



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**FACTEURS PRÉDICTIFS DE GROSSESSE EN INSÉMINATION
INTRA-UTÉRINE CHEZ DES COUPLES PRÉSENTANT UNE
INFERTILITÉ INEXPLIQUÉE OU MASCULINE.
ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE 5185 CYCLES.**

Présentée et soutenue publiquement le 23 juin 2020 à 16 heures
au Pôle Recherche
par Fantine BRIEZ

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Didier DEWAILLY

Assesseurs :

Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN

Madame le Docteur Anne Laure BARBOTIN

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Pauline PLOUVIER

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

IU	Insémination Intra Utérine
AMP	Aide Médicale à la Procréation
ABM	Agence de Biomédecine
FIV	Fécondation In Vitro
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
NSMI	Nombre de Spermatozoïdes Mobiles Inséminés
AMH	Anti Müllerian Hormone
IMC	Indice de Masse Corporelle
FSH	Follicle Stimulating Hormone
HMG	Human Menopausal Gonadoropin
LH	Luteinizing hormone
HCG	Human chorionic gonadotropin
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
SOPK	Syndrome des Ovaires Polykystiques
HAS	Haute Autorité de Santé

Table des matières

RÉSUMÉ.....	6
INTRODUCTION	7
MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	9
Population.....	9
Critères d'exclusion.....	9
Critères d'inclusion.....	9
Tests biologiques.....	11
Tentatives.....	13
Variables étudiées.....	14
Analyses statistiques.....	15
RÉSULTATS.....	17
Variables quantitatives / analyse univariée.....	19
Variables qualitatives / analyse univariée.....	20
Nombre de follicules >15 mm le jour du déclenchement.....	21
Analyse multivariée.....	22
Analyse des patientes SOPK.....	24
NSMI inférieurs à 1 million.....	24
DISCUSSION.....	25
CONCLUSION.....	34
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	35

RÉSUMÉ

Résumé : Contexte_ L'insémination intra utérine est une technique d'aide médicale à la procréation simple et peu invasive. L'objectif de cette étude est de mettre en évidence des facteurs prédictifs de survenue d'une grossesse clinique en IIU intraconjugale sur sperme frais.

Méthode_ Nous avons réalisé une étude rétrospective, dans le service d'AMP du CHRU de Lille. Les couples présentant une infertilité inexplicée ou des altérations spermatiques modérées et ayant bénéficié d'une insémination intra utérine intra conjugale sur sperme frais entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2018 ont été inclus. Les facteurs suivants ont été étudiés : l'âge de la femme, l'âge de l'homme, le taux d'AMH, l'IMC de la femme, le tabagisme, le nombre de follicules au déclenchement, l'indication de l'IIU, le pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs après optimisation du sperme, le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés (NSMI). Nous avons exclu les NSMI < 1 million.

Résultats_ 5185 tentatives d'IIU ont été analysées. Le taux de grossesse par cycle est de 16,2%. L'âge de la femme est associé significativement aux taux de grossesse en IIU avec un RR de 0,96 IC95[0,94-0,98]. Nous retrouvons une différence significative pour l'IMC et le taux d'AMH avec des risques relatifs respectivement de 1,02 [1-1,03] et 1,04 [1,02-1,07]. Le passage de 1 à 2 follicules augmente les chances de grossesse avec un RR de 1,7 [1,4-2,08] mais augmente aussi les risques de grossesse gémellaire avec un OR de 2,458 [1,497-4,036]. Concernant les paramètres masculins, nous avons mis en évidence des meilleures chances de grossesse quand le pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs après optimisation augmente avec un RR de 1.16 [1.08-1,25]. Les altérations spermatiques modérées étaient significativement associées à de meilleures chances de grossesse par rapport aux infertilités inexplicées avec un RR de 1,23 [1,01-1,49]. En revanche, l'âge paternel, le NSMI et le tabac ne sont pas des facteurs prédictifs de succès en IIU.

