un modèle est d'être pratique.

1. Création d'un modèle prédictif : de l'analyse univariée au modèle prédictif multivarié

La première étape consiste à tester une par une toutes les variables du tableau de données pour évaluer leur l'impact sur le critère de jugement (variable à expliquer).

Tester l'association entre une caractéristique clinique et un événement sans tenir compte des autres

	Malades	Non malades	
Exposés	A	B	A+B
Non exposés	C	D	C+D

facteurs est appelé analyse univariée. Cette relation est définie par l'Odds Ratio qui est le rapport entre 2 Odds. L'Odd est le rapport entre le pourcentage p de sujets qui présentent l'évènement et le pourcentage de ceux qui ne le ou la présentent pas. Il est donc égal à $p/(1-p)$.

Soit le cas illustré par le tableau 1, l'OR est calculé de la façon suivante : $(A/B)/(C/D) = AD/BC$

Tableau 1: répartition des sujets malades et non malades en fonction de l'exposition à un facteur

Prenons l'exemple d'une pathologie qui se retrouve chez 40% des alcooliques et seulement chez 10% chez des abstinents, les odds seront respectivement 40/60, soit 1.5, et 10/90, soit 0.1.

L'odds ratio pour l'alcoolisme comme élément prédictif de cette donnée clinique sera donc $1.5 / 0.1$, soit 15.

L'existence de biais de confusion peut rendre la découverte d'une association peu robuste et ce type d'analyse expose également au risque de surestimer l'impact d'une caractéristique clinique. En effet, l'analyse univariée permet de définir un Odd Ratio brut sans chercher à ajuster les résultats sur l'existence d'éventuelles variables de confusion. Par exemple, l'appendicectomie a été rapportée comme étant un facteur de risque de grossesse extra utérine alors que la réalisation d'appendicectomie sur appendice sain chez des patientes ayant une salpingite non diagnostiquée est un facteur de confusion.

L'analyse multivariée permet, au moins partiellement, de prendre en compte les tiers facteurs qui pourraient biaiser les résultats d'une étude univariée, en étudiant les corrélations entre les variables. Sont sélectionnées pour l'analyse multivariée, les variables présentant un certain degré d'association avec le critère de jugement en univarié.

Le principe de l'analyse multivariée est d'analyser la valeur explicative propre de chacune des variables étudiées pour sélectionner des variables indépendantes. Pour ce faire, elle cherche à l'aide de tests, si un coefficient affectant chaque variable (coefficient de régression partielle qui peut aller de -1 à $+1$) est statistiquement différent de 0. Le coefficient de régression partielle mesure aussi l'intensité de la liaison entre les variables explicatives et la variable à expliquer, à niveau constant des autres variables.

La méthode classique d'analyse multivariée pour un phénomène binaire comme la survenue ou non d'une grossesse est la régression logistique.

A partir des coefficients, une formule peut être extraite, permettant de calculer la probabilité de l'évènement en fonction des variables explicatives.

2. La validation du modèle

La validation d'un modèle prédictif est une étape indispensable afin de juger de son exportabilité. En effet, la qualité réelle d'un modèle ne peut être estimée au vu de ses résultats sur les données qui ont servi à le construire (cohorte de constitution). En effet, un modèle peut conduire à des résultats excellents, mais complètement illusoires, sur les données de la cohorte de constitution, et de très mauvais résultats sur les données de validation.

Il convient d'admettre qu'en aucun cas, un modèle ne pourra avoir une fiabilité sans faille pour une série de patientes. C'est à dire que même si 2 patientes ont des caractéristiques identiques, elles peuvent quand même avoir une issue différente. En effet, la modélisation ignore des données qui peuvent compter à l'échelle d'un individu et non à l'échelle de la population.

La validation nécessite une comparaison du modèle prédictif avec une issue vraie qui doit être vérifiable ou observable dans le futur. Par exemple la vraie issue pourrait être que le patient va récidiver de son cancer, ou ici, que la patiente va donner naissance à un enfant vivant après son IIU, nécessitant alors une surveillance avant de constater l'issue.

La validation nécessite ainsi que les données initiales, les prédictions et les issues soient connues. De plus la taille des données sera cruciale pour sa compétence à valider le modèle, avec une préférence pour les bases de données larges.

a) Type de validation

(i) Validation externe

Un modèle doit être validé au mieux sur une population indépendante et donc sur des données issues d'une étude différente.: c'est la validation externe.

Elle confère ainsi au modèle ainsi testé des critères de reproductibilité et d'exportabilité du fait de la validation sur des données externes hétérogènes. Elle permet alors la généralisation du modèle à une population plus large.

(ii) Validation interne

À défaut d'avoir une cohorte indépendante pour permettre une validation externe, des méthodes de validation interne sont disponibles, basées sur des techniques de rééchantillonnage. Il s'agit de techniques d'inférence statistique qui est un ensemble de méthodes permettant de tirer des conclusions fiables à partir de données d'échantillons statistiques.

L'inférence statistique consiste à induire les caractéristiques inconnues d'une population à partir d'un échantillon issu de cette population. Les caractéristiques de l'échantillon, une fois connues, reflètent avec une certaine marge d'erreur possible celles de la population.

Les techniques de ré-échantillonnage ont un intérêt majeur afin d'estimer au mieux le taux d'erreur théorique.

Pour résumer, il est indispensable d'avoir une validation et une comparaison des différents modèles sur de larges séries, afin de pouvoir sélectionner le ou les modèles ayant une discrimination, une fiabilité et une efficacité cliniques suffisantes. Ce ou ces modèles devront ensuite être validés par des essais randomisés.

3. Critères de validation

a) Performance du modèle

(i) Sensibilité, spécificité et valeurs prédictives d'un test.

Soit un test T pour une maladie M. Le tableau 2 représente la répartition de la population en fonction du statut par rapport à la maladie ($M+$ = porteur de la maladie, $M-$ = sujets ne présentant pas la maladie) et des résultats des tests ($T+$ = test positif, $T-$ = test négatif)

Tableau 2: répartition de la population en fonction du statut par rapport à la maladie

	M+	M-	Total
T+	A	B	A+B
T-	C	D	C+D

A est le nombre de sujets malades pour lesquels le test est positif : ce sont les vrais positifs (VP).

B est le nombre de sujets non malades pour lesquels le test est positif : ce sont les faux positifs (FP).

C est le nombre de sujets malades pour lesquels le test est négatif : ce sont les faux négatifs (FN).

D est le nombre de sujets non malades pour lesquels le test est négatif: ce sont les vrais négatifs (VN).

La sensibilité (Se) du test est la probabilité que ce test soit positif chez un sujet malade. Un test est d'autant plus sensible qu'il est souvent positif chez les malades. La sensibilité est le rapport du nombre de malades pour lesquels le test est positif sur le l'ensemble des malades.

La spécificité (Sp) du test est la probabilité que ce test soit négatif chez un sujet non malade. Un têts est d'autant plus sensible qu'il est souvent négatif chez les sujets non malades. La spécificité est le rapport entre les sujets non malades dont le test est négatif et l'ensemble des non malades.

La valeur prédictive positive (VPP) du test est la probabilité que les personnes pour lesquelles le test est positif soient effectivement malades. Elle est d'autant plus grande que le test est rarement positif chez les personnes non malades. La VPP est le rapport du nombre de malades pour lesquels le test est positif sur le nombre de sujets pour lesquels le test est positif.

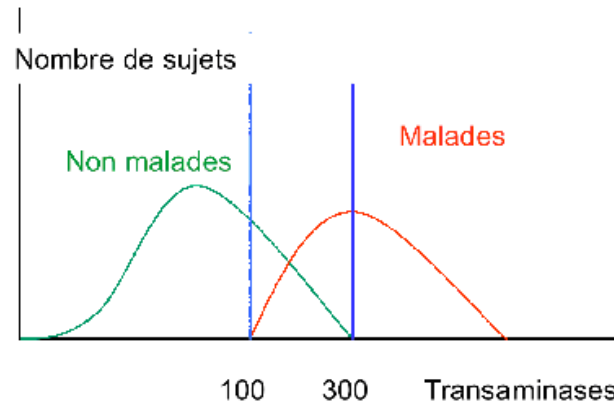
La valeur prédictive négative (VPN) du test est la probabilité que les personnes pour lesquelles le test est négatif ne soient pas malades. Elle est d'autant plus grande que le test est rarement négatif chez les sujets malades. La VPN est le rapport du nombre de sujets malades pour lesquels le test est positif sur le nombre de sujets pour lesquels le test est positif.

(ii) Courbe ROC et discrimination

Le test idéal serait celui qui aurait une sensibilité, une spécificité et des valeurs prédictives de 100%. En réalité, la sensibilité et la spécificité d'un test varient souvent en sens opposé : les examens très sensibles sont souvent peu spécifiques et inversement. Lorsque dans une population de malades et de non malades l'examen dont on cherche à évaluer la valeur diagnostique est une variable quantitative (par exemple taux de transaminases dans l'hépatite), sa distribution peut être modélisée par 2 courbes, l'une représentant les valeurs retrouvées chez les malades et l'autre

représentant les valeurs retrouvées chez les non malades. Il est habituel que ces 2 courbes se recoupent (figure 1) :

Figure 1: Courbe de répartition des valeurs des transaminases dans la population



La spécificité et la sensibilité varient en fonction du seuil de positivité du test choisi. Ainsi, en prenant l'exemple illustré par la figure ci-dessus:

- Si on choisit comme seuil 100, au-dessus duquel on pose le diagnostic d'hépatite, on diagnostique tous les cas d'hépatite, mais de nombreux sujets non porteurs de la maladie sont identifiés à tort comme malades (c'est à dire les FP), il s'agit donc d'un examen très sensible mais peu spécifique.

- Si on choisit comme seuil 300, tous les patients pour lesquels l'examen est positif ont une hépatite, mais de nombreux patients malades ne sont pas diagnostiqués : ce sont les FN. Il s'agit d'un test très spécifique mais peu sensible.

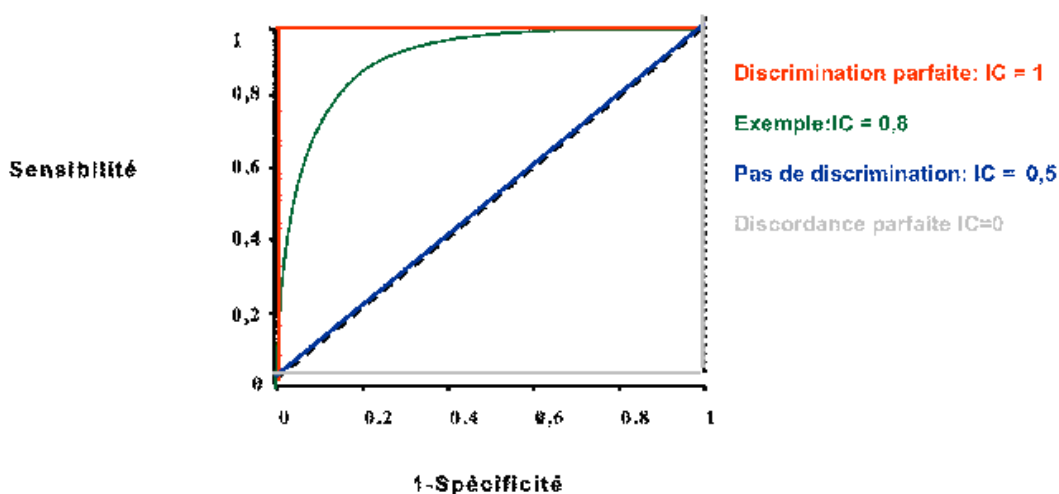
Il y a donc un seuil optimal à déterminer. C'est un des objectifs de la courbe ROC.

Les initiales ROC signifient Receiving Operator Characteristics. Les courbes ROC ont été utilisés initialement pour le réglage du seuil de détection de radars où les techniciens étaient confrontés au dilemme entre filtrer les signaux parasites efficacement (mais perdre du signal recherché) ou ne pas filtrer et recevoir le signal recherché en totalité (mais très mélangé à des signaux parasites). La courbe ROC est tracée dans un système d'axes où l'on trouve en abscisse $1 - \text{la spécificité } (1 - Sp)$ et en ordonnée la sensibilité (Se). Pour une valeur seuil donnée, on peut calculer la Se et la Sp correspondantes et les reporter par un point sur le graphique, en faisant varier la valeur seuil, on construit une courbe. La courbe ROC permet de choisir une valeur seuil optimale pour un examen selon que l'on souhaite privilégier la sensibilité ou la spécificité.

La courbe ROC permet d'évaluer la discrimination d'un prédicteur, à savoir si le classement des prédictions individuelles est dans le bon ordre, qui peut être quantifiée par l'aire sous la courbe

(AUC) de la courbe ROC (figure 2). L'AUC est aussi appelée index de concordance (IC). L'IC est la probabilité que, pour 2 patientes désignées au hasard, la patiente ayant l'issue la plus défavorable ait la prédiction d'issue la plus défavorable. L'IC varie entre 0 et 1, 0 indiquant une parfaite discordance, 0,5 une concordance équivalente à la chance, et 1 une parfaite concordance, ce qui suggère que les prédictions du modèle sont toujours correctes.

Figure 2 : Relation entre aire sous la courbe ROC et discrimination



La discrimination d'un test est jugée bonne pour une AUC comprise entre 0,8 et 0,9, correcte entre 0,7 et 0,8, et faible entre 0,5 et 0,7.

b) La calibration

La calibration est plus adaptée au modèle pronostic où l'on veut prédire les risques à venir.

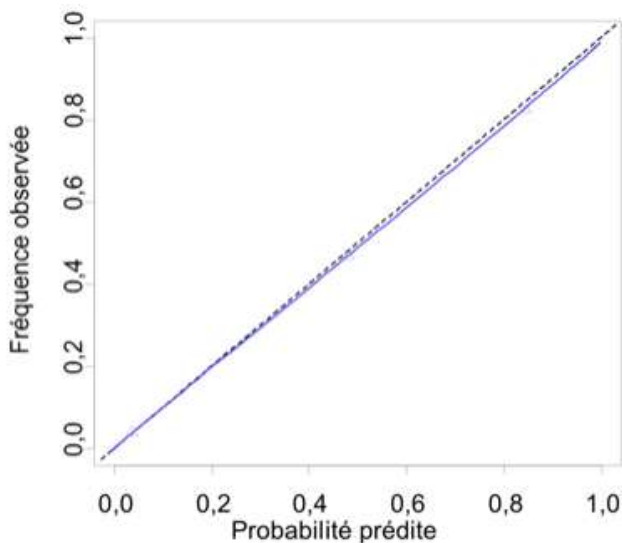
Elle permet de comparer les probabilités prédites par un modèle aux proportions observées en réalité dans la population étudiée et donc d'évaluer le niveau de concordance entre l'issue observée et les probabilités annoncées. Ainsi la calibration est la capacité à estimer correctement la probabilité d'un événement à venir.

La calibration est représentée par une courbe obtenue par régression linéaire. La courbe de calibration a pour fonction $y=\beta x+\alpha$, où α et β (en fait les β de chaque variable du modèle) sont estimés par le modèle de régression logistique. Tester la calibration d'un modèle revient à comparer la droite idéale, $y=x$ et la courbe de calibration $y=\beta x+\alpha$, c'est à dire tester le rapport de vraisemblance de la double hypothèse nulle : $\alpha=0$ et $\beta=1$. Ce test est un chi-2 à 2 degrés de liberté.

Dans le cas d'une calibration parfaite, si l'on reporte ces différents taux sur une courbe, tous les points de la calibration seront situés sur une diagonale (fig 3). Un modèle est correctement calibré lorsque les 2 droites sont non statistiquement différentes ($p>0.05$) et donc que les probabilités

prédites correspondent aux probabilités observées. Si les points sont au dessus ou en dessous de la diagonale, c'est qu'il y a sous-estimation ou sur-estimation.

Figure 3: Courbe de calibration d'un modèle prédictif



Dans les tests diagnostic, la discrimination, c'est à dire l'analyse de l'aire sous la courbe ROC, est plus importante que la calibration.

Dans les modèles prédictifs, la calibration est au contraire plus importante que la discrimination.

D. Utilité clinique

La médecine moderne est de plus en plus soucieuse de faire des choix entre des options apparemment illimitées. Pour cela, il devient nécessaire de pouvoir prédire le succès d'une thérapeutique. En effet, les patients et les praticiens veulent des informations pronostiques applicables pour un individu.

Les décisions thérapeutiques sont prises en fonction des différentes situations cliniques. En effet, on raisonne différemment devant une patiente atteinte d'une maladie chronique, ou devant un patient présentant un infarctus du myocarde. Dans la première situation, il n'y a aucune urgence : on a le temps de rechercher les différents paramètres cliniques et paracliniques, afin de porter un diagnostic le plus juste possible et d'apporter un traitement adapté. Dans la deuxième situation, le diagnostic doit être le plus rapide possible, idéalement dès l'arrivée du patient, et le traitement doit être instauré le plus rapidement possible.

E. Outils d'aide à la décision

Comment sont déterminées les bonnes décisions de traitement ? Sont elles basées sur la valeur de l'issue, c'est à dire l'événement à venir, ou sur la probabilité de survenue de l'évènement ?

Des facteurs non scientifiques jouent souvent un rôle dans la décision médicale et les médecins n'ont pas les mêmes considérations sur l'événement à survenir que les patients eux même. Par exemple, le patient peut privilégier la diminution de la douleur grâce au traitement, alors que le médecin s'inquiètera plutôt de la diminution du handicap.

L'évaluation de modèles pour une utilisation médicale devrait prendre en compte le but de ce modèle. Dans les modèles diagnostics, le but est de correctement classer les individus, dans leur vrai type de pathologie. Dans les modèles prédictifs ou pronostiques, l'objectif est plus complexe. Le but est de correctement prédire si un événement donné va survenir, mais cet objectif est plus difficile à atteindre du fait de sa nature aléatoire. Souvent, le mieux qui puisse être fait est de correctement estimer le risque lui-même et de classer le patient dans le bon groupe à risque.

F. Modèles prédictifs en médecine de la reproduction

Dans la pratique quotidienne, l'infertilité est souvent définie comme une absence de grossesse après 12 mois de rapports réguliers sans contraception. En l'absence de grossesse, les couples mais également les praticiens sont enclins à débiter un traitement immédiatement car ils se considèrent comme infertiles et d'autre part car ils subissent une pression psychologique causée par la sensation d'incertitude ainsi qu'une frustration augmentée par le désir d'une action immédiate. De plus, la majorité des couples sur-estiment les succès de l'AMP et sous-estiment les effets indésirables.

Cependant les chances de grossesse après 1 an de tentative sont fortement variables et dépendent du bilan féminin et masculin. Est ce que les gynécologies peuvent prédire les chances de grossesse uniquement basé sur leur expérience et leurs impressions? Comment les résultats des prédictions peuvent ils aider le clinicien à conseiller le couple ? Plusieurs modèles prédictifs ont été réalisés en médecine de la reproduction, pour prédire les chances de grossesse spontanée (62,63), après IUI (12,64) ou encore après FIV (65), et certains ont été validés (66).

Le défi du traitement moderne de l'infertilité est d'offrir un traitement « sur-mesure » aux couples infertiles, de façon individuelle. C'est pourquoi, traditionnellement, dans le bilan d'infertilité, le clinicien s'attache à établir un diagnostic qui correspondrait à l'étiologie de l'infertilité. Alors un traitement spécifique pourrait directement être apporté à la cause de cette infertilité (ex : induction ovulation dans anovulation). Malheureusement chez de nombreux couples, on ne retrouve pas

d'étiologie précise. Parfois quelques facteurs sont retrouvés qui diminuent les chances de grossesse, sans qu'isolément ils soient une cause d'infertilité. Ce sont des causes relatives d'infertilité qui expliquent partiellement l'infertilité, comme l'âge, le facteur masculin modéré, un facteur cervical, une endométriose modérée, une obstruction tubaire unilatérale. Chez d'autres couples, aucune anomalie n'est retrouvée ce qui amène au diagnostic d'infertilité inexpliquée.