Conclusion_ L'âge et l'IMC de la femme, l'AMH, les altérations spermatiques modérées et le pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs après optimisation sont des facteurs prédictifs de grossesse en IIU. Certains facteurs comme l'AMH et l'IMC ont néanmoins peu d'impact en pratique clinique compte tenu du RR très faible. Le développement de 2 follicules améliore les chances de grossesse mais augmente le risque de grossesse gémellaire surtout chez la femme jeune.

INTRODUCTION

En 2017, 49 367 inséminations intra utérine (IIU) ont été pratiquées en France selon l'agence de biomédecine (ABM). L'IIU est une méthode d'aide médicale à la procréation (AMP) simple, peu contraignante, relativement « naturelle » pour les couples et peu onéreuse. Les données de l'ABM montrent un taux de grossesse échographique de 12,6% et un taux d'accouchement de 10,5% par cycle [1].

Les principales indications de l'IIU intra conjugale sont les infertilités inexplicables, les infertilités cervicales et les anomalies spermatiques modérées.

Plusieurs facteurs concernant le couple et la tentative peuvent influencer les chances de grossesse en IIU.

L'âge féminin semble être un facteur important. En effet, plusieurs études [2,3] ont montré que les taux de grossesse diminuaient significativement après 38 ans.

Le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés (NSMI) semble également être un élément influençant les taux de grossesse. Le guide des bonnes pratiques cliniques recommande un NSMI d'au moins 1 million pour offrir de bonnes chances de grossesses [4]. L'étude de Wainer et al. [5] remet en cause ce seuil de 1 million pour un seuil à 5 millions. Ce même seuil était retrouvé dans l'étude de Badawy et al. [6]. En 2014, Cao et al. [7] retrouvaient un taux de grossesse significativement plus élevé lorsque le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés était supérieur à 2 millions.

L'augmentation du nombre de follicules matures le jour du déclenchement semble augmenter les chances de grossesse mais aussi les risques de grossesse multiple [8]. Selon l'ABM, en 2017, 90,4% des accouchements en IIU étaient des grossesses uniques, 9,1 % étaient des grossesses gémellaires et 0,3 % des grossesses triples [1].

D'autres facteurs pourraient également influencer les chances de grossesse en IUI comme l'indice de masse corporelle (IMC) [9,10], le tabagisme [11], la morphologie spermatique [5,12–14] ou encore la réserve ovarienne [11,15,16], bien que ces derniers soient sujets à controverses.

L'objectif de cette étude est de mettre en évidence des facteurs prédictifs de survenue d'une grossesse clinique en IUI intraconjugale sur sperme frais. En effet, une meilleure connaissance de ces facteurs permettrait de mieux sélectionner les patientes afin d'améliorer les résultats.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Nous avons réalisé une étude monocentrique rétrospective à l'hôpital Jeanne de Flandre du Centre hospitalier Universitaire de Lille du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2018.

Population

Sur cette période, 6350 tentatives d'insémination intra-utérine ont été réalisées. Nous avons extrait les données du logiciel JFIV où nous colligeons les données de manière prospective.

Critères d'exclusion

Nous avons exclu les tentatives d'IIU réalisées avec un NSMI < 1 million, en effet, le guide des bonnes pratiques clinique recommande de réaliser les IIU quand le NSMI est supérieur à 1 million [4]. Ont également été exclu les tentatives avec sperme de donneur, la présence d'anticorps anti-spermatozoïdes, les FIV+/-ICSI converties en IIU pour hypo-réponse à la stimulation ovarienne, les patientes présentant des altérations tubaires (y compris les trompes uniques), les endométrioses, les malformations utérines ainsi que les indications sexologiques.

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusions étaient les couples ayant réalisé une ou plusieurs tentatives d'insémination intra utérine avec sperme frais du conjoint avec un nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés (NSMI) supérieur à 1 million.

Nous avons classé les indications en 2 groupes, les infertilités inexplicées et cervicales versus les altérations spermatiques modérées. Nous avons regroupé les infertilités inexplicées et cervicales. En effet, nous ne réalisons pas d'évaluation de

la glaire cervicale par un test post coïtal en adéquation avec ce que préconise le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France (CNGOF) [17] et l'American Society for Reproductive Médecine (ASRM) [18] . L'infertilité inexplicée était définie par une réserve ovarienne, une échographie pelvienne ainsi qu'une hystérosalpingographie et un spermogramme normaux.

Les patientes présentant une anovulation secondaire à un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et n'ayant pas obtenu de grossesse malgré la survenue d'ovulations en stimulation simple pendant au moins 6 mois, ont également été classées dans le groupe des infertilités inexplicées.

Les patientes SOPK étaient définies selon les critères de Rotterdam de 2003 [19] par la présence d'au moins 2 des 3 critères suivants : une oligo-anovulation, une hyperandrogénie clinique et/ou biologique et/ou un aspect échographique d'ovaires polykystiques. Avec l'amélioration des performances des appareils d'échographie, le seuil de 12 follicules par ovaire initialement défini par le consensus de Rotterdam est devenu obsolète. En 2009, nous avons donc modifié notre seuil à 19 follicules de moins de 9 mm par ovaire [20] . Ce dernier critère pouvait être remplacé dans notre centre par un dosage plasmatique d'hormone anti-müllérienne (AMH) supérieur ou égal à 35 pmol/l [20,21].

Tous les couples ont bénéficié d'un bilan d'infertilité dans notre centre. Le bilan féminin consistait en la réalisation d'une évaluation de la réserve ovarienne entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle menstruel, par une échographie pelvienne endovaginale avec comptage des follicules antraux couplée à un bilan hormonal comprenant le dosage de la FSH, de la LH, de l'œstradiol et de l'AMH. Ce bilan était complété en fonction du

contexte clinique (bilan androgénique, prolactinémie, bilan thyroïdien, bilan métabolique...).

L'AMH a été dosée avant 2016 par immunodosage avec le kit ELISA manuel ultrasensible - EIA AMH / MIS (A11893 Immunotech, Beckman Coulter, France). À partir de 2016, il a été remplacé par un automate Access Dxi (B13127, Beckman Coulter). Les dosages d'AMH après janvier 2016 ont été recalculés pour pouvoir les comparer en appliquant la formule de conversion suivante : « **AMH (elisa) = (AMH (dxi) - 0,12) / 0,775** » en pmol/l [21] .

Les patientes ont également bénéficié d'une hystérosalpingographie.

Le bilan masculin consistait en la réalisation d'au moins 2 spermogrammes à 3 mois d'intervalle avec spermocytogramme, spermoculture et test de migration de survie.

Les sérologies réglementaires étaient réalisées pour les 2 membres du couple.

1975 couples ayant bénéficié de 5185 tentatives d'insémination intra-utérine avec sperme du conjoint ont été inclus.

Tests biologiques

Les **altérations spermatiques modérées** étaient définies par une altération modérée des paramètres spermatiques sur le spermogramme de base mais avec un test de migration de survie en accord avec les recommandations ministérielles publiées au journal officiel, c'est-à-dire l'obtention d'au moins 1 million de spermatozoïdes mobiles progressifs, en l'absence de tératospermie sévère, sans seuil consensuel défini par le guide des bonnes pratiques cliniques [4].

Le recueil de sperme était réalisé par masturbation au laboratoire avec un délai d'abstinence compris entre 2 et 5 jours. Le prélèvement était ensuite déposé dans le

laboratoire de préparation spermatique pour liquéfaction pendant 30 minutes à température ambiante.

Après liquéfaction, le volume de l'éjaculat était déterminé par aspiration à l'aide d'une pipette graduée stérile ou par pesée depuis 2016. Le sperme était ensuite transféré à l'aide d'une pipette stérile de 5 ml dans un tube conique Falcon® stérile de 15 ml préalablement identifié aux deux noms du couple. La **mobilité** était évaluée à l'examen direct en déposant une goutte de 10 µl entre lame de verre et lamelle. La **numération** était réalisée à l'aide d'une chambre de comptage (cellule de Malassez) après dilution appropriée.