Autant les traitements spécifiques d'une anomalie requièrent un diagnostic, autant les traitements empiriques, qui sont invasifs et onéreux, ne devraient être proposés qu'aux couples qui ont un mauvais pronostic de grossesse spontanée et dont le traitement augmenterait significativement les chances de grossesse. Il faut éviter les traitements rapides chez les couples avec de grandes chances de grossesse spontanée et les délais de prise en charge longs chez les couples avec peu de chance de grossesse spontanée, ce qui permettra une optimisation de la balance bénéfice-coût avec une diminution des grossesses multiples, une réduction des complications et des coûts chez des couples qui ne relèvent pas de l'AMP.

En conséquence, l'évaluation de la fertilité ne devrait pas se focaliser que sur la question du diagnostic, mais également sur celle du pronostic.

On sait maintenant que la performance d'un modèle est évaluée par la calibration et la discrimination. En médecine de la reproduction, on ne retrouve jamais de combinaison d'une parfaite calibration et discrimination, c'est à dire une probabilité de 100% pour ce futur événement et 0% pour les autres. En fait il y a un compromis entre la calibration et la discrimination.

L'importance de la calibration et de la discrimination dépend de l'application clinique du modèle. Ainsi les patientes ne désirent pas savoir comment sont leurs chances de grossesse par rapport aux autres couples (discrimination), ils veulent plutôt connaître leurs chances de grossesse propre (calibration).

La discrimination en médecine de la reproduction est la capacité d'un modèle à distinguer les couples qui vont concevoir de ceux qui ne le feront pas. Dans ce contexte, la sensibilité serait la proportion de cycles n'aboutissant pas à une grossesse évolutive et prédit correctement, la spécificité correspondrait à la proportion de cycles aboutissant à une grossesse évolutive et prédit correctement.

En médecine de la reproduction, la discrimination est souvent médiocre. Par exemple, si les couples fertiles ont des chances de grossesse spontanée qui avoisinent les 30%, ils ont malgré tout beaucoup plus de chances de ne pas concevoir. Donc même si le modèle permet de distinguer les couples qui ont 5% de chance de grossesse de ceux qui en ont 30%, l'AUC sera toujours relativement basse.

Il paraît difficile de croire que le gynécologue puisse prédire les chances de grossesses uniquement sur son expérience personnelle et son intuition.

En effet, les gynécologues diffèrent largement dans l'évaluation de la probabilité de mener une

grossesse à terme d'où l'intérêt de développer des modèles prédictifs qui pourraient permettre de calculer la probabilité de grossesse, qu'elle soit spontanée ou après traitement, et ainsi d'orienter les décisions thérapeutiques. Ils représenteraient alors un outil convainquant dans le conseil individuel, que ce soit pour le praticien ou le patient.

Van der Steeg (67) a cherché à déterminer la concordance entre la capacité des gynécologues à prédire les chances de grossesse et l'influence de l'utilisation des modèles prédictifs sur la décision thérapeutique. Il a créé 16 situations fictives d'infertilité, qui se distinguaient les unes des autres par la modifications des facteurs prédictifs : âge, primaire ou secondaire, durée de l'infertilité, FSH, sérologie chlamydia, TPC, mobilité des spermatozoïdes : ce sont les facteurs prédictifs principaux utilisés dans les modèles prédictifs existants. Il a analysé les conduites à tenir de 35 gynécologues travaillant dans 14 centres. Il était évalué leur expérience, le traitement proposé. Ils devaient évaluer les chances de grossesse spontanée à 1 an, les chances de grossesse après 1 IUI, et après 1 FIV. Puis ils devaient donner une proposition thérapeutique (abstention 6 mois, IUI pour 6 cycles, FIV pour 3 cycles). Trois mois plus tard, ils devaient donner leur conduite thérapeutique pour ces 16 situations fictives, en donnant les chances de grossesse en s'aidant des modèles prédictifs.

Il a été retrouvé une mauvaise concordance entre les gynécologues pour évaluer les chances de grossesses spontanées, les grossesses après IUI ou après FIV, de même que pour les décisions thérapeutiques.

L'utilisation du modèle a significativement diminué les indications de traitement (49% versus 61%) avec une augmentation des indications d'attitude expectative (51% versus 39%).

On voit avec cette étude que l'estimation des chances de grossesse varie énormément d'un gynécologue à l'autre, ce qui découle en de grandes variations dans les propositions thérapeutiques, d'autant plus que les décisions de traitement se basaient sur les chances de grossesse estimées.

Avec l'utilisation d'un modèle prédictif, la concordance entre les praticiens n'a augmenté que légèrement, avec plus de proposition d'attitude expectative. Cette augmentation modérée a différentes explications:

- La différence d'interprétation des chances de grossesse: autant un gynécologue peut estimer que des chances de grossesse à 30% justifient une attitude expectative plutôt que de l'augmenter à 60% avec une FIV, autant un autre peut recommander une FIV dans ce cas là.
- Les caractéristiques des patientes: les patientes "âgées" se voient plus souvent proposer un traitement afin de réduire les délais de grossesse (71% des gynécologues ont conseillé un traitement chez les patientes de plus de 38 ans contre 16% pour les patientes de moins de 32 ans).

Il reste cependant à évaluer combien de couples s'abstiendraient de traitement devant un faible

bénéfice attendu d'un traitement?

IV. ÉTUDE

G. Matériels et Méthodes

1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude prospective au sein du centre d'Assistance Médicale à la Procréation du Centre Hospitalier Universitaire de NANTES et analysé les caractéristiques clinico-biologiques et les résultats de tous les couples traités par IIU entre le 1/08/2009 et le 31/05/2011.

2. Patients

Ont été inclus

- Les couples consultant pour infertilité depuis > 12 mois
- Les couples suivis au sein du centre
- Les couples traités par stimulation de l'ovulation et IIU

Les critères d'exclusion étaient

- une obstruction tubaire bilatérale
- une conversion d'un cycle de FIV en une IIU pour échec de recrutement folliculaire
- un suivi en dehors du centre
- un autre traitement que l'IIU, tel que la stimulation simple de l'ovulation avec rapport programmé, FIV

Le bilan réalisé comprenait

- chez la femme :
 - o des dosages hormonaux réalisés au 3e jour du cycle : E2, FSH, LH, T4, TSH, PRL +/- AMH, +/- Androgènes si doute sur une hyperandrogénie
 - o les sérologies : Toxoplasmose, Rubéole, une sérologie des virus VIH, VHC, VHB, TPHA-VDRLles décrire : une sérologie des virus....
 - o Une évaluation de la cavité utérine et de la perméabilité tubaire par une hystérosalpingographie (HSG) et parfois par une hystérocopie (HSC)
 - o Un compte échographique des follicules antraux (CFA) au 3^e jour du cycle
 - o Une coelioscopie exploratrice était réalisée en cas de suspicion d'endométriose

afin d'évaluer l'étendue de la maladie

- chez l'homme
 - o un spermogramme avec test de migration-survie des spermatozoïdes
 - o les mêmes sérologies virales

3. Prise en charge

a) Stimulation et autres traitements

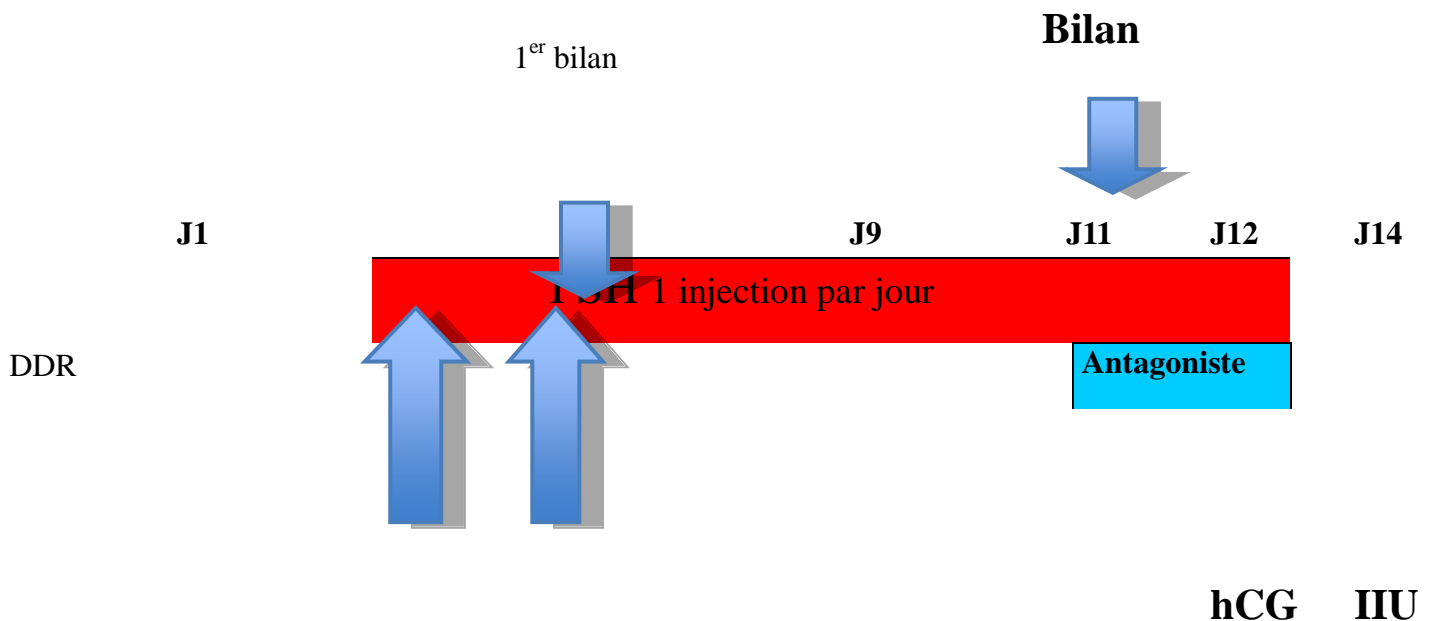
Les patientes ont toutes reçu un traitement par Acide Folique 0,4 mg par jour, débuté 1 mois avant le début de la stimulation ovarienne jusqu'à la fin du 2^{ème} mois de grossesse

La stimulation de l'ovulation était débutée en moyenne au premier ou au 2^{ème} jour du cycle, selon principalement 2 protocoles (figure 4) avec des injections quotidiennes de Gonadotrophines (type PUREGON, MENOPUR +/- des antagonistes). Quelques patientes ont reçus du Citrate de Clomiphène pendant 5 jours +/- accompagné de Gonadotrophines. Le dernier protocole de stimulation consistait en l'utilisation d'une pompe LHRH (type LUTRELEF).

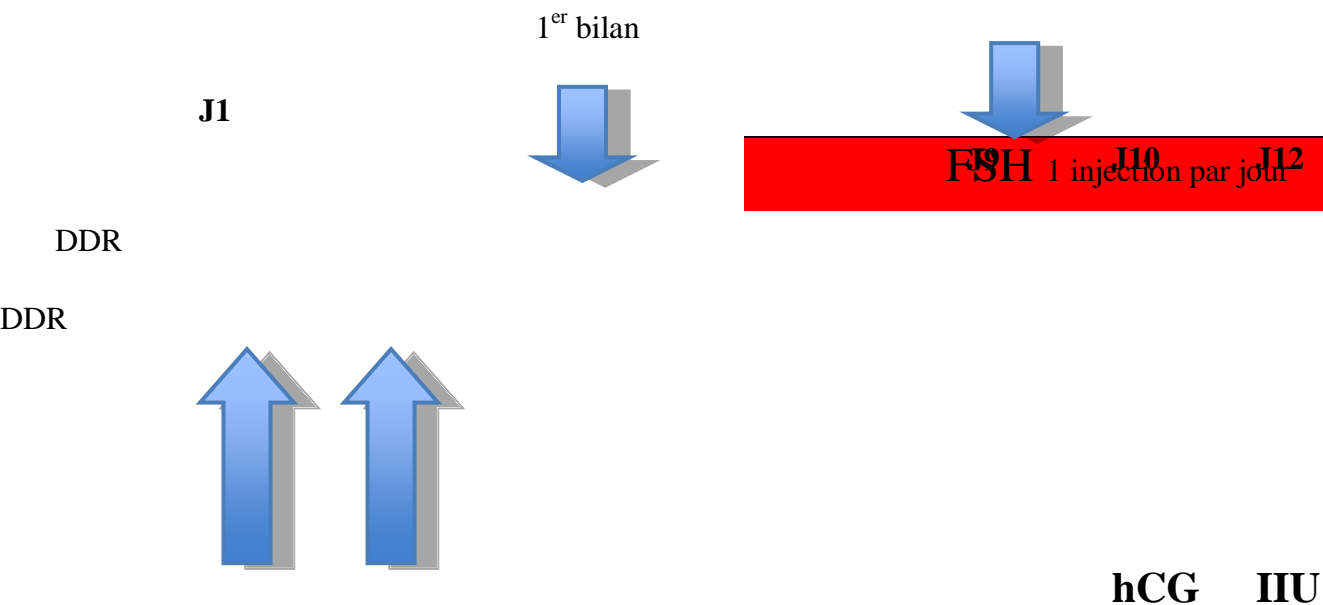
La dose de départ était choisie en fonction du poids des patientes et des résultats de stimulations antérieures éventuelles. La dose moyenne de départ était de 88 UI de gonadotrophines.

Figure 4: Principaux protocoles de stimulation ovarienne réalisé

❖ Protocole Antagoniste: Schéma moyen



❖ Protocole Agoniste: Schéma moyen



b) Monitoring

Les patientes ont été surveillées régulièrement par des dosages hormonaux et par échographie. Le jour du premier bilan était adapté en fonction des caractéristiques des patientes, de la dose de gonadotrophine reçue, et des résultats d'éventuelles stimulations ovariennes antérieures. Ce bilan comportait un dosage hormonal (Estradiol, Progestérone, LH), ainsi qu'une échographie pelvienne pour compte des follicules et mesure de l'épaisseur de l'endomètre. Les contrôles suivants étaient réalisés en fonction de l'évolution.

c) Déclenchement

Le déclenchement de l'ovulation était induit par une injection d'hCG (Ovitrelle ou d'HCG). Les critères de déclenchement étaient la présence d'au moins un follicule de ≥ 16 mm avec un taux d'Estradiol de 200ug/ml par follicule mature.

d) Laboratoire

Un recueil de sperme était réalisé au laboratoire 36h après le déclenchement de l'ovulation. Ce prélèvement était préparé par une technique de gradient de silice +/- swim-up. Il était conservé en moyenne 0,5 mL de cette préparation, qui était ensuite recueillie dans une seringue de 2 mL.

e) Insémination intra-utérine

L'insémination intra-utérine était réalisée dans une simple salle de consultation. La patiente était installée en position gynécologique. Après mise en place d'un spéculum en intravaginal, un cathéter souple, semi-rigide ou rigide contenant la préparation de sperme était introduit dans le canal cervical jusque dans la cavité utérine, au niveau de laquelle étaient déposés les spermatozoïdes. L'insémination intra-utérine était réalisée sous contrôle échographique uniquement lorsqu'il était rencontré une difficulté technique.

Les patientes ont toutes reçu un traitement de soutien de la phase lutéale par progestérone naturelle (UTROGESTAN® 200 mg par jour) par voie vaginale pendant 15 jours.

f) Test de grossesse

Un test de grossesse était réalisé 12 jours après l'IIU par un dosage sérique des Béta hCG. En cas de positivité, la prise de sang était renouvelée toutes les 48h jusqu'à ce que le taux atteigne 1500 UI.

g) Echographie

Une échographie pelvienne était réalisée vers 8 SA en cas de test de grossesse positif, ou avant en cas de mauvaise cinétique des Béta hCG ou de symptomatologie anormale (douleurs pelviennes, métrorragies).

On concluait à une grossesse évolutive lorsque l'on visualisait un sac gestationnel intra-utérin avec un embryon présentant une activité cardiaque.

4. Méthode statistique

a) Critères de jugement et définitions

Les critères de jugements utilisés ont été :

- Le taux de grossesse évolutive : taux de grossesse clinique.
- Le taux de naissance vivante: taux d'enfants nés vivants à un terme supérieur à 22 SA et/ou avec un poids supérieur à 500g.

Pour cela, plusieurs items ont été définis:

Grossesse biochimique : taux de Béta hCG circulant supérieur au seuil de positivité du laboratoire, mais avec une diminution précoce de ce taux, avant toute visualisation d'une image échographique intrautérine.

Grossesse extra-utérine : localisation ectopique de la grossesse, en dehors de la cavité intra utérine. Prouvée histologiquement en cas d'intervention chirurgicale ou suspectée devant une stagnation des β hCG avec une vacuité utérine voire la visualisation d'une image latéro-utérine

Fausse couche spontanée (FCS) : arrêt de développement d'une grossesse intra-utérine avec différentes situations rencontrées :

- présence d'un sac gestationnel intra-utérin sans embryon ni vésicule vitelline visualisés, encore appelé « œuf clair »
- disparition de l'activité cardiaque d'un embryon, au cours d'une grossesse jusqu'alors normo-évolutive
- disparition d'un sac gestationnel intra-utérin avec vésicule vitelline +/- embryon initialement visualisé, dans un contexte de métrorragies

Grossesse clinique: visualisation d'un sac gestationnel intra-utérin avec présence d'une vésicule vitelline et d'un embryon présentant une activité cardiaque

Evolution de la grossesse: grossesse simple ou multiple, grossesse pathologique, interruption médicale de grossesse.

Il a été précisé l'issue de la grossesse avec le terme, le mode d'accouchement, le sexe de l'enfant, le poids de naissance, ainsi que les pathologies éventuelles de l'enfant rencontrées au cours de sa première année de vie.

b) Analyse univariée

L'analyse univariée a eu pour objectif d'évaluer si telle ou telle variable intervenait individuellement sur le taux de grossesse et de naissance vivante. Dans le cas présent, le taux de naissance vivante dépendait-il de l'âge, du tabagisme etc ?

Pour les variables qualitatives, les tests du Chi-2 et le test exact de Fischer ont été utilisés. Pour les variables quantitatives, la recherche d'effets de seuil a été réalisée par une analyse ROC (receiver operator characteristics). L'effet des différents seuils sur le taux de naissance a été testé comme pour une variable qualitative. Des valeurs seuils déjà décrites dans la littérature ont été testées systématiquement. Les valeurs de $P < 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives. Les facteurs montrant des valeurs de $P < 0,2$ ont été inclus dans les analyses multivariées.

Les critères suivants ont été évalués :

- Chez le couple :
 - Le type d'infertilité, primaire, secondaire
 - La durée de l'infertilité
 - L'étiologie de l'infertilité, féminine, masculine, mixte ou inexpliquée
- Chez la femme :
 - L'âge
 - L'indice de masse corporelle (IMC en kg/m^2 de surface corporelle)
 - Le tabagisme
 - La consommation tabagique en cigarettes par jour
 - La durée et la régularité des cycles, et donc son statut ovulatoire
 - Le bilan morphologique avec
 - la perméabilité tubaire uni ou bilatérale
 - l'intégrité de la cavité utérine (ex polype, cloison utérine, opérée ou non, DES)
 - une anomalie du corps utérin (ex fibrome utérin)
 - la recherche d'une anomalie cervicale (ex béance cervicale, sténose cervicale)
 - L'existence ou non d'une endométriose connue et sa stadification
 - Le bilan biologique avec les dosage de :
 - AMH
 - FSH
 - Estradiol
 - LH
 - +/- Androgènes tels que la Testostérone
 - Le bilan échographique évaluant la réserve ovarienne avec le compte des follicules antraux (CFA)
- Chez l'homme :
 - L'âge
 - La consommation tabagique et sa quantification
 - Les paramètres du spermogramme avec
 - La numération en spermatozoïdes
 - La proportion de mobilité à 1 heure
 - La proportion de formes normales
 - La fraction de capacitation ou le test de migration survie

- Réalisation d'une Auto conservation du sperme
 - L'existence d'anticorps anti spermatozoïdes)
- Les caractéristiques de la stimulation :
- Type de stimulation (Citrates de Clomiphène, Gonadotrophines, Ménopur, pompe de LH)
 - Dose totale des hormones reçues et durée de la stimulation
 - Utilisation d'antagonistes ou d'agonistes de la GnRH
 - Taux d'E2, LH, progestérone précédent le déclenchement de l'ovulation
 - Nombre de follicule entre 12 et 14 mm et > 14 mm lors du déclenchement de l'ovulation
 - Jour du déclenchement de l'ovulation
 - Fraction de spermatozoïdes inséminée
 - L'épaisseur de l'endomètre

c) Analyse multivariée

L'analyse multivariée a pour objectif d'évaluer l'interdépendance éventuelle entre les variables sélectionnées par l'analyse univariée et le poids de chacune d'entre elle dans le pronostic. Une régression logistique a été utilisée pour évaluer le degré d'association entre les variables et la probabilité de grossesse évolutive et de naissance vivante et de sélectionner des variables indépendantes. Les valeurs de P ont reposé sur des tests de Wald et les valeurs de $P < 0,05$ ont été considérées comme significatives.

Des modèles prédictifs ont été créés, pour calculer la probabilité de naissance vivante en fonction des variables indépendantes sélectionnées. La performance des modèles a été évaluée par leur discrimination, qui a été quantifiée par l'aire sous la courbe ROC (Hanley & Mac Neil 1982).

d) Logiciel utilisé

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel XLStat^o, ADDINSOFT, Paris France.

H. RÉSULTATS

Notre travail a porté sur 258 couples infertiles chez qui ont été réalisés 535 cycles de stimulation de l'ovulation suivie d'une IIU. Les différentes caractéristiques sont rapportées dans les tableaux 3 et

4.

1. Description de la population

a) Caractéristiques de l'infertilité

Il s'agissait :

- pour 305 situations, d'une infertilité primaire (57%)
- pour 207 situations, d'une infertilité secondaire (38,7%)

La durée de l'infertilité moyenne était de 38,4 mois.

b) Caractéristiques de la population

(i) Femmes

✓ Données de l'interrogatoire

➤ Age et Indice de Masse Corporelle (IMC) :

Les patientes étaient âgées en moyenne de 31,8 ans, avec des âges extrêmes allant de 18 à 45 ans.

Leur IMC moyen était de 23,2 kg/m².

➤ Cycles menstruels :

La majorité des patientes (309 au total soit 58% des patientes) présentaient des cycles réguliers compris entre 27 et 35 jours et étaient considérées de ce fait comme normo ovulatoires (figure 5).

Figure 5: Caractéristiques des cycles menstruels des patientes

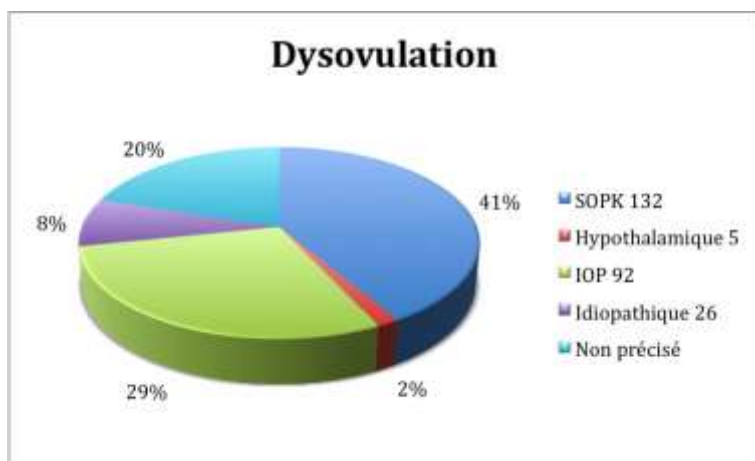


➤ Dysovulation :

La notion de dysovulation est une donnée difficile à apprécier en pratique et reste une information relativement subjective. Un total de 319 patientes ont été considérées comme dysovulatoires soit 59,6% de notre population.

Les différentes étiologies de dysovulation étaient représentées en grande partie par l'existence d'un SOPK (pour 41% des patientes), d'une IOP, d'une anovulation hypothalamique (il s'agissait surtout de patientes anorexiques) et enfin la dysovulation était considérée comme idiopathique, lorsqu'elle était mise en évidence sur des anomalies isolées de la courbe de température (Figure 6).

Figure 6 : Etiologies de la dysovulation



➤ Consommation tabagique

Une grande proportion de patientes (42%) était tabagiques, sevrées ou non. La consommation moyenne était de 8 cigarettes par jour.

✓ Données des examens complémentaires

➤ Dosages hormonaux de base et CFA

Les taux moyens d'AMH, de FSH et d'Estradiol étaient respectivement de 4,47 ng/mL, 7,02 UI/mL et 43,92 pg/mL.

Le dosage de l'AMH et le CFA n'étaient pas réalisés systématiquement, ce qui explique les nombreuses valeurs manquantes (31% et 24%).

➤ Examens d'imagerie et autres explorations:

La grande majorité des patientes (95%) présentait une perméabilité tubaire bilatérale, les autres ayant une obstruction unilatérale.

Concernant les anomalies de la morphologie utérine, 5 patientes présentaient un polype intra utérin découvert à l'occasion d'une hystérosalpingographie et/ou d'une échographie pelvienne. Ces polypes ont été traités par résection endoscopique avant de débiter la stimulation ovarienne. Trois patientes avaient une cloison utérine. Elles ont également été prises en charge chirurgicalement par résection endoscopique de la cloison avant le début de la stimulation.

Enfin, 3 patientes présentaient un utérus arqué, pour lesquelles aucune intervention chirurgicale n'a été préconisée.

Les patientes qui présentaient un fibrome interstitiel (11 patientes au total), sans retentissement sur la cavité utérine, n'ont également pas été opérées.

Neuf patientes présentaient des antécédants cervicaux: 6 patientes avaient subi une conisation pour CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia), et 3 patientes s'étaient vu diagnostiquer une béance cervico-vaginale sur l'hystérosalpingographie.

Un test de Hünher a été réalisé chez 140 couples soit 26,2% de notre population. Les résultats étaient :

- positif pour 50 couples soit 35,7% des tests et 9,2% des couples
- négatif pour 77 couples soit 55% et 14,4% des couples

L'étiologie d'infertilité cervicale isolée a été retenue pour 15 couples.

Une endométriose a été diagnostiquée chez 23 patientes soit 4.3% de notre population. Onze présentaient une endométriose de stade 1, et 3 patientes présentaient une endométriose de stade 2. Lorsqu'il existait un endométriome, il était beaucoup plus souvent unilatéral que bilatéral, avec un rapport de 7/1. Dans 10 cas, le stade de l'endométriose n'était pas connu, soit du fait que les patientes n'avaient pas eu de cœlioscopie exploratrice, ou que le compte rendu opératoire ne permettait pas de préciser le stade.

(ii) Hommes

✓ Données de l'interrogatoire :

Les patients étaient âgés en moyenne de 33,7 ans avec des âges extrêmes allant de 22 à 50 ans.

Une grande proportion des patients étaient tabagiques, sevrés ou non (301 patients soit 56.3% de la

population masculine). La consommation tabagique moyenne était de 11 cigarettes par jour.

✓ Spermogramme et fraction de capacitation

Sur le spermogramme réalisé lors du bilan initial, il était retrouvé en moyenne :

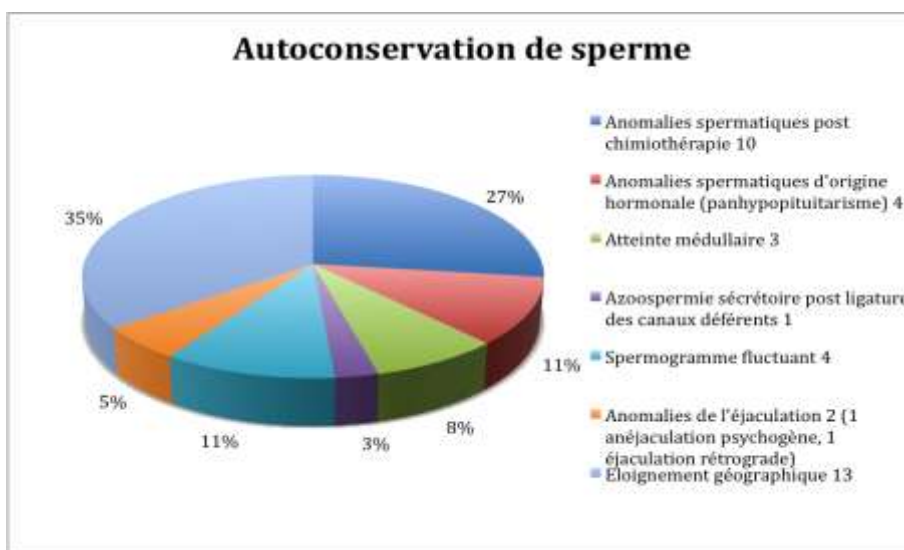
- une concentration de spermatozoïdes de 60,9 M/mL
- une mobilité rapide (a+b selon la classification de l’OMS) de 36.2%
- une proportion de spermatozoïdes de forme normale de 27%

La fraction de capacitation moyenne était de 6,7 M/mL. Du fait que la réalisation systématique de la fraction de capacitation n’est pas recommandée en pratique courante, cette donnée était manquante chez 116 patients soit 21.6% des dossiers.

Seuls 9 patients présentaient une azoospermie soit 1,7% de notre population. Pour 8 d’entre eux, il s’agissait d’une azoospermie excrétoire survenue dans les suites d’une chimiothérapie. Un patient présentait une azoospermie sécrétoire secondaire à une ligature des canaux déférents réalisée 10 ans auparavant. Une autoconservation de sperme avait été réalisée avant le geste, qui a pu être utilisée pour l’IIU.

La majorité des cycles ont été réalisés avec du sperme frais. Une autoconservation du sperme a été réalisée chez 44 patients soit 8% des cycles, pour des raisons diverses allant de l’OATS sévère à l’éloignement géographique (Figure 7).

Figure 7 : Indications de l’autoconservation de sperme



Une minorité des patients (13 patients au total soit 2.4% des couples) étaient porteurs d'Anticorps anti spermatozoïdes (ASA). Lorsque l'information était disponible, on retrouvait que dans 3 cas, ces anticorps (Ac) étaient dirigés contre le flagelle et dans 3 cas contre la tête ou les 2.

Tableau 3: Caractéristiques épidémiologiques des 535 couples ayant bénéficié d'une IUI

Durée de l'étude	21 mois (Aout 2009 à Mai 2011)
Nombres de couples	535
Age femme (années)	31.782 +/- 4.9 [18-45], 31 [28.75-35]
IMC femme (kg/m2)	23.168 +/- 4.56 [15.22-45.17], 34 [25-46]
Tabagisme femme	225 (42%)
Cigarettes femme (cig/jour)	8 +/-5 [1-20], 6 [5-10]
Age homme (années)	33,7 ± 5,4 [22-50]
Tabagisme homme	301 (56.3%)
Cigarettes homme (cig/jour)	11 ± 7 [1-40], 10[5-20]
Durée de l'infertilité	38.45 +/- 19.21 [4-135], 34 [25-46]
Infertilité primaire	305 (57%)
Anomalies de l'ovulation	319 (59.6%)
SOPK	132 (24.7%)
Facteur tubaire (unilateral)	23 (4.3%)
Endométriose	23 (4.3%)
Fibrome interstitiel	12 (2.2%)
Facteur cervical (test de hünher)	15 (2.8%)
Facteur masculin	42 (7.8%)
Concentration sperme (M/mL)	60.926 +/- 45.12 [2.1-293.15], 49.40 [29.95-76.725]
Mobilité (a+b)*	36.21 +/- 13 [9-66], 37 [26-44.5]
Formes typiques (%)	27.05 +/- 14.59 [2-71], 25 [17-35]

Les données correspondent à la Moyenne +/- L'Ecart Type [min-max], médiane [Rang interquartile], ou N (%)

**selon la classification de l'OMS*

Tableau 4: Données biologiques et morphologiques féminines

Nombre de patientes	258
Nombres de tentatives	535
Bilan biologique	
Estradiol (J2)	43.92 +/- 29,557 [8.4- 31.3], 37,9 (29- 51)
FSH (J2)	7.02 +/- 2,543 [0.2- 17.2], 6,5 (5,3- 8)
AMH	4.47 +/- 4,145 [0- 31.4], 3,6 (1,525- 5,7)
Bilan échographique	
CFA total	20.906 +/- 15,47 [1- 90], 17 (9- 30)
CFA 2-5 mm	16.354 +/- 14,915 [0- 90], 11 (6-21)
CFA 6-9 mm	4.77 +/- 5,963 [0- 40], 3 (1-7)
Hystérosalpingographie anormale	
Obstruction tubaire unilatérale ou phymosis	23 (4,3%)
Utérus arqué	3 (0,6%)
Cloison utérine	3 (0,6%)
Polype	5 (0,9%)
Anomalies de l'ovulation	319 (59,6%)

Les données correspondent à la Moyenne +/- L'Ecart Type [min-max], médiane [Rang interquartile], ou N (%)

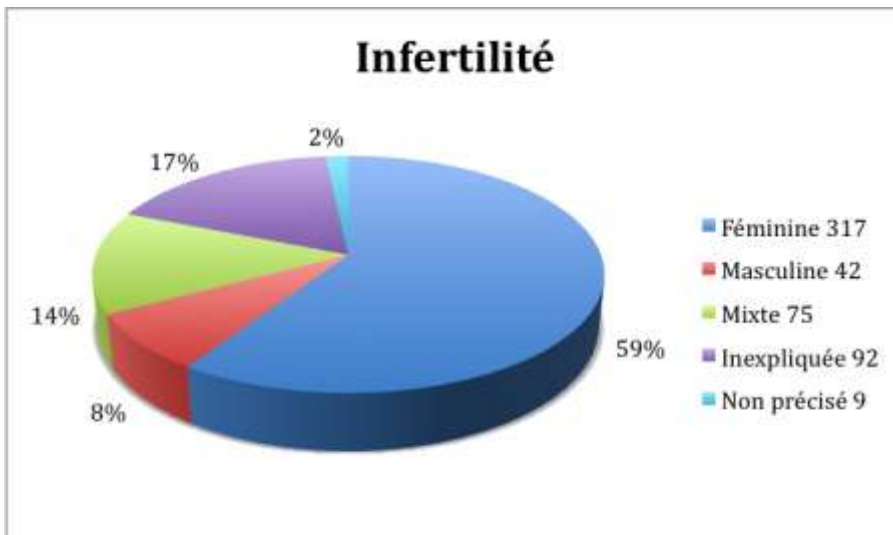
c) Caractéristiques des cycles d'IIU

(i) Indications de l'IIU

Les indications de l'IIU se répartissaient en fonction de l'étiologie de l'infertilité. Elles se regroupaient en 4 groupes (Figure 8) :

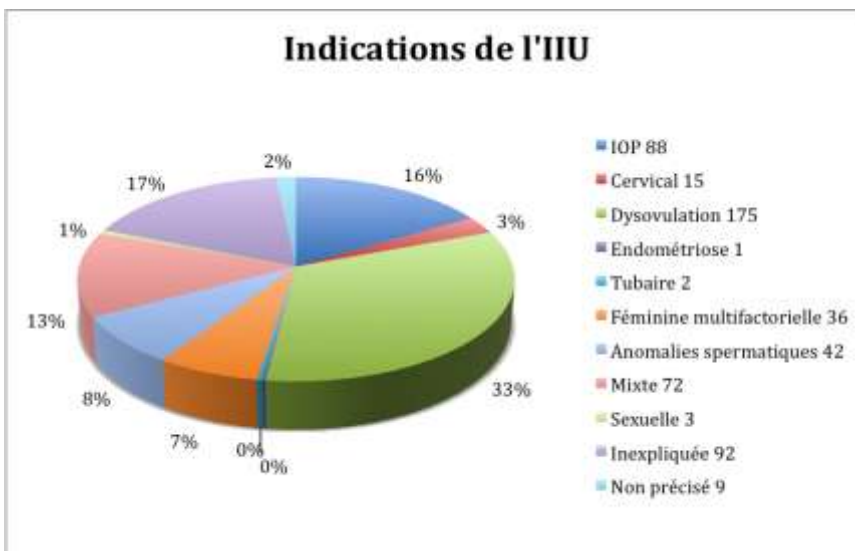
- indication féminine chez 317 couples
- indication masculine chez 42 couples
- indication mixte chez 75 couples
- infertilité inexplicée chez 92 couples

Figure 8: Répartition des indications d'IIU



Du fait de la prédominance des indications féminines dans notre population, l'indication la plus fréquente (319 patientes soit 59,6%) était représentée par les troubles de l'ovulation. L'infertilité inexpliquée était la seconde indication importante, avec 92 couples inclus soit 17,2% de la population (Figure 9).

Figure 9 : Etiologies de l'infertilité



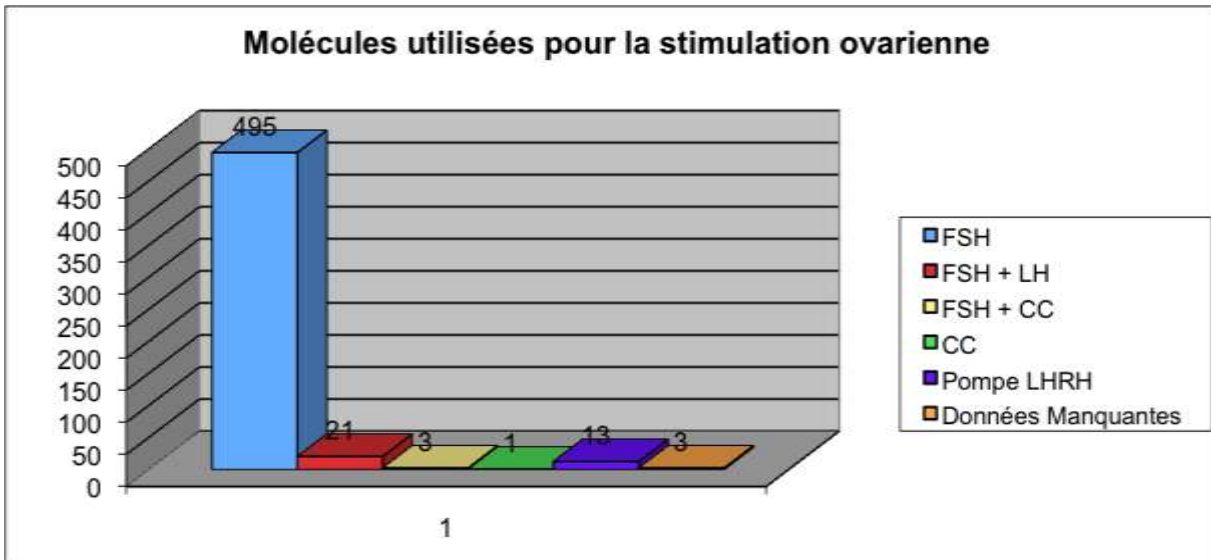
(ii) Stimulation ovarienne

Toutes les couples inclus dans l'étude ont bénéficié d'une stimulation de l'ovulation avant la réalisation de l'insémination intra-utérine.

✓ Molécules utilisées pour la stimulation ovarienne

La très grande majorité des patientes ont été stimulées par des gonadotrophines de type FSH: 519 patientes soit 97% de la population. Parmi elles, 21 ont reçu aussi de la LH et 3 du clomifène (Figure 10).