La sélection des spermatozoïdes en vue d'insémination intra-utérine était réalisée par centrifugation du sperme sur gradient de densité (3 couches : 90, 70, 50) contenant un milieu de sélection des spermatozoïdes (Puresperm®, JCD, La Mulatière, France) et un milieu de lavage (Ferticult Hepes®, La Mulatière, France). 1 à 2 ml de sperme était déposé sur le gradient 3 couches et une première centrifugation de 20 minutes à la vitesse de 1300 tours par minute (300G) était réalisée. Le culot de centrifugation était ensuite transféré dans un tube Falcon® de 15 ml contenant 2 ml de milieu de lavage (Ferticult Hepes®, JCD, La Mulatière, France) à l'aide d'une nouvelle pipette graduée stérile. Le tout était homogénéisé puis centrifugé de nouveau 10 minutes à 1300 tours par minutes (300G). Le surnageant était enfin éliminé par aspiration avec une pipette de 5 ml puis jeté. Le culot était ensuite repris dans 250µl de milieu de lavage (Ferticult Hepes®, JCD, La Mulatière, France) (pour l'obtention de la suspension spermatique finale).

Cette préparation était ensuite transférée dans un tube conique Eppendorf de 1,5 ml. La détermination de la numération se faisait alors par dilution de 10 µl de la préparation

dans 90 µl de sérum physiologique formolé à 0,003% dans un tube de 5 ml. 10µl de cette préparation étaient déposés dans une cellule de Malassez. La lecture était effectuée comme décrite précédemment afin d'obtenir une numération en millions/ml ; le calcul du nombre de spermatozoïdes se faisant alors dans 250 µl, la numération obtenue était divisée par 4. La **mobilité** était déterminée avec 10 µl de la préparation entre lame et lamelle (comme décrite précédemment).

En cas de numération trop élevée dans la préparation, une dilution de la préparation à l'aide de milieu de culture (Ferticult Hepes®, JCD, La Mulatière, France) était réalisée.

Après gradient, la concentration des spermatozoïdes est comptée en millions par millilitre et la mobilité des spermatozoïdes progressifs est estimée en pourcentage par le technicien à l'examen direct.

Le calcul du nombre de spermatozoïdes mobiles progressifs inséminés = concentration (millions/ml) x 0,25 ml x % (spermatozoïdes mobiles progressifs) / facteur de dilution

Une fois la préparation spermatique terminée, le tube d'Eppendorf était maintenu sous la hotte où était réalisé le montage du cathéter pour l'insémination.

Tentatives

Tous les cycles d'insémination ont bénéficié d'une stimulation ovarienne par gonadotrophines (FSH ou HMG). La réponse était monitorée par échographie pelvienne et dosage des concentrations sériques de LH, d'estradiol et plus ou moins de progestérone. En l'absence de pic spontanée de LH, l'ovulation était déclenchée par Human chorionic gonadotropin (HCG) recombinant (Ovitrelle®, choriogonadotrophine alpha, Merck Serono, Lyon, France) une fois les critères de déclenchement atteint, c'est-à-dire la maturation d'un à deux follicules et de manière

exceptionnelle et avec accord de la patiente, trois follicules supérieurs à 15mm de diamètre moyen. L'insémination était réalisée à l'aide d'un cathéter souple (ELLIOCATH®, Ellios Bio Tek, Paris, France) environ 40h après le déclenchement de l'ovulation. Si un pic de LH survenait spontanément (LH > 20 UI/L), l'insémination était réalisée le lendemain. Les patientes recevaient 200mg de progestérone naturelle matin et soir en intra vaginal ou 10mg de dydrogestérone per os matin et soir, à partir du soir de l'insémination jusqu'au test de grossesse. Le test de grossesse était réalisé 14 jours après l'insémination. Si celui-ci était positif, les patientes poursuivaient la progestérone jusqu'à la première échographie de datation soit 7-8 semaines d'aménorrhée (SA).