Figure 10 : Protocole de stimulation ovarienne

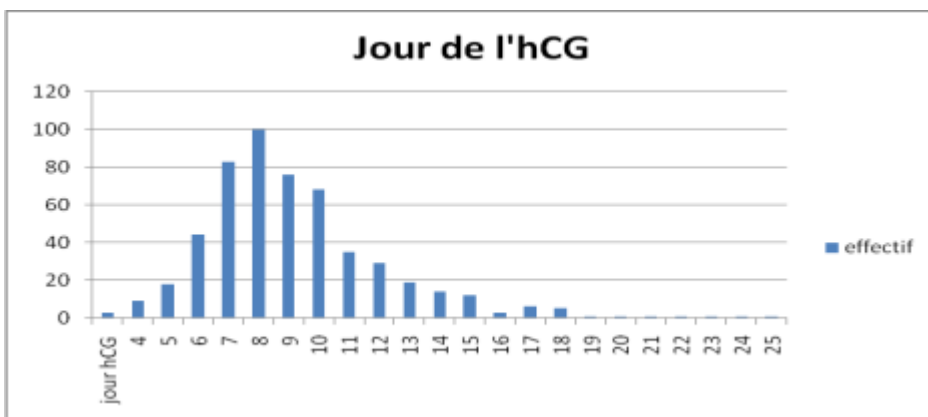


✓ Caractéristiques de la stimulation ovarienne

La durée moyenne de la stimulation ovarienne était de 9 ± 3 jours avec des durées extrêmes allant de 3 jours à 28 jours.

L'ovulation était déclenchée lorsque les critères échographiques et biologiques étaient réunis, par une injection d'hCG (figure 11).

Figure 11 : Répartition des patientes en fonction du jour de déclenchement de l'ovulation



La dose totale moyenne de FSH administrée était de 1261 UI avec une médiane à 450 [350-675].

Les 2 protocoles les plus réalisés ont été un protocole agoniste pour 144 patientes, et un protocole antagoniste, c'est à dire avec l'adjonction d'un d'antagoniste de la GnRH (ORGALUTRAN® 0,25) pour 372 patientes.

d) Grossesses

Le tableau 5 résume en terme de grossesses, les résultats des 535 IIU réalisées chez les 258 couples. Un total de 86 patientes ont eu un test de grossesse positif, soit un taux de grossesse de 16% par cycle et 33% par couple. Le taux de grossesse évolutive était de 11,4% par cycle et de 24% par couple.

Parmi les 61 grossesses évolutives, 49 ont conduit à la naissance d'un enfant vivant, 8 grossesses se sont soldées par une FCS précoce et 4 ont été interrompues pour raison médicale: 1 pour une trisomie 21 à 18 SA, 2 pour un syndrome polymalformatif à 13 SA et 1 pour une mucoviscidose à l'état hétérozygote à 35 SA.

Quatre patientes ont présenté des grossesses gémellaires, qui ont donc représenté 13% des grossesses évolutives.

Ainsi, le taux de naissances vivantes était de 9,2% par cycle et 19% par couple.

Tableau 5: Issue de grossesse chez les 535 couples ayant bénéficié d'une IIU

Nombre d'IIU	535
hCG positif	86 (16%)
Grossesses biochimiques	22 (25,5%)
Grossesses ectopiques	3 (3.5%)
Grossesses cliniques	61 (71%)
Grossesses cliniques	61
FCS	8 (13%)
Interruption médicale de grossesse	4 (7%)
Naissance d'enfants vivants	49 (80%)
Singleton	41 (67%)
Jumeaux	8 (12%)

2. Facteurs prédictifs de grossesse après IIU

a) Analyse univariée

Les tableaux 6 et 7 décrivent les résultats des tests univariés de liaison entre les variables étudiées et chaque critère de jugement.

Tableau 6 : Facteurs prédictifs de grossesse clinique après IIU : analyse univariée

	N	Grossesse clinique (% , 0.95CI)	Pas de grossesse (% , 0.95CI)	p	OR (0.95CI)
N	535	61 (11.5%, 9-14.4)	474		
Age femme < 30 ans	166	21 (13%, 8.4-18.6)	145 (87%, 81.3-92.0)	0.135	2.9 (0.6-17.6)
Age femme ≥ 30 ans	369	40 (10.8%, 7.9-14.5)	329 (90.2%, 85.5-92.1)		
Age < 35 ans	380	48 (12.6%, 9.6-16.4)	332 (87.4%, 83.6-90.4)	0.161	1.6 (0.8-3.2)
Age ≥ 35 ans	155	13 (8.4%, 4.9-13.9)	142 (91.6%, 86-95)		
Age < 38 ans	460	56 (12.2%, 9.5-15.5)	404 (87.8%, 84.5-90.5)	0.164	1.9 (0.7-5.7)
Age ≥ 38 ans	75	5 (6.7%, 2.5-15)	70 (92.3%, 85-97.5)		
Age < 40 ans	491	59 (12%, 9.4-15.2)	432 (88%, 84.8-90.6)	0.135	2.9 (0.6-17.6)
Age ≥ 40 ans	44	2 (6.5%, 4.2-16)	42 (95.5%, 84-99.6)		
IMC < 30 kg/m ²	482	55 (11.6%, 8.9-14.6)	427 (88%, 85.4-91.1)	0.984	1.0 (0.4-2.8)
IMC ≥ 30 kg/m ²	53	6 (12.7%, 4.9-22.9)	47 (87.3%, 77- 95)		
IMC < 25 kg/m ²	366	41 (11.4%, 8.3-14.9)	325 (88.6%, 85.1-91.7)	0.831	0.94 (0.51-1.73)
IMC ≥ 25 kg/m ²	169	20 (12.3%, 7.7-17.6)	149 (87.7%, 82.4-92.3)		
Non fumeuses	304	40 (13.4%, 9.8-17.5)	264 (86.6%, 82.5-90.2)	0.17	1.5 (0.8-2.7)
Fumeuses	231	21 (9.4%, 6-13.6)	210 (90.6%, 86.4-94)		
Cig < 10 / jour	486	59 (12.3%, 9.5-15.4)	427 (87.7%, 84.6-90.5)	0.1	3.2 (0.7-19.8)
Cig ≥ 10 / jour	49	2 (5.9%, 3.5-14.5%)	47 (94.1%, 85.5-99.6)		
Infertilité primaire	305	31 (10.4%, 7.2-14.)	274 (89.6%, 85.9-92.8)	0.3	1.3 (0.7-2.4)
Infertilité secondaire	207	27 (13.4%, 9-18.4)	180 (86.6%, 81.6-90.9)		
Données manquantes	23	3 (16%, 3.7-33)	20 (84%, 67-96)		
Normo-ovulatoires	183	20 (11.4%, 7.5-16.3)	163 (88,6%, 84-93)	0.55	1.3 (0.7-2.3)
Dysovulatoires	319	39 (12.5%, 9-16.3)	280 (87.5%, 84-91)		
Données manquantes	33	2 (8.6%, 6.8-20.6)	31 (91.4%, 79.4-99.3)		
2 trompes perméables	511	57 (11.3%, 8.7-14.2)	454 (88.7%, 85.8-91.3)	0.72	1.3 (0.3-5)
1 trompe perméable	21	3 (17.4%, 4-35.5)	18 (82.6%, 64.5-95.9)		

Données manquantes	3	1 (33%, 5.6-79.8)	2 (67%, 20.2-94.4)		
Endométriose					
Non	504	59 (11.9%, 9.2-14.8)	445 (88.1%, 85.2-90.8)	0.25	3 (0.43-61.8)
Oui	24	1 (7.7%, 0.01-21.9)	23 (92.3%, 78-99.99)		
Données manquantes	7	1 (14.3%, 3.6-57.9)	6 (85.7%, 42.1-99.6)		
FSH < 10	442	53 (12.2%, 9.3-15.4)	389 (87.8%, 84.6-90.7)	0.4	1.5 (0.6-3.8)
FSH ≥ 10	59	4 (8.2%, 2.2-16.7)	55 (91.8%, 83.4-97.8)		
Données manquantes	34	4 (11.8%, 3.3-27.4)	30 (88.2%, 72.5-96.7)		
AMH > 1.5 ng/mL	274	31 (11.3%, 7.8-15.7)	243 (88.7%, 84.3-92.2)	0.101	2.2 (0.9-5.7)
AMH ≤ 1.5	92	5 (5.4%, 1.8-12.2%)	87 (94.6%, 87.8-98.2)		
Données manquantes	169	25 (14.8%, 9.8-21)	144 (85.2%, 78.9-90.2)		
AFC ≥ 20	178	22 (12.4%, 7.9-18.1)	156 (87.6%, 81.9-92.1)	0.23	1.4 (0.7-2.8)
AFC < 20	235	21 (8.9%, 5.6-13.3)	214 (91.1%, 86.7-94.4)		
Données manquantes	122	18 (14.7%, 9-22.3)	104 (85.3%, 77.7-91.0)		
AFC ≥ 10	302	36 (11.9%, 8.5-16.1)	266 (88.1%, 83.9-91.5)	0.098	2 (0.9-4.5)
AFC < 10	111	7 (6.3%, 2.6-12.6)	104 (93.7%, 87.4-97.4)		
Données manquantes	122	18 (14.7%, 9-22.3)	104 (85.3%, 77.7-91.0)		
Fumeurs	301	33 (11%, 7.7-15)	268 (89%, 85-92)	0.8	1.1 (0.6-1.9)
Non fumeurs	190	22 (11.6%, 7.4-17)	168 (88.4%, 83-92.6)		
Données manquantes	44	6 (13.6%, 5.2-27.3)	38 (86.4%, 72.6-94.8)		
ASA positif	13	2 (15.4%, 1.9-45.4)	11 (84.6%, 54.5-98.1)	0.65	0.7 (0.14-4.7)
ASA négatif	522	59 (11.3%, 8.7-14.3)	463 (88.7%, 85.7-91.3)		
Indication de l'IIU					
Féminine	317	37 (11.7%, 8.3-15.7)	280 (88.3%, 84.3-91.6)	0.99	
Masculine	42	5 (11.9%, 4-25.6)	37 (88.1%, 74.4-96)		
Mixte	75	8 (10.7%, 4.7-19.9)	67 (89.3%, 80-95.3)		
Inconnu	101	11 (10.9%, 5.6-18.6)	90 (89.1%, 81.3-94.4)		
Endomètre < 8 mm	280	29 (10.4%, 7-14.5)	251 (89.6%, 85.5-92.9)	0.7	
Endomètre ≥ 8 mm	169	21 (12.4%, 7.9-18.4)	148 (87.6%, 81.6-92.1)		
Inconnu	86	11 (12.8%, 6.6-21.7)	75 (87.2, 78.3-93.4)		
Agonistes de la GnRH	144	13 (9%, 4.9-14.9)	131 (91%, 85-95)	0.27	
Antagoniste	372	44 (11.8%, 8.7-15.5)	328 (88.2%, 84.4-91.3)		
Données manquantes	19	4 (21%, 6-45.6)	15 (79%, 54.4-93.9)		
> 3tentatives	82	4 (4.9%, 1.3-12)	78 (95.1%, 88-98.7)	0.06	2.8 (0.9-9.4)

≤3 tentatives	453	57 (12.6%, 9.7-16)	396 (87.4%, 84-90.3)		
---------------	-----	--------------------	----------------------	--	--

ASA: anticorps anti-spermatozoïdes

Tableau 7 : Facteurs prédictifs de naissance vivante après IUI : analyse univariée

	N	Naissances vivantes (% , 0.95CI)	Pas de naissance vivante (% , 0.95CI)	p	OR (0.95CI)
N	535	49 (9.2%, 6.9-11.9)	486 (90.8%, 88-83)		
Age femme < 30 ans	166	18 (10.8%, 6.5-16.6)	148 (89.2%, 83.4-93.4)	0.36	1.33 (0.69-2.54)
Age femme ≥ 30 ans	369	31 (8.4%, 5.8-11.7)	338 (91.6%, 88.3-94.2)		
Age < 35 ans	380	40 (10.5%, 7.6-14)	340 (89.5, 85.9-92.4)	0.09	1.9 (0.9-4.3)
Age ≥ 35 ans	155	9 (5.8%, 2.7-10.7)	146 (94.2%, 89.3-97.3)		
Age < 38 ans	460	46 (10%, 7.4-13.1)	414 (90%, 85.9-92.6)	0.09	2.7 (0.8-11)
Age ≥ 38 ans	75	3 (4%, 8.3-11.2)	72 (96%, 88.7-99.2)		
Age < 40 ans	491	48 (9.8%, 7.4-12.7)	443 (90.2%, 87.2-92.7)	0.098	4.7 (0.7-93)
Age ≥ 40 ans	44	1 (2.3%, 0.6-12)	43 (97.7, 88-99.9)		
IMC < 30 kg/m ²	482	44 (9.1%, 7.7-12)	438 (90.9%, 87.9-93.3)	0.92	0.96 (0.34-2.9)
IMC ≥ 30 kg/m ²	53	5 (9.4%, 3.1-20.7)	48 (90.6%, 79.3-96.9)		
Femme non tabagique	304	31 (10.2%, 7-14.2)	273 (89.8%, 85.8-93)	0.34	1.3 (0.7-2.6)
Femme tabagique	231	18 (7.8%, 4.7-12)	213 (91.2%, 88-95.3)		
Cig < 10 / jour	486	47 (9.7%, 7.2-12.6)	439 (90.3%, 87.3-92.8)	0.2	2.5 (0.6-15.5)
Cig ≥ 10 / jour	49	2 (4.1%, 5-14)	47 (95.9%, 86-99.5)		
Infertilité primaire	305	27 (8.9%, 5.9-12.6)	278 (91.1%, 87.4-94.1)		
Infertilité secondaire	207	20 (9.7%, 6-14.5)	187 (90.3%, 85.5-94)	0.8	0.9 (0.5-1.7)
Données manquantes	23	2 (8.7%, 1.1-28)	21 (91.3%, 72-99)		
Endométriose					
Non	504	48 (9.5%, 7.1-12.4)	456 (90.5%, 87.6-92.9)		
Oui	24	0 (0%, 0.0-11.7)	24 (100%, 88.3-100)	0.1	∞ (0.5- ∞)
Données manquantes	7	1 (14.3%, 0.4-57.9)	6 (85.7%, 42.1-99.6)		
AMH > 1.5 ng/mL	274	26 (9.5%, 6.3-13.6)	248 (90.5%, 86.4-93.7)	0.12	2.3 (0.7-8)
AMH ≤ 1.5 ng/mL	92	4 (4.3%, 1.2-10.8)	88 (95.7%, 89.2-98.8)		
Données manquantes	169	19 (11.2%, 6.9-17)	150 (88.8%, 83-93.1)		
AFC ≥10	302	29 (9.6%, 6.5-13.5)	273 (90.4%, 86.5-93.5)		
AFC <10	111	5 (4.5%, 1.5-10.2)	106 (95.5%, 89.8-98.5)	0.09	2.2 (0.8-6.8)

Données manquantes	122	15 (12.3%, 7-19.5%)	107 (87.7%, 80.5-92.9)		
Endomètre <8 mm	280	23 (8.2%, 5.3-12)	257 (91.8% ; 87.9-94.7)	0.6	1.2 (0.6-2.4)
Endomètre ≥8 mm	169	16 (9.5%, 5.5-14.9)	153 (90.5%, 85.1-94.5)		
Données manquantes	86	10 (11.6%, 5.7-20.3)	76 (88.4%, 79.6-94.3)		
>3 tentatives	82	3 (3.7%, 7.6-10.3)	79 (96.3%, 89.7-99.2)	0.06	3 (0.9-12)
≤3 tentatives	453	46 (10.1%, 7.5-13.3)	407 (89.9%, 86.7-92.5)		

(i) Grossesses cliniques

Les facteurs suivants n'ont eu nettement aucune influence sur le taux de grossesse clinique dans cette série :

- l'âge de l'homme, le tabagisme masculin, les paramètres spermatiques, la présence d'anticorps anti-spermatozoïdes
- l'indice de masse corporelle de la femme, la présence d'un syndrome des ovaires polykystiques, la présence d'une obstruction tubaire unilatérale, le taux de FSH et d'Estradiol au 3^{ème} jour du cycle, la présence d'une anomalie de l'ovulation
- le type et la durée d'infertilité, l'indication de l'insémination, les caractéristiques de la stimulation (durée, type de protocole, doses utilisées), l'épaisseur de l'endomètre au moment de l'insémination et la fraction inséminée

Cinq facteurs ont semblé avoir une influence sur les chances de grossesse clinique. Même si les tests statistiques n'atteignaient pas la significativité, une nette tendance était observée pour l'âge de la femme, le tabagisme féminin avec une consommation de tabac supérieure à 10 cigarettes par jour, le taux d'AMH, le CFA et le nombre de tentatives. Dans une moindre mesure, la présence d'une endométriose avait une tendance à altérer les chances de grossesse clinique ($p=0,23$) et a été incluse dans l'analyse multivariée.

Les figures 12-14 montrent les courbes ROC évaluant le taux de grossesse clinique en fonction des principales variables quantitatives testées:

- Pour l'âge de la femme, les seuils de 30, 35, 38 et 40 ans ont été testés (tableau 6). L'analyse ROC montre que le seuil de 30 ans était le plus discriminant dans cette série mais l'aire sous la courbe ne différait pas significativement de 0,5 (Figure 12).
- Pour le CFA, le seuil de 20 semblait discriminant avec une aire sous la courbe de

0,58 à la limite de la significativité (Figure 13).

- Pour l'AMH, un seuil de 3 semblait discriminant, mais l'aire sous la courbe ne différait pas significativement de 0,5. (Figure 14)

Figure 12 : Etude ROC du taux de grossesse clinique en fonction de l'âge

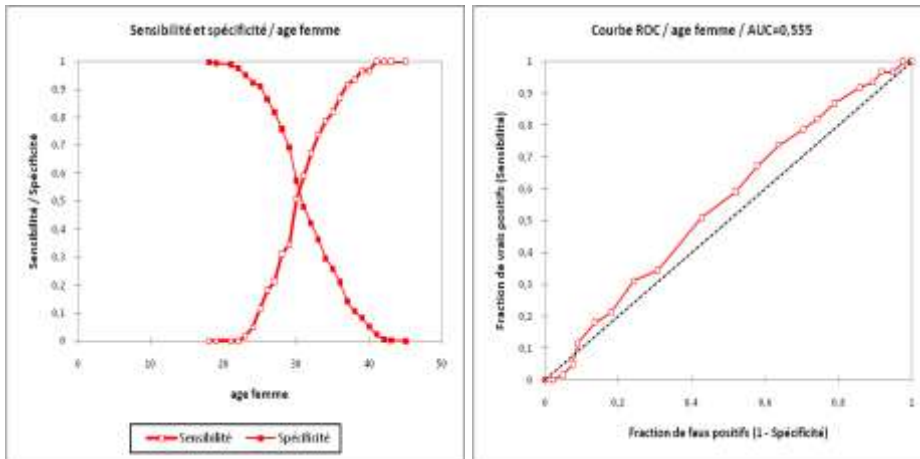


Figure 13: Etude ROC du taux de grossesse clinique en fonction du CFA

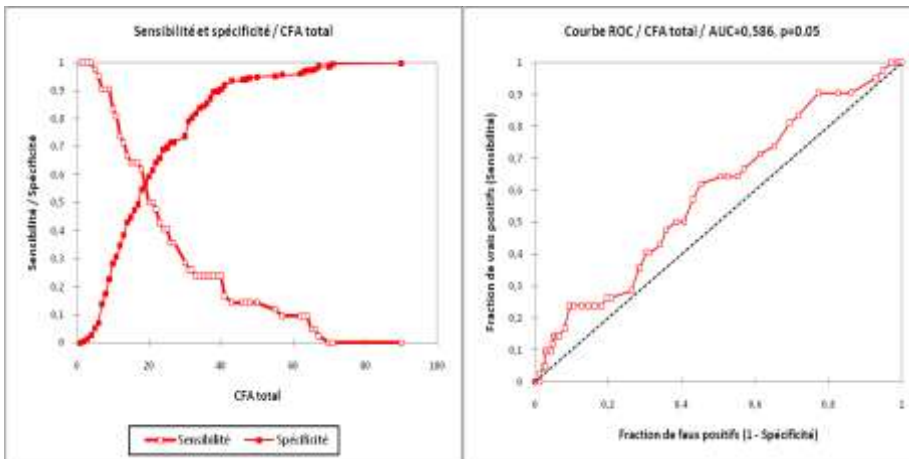
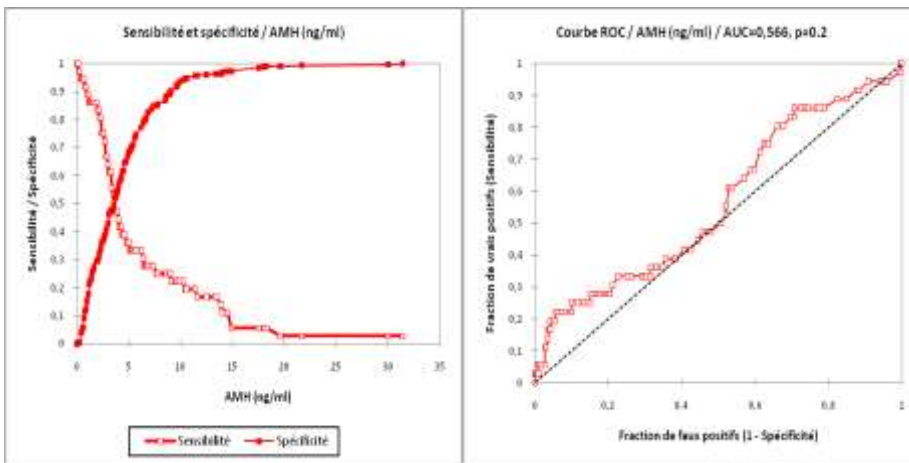


Figure 14: Etude ROC du taux de grossesse clinique en fonction de l'AMH



Les figures 15-17 illustrent les courbes ROC de facteurs qui ne présentait aucune relation avec les chances de grossesse clinique.

Figure 15 : Courbe ROC du taux de grossesse clinique en fonction de l'âge de l'homme

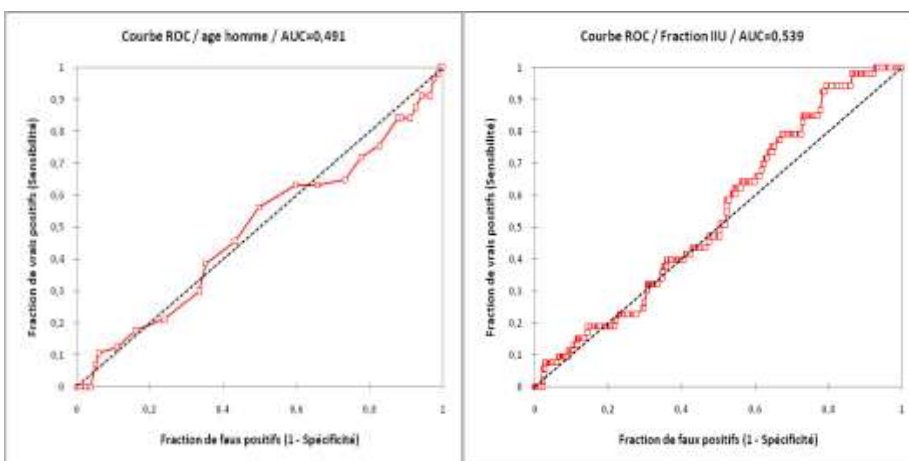
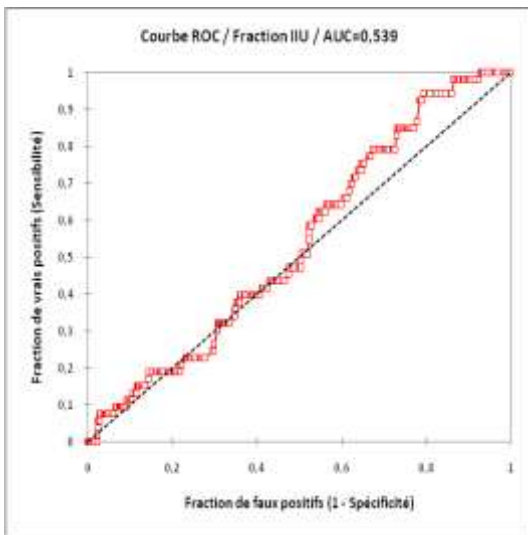
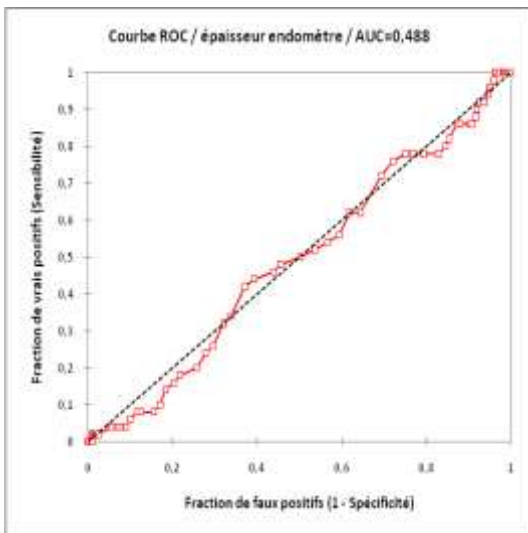


Figure 16 : Courbe ROC du taux de grossesse clinique en fonction de la fraction inséminée



Figures 17 : Courbe ROC du taux de grossesse clinique en fonction de l'épaisseur de l'endomètre



(ii) Naissances vivantes

Les 5 mêmes facteurs prédictifs de naissance vivante que pour les grossesses cliniques étaient retrouvés.

Les figures 18-20 illustrent les courbes ROC réalisées selon les différents facteurs prédictifs de naissance vivante après IIIU.

Pour l'âge de la femme, les mêmes seuils ont été testés (tableau 7). L'analyse ROC (Fig 18) montrait que le seuil de 30 ans était également le plus discriminant, avec une aire sous la courbe de 0.57 qui différait significativement de 0.5.

Pour l'AMH, le seuil de 3 ng/mL semblait discriminant, avec une aire sous la courbe approchant

de la significativité (Fig 19).

Pour le CFA, le seuil de 20 était discriminant avec une aire sous la courbe de 0.63, qui diffèrait significativement de 0.5 (Fig 20).

La figure 21 montre l'absence d'effet seuil observable sur le taux de naissance vivante pour l'épaisseur de l'endomètre.

Figure 18 : Courbe ROC du taux de naissance vivante en fonction de l'âge maternel

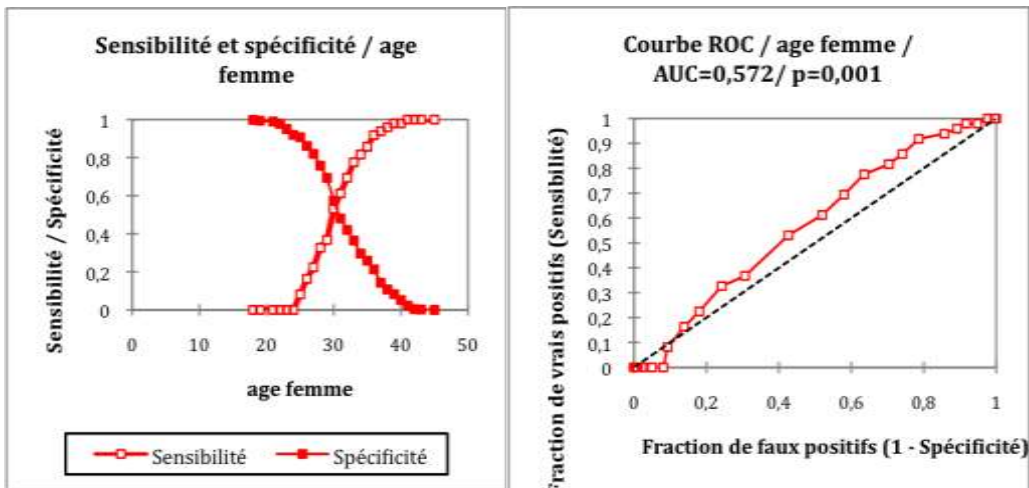
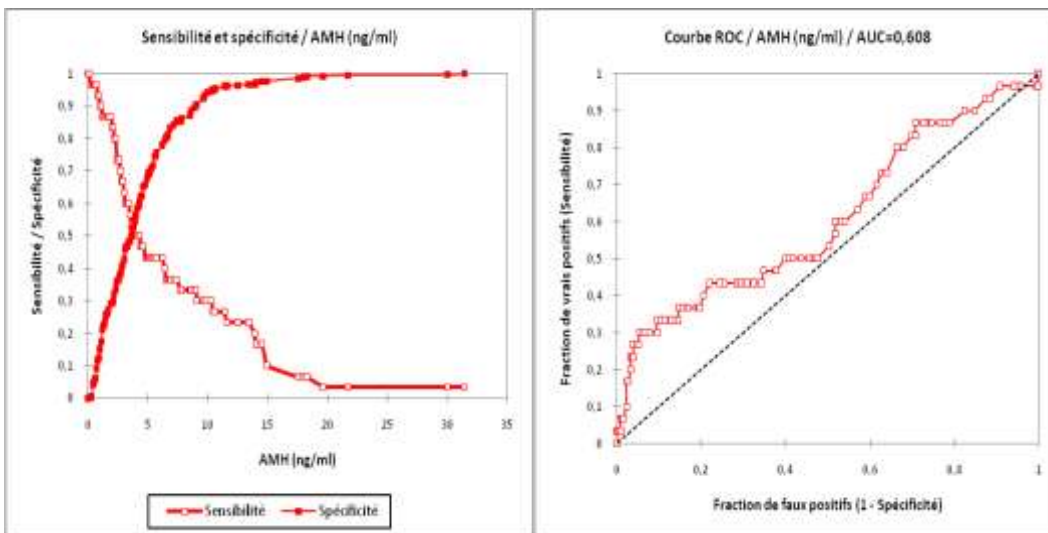
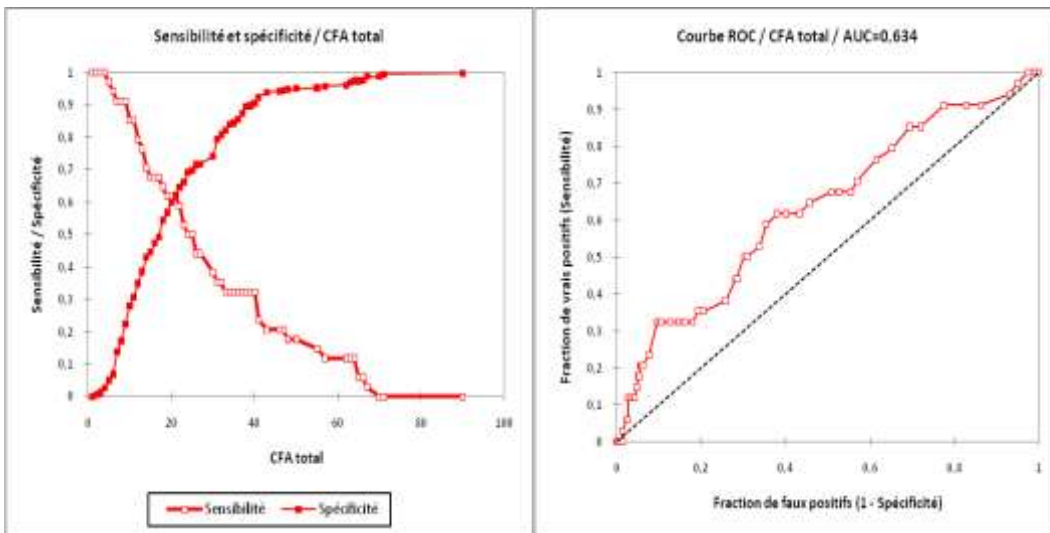


Figure 19: Courbe ROC du taux de naissance vivante en fonction de l'AMH



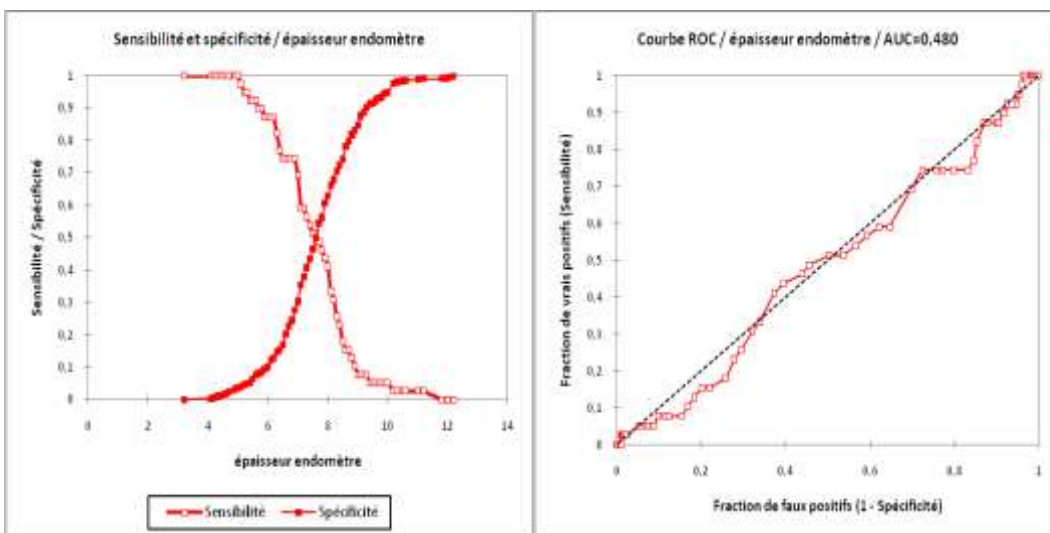
L'AUC ne diffère pas significativement de 0.5, $p = 0.069$

Figure 20 : Courbe ROC du taux de naissance vivante en fonction du CFA



AUC diffère significativement de 0.5, $p=0.008$

Figure 21 : Courbe ROC du taux de naissance vivante en fonction de l'épaisseur de l'endomètre



b) Analyse multivariée

Nous avons réalisé des régressions logistiques analysant la relation des variables ajustées entre elles avec chaque critère de jugement, afin d'identifier les facteurs prédictifs indépendants de naissance vivante après IIU.

Un premier modèle (tableau 8) a été réalisé incluant d'une part l'âge de la femme, le taux d'AMH, le CFA total comme variables quantitatives et d'autre part le tabagisme (oui/non) et le nombre de tentatives (>3 oui/non) comme variables qualitatives.

Tableau 8: Facteurs prédictifs des naissances vivantes après IIU: paramètres d'un modèle prédictif intégrant l'âge de la femme, le taux d'AMH, le CFA total comme variables quantitatives et le tabagisme ainsi que le rang de la tentative comme variables qualitatives.

Variable	Wald	P	OR(IC _{0,95})
age femme (années)	0,029	0,8	0,99 (0,9-1,1)
AMH (ng/ml)	0,13	0,7	1,04 (0,9-1,2)
CFA total	2,03	0,15	1,03 (0,99-1,07)
Non fumeuse	0,9	0,3	1,5 (0,6-3,9)
≤ 3 tentatives	184	<0,001	2,8 (1,3-4,9)

L'équation donnant la probabilité P de naissance vivante en fonction des valeurs des variables est donnée par la formule : $P = 1 / (1 + \exp(-X))$ où $X = -3,5 + 8,3 * 10^{-3} * V_1 + 2,5 * 10^{-2} * V_2 + 2,8 * 10^{-2} * V_3 + 0,4 * V_4 - 19,7 * V_5$.

Dans cette formule, V_1 est l'âge de la femme en années, V_2 est l'AMH en ng/ml, V_3 est le CFA total, $V_4=1$ si la patiente est non fumeuse ($V_4=0$ si patiente fumeuse), $V_5=1$ si le rang de la tentative est >3 ($V_5=0$ si tentative ≤ 3).

Un deuxième modèle (tableau 9) a été réalisé incluant l'âge comme variable quantitative et les autres variables en qualitatif.

Tableau 9: Facteurs prédictifs des naissances vivantes après IIU: paramètres d'un modèle incluant l'âge de la femme comme variable quantitative et l'AMH, le CFA, le tabagisme et le rang de tentative comme variables qualitatives.

Variable	Wald	P	OR(IC _{0,95})
age femme (années)	0,3	0,5	0,97 (0,87-1,17)
AMH > 1,5	0,28	0,6	0,6 (0,1-3,6)
CFA total < 10	2,5	0,1	0,2 (0,05-1,4)
Non fumeuse	0,9	0,3	1,5 (0,6-3,9)
≤ 3 tentatives	274	<0.001	3 (1,5-5,6)

L'équation donnant la probabilité P de naissance vivante en fonction des valeurs des variables est donnée par la formule : $P = 1 / (1 + \exp(-X))$ où $X = -24 - 3 * 10^{-2} * V_1 - 0,5 * V_2 - 1,4 * V_3 + 0,4 * V_4 + 23 * V_5$.

Dans cette formule, V_1 est l'âge de la femme en années, $V_2 = 1$ si AMH > 1,5 ($V_2 = 0$ si AMH $\leq 1,5$), $V_3 = 1$ si CFA total ≤ 10 ($V_3 = 0$ si CFA total > 10), $V_4=1$ si la patiente est non fumeuse ($V_4=0$ si patiente fumeuse), $V_5=1$ si le rang de la tentative est ≤ 3 ($V_5=0$ si tentative >3).

Les deux modèles montrent, avec des tendances comparables et une performance équivalente, que le rang de la tentative était un facteur indépendant de succès d'une IIU dans cette série. Les couples

participant à une IIU de rang ≤ 3 ont eu environ 3 fois plus de chance d'avoir un enfant vivant que ceux qui avaient eu auparavant au moins trois échecs d'IIU.

Par ailleurs ne pas fumer, avoir un CFA et une AMH normaux avaient tendance à augmenter la probabilité de naissance vivante, sans atteindre la significativité statistique, tandis que l'âge de la femme n'était pas un facteur indépendant du succès de l'insémination dans cette étude.

Les courbes ROC de ces 2 modèles (Figures 22, 23) montrent des aires sous la courbe respectivement de 0,72 et 0,716 dénotant une discrimination correcte.

Figure 22 : Courbe ROC du 1^{er} modèle prédictif de naissance vivantes après IIU

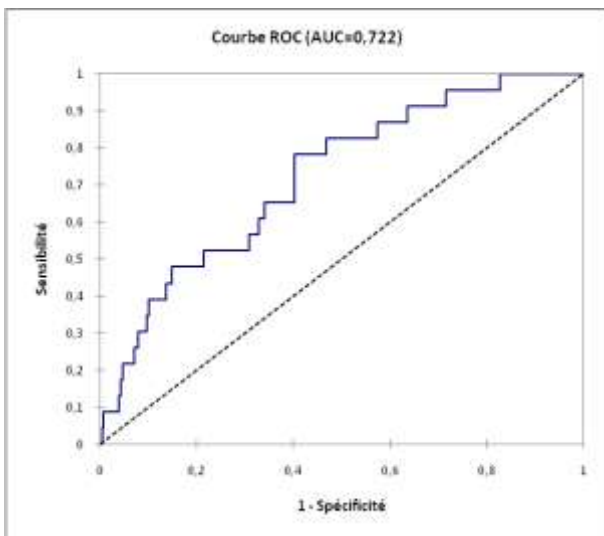
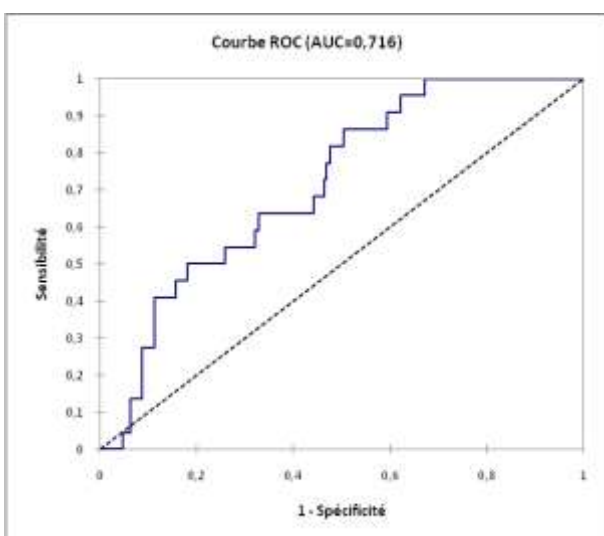


Figure 23 : Courbe ROC du 2^e modèle prédictif de naissance vivantes après IIU



V. DISCUSSION

A. Rappels des résultats

Entre le 01^{er} Aout 2009 et le 01^{er} Mai 2011, nous avons suivi prospectivement 535 cycles de stimulation de l'ovulation suivis d'une IIU avec sperme de conjoint réalisés chez 258 couples. Le taux de grossesse évolutive a été de 11,4% par cycle et celui de naissances vivantes de 9,2%. Nous avons observé un taux de grossesse gémellaire de 13%. Ces résultats sont tout à fait en accord avec les données de la littérature, confirmant les modestes performances de cette technique.