Les grossesses débutantes étaient définies par un taux de β HCG >100 UI/L.

Les grossesses cliniques étaient définies par une grossesse avec un sac gestationnel intra ou extra utérin en échographie.

Les fausses couches étaient définies par un arrêt de la grossesse avant 12 SA pour les fausses couches précoces et 24 SA pour les fausses couches tardives.

Les grossesses biochimiques, c'est-à-dire avec β HCG < 100 UI/l n'étaient pas comptabilisées.

Variables étudiées

Les facteurs pronostics que nous avons étudiés sont l'âge, le tabagisme et l'IMC de la femme, l'âge et le tabagisme de l'homme, l'AMH, le NSMI, le pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs après optimisation du sperme ainsi que l'indication de l'IIU. Le nombre de follicules le jour du déclenchement et la survenue de grossesse gémellaire ont également été analysés. Les NSMI inférieurs à 1 million

ont été exclus des analyses en accord avec le guide des bonnes pratiques en AMP [4].

Analyses statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été exprimés en termes de fréquences et de pourcentages. Les paramètres quantitatifs ont été exprimés en termes de moyennes et de déviations standards ou de médianes et d'intervalles interquartiles. La distribution de ces paramètres a été analysée graphiquement et par le test de Shapiro Wilk.

Un modèle d'équation d'estimation généralisée (GEE) avec une distribution binomiale et une fonction de lien logit, tenant compte de la corrélation entre les tentatives d'une même patiente, a été utilisé pour identifier les facteurs associés à la survenue d'une grossesse clinique. Les variables associées au seuil de 0.20 en analyse univariée, ont été introduites dans un modèle GEE multivarié. Les risques relatifs ont été estimés avec leur intervalle de confiance à 95%.

L'association entre le nombre de follicules > 15mm le jour du déclenchement et la survenue d'une grossesse gémellaire a été étudiée par un test du Chi-2. Les odds ratios ont été calculés avec leur intervalle de confiance à 95%.

Les données manquantes des variables de baseline ont été imputées par une imputation simple. La méthode, appelée Multiple Imputation by Chained Equations (MICE), basée sur un algorithme Monte-Carlo Markov Chain, a été utilisée comme procédure de remplacement en utilisant l'ensemble des variables de baseline des patientes et les outcomes. Les données manquantes au niveau des variables quantitatives ont été imputées par la méthode 'predictive mean matching' et les variables catégorielles par la régression logistique.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RÉSULTATS

Nous avons analysé 5185 tentatives d'IU intra conjugales avec sperme frais qui répondaient aux critères d'inclusion. Les caractéristiques générales de la population sont reprises dans le *tableau 1*.

Tableau 1 : caractéristiques générales de la population

Nombre de cycles/couples	5185 /1975
Variabiles quantitatives	Médiane [Q1-Q3]
Age Femme (ans)	31,9 [28,7 - 36,2]
Age Homme (ans)	34 [31- 39]
IMC Femme (kg/m ²)	23 [20 - 27]
Taux AMH (pmol/l)	22,6 [12,5 – 40,9]
NSMI (millions)	8,1 [4,8 – 10,4]
Pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs après optimisation (%)	90 [80 – 95]
Variabiles qualitatives	
Tabac femme	14% (n= 729)
Tabac Homme	37,6% (n=1950)
Altérations spermatiques modérées	20,7% (n=1073)
Infertilités Inexpliquées (+ cervicales)	79,3% (n=4112)
Cycles avec patientes SOPK	10% (n=523)
Nombre de rang 1	40% (n=2083)
Nombre de rang 2	29% (n=1495)
Nombre de rang 3	18,3% (n=948)
Nombre de rang 4	8,2% (n=429)
Nombre de rang 5	3% (n=154)
Nombre de rang 6	1,5% (n=76)
Cycles avec nombre de follicules matures le jour du déclenchement = 1	79,3% (n=4114)
Cycles avec nombre de follicules matures le jour du déclenchement = 2	17,9% (n=926)
Cycles avec nombre de follicules matures le jour du déclenchement = 3 et +	2,8% (n=145)
Taux de grossesse débutante/IIU	16,2% (n=842)
Taux d'accouchement/IIU	12,9% (n=671)
Taux de FCS précoce/grossesse débutante	17,6% (n=148)
Nombre de grossesse autre (GEU/ITG...) /grossesse débutante	2,7% (n=23)
Taux de grossesse gémellaire/grossesse débutante	8,5% (n=72)
Taux de grossesse triple/grossesse débutante	0,5% (n=4)
Taux de grossesse quadruple/grossesse débutante	0,1% (n=1)