Une analyse multivariée par régression logistique a montré que le rang de tentative était le facteur indépendant le plus important de succès d'une IIU dans cette série, avec 3 fois plus de chances d'avoir un enfant vivant lors des 3 premières tentatives. Ainsi, 94% des grossesses observées sont survenues au cours des 3 premiers cycles.

D'autres facteurs ont semblé avoir une influence sur les résultats de l'IIU, sans néanmoins atteindre la significativité statistique en univarié : un âge < 30 ans, l'absence d'endométriose, l'absence de tabagisme féminin, un taux d'AMH > à 1,5 ng/mL, un CFA > 10 étaient associés à un meilleur pronostic ; tandis que chez les fumeuses, la consommation de plus de 10 cigarettes par jour était préjudiciable.

Un modèle prédictif a été créé, permettant de calculer la probabilité de naissance vivante après une IIU en fonction de l'âge de la femme, de l'existence ou non d'un tabagisme, de l'AMH, du CFA et du rang de tentative.

B. Facteurs prédictifs de grossesse en IIU: Données de la littérature

De nombreux facteurs prédictifs de succès de l'IIU ont été rapporté dans la littérature.

1. Facteurs généraux

a) Durée de l'infertilité

Le seuil le plus souvent rencontré dans la littérature est celui de 3 années d'infertilité, au dessus duquel les chance de grossesse spontanée sont diminuées de 50% (9,68).

Dans le cadre des IIU, la durée de l'infertilité apparaît également être un facteur prédictif de succès important (12,69-71), bien que controversé (72,73).

Kamath retrouvait récemment sur une étude prospective regroupant 480 cycles d'IIU, que les taux

de grossesse étaient significativement diminués lorsque la durée d'infertilité augmentait, sans pouvoir précisément fixer un seuil (71).

Certains n'ont retrouvé d'impact significatif sur les chances de grossesse après IUI qu'au dessus d'une durée d'infertilité de 6 ans (69,74).

Cependant, la plupart des auteurs ne recommandent pas la réalisation d'une IUI pour les couples qui présentent une durée d'infertilité longue.

Dans notre étude, la durée de l'infertilité n'a pas eu d'impact sur les chances de grossesse.

b) Nombre de tentatives

La plupart des études rapportent que le nombre de tentatives est inversement corrélé aux chances de succès de l'IUI (12,74) et que les meilleurs taux de grossesse sont obtenus lors des 3 premiers cycles d'IUI (69,75-77).

Papageorgiou dans une étude prospective concernant 3340 cycles, retrouvait que 83% des grossesses survenaient dans les 3 premiers cycles (68). Plus récemment, Merviel confirmait cette proportion avec 80% de survenue de grossesse lors de ces 3 cycles (78). Dans notre série c'est 93% des grossesses (tableau 6) qui sont survenues au cours des 3 premiers cycles.

Ainsi la plupart des auteurs recommandent de se limiter à 3 voire 4 cycles d'IUI (74,77-79). Certains repoussent les indications jusque 6 cycles (80) voire 9 cycles (81), avant de s'orienter vers une FIV en cas d'échec.

Dans notre étude, le nombre de tentatives était un facteur prédictif de succès indépendant en multivarié avec des taux de naissances vivantes environ 3 fois supérieurs au cours des 3 premiers cycles (tableaux 8 et 9).

c) Le type d'infertilité, primaire ou secondaire

L'impact du type d'infertilité dans les chances de grossesse après IUI est débattu (12,78,81). Certains auteurs rapportent une augmentation significative des chances de grossesse après IUI lorsque l'infertilité est secondaire par rapport à une infertilité primaire, avec un délai pour obtenir une grossesse plus court de 51 à 80% (64,70).

Dans notre étude, le type d'infertilité n'apparaissait pas comme étant un facteur prédictif de succès de l'IUI.

2. Facteurs individuels

a) L'âge

L'âge de la femme est reconnu comme un facteur prédictif essentiel de succès des différentes techniques d'AMP, et notamment de l'IIU (80,82,83). L'avancement de l'âge est rapporté comme un facteur de mauvais pronostic de succès de l'IIU (57,79,84).

Le seuil globalement retrouvé dans la littérature est celui de 40 ans, âge en-dessous duquel les chances de grossesse sont significativement diminuées (12,78,85). Avant 40 ans, le taux de grossesse par cycle d'IIU est de 12.6%, contre 7,4% après 40 ans (3), sachant que les meilleures chances de succès se rencontrent lorsque la patiente est âgée de moins de 30 ans (78). Nos résultats sont concordants avec la littérature et dans notre série, le seuil de 30 ans est apparu le plus discriminant à l'analyse ROC.

L'impact de l'âge de l'homme sur les résultats de l'IIU est plus controversé. Belloc en 2008 a réalisé une étude sur 21 239 inséminations intra-utérines avec sperme du conjoint, où l'âge de l'homme apparaissait comme facteur prédictif significatif de la survenue d'une grossesse, mais aussi de son évolution. Le seuil retrouvé était de 45 ans (57). Nous n'avons pas mis en évidence d'effet de l'âge de l'homme sur les résultats dans notre série.

b) Taux d'AMH

L'évaluation de la réserve ovarienne est un facteur pronostique important pour prédire la réponse ovarienne et la l'issue du traitement d'AMP.

Pour rappel, l'AMH est sécrété par les cellules de la granulosa des follicules en croissance, et son taux circulant est corrélé au nombre de follicules antraux (17). Ainsi le taux d'AMH est un bon indicateur de la réserve ovarienne et du potentiel de fertilité.

De nombreuses études ont démontré l'intérêt du dosage de l'AMH pour prédire la réponse quantitative et qualitative en AMP (86,87). Le taux d'AMH est même pour certains le marqueur le plus fiable pour prédire la réponse ovarienne à la stimulation (88,89).

Li en 2010, retrouvait que le taux d'AMH était corrélé de façon positive au CFA, à la durée de la stimulation ovarienne, et inversement corrélé à l'âge des patientes, au taux de FSH et à la dose totale de gonadotrophine utilisée pour la stimulation (90).

Freour en 2010, retrouvait sur une série de 69 patientes que le taux d'AMH était significativement corrélé au nombre d'ovocytes ponctionnés et donc à la réponse ovarienne à la stimulation (91).

Son dosage aurait un intérêt essentiel comme facteur prédictif négatif de succès de l'AMP(92).

Les seuils retrouvés comme pertinents sont respectivement de 1 ng/mL (93) et de 3 à 5 ng/mL (90,93).

Dans notre étude, le taux d'AMH était un facteur prédictif s'approchant de la significativité (tableaux 6 et 7). Le seuil qui est apparu comme étant le plus discriminant était de 3 ng/mL.

c) CFA

Le CFA a une valeur pronostique pour les traitements en AMP et une valeur prédictive pour la réponse ovarienne à la stimulation autant que bilan hormonal (94). Les diminutions du taux d'AMH et du CFA sont inversement proportionnelles à l'augmentation de l'âge (95).

Erdem en 2008 a réalisé une étude prospective sur 145 couples ayant bénéficié de 283 cycles d'IIU. Il a mis en évidence une relation proportionnelle entre le CFA et le nombre de follicules entre 12 et 16 mm le jour du déclenchement de l'ovulation. Il retrouvait également que le CFA était inversement proportionnel à l'âge de la patiente, à son taux de FSH à J3, à la dose de gonadotrophine utilisée pour la stimulation et à la durée de la stimulation ovarienne (70).

Le CFA est donc un bon élément de prédiction de réponse ovarienne.

Fréour en 2010 retrouvait que le CFA, avec le dosage de l'AMH, étaient les meilleurs prédicteurs de faible réponse ovarienne à la stimulation. Cependant, ces valeurs prédictives ne sont pas retrouvées chez les patientes tabagiques (15).

Dans notre étude, le CFA était un facteur prédictif indépendant de grossesses cliniques avec un taux de grossesse significativement augmenté lorsque le CFA était < 10 ($p=0.009$). La différence n'était pas significative concernant les naissances vivantes, bien que s'en approchant ($p=0.09$).

Le seuil qui est apparu comme étant le plus discriminant était de 10 follicules, avec une aire sous la courbe de 0,634 qui différait significativement de 0,5 ($p=0,008$).

d) Etiologie de l'infertilité

Des chances de grossesses variables sont rapportées en fonction de l'étiologie de l'infertilité.

Les différents facteurs pronostiques varient d'ailleurs en fonction de cette étiologie (68,96).

Parmi les différentes étiologies de l'infertilité, 2 sont systématiquement rapportées par les auteurs comme étant de bon pronostic de grossesse en IIU: la dysovulation et l'infertilité inexplicée (68,79,83,85).

D'autres étiologies sont de mauvais pronostic: l'existence d'une endométriose (12), un antécédent d'inflammation ou de chirurgie pelvienne, qui est à risque de générer des adhérences (82), de même

que l'existence d'une malformation utérine (12).

Dans notre étude, l'étiologie de l'infertilité n'est pas apparue comme étant un facteur prédictif de succès de l'IIU.

(i) Infertilité liée à une dysovulation

Une grande proportion des troubles de l'ovulation est expliquée par le surpoids, qui s'accompagne souvent d'un SOPK .

➤ *Particularité des patientes en surpoids et obèses*

Le surpoids a un impact négatif sur les résultats en AMP, avec une diminution des chances de grossesse au-delà d'un IMC de 25 kg/m² (29,30).

Ces patientes ont besoin de doses plus importantes de gonadotrophines, la durée de stimulation est plus importante, avec parallèlement, une diminution des pics sériques d'Estradiol, plus d'annulations de cycle, une diminution du nombre d'ovocytes recueillis en FIV, des taux de grossesse inférieurs et plus de FCS (20,21,23,97-99).

Dans notre étude les patientes obèses n'avaient pas de différence significative des taux de grossesse par rapport aux patientes de poids normal.

➤ *Particularités des patientes présentant un SOPK*

Dans notre étude, 41% des patientes dysovulatoires étaient atteintes d'un SOPK.

D'après les dernières recommandations, le traitement de référence pour la prise en charge de l'infertilité de ces patientes est le citrate de clomiphène en première intention. Ce traitement de première intention restaure l'ovulation dans 60 à 85% des cas et amène à des taux de grossesse de 30 à 40% (100). En cas d'échec, l'utilisation de gonadotrophines améliore les chances de grossesse, avec lorsqu'une IIU est réalisée, jusque 20% de naissance par cycle rapporté e 51% par couple (101).

(ii) Les infertilités inexplicées ou idiopathiques

Etant donné qu'aucun traitement étiologique n'est disponible, il est proposé à ces couples de façon empirique différentes techniques d'AMP, pouvant aller de la simple stimulation de l'ovulation, jusqu'à la FIV. Le choix se fait surtout en fonction des facteurs pronostiques tels que l'âge et la durée d'infertilité.

L'IIU est une des techniques d'AMP souvent utilisée dans cette indication, sur le principe qu'elle va

augmenter la concentration de spermatozoïdes mobiles dans la cavité utérine, et donc à proximité de l'ovocyte. Il s'agit pour de nombreux auteurs, d'une des indications pour laquelle l'IIU a le plus de chances de réussir (102,103).

Peterson rapporte suite à la réalisation d'une méta-analyse (104), des taux moyens de grossesse par cycle de 18%.

Le rôle de l'IIU dans ce type d'infertilité est cependant débattu, surtout pour savoir s'il augmente réellement les taux de grossesse par rapport aux rapports programmés (73) , et si oui ou non, la stimulation de l'ovulation doit être réalisée (105).

Hughes estime que la réalisation d'une stimulation ovarienne associée à une IIU, dans cette indication, améliorerait les chances de grossesse de 68% (102).

(iii) Etiologies cervicales

Si l'indication de l'IIU dans les étiologies dysovulatoire et inexplicée est bien reconnue, son intérêt dans les infertilités cervicales est encore débattu.

Dans cette indication, on part du principe que la réalisation de l'IIU va permettre de contourner « l'obstacle » responsable de l'infertilité : la glaire cervicale.

Pour certains auteurs, l'étiologie cervicale représente une excellente indication d'IIU, avec des taux de grossesse évolutive pouvant aller jusqu'à plus de 50% à 6 mois de traitement (78) contre 33% en cas d'attitude expectative (106).

D'autres n'ont retrouvé aucun bénéfice significatif de l'IIU par rapports à des rapports programmés (107,108).

(iv) L'infertilité masculine

La stimulation de l'ovulation suivie d'une IIU est un des traitements le plus utilisé pour les infertilités masculines légères à modées (68,73,105). Cette indication est débattue dans la littérature, quant à son efficacité, ou encore quant à l'existence ou non de paramètres prédictifs de succès (8,102).

✓ Analyse du spermogramme initial

Dans notre étude, nous nous sommes attaché à mettre en évidence les facteurs prédictifs de succès de l'IIU avant toute prise en charge thérapeutique, soit avant toute préparation du sperme en vue de l'IIU. En effet, il est plus utile pour les cliniciens de connaître la relation entre la qualité du sperme

et les chances de grossesse en IUI avant de débiter toute stimulation ovarienne, et ceci afin d'éviter tout traitement inutile. Ainsi, l'IUI ne devrait pas être réalisée, ni la stimulation de l'ovulation débutée, quand la qualité du sperme laisse présager d'une mauvaise issue de l'IUI.

Plusieurs études ont étudié les taux de grossesse après IUI en fonction de la qualité du sperme initial mais peu d'auteurs ont rapporté des valeurs seuils significatives, concernant le nombre total de spermatozoïdes, leur concentration et leur mobilité. Les seuils au-dessus desquels il a été constaté une augmentation significative des taux de grossesse, sont respectivement compris entre 10M et 20M, 5M/mL et 30 à 40% (69,109).

Malheureusement, les caractéristiques des prélèvements initiaux de sperme sont peu prédictifs de la fertilité masculine, du fait de leur forte variabilité d'un prélèvement sur l'autre, de même que des différences retrouvées d'une technique de préparation sur l'autre. En effet 73% des hommes ayant moins de 30% de formes normales dans le prélèvement initial, voient leur mobilité s'améliorer à plus de 30% sur un spermogramme de contrôle (110).

Ainsi, il n'existe pas de standards sur la qualité acceptable du prélèvement initial, avant de réaliser l'IUI.

✓ Analyse du sperme préparé

L'impact de la qualité du prélèvement de sperme après préparation sur l'issue de l'IUI a été beaucoup plus étudié dans la littérature. On retient que la combinaison entre la mobilité et la concentration après préparation c'est à dire la fraction inséminée (FI) semble être le meilleur facteur prédictif de succès de l'IUI.

L'existence d'un nombre minimal de spermatozoïdes à inséminer fait l'objet d'un quasi consensus, avec un seuil fixé à 5 M, fraction en dessous de laquelle les chances de succès sont moindres (12,78,109) et la plupart des auteurs s'accordent à orienter les couples vers une FIV lorsque ce nombre est < à 1 M (72,80,111,112).

(v) Cas particulier de l'infertilité immunologique

L'efficacité de l'IUI dans cette indication est encore discutée, même si une étude récente retrouvait des taux de grossesse par cycle de 19%, significativement plus élevés que dans les IUI pour oligoasthénospermie (113).

Dans notre étude, ce facteur n'a pas été retrouvé comme prédictif pour l'issue des IUI. Cependant le faible nombre des patients concernés (13 patients) diminue considérablement la puissance du test.

(vi) Endométriose

Il y a peu d'études randomisées sur l'impact du traitement de l'endométriose sur la fertilité.

L'âge, la durée de l'infertilité, les ATCD familiaux, l'existence de douleurs pelviennes, le stade de l'endométriose, doivent être pris en compte pour la décision de traitement (46).

La réalisation d'une stimulation de l'ovulation avec IIU est fréquemment utilisée dans les prises en charge des patientes atteintes d'endométriose. Cette technique semble améliorer l'environnement hormonal, corriger la dysfonction ovulatoire et faciliter le transport du sperme. On constate ainsi une augmentation significative des chances de grossesse par rapport à une attitude expectative, pour laquelle le taux de naissance vivante ne dépasse pas les 2% par mois (114).

L'endométriose reste néanmoins un facteur de mauvais pronostic de succès de l'IIU (85,115) avec une diminution de 50% des chances de grossesse (102).

Werbrouck dans une étude plus récente, retrouvait cependant chez des patientes opérées d'une endométriose légère à modérée, des taux de grossesse après IIU équivalents à ceux de couples ayant bénéficié d'une IIU pour infertilité inexpliquée (45).

Par contre, le bénéfice de l'IIU diminue nettement chez les patientes atteintes d'une endométriose de stade 3 ou 4, de même qu'après la 4^{ème} tentative (79,116).

En 2005 l'ESHRE a conclu que l'IIU avec stimulation de l'ovulation améliorerait la fécondité dans les cas d'endométriose minime à modéré, mais recommande de limiter le nombre de tentatives à 3 voire 4 cycles, d'autant que chaque stimulation ovarienne peut conduire à une progression de l'endométriose (117).

Dans notre étude, l'absence d'endométriose était un facteur de bon pronostic de naissance vivante après IIU, qui s'approchait de la significativité ($p=0.1$). Sachant que seules 24 patientes étaient concernées, on peut imaginer qu'avec une plus large population, une différence significative aurait pu apparaître.

(vii) Obstruction tubaire unilatérale

Certains auteurs ont rapporté l'obstruction tubaire unilatérale comme étant un élément de mauvais pronostic pour le succès de l'IIU (12,118).

Farhi en 2007 retrouvait un taux cumulé de grossesse au bout de 3 cycles d'IIU significativement inférieur chez les patientes atteintes d'une obstruction tubaire unilatérale par rapport aux patientes présentant deux trompes perméables. La différence était surtout significative pour les obstruction en partie moyenne (118). Il conseille donc d'« ignorer » les obstructions tubaires proximales unilatérales, et de les prendre en charge comme des infertilités inexpliquées. Par contre, les

patientes qui présentent une obstruction tubaire unilatérale dans sa partie moyenne ou distale, pourraient par contre prétendre à une prise en charge active telle qu'une chirurgie réparatrice ou une FIV.

Dans notre étude ce facteur n'est pas apparu comme étant un facteur prédictif significatif des chances de grossesse ($p=0.72$). Cependant avec un faible nombre de patientes (23 au total) le test avait cependant une faible puissance.

e) Anomalies du tractus génital

Avec les avancées de la FIV, on a nettement amélioré les protocoles de stimulation et le processus de fécondation. Par contre, les taux d'implantation n'ont pas progressé. Le succès de l'implantation dépend en grande partie de la qualité embryonnaire et de la réceptivité utérine. Ainsi on comprend que en dehors de toute anomalie chromosomique embryonnaire, des anomalies de structure de l'utérus, telles que des myomes, des malformations, des synéchies intra utérines ou encore des polypes endométriaux peuvent altérer l'implantation.

Dans notre étude, il n'a pas été retrouvé de différence concernant les taux de grossesse des patientes porteuses d'anomalie utérine, d'autant que la plupart d'entre elles avaient été opérées. Cependant, là encore, le faible nombre des patientes concernés (23 patientes) diminue l'aptitude de notre étude à évaluer cette question.

(i) Malformations utérines

La plupart des malformations du tractus génitale féminin résultent d'une anomalie du développement ou de fusion des canaux de Müller au cours de l'embryogénèse.

Peu d'études ont été réalisées sur l'incidence de ces malformations sur les résultats en AMP.

Steures en 2004, rapportait que la présence d'anomalies utérines était un facteur de mauvais pronostic significatif quant au succès de l'IIU (12).

L'indication de prise en charge chirurgicale de ces patientes dépend du type de malformation qu'elles présentent.

On sait qu'en fertilité spontanée, les patientes atteintes d'une cloison utérine sont particulièrement exposées au risque de FCS (79%) précoce ou tardive du fait d'un défaut de vascularisation qui rendit la cloison peu réceptive à l'implantation de l'embryon (119). C'est pourquoi, elles présentent une indication de prise en charge chirurgicale avant tout traitement d'AMP. Le taux de FCS des patientes opérées diminuerait ainsi de 88% à 14%, et 80% des patientes accoucheront d'un bébé vivant contre 3% avant traitement (119).

Lavergne a mis en évidence que la présence d'une cloison utérine diminuait de façon significative l'efficacité des traitements en AMP, par rapport aux patientes opérées de leur cloison (120).

Les autres types de malformation utérine relèvent rarement d'une indication de prise en charge chirurgicale, en tout cas pour améliorer la fertilité (121).

➤ Cas particulier de DES syndrome

Le Diéthylstilboestrol a été prescrit de 1950 à 1977 en prévention des fausses couches spontanées. Ainsi, en France, 80000 femmes ont été exposées à ce produit in utero pendant cette période.

On sait maintenant que ces patientes sont plus à risque de présenter des malformations utérines à type d'utérus en « T », d'hypoplasie de la cavité utérine entre autre, mais également des malformations cervicales, tubaires et même d'endométriose (122,123). Ainsi elles sont plus à risque de présenter des accidents obstétricaux tels que la FCS, la grossesse ectopique ou l'accouchement prématuré.

En AMP, ces patientes ont des taux de grossesse qui dépassent rarement les 10% (124).

La prise en charge chirurgicale à type d'hystéroplastie d'agrandissement diminue considérablement les complications obstétricales, avec un taux de FCS passant de 88% à 12,5% et un taux de naissance à terme de 3% à 87,5% (122). Cependant, peu d'études ont étudié l'effet de cette chirurgie sur les issues des traitements d'AMP, avec des résultats peu significatifs (125).

(ii) Polypes intrautérins

Le polype est une excroissance bénigne de l'endomètre, qui est retrouvée chez 0,5 à 5% des patientes infertiles (126). Cependant la relation entre la présence de polype et l'infertilité n'est pas clairement établie. Si oui, elle est sans doute liée à une interférence avec le transport du sperme, à un défaut d'implantation de l'embryon ou à une augmentation de la production des facteurs inhibiteurs (127).

Il est communément admis qu'il faut les résecter lorsqu'ils sont découverts avant l'IIU, du fait que cela améliore significativement les taux de grossesse après IIU (128,129).

(iii) Myomes utérins

L'utérus myomateux se rencontre chez 20 à 50% des femmes en âge de procréer (130) et on

retrouve 5 à 10% de myomes chez les femmes infertiles. Cependant cette infertilité ne peut être attribué aux myomes qu'après exclusion des autres étiologies. Cela ne représente en fait que 2 à 3% des cas d'infertilité (131,132). Les mécanismes conduisant à cette infertilité sont probablement multiples (130,133,134):

- compression des ostia tubaires ou une distorsion de la cavité utérine pourrait perturber l'ascension des spermatozoïdes ou la nidation.
- modifications de la vascularisation endométriale
- modifications quantitatives et qualitatives des contractions utérines physiologiques
- diminution de la production de certains facteurs de croissance gênant ainsi l'implantation embryonnaire

Dans le cadre de l'AMP, il a été démontré que les myomes, essentiellement sous-muqueux et intramuraux, diminuaient les taux de grossesse (135,136).

Une attitude expectative peut être proposée, mais il n'existe pas de données pour prédire la fécondité mensuelle qui peut alors être espérée.

Concernant l'intérêt de la myomectomie avant traitement d'AMP, les publications demeurent contradictoires, sachant qu'aucune étude prospective n'a évalué l'efficacité de la myomectomie sur la fertilité. La résection des myomes sous-muqueux, voire interstitiels paraît cependant indiquée : il ne semble pas légitime de proposer une attitude expectative à une patiente consultant pour infertilité et dont la seule cause serait représentée par la présence d'un myome.

En tout cas, aucun effet délétère de la myomectomie sur les taux de grossesse en FIV n'a été rapporté.

f) Facteurs environnementaux

L'hygiène de vie du couple, notamment la consommation tabagique, influe sur les chances de grossesse spontanées, avec une diminution des taux de conception à 1 an pouvant aller jusqu'à 54% (137).

Le tabac est avec l'alcool, une des substances psychoactives les plus consommées en France avec près de 13 millions de fumeurs réguliers (138). Depuis peu, on s'intéresse au retentissement du tabagisme sur la fertilité des couples. Cependant, il est difficile d'évaluer son imputabilité: les questionnaires sont peu fiables, les données se basent sur les dires des patients et il existe fréquemment des co-facteurs, d'autant plus que l'infertilité est très souvent multifactorielle.

Le tabac contient 4000 composants dont certains, comme la cotinine (métabolite de la nicotine), des métaux lourds (tel le cadmium) ou des hydrocarbures, sont présents en concentration plus

importante dans le liquide folliculaire et dans le liquide séminal des patients tabagiques actifs et même passifs, avec un effet potentiel sur les gamètes et les embryons (139,140).

(i) Effet du tabagisme sur la fertilité spontanée

Les patientes tabagiques ont une augmentation du risque de grossesse extra-utérine, mais également une augmentation de 60% du risque de présenter une infertilité, avec un effet dose-dépendant (141), qui serait réversible en 1 année après l'arrêt (141-143). Elles présentent en effet un allongement du délai à la conception avec une augmentation de 54% du risque de ne pas concevoir à un an, proportionnel à la quantité de cigarettes consommées (142).

Cette infertilité peut s'expliquer en premier lieu par une augmentation significative de l'insuffisance ovarienne prématurée (138) avec par ailleurs une ménopause qui survient 1 à 4 ans plus tôt (141,143). Cette infertilité résulte également d'une altération de la qualité ovocytaire et des différents paramètres de la spermatogénèse (143). Enfin, au niveau embryonnaire, il a été constaté des altérations du matériel génétique (139), amenant à une augmentation significative des taux de FCS en cycle spontané autant qu'assisté, avec encore une fois un effet dose-dépendant (141). Le tabac augmente aussi le risque de grossesse extra utérine.

(ii) Effet du tabagisme sur les résultats en AMP

On sait maintenant que le taux de succès des traitements en AMP est diminué par le tabac, avec une diminution significative des taux de grossesse (138,141,142), un délai de conception significativement augmenté, proportionnellement à la consommation tabagique, avec presque 2 fois plus de cycles nécessaires pour concevoir (141,143). Chaque année que la femme fume, est associée à une augmentation de 9% du risque d'échec de traitement d'AMP (141).

En FIV, on constate une résistance ovarienne relative à la stimulation avec des doses de gonadotrophines nécessaires augmentées, des taux d'Estradiol inférieurs, de même qu'un nombre d'ovocytes recueillis diminué de 8 à 17% (138,139,144). Plus de cycles de stimulation sont annulés, les taux d'implantation sont plus faibles, on retrouve plus d'échecs de fécondation, de même qu'une augmentation des FCS (139,141,143). Une étude récente nantaise a montré que la probabilité de naissance d'un enfant vivant en bonne santé était 2 fois plus faible chez les fumeuses après FIV et transfert d'un blastocyste (145).

Dans notre étude, le tabagisme féminin est apparu comme étant un facteur péjoratif de naissance vivante s'approchant de la significativité. Chez les fumeuses, la consommation > 10 cigarettes par

jour était préjudiciable.

Ce travail s'est attaché à mettre en évidence les facteurs prédictifs individuels et liés au couple, utilisables avant le début du traitement. Pour cette raison, nous n'avons pas étudié les différents paramètres liés à la qualité de la stimulation ovarienne (nombre de follicules recrutés, taux d'Estradiol lors du déclenchement de l'ovulation, l'épaisseur de l'endomètre).

C. Discussion du modèle

L'évaluation du potentiel de fertilité d'un couple infertile est la première étape de la prise en charge en AMP. Lorsqu'un couple est engagé dans une prise en charge thérapeutique, il est important de pouvoir estimer ses chances de grossesse avec le traitement proposé (ici l'IIU), afin de pouvoir le conforter dans cette indication, ou au contraire l'orienter vers un autre traitement (par exemple la FIV).

Ainsi des modèles prédictifs peuvent être utiles pour guider le praticien.

Pour rappel, la performance d'un modèle est évaluée par la calibration et la discrimination.

La calibration d'un modèle prédictif est la comparaison entre le taux de survenue de l'évènement observé et prédit pour des groupes de patients, ici la survenue d'une grossesse. C'est la probabilité que sur une paire aléatoire de patientes, celle qui soit enceinte la première ait eu une probabilité plus élevée de grossesse spontanée.

La discrimination est la mesure de la capacité du modèle à distinguer les groupes de patients qui présenteront l'évènement de ceux qui ne le présenteront pas : ici la grossesse. Elle est évaluée par l'analyse de la courbe ROC.

Tomlinson en 1996 a été le premier à créer un modèle prédictif de succès de l'IIU (69). Les variables pronostics incluses étaient le nombre de follicules matures, l'épaisseur de l'endomètre, la durée de l'infertilité, la mobilité progressive des spermatozoïdes du prélèvement initial. Un tel modèle présente l'inconvénient d'utiliser des variables qui ne sont disponibles qu'à la fin du traitement.

Puis Steures en 2004 a élaboré un modèle prédictif de succès de l'IIU en se basant sur les facteurs pronostics des couples, au cours d'une étude rétrospective multicentrique de près de 15000 cycles d'IIU sur 3371 couples (12). Il a retrouvé comme facteurs prédictifs indépendants de succès l'âge maternel, la durée de l'infertilité, une infertilité d'origine cervicale ou masculine, une obstruction tubaire unilatérale, les anomalies utérines, la présence d'une endométriose, la réalisation d'une stimulation de l'ovulation et le nombre de tentatives.

La discrimination de ce modèle était moyenne, avec une aire sous la courbe mesurée à 0,59. L'explication vient du fait d'un spectre étroit de la maladie, donc avec de forts chevauchements entre les couples qui conçoivent ou pas, et du fait de l'homogénéité de cette population qui est déjà filtrée et orienté vers un traitement qui est l'IIU.

Ce modèle a été validé par Custers en 2007 (146) au cours d'une étude prospective multicentrique sur 4244 cycles d'IIU chez 1079 couples. La discrimination était équivalente (AUC 0,56).

Dans notre étude, nous avons élaboré un modèle prédictif de succès des IIU qui comportait 5 variables : l'âge de la femme, le taux d'AMH, le CFA, le tabagisme et le nombre de tentative.

La courbe ROC réalisée a mis en évidence une discrimination correcte du modèle, avec une aire sous la courbe mesurée à 0,733.

D. Points forts et limites du travail

A notre connaissance, il n'existe aucun modèle prédictif de naissance vivante en IIU publié dans la littérature. Toutes les études évaluant les facteurs prédictifs de grossesse après IIU sont issues de séries rétrospectives et avaient pour critère de jugement principal le taux de grossesse clinique (12,69). Cependant, ce qui importe pour nos patients, c'est de connaître les chances de ramener un enfant à la maison.

Notre travail prospectif présente l'avantage de l'exhaustivité sur les issues de grossesse qui nous a permis de choisir un critère de jugement fort.

Nous proposons donc un modèle original permettant de calculer la probabilité de naissance vivante à partir de variables disponibles avant de débiter le traitement.

Malgré un travail de près de 2 ans et un effectif de plus de 500 cycles, notre étude manque cependant de puissance statistique en raison des faibles taux de grossesse en IIU et d'une population qui était déjà filtrée car orientée vers l'IIU. En effet, pour montrer une différence de 5% de grossesses entre des sujets exposés ou non à un facteur de risque donné, il faudrait un effectif de 432 dans chaque groupe. Pour une différence de 7%, il en faudrait 227 et pour une différence de 10% (c'est à dire aucune grossesse dans le groupe exposé au facteur de risque), il faudrait un effectif de 71 dans chaque groupe. Ce nombre de patients est difficile à atteindre dans une étude unicentrique. Une collaboration internationale nous semble essentielle pour progresser sur le sujet.

Un autre inconvénient de la puissance statistique insuffisante dans cette série est le manque de précision sur les paramètres du modèle avec des intervalles de confiances larges sur les odds ratio. Par ailleurs, nous n'avons pu utiliser les techniques de rééchantillonnage comme le bootstrap pour tenter une validation interne du modèle. La calibration n'a donc pu être évaluée.

Sur la population source, le modèle a montré une discrimination satisfaisante avec une AUC à 0,72, alors qu'elle est plus souvent basse en médecine de la reproduction (147). Cependant les performances doivent être testées sur une population indépendante et notre modèle, non validé, n'est donc pas utilisable en pratique actuellement.

VI. CONCLUSION

L'IU avec sperme de conjoint constitue de loin la méthode de procréation médicalement assistée la

plus simple, la moins invasive et la moins coûteuse. Les premières indications concernaient les anomalies de la glaire cervicale, puis celles-ci ont été étendues à diverses situations telles que la dysovulation, les anomalies du sperme légères à modérées, et les infertilités inexplicables. Les résultats des IUI restent cependant décevants, suggérant un problème d'indication thérapeutique.

Le défi du traitement moderne de l'infertilité est d'offrir un traitement « sur-mesure » aux couples infertiles, en fonction des caractéristiques clinico-biologiques individuelles. Pour cela, l'utilisation de modèles prédictifs se développe ces dernières années.

A partir d'une série prospective de 535 IUI chez 258 couples infertiles, une analyse multivariée par régression logistique a été réalisée pour rechercher des facteurs prédictifs de naissance vivante en IUI.

Conformément avec les données de la littérature, notre analyse a montré que le rang de la tentative était un facteur indépendant de succès d'une IUI, avec 3 fois plus de chance d'avoir un enfant vivant lors des 3 premières tentatives. Dans une moindre mesure, lorsque la femme était non fumeuse et présentait un CFA et une AMH normaux, le couple avait plus de chance de donner naissance à un enfant vivant. L'âge de la femme n'était pas un facteur indépendant du succès de IUI et aucun facteur masculin n'a semblé influencer le pronostic dans cette série. Un modèle prédictif a été développé permettant de calculer la probabilité de naissance vivante en IUI en fonction de l'âge de la femme, du rang de la tentative, du tabagisme, du taux d'AMH et du CFA. Ce modèle a montré des performances intéressantes avec une discrimination correcte. Sa validité et son utilité clinique restent à évaluer.

A l'heure actuelle, aucun modèle prédictif de succès de l'IUI n'est utilisé en pratique quotidienne. Malgré un travail prospectif sur 22 mois, notre étude est limitée par un manque de puissance statistique, essentiellement en raison du faible taux de grossesse en IUI. Ceci souligne la nécessité de collaborations multicentriques internationales pour le développement et la validation de modèles performants en reproduction.

Nos résultats sont encourageants. Nous pensons qu'un modèle prédictif du succès en IUI serait intéressant pour orienter vers cette technique les couples ayant les meilleures chances d'avoir un enfant. Compte tenu des données de la littérature et de nos observations, la poursuite des IUI après 3 échecs semble apporter de faibles chances supplémentaires d'avoir un enfant et devrait être remise en question.

VII. ANNEXES

Annexe 1 : Classification de l'endométriose selon l'ASRM (American Society for Reproductive Medicine)



**AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS**

Patient's Name _____ Date _____
 Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
 Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment _____
 Stage III (Moderate) - 16-40
 Stage IV (Severe) - > 40
 Total _____ Prognosis _____

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3cm	> 3cm
	Superficial	1	2	4
	Deep	2	4	6
OVARY	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION		Partial		Complete
		4		40
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
TUBE	R Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.

VIII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). Hum. Reprod. 1991; 6: 811-816.

2. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Hum. Reprod.* 2008; 23: 538-542.
3. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum. Reprod. Update.* 2009; 15: 265-277.
4. Leushuis E, van der Steeg JW, Steures P, Bossuyt PMM, Eijkemans MJC, van der Veen F, et al. Prediction models in reproductive medicine: a critical appraisal. *Hum. Reprod. Update.* 2009; 15: 537-552.
5. David G. Les débuts de l'insémination artificielle au XIXe siècle : a propos de quatre plis cachetés. *La vie des sciences, comptes-rendus, série générale.* tome 4: 449-458.
6. Fanchin R. Inséminations artificielles. In *Abrégés : Assistance Médicale à la Procréation.* Paris: 1997: 82-93.
7. COHEN MR. Intrauterine insemination. *Int. J. Fertil.* 1962; 7: 235-240.
8. Haim D, Leniaud L, Porcher R, Martin-Pont B, Wolf J-P, Sifer C. Prospective evaluation of the impact of sperm characteristics on the outcome of intra-uterine insemination. *Gynecol Obstet Fertil.* 2009; 37: 229-235.
9. Collins JA, Burrows EA, Wilan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil. Steril.* 1995; 64: 22-28.
10. Boston Infertility. A guide to evaluation treatment and counseling. wwwguideline.gov, national collaborating center for women's and children's health. *Fertility guideline.* NICE. www.nice.org.uk. 2004;
11. Oei SG, Helmerhorst FM, Bloemenkamp KW, Hollants FA, Meerpoel DE, Keirse MJ. Effectiveness of the postcoital test: randomised controlled trial. *BMJ.* 1998; 317: 502-505.
12. Steures P, van der Steeg JW, Mol BWJ, Eijkemans MJC, van der Veen F, Habbema JDF, et al. Prediction of an ongoing pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil. Steril.* 2004; 82: 45-51.
13. Balasch J. Ageing and infertility: an overview. *Gynecol. Endocrinol.* 2010; 26: 855-860.
14. Khoshnood B, Bouvier-Colle M-H, Leridon H, Blondel B. Impact of advanced maternal age on fecundity and women's and children's health. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2008; 37: 733-747.
15. Freour T, Dessolle L, Jean M, Masson D, Barriere P. Predictive value of ovarian reserve markers in smoking and non-smoking women undergoing IVF. *Reprod. Biomed. Online.* 2010; 20: 857-860.
16. Steiner AZ, Herring AH, Kesner JS, Meadows JW, Stanczyk FZ, Hoberman S, et al. Antimüllerian hormone as a predictor of natural fecundability in women aged 30-42 years. *Obstet*

Gynecol. 2011; 117: 798-804.

17. Broekmans FJM, de Ziegler D, Howles CM, Gougeon A, Trew G, Olivennes F. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 1044-1051.
18. ObEpi-Roche. 4e enquête épidémiologique nationale sur l'Obésité et le surpoids en France. 2006.
19. Le Goff S, Lédée N, Bader G. [Obesity and reproduction: a literature review]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008; 36: 543-550.
20. Wang JX, Warnes GW, Davies MJ, Norman RJ. Overweight infertile patients have a higher fecundity than normal-weight women undergoing controlled ovarian hyperstimulation with intrauterine insemination. *Fertil. Steril.* 2004; 81: 1710-1712.
21. Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N, et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum. Reprod.* 2004; 19: 2523-2528.
22. Bellver J, Busso C, Pellicer A, Remohí J, Simón C. Obesity and assisted reproductive technology outcomes. *Reprod. Biomed. Online.* 2006; 12: 562-568.
23. Bellver J, Melo MAB, Bosch E, Serra V, Remohí J, Pellicer A. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil. Steril.* 2007; 88: 446-451.
24. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema JDF, Hompes PGA, Burggraaff JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum. Reprod.* 2008; 23: 324-328.
25. Ramsay JE, Greer I, Sattar N. ABC of obesity. Obesity and reproduction. *BMJ.* 2006; 333: 1159-1162.
26. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment. *Obes. Res.* 2002; 10: 551-554.
27. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum. Reprod.* 1998; 13: 1502-1505.
28. Hollmann M, Runnebaum B, Gerhard I. Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, infertile women. *Hum. Reprod.* 1996; 11: 1884-1891.
29. Gillett WR, Putt T, Farquhar CM. Prioritising for fertility treatments--the effect of excluding women with a high body mass index. *BJOG.* 2006; 113: 1218-1221.
30. Lintsen AME, Pasker-de Jong PCM, de Boer EJ, Burger CW, Jansen CAM, Braat DDM, et al. Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 1867-1875.

31. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 2434-2438.
32. Strauss JF 3rd, Dunaif A. Molecular mysteries of polycystic ovary syndrome. *Mol. Endocrinol.* 1999; 13: 800-805.
33. Rajashekar L, Krishna D, Patil M. Polycystic ovaries and infertility: Our experience. *J Hum Reprod Sci.* 2008; 1: 65-72.
34. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004; 19: 41-47.
35. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986; 293: 355-359.
36. Lavy Y, Lev-Sagie A, Holtzer H, Revel A, Hurwitz A. Should laparoscopy be a mandatory component of the infertility evaluation in infertile women with normal hysterosalpingogram or suspected unilateral distal tubal pathology? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004; 114: 64-68.
37. Gerbase AC, Rowley JT, Heymann DH, Berkley SF, Piot P. Global prevalence and incidence estimates of selected curable STDs. *Sex Transm Infect.* 1998; 74 Suppl 1: S12-16.
38. Schachter J. Chlamydial infections (first of three parts). *N. Engl. J. Med.* 1978; 298: 428-435.
39. Weström LV. Sexually transmitted diseases and infertility. *Sex Transm Dis.* 1994; 21: 32-37.
40. Thonneau P, Quesnot S, Ducot B, Marchand S, Fignon A, Lansac J, et al. Risk factors for female and male infertility: results of a case-control study. *Hum. Reprod.* 1992; 7: 55-58.
41. Knapp VJ. How old is endometriosis? Late 17th- and 18th-century European descriptions of the disease. *Fertil. Steril.* 1999; 72: 10-14.
42. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 1997; 24: 235-258.
43. Schenken RS, Guzick DS. Revised endometriosis classification: 1996. *Fertil. Steril.* 1997; 67: 815-816.
44. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008; 1127: 92-100.
45. Werbrouck E, Spiessens C, Meuleman C, D'Hooghe T. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil. Steril.* 2006; 86: 566-571.

46. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2010; 27: 441-447.
47. Omland AK, Tanbo T, Dale PO, Abyholm T. Artificial insemination by husband in unexplained infertility compared with infertility associated with peritoneal endometriosis. *Hum. Reprod.* 1998; 13: 2602-2605.
48. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet.* 2004; 364: 1789-1799.
49. Hummelshoj L, Prentice A, Groothuis P. Update on endometriosis. *Womens Health (Lond Engl).* 2006; 2: 53-56.
50. Toma SK, Stovall DW, Hammond MG. The effect of laparoscopic ablation or danocrine on pregnancy rates in patients with stage I or II endometriosis undergoing donor insemination. *Obstet Gynecol.* 1992; 80: 253-256.
51. Jansen RP. Minimal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from an artificial insemination by donor program. *Fertil. Steril.* 1986; 46: 141-143.
52. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 217-222.
53. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Hum. Reprod.* 1999; 14: 1332-1334.
54. Schenken RS. Modern concepts of endometriosis. Classification and its consequences for therapy. *J Reprod Med.* 1998; 43: 269-275.
55. Crosignani PG, Vercellini P. New clinical guidelines are needed for the treatment of endometriosis. *Hum. Reprod.* 1994; 9: 2205-2206.
56. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985; 291: 1693-1697.
57. Belloc S, Cohen-Bacrie P, Benkhalifa M, Cohen-Bacrie M, De Mouzon J, Hazout A, et al. Effect of maternal and paternal age on pregnancy and miscarriage rates after intrauterine insemination. *Reprod. Biomed. Online.* 2008; 17: 392-397.
58. Schatte EC, Orejuela FJ, Lipshultz LI, Kim ED, Lamb DJ. Treatment of infertility due to anejaculation in the male with electroejaculation and intracytoplasmic sperm injection. *J. Urol.* 2000; 163: 1717-1720.
59. Ombelet W, Vandeput H, Janssen M, Cox A, Vossen C, Pollet H, et al. Treatment of male infertility due to sperm surface antibodies: IUI or IVF? *Hum. Reprod.* 1997; 12: 1165-1170.
60. Duran HE, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S. Intrauterine insemination: a systematic

review on determinants of success. *Hum. Reprod. Update.* 2002; 8: 373-384.

61. Coutant C, Olivier C, Lambaudie E, Fondrinier E, Marchal F, Guillemin F, et al.

Comparison of models to predict nonsentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes: a prospective multicenter study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 2800-2808.

62. Snick HK, Snick TS, Evers JL, Collins JA. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Hum. Reprod.* 1997; 12: 1582-1588.

63. Eimers JM, te Velde ER, Gerritse R, Vogelzang ET, Looman CW, Habbema JD. The prediction of the chance to conceive in subfertile couples. *Fertil. Steril.* 1994; 61: 44-52.

64. Hunault CC, Habbema JDF, Eijkemans MJC, Collins JA, Evers JLH, te Velde ER. Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models. *Hum. Reprod.* 2004; 19: 2019-2026.

65. Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet.* 1996; 348: 1402-1406.

66. Hunault CC, Laven JSE, van Rooij IAJ, Eijkemans MJC, te Velde ER, Habbema JDF. Prospective validation of two models predicting pregnancy leading to live birth among untreated subfertile couples. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 1636-1641.

67. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema JDF, Bossuyt PMM, Hompes PGA, et al. Do clinical prediction models improve concordance of treatment decisions in reproductive medicine? *BJOG.* 2006; 113: 825-831.

68. Papageorgiou TC, Guibert J, Savale M, Goffinet F, Fournier C, Merlet F, et al. Low dose recombinant FSH treatment may reduce multiple gestations caused by controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *BJOG.* 2004; 111: 1277-1282.

69. Tomlinson MJ, Amissah-Arthur JB, Thompson KA, Kasraie JL, Bentick B. Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Hum. Reprod.* 1996; 11: 1892-1896.

70. Erdem A, Erdem M, Atmaca S, Korucuoglu U, Karabacak O. Factors affecting live birth rate in intrauterine insemination cycles with recombinant gonadotrophin stimulation. *Reprod. Biomed. Online.* 2008; 17: 199-206.

71. George K, Kamath MS. Fertility and age. *J Hum Reprod Sci.* 2010; 3: 121-123.

72. Dodson WC, Haney AF. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil. Steril.* 1991; 55: 457-467.

73. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised

- trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet*. 2000; 355: 13-18.
74. Nuojuua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum. Reprod*. 1999; 14: 698-703.
75. Plosker SM, Jacobson W, Amato P. Predicting and optimizing success in an intra-uterine insemination programme. *Hum. Reprod*. 1994; 9: 2014-2021.
76. Burr RW, Siegberg R, Flaherty SP, Wang XJ, Matthews CD. The influence of sperm morphology and the number of motile sperm inseminated on the outcome of intrauterine insemination combined with mild ovarian stimulation. *Fertil. Steril*. 1996; 65: 127-132.
77. Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Abdrazek A, Amin Y, Rhodes C. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertil. Steril*. 2001; 75: 88-91.
78. Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil. Steril*. 2010; 93: 79-88.
79. Sahakyan M, Harlow BL, Hornstein MD. Influence of age, diagnosis, and cycle number on pregnancy rates with gonadotropin-induced controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil. Steril*. 1999; 72: 500-504.
80. Campana A, Sakkas D, Stalberg A, Bianchi PG, Comte I, Pache T, et al. Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum. Reprod*. 1996; 11: 732-736.
81. Custers IM, Steures P, Hompes P, Flierman P, van Kasteren Y, van Dop PA, et al. Intrauterine insemination: how many cycles should we perform? *Hum. Reprod*. 2008; 23: 885-888.
82. Hendin BN, Falcone T, Hallak J, Nelson DR, Vemullapalli S, Goldberg J, et al. The effect of patient and semen characteristics on live birth rates following intrauterine insemination: a retrospective study. *J. Assist. Reprod. Genet*. 2000; 17: 245-252.
83. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001; 80: 74-81.
84. Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP. Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1999; 180: 1522-1534.
85. Nuojuua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum. Reprod*. 1999; 14: 698-703.

86. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil. Steril.* 2002; 77: 468-471.
87. Gnoth C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E. Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum. Reprod.* 2008; 23: 1359-1365.
88. Broer SL, Mol BWJ, Hendriks D, Broekmans FJM. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil. Steril.* 2009; 91: 705-714.
89. Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P. Serum antimüllerian hormone/müllerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil. Steril.* 2004; 82: 1323-1329.
90. Li HWR, Yeung WSB, Lau EYL, Ho PC, Ng EHY. Evaluating the performance of serum antimüllerian hormone concentration in predicting the live birth rate of controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 2177-2181.
91. Fréour T, Mirallié S, Bach-Ngohou K, Denis M, Barrière P, Masson D. Measurement of serum anti-Müllerian hormone by Beckman Coulter ELISA and DSL ELISA: comparison and relevance in assisted reproduction technology (ART). *Clin. Chim. Acta.* 2007; 375: 162-164.
92. Fréour T, Mirallié S, Colombel A, Bach-Ngohou K, Masson D, Barrière P. Anti-müllerian hormone: clinical relevance in assisted reproductive therapy. *Ann. Endocrinol. (Paris).* 2006; 67: 567-574.
93. Blazar AS, Lambert-Messerlian G, Hackett R, Krotz S, Carson SA, Robins JC. Use of incycle antimüllerian hormone levels to predict cycle outcome. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 mai 3 [cité 2011 août 14]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21636068>
94. Broekmans FJM, de Ziegler D, Howles CM, Gougeon A, Trew G, Olivennes F. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 1044-1051.
95. Almog B, Shehata F, Suissa S, Holzer H, Shalom-Paz E, La Marca A, et al. Age-related normograms of serum antimüllerian hormone levels in a population of infertile women: a multicenter study. *Fertil. Steril.* 2011; 95: 2359-2363, 2363.e1.
96. Ahinko-Hakamaa K, Huhtala H, Tinkanen H. Success in intrauterine insemination: the role of etiology. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007; 86: 855-860.
97. Balen AH, Platteau P, Andersen AN, Devroey P, Sørensen P, Helmgaard L, et al. The influence of body weight on response to ovulation induction with gonadotrophins in 335 women

- with World Health Organization group II anovulatory infertility. *BJOG*. 2006; 113: 1195-1202.
98. Dodson WC, Kunselman AR, Legro RS. Association of obesity with treatment outcomes in ovulatory infertile women undergoing superovulation and intrauterine insemination. *Fertil. Steril.* 2006; 86: 642-646.
99. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum. Reprod. Update.* 2003; 9: 359-372.
100. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Gonadotrophin-releasing hormone analogue as an adjunct to gonadotropin therapy for clomiphene-resistant polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; CD000097.
101. Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, Manguso F, Russo T, Tolino A, et al. A randomized controlled trial evaluating metformin pre-treatment and co-administration in non-obese insulinresistant women with polycystic ovary syndrome treated with controlled ovarian stimulation plus timed intercourse or intrauterine insemination. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 2879-2886.
102. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum. Reprod.* 1997; 12: 1865-1872.
103. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 177-183.
104. Peterson CM, Hatasaka HH, Jones KP, Poulson AM Jr, Carrell DT, Urry RL. Ovulation induction with gonadotropins and intrauterine insemination compared with in vitro fertilization and no therapy: a prospective, nonrandomized, cohort study and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 1994; 62: 535-544.
105. Cohlen BJ. Should we continue performing intrauterine inseminations in the year 2004? *Gynecol. Obstet. Invest.* 2005; 59: 3-13.
106. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PGA, Bossuyt PMM, Habbema JDF, Eijkemans MJC, et al. The additional value of ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination for couples with an abnormal postcoital test and a poor prognosis: a randomized clinical trial. *Fertil. Steril.* 2007; 88: 1618-1624.
107. Kirby CA, Flaherty SP, Godfrey BM, Warnes GM, Matthews CD. A prospective trial of intrauterine insemination of motile spermatozoa versus timed intercourse. *Fertil. Steril.* 1991; 56: 102-107.
108. Glazener CM, Coulson C, Lambert PA, Watt EM, Hinton RA, Kelly NJ, et al. The value of artificial insemination with husband's semen in infertility due to failure of postcoital sperm-mucus penetration--controlled trial of treatment. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987; 94: 774-778.

109. Dickey RP, Pyrzak R, Lu PY, Taylor SN, Rye PH. Comparison of the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with World Health Organization threshold values for normal sperm. *Fertil. Steril.* 1999; 71: 684-689.
110. Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M, Bergère M, Lombroso R, et al. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Hum. Reprod.* 2004; 19: 2060-2065.
111. Berg U, Brucker C, Berg FD. Effect of motile sperm count after swim-up on outcome of intrauterine insemination. *Fertil. Steril.* 1997; 67: 747-750.
112. Brasch JG, Rawlins R, Tarchala S, Radwanska E. The relationship between total motile sperm count and the success of intrauterine insemination. *Fertil. Steril.* 1994; 62: 150-154.
113. Francavilla F, Sciarretta F, Sorgentone S, Necozone S, Santucci R, Barbonetti A, et al. Intrauterine insemination with or without mild ovarian stimulation in couples with male subfertility due to oligo/astheno- and/or teratozoospermia or antisperm antibodies: a prospective cross-over trial. *Fertil. Steril.* 2009; 92: 1009-1011.
114. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil. Steril.* 1997; 68: 8-12.
115. Dickey RP, Curole DN, Taylor SN. Estradiol target level in treating endometriosis. *Fertil. Steril.* 1992;57: 1361-1363.
116. Dmowski WP, Pry M, Ding J, Rana N. Cycle-specific and cumulative fecundity in patients with endometriosis who are undergoing controlled ovarian hyperstimulation-intrauterine insemination or in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil. Steril.* 2002; 78: 750-756.
117. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 2698-2704.
118. Farhi J, Ben-Haroush A, Lande Y, Fisch B. Role of treatment with ovarian stimulation and intrauterine insemination in women with unilateral tubal occlusion diagnosed by hysterosalpingography. *Fertil. Steril.* 2007; 88: 396-400.
119. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil. Steril.* 2000; 73: 1-14.
120. Lavergne N, Aristizabal J, Zarka V, Erny R, Hedon B. Uterine anomalies and in vitro fertilization: what are the results? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1996; 68: 29-34.
121. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum. Reprod. Update.* 2001; 7: 161-174.
122. Garbin O, Ohl J, Bettahar-Lebugle K, Dellenbach P. Hysteroscopic metroplasty in

- diethylstilboestrol-exposed and hypoplastic uterus: a report on 24 cases. *Hum. Reprod.* 1998; 13: 2751-2755.
123. Palmer JR, Hatch EE, Rao RS, Kaufman RH, Herbst AL, Noller KL, et al. Infertility among women exposed prenatally to diethylstilbestrol. *Am. J. Epidemiol.* 2001; 154: 316-321.
124. Noyes N, Liu HC, Sultan K, Rosenwaks Z. Endometrial pattern in diethylstilboestrol-exposed women undergoing in-vitro fertilization may be the most significant predictor of pregnancy outcome. *Hum. Reprod.* 1996; 11: 2719-2723.
125. Garbin O, Ziane A, Castaigne V, Rongières C. [Do hysteroscopic metroplasties really improve really reproductive outcome?]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2006; 34: 813-818.
126. Guimarães Filho HA, Mattar R, Pires CR, Araujo Júnior E, Moron AF, Nardoza LMM. Prevalence of uterine defects in habitual abortion patients attended on at a university health service in Brazil. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2006; 274: 345-348.
127. Richlin SS, Ramachandran S, Shanti A, Murphy AA, Parthasarathy S. Glycodelin levels in uterine flushings and in plasma of patients with leiomyomas and polyps: implications for implantation. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 2742-2747.
128. Varasteh NN, Neuwirth RS, Levin B, Keltz MD. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. *Obstet Gynecol.* 1999; 94: 168-171.
129. Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 1632-1635.
130. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function. *Fertil. Steril.* 2008; 90: 125-130.
131. Verkauf BS. Myomectomy for fertility enhancement and preservation. *Fertil. Steril.* 1992; 58: 1-15.
132. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum. Reprod.* 2002; 17: 1424-1430.
133. Poncelet C, Benifla JL, Batallan A, Daraï E, Madelenat P. [Myoma and infertility: analysis of the literature]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2001; 29: 413-421.
134. Klatsky PC, Lane DE, Ryan IP, Fujimoto VY. The effect of fibroids without cavity involvement on ART outcomes independent of ovarian age. *Hum. Reprod.* 2007; 22: 521-526.
135. Stovall DW, Toma SK, Hammond MG, Talbert LM. The effect of age on female fecundity. *Obstet Gynecol.* 1991; 77: 33-36.
136. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive

technology treatment. *Fertil. Steril.* 1998; 70: 687-691.

137. Hassan MAM, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil. Steril.* 2004; 81: 384-392.

138. Freour T, Masson D, Mirallie S, Jean M, Bach K, Dejoie T, et al. Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve. *Reprod. Biomed. Online.* 2008; 16: 96-102.

139. Zenzes MT. Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. *Hum. Reprod. Update.* 2000; 6: 122-131.

140. Zenzes MT, Wang P, Casper RF. Cigarette smoking may affect meiotic maturation of human oocytes. *Hum. Reprod.* 1995; 10: 3213-3217.

141. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 1998; 13: 1532-1539.

142. Hull MG, North K, Taylor H, Farrow A, Ford WC. Delayed conception and active and passive smoking. The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. *Fertil. Steril.* 2000; 74: 725-733.

143. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility. *Fertil. Steril.* 2006; 86: S172-177.

144. El-Nemr A, Al-Shawaf T, Sabatini L, Wilson C, Lower AM, Grudzinkas JG. Effect of smoking on ovarian reserve and ovarian stimulation in in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum. Reprod.* 1998; 13: 2192-2198.

145. Dessolle L, Fréour T, Ravel C, Jean M, Colombel A, Daraï E, et al. Predictive factors of healthy term birth after single blastocyst transfer. *Hum. Reprod.* 2011; 26: 1220-1226.

146. Custers IM, Steures P, van der Steeg JW, van Dessel TJHM, Bernardus RE, Bourdrez P, et al. External validation of a prediction model for an ongoing pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil. Steril.* 2007; 88: 425-431.

147. Coppus SFPJ, van der Veen F, Opmeer BC, Mol BWJ, Bossuyt PMM. Evaluating prediction models in reproductive medicine. *Hum. Reprod.* 2009; 24: 1774-1778.

Noms- Prénom: JACOPIN-BRUNEAU Lucie
Titre de la Thèse: Développement d'un modèle prédictif de naissance vivante après insémination intra utérine

RÉSUMÉ

L'insémination intra-utérine (IIU) est une technique fréquemment proposée aux couples infertiles en première intention. Avec moins de 10% de naissances vivantes par cycle, les résultats restent décevants, suggérant que les indications sont parfois inappropriées.

Afin d'identifier des facteurs prédictifs de succès en IIU, nous avons conduit une étude prospective chez 258 couples infertiles chez qui ont été réalisés 535 cycles d'IIU. Conformément aux données de la littérature, le rang de tentative était un facteur indépendant de succès, avec 3 fois plus de chance d'avoir un enfant vivant lors des 3 premières tentatives. Ne pas fumer, avoir un CFA et un taux d'AMH normaux avaient tendance à augmenter la probabilité de naissance vivante, sans atteindre la significativité statistique. Nous présentons un modèle prédictif évaluant les chances de naissance vivante pour un couple donné.

MOTS-CLÉS

AMP

Insémination intra-utérine

Infertilité

Facteurs prédictifs

Modèles prédictifs