Critère de jugement principal

Variables quantitatives / analyse univariée (Tableau 2)

- L'âge de la femme et l'âge de l'homme sont associés significativement aux chances de grossesse clinique en analyse univariée ($p < 0,001$ et $p < 0,0033$).
- Nous retrouvons également une différence significative pour l'IMC et le taux d'AMH avec des risques relatifs respectivement de 1,02 [1,007-1,03] et 1,06 [1,03-1,09].
- Le NSMI ne ressort pas comme étant un facteur associé à la survenue d'une grossesse clinique ($p = 0,1177$)
- En revanche, le pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs après optimisation est significativement plus important chez les couples ayant présentés une grossesse après IIU ($p < 0,001$).

Tableau 2 : analyse univariée des facteurs associés à la survenue d'une grossesse clinique (variables quantitatives)

Variables	Grossesse clinique		RR [IC95]	p
	= 0 (n=4343)	= 1 (n=842)		
Age Femme (1 an suppl)	32 [28,8 – 36,5]	31,2 [28,2 – 34,9]	0,96 [0,94-0,97]	<0,001 a
Age Homme (1 an suppl)	34 [31 – 39]	34 [30 – 38]	0,98 [0,96-0,99]	<0,0033 a
NSMI (1unité suppl)	8 [4,8 – 10,4]	8,3 [5,4 – 10,4]	1,01 [0,99-1,03]	0,1177 b
IMC Femme (1 kg/m ² suppl)	23 [20 -27]	23 [21 – 28]	1,02 [1,007-1,03]	0,0039 b
Taux AMH (10 pmol/l suppl)	21,9 [12 – 39,6]	26,4 [14,4 – 46,1]	1,06 [1,03-1,09]	<0,001 b
Pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs après optimisation (1% suppl)	84 (0,12)	86 (0,10)	1,15 [1,07-1,22]	<0,001 b

a=coefficient béta négatif b=coefficient béta positif

Les variables sont exprimées en médiane et intervalle interquartile Q1 et Q3 pour l'âge femme, l'âge homme, NSMI, IMC et AMH. Elles sont exprimées en moyenne (déviation standard) pour la mobilité progressive après optimisation

Variables qualitatives / analyse univariée (tableau 3 et 4)

- Il n'y a pas de différence significative sur le taux de grossesse clinique concernant le tabagisme féminin ou masculin ($p > 0,20$)
- En analyse univariée, l'indication de l'IIU ne semble pas influencer les taux de grossesse ($p = 0,14$).

Tableau 3 : analyse univariée du tabagisme associé à la survenue d'une grossesse clinique

Tabagisme	Taux de Grossesse clinique/IIU %	p
Fumeuse %	17,01	0,5234 b
Non-Fumeuse %	16,11	
Fumeur %	16,15	0,8690 a
Non-Fumeur %	16,29	

a=coefficient béta négatif b=coefficient béta positif

Tableau 4 : analyse univariée de l'indication associée à la survenue d'une grossesse clinique

Indication	Taux de Grossesse clinique/IIU %	p
Masculine	17,80	0,1401 b
Idiopathique (+ cervicale)	15,83	

a=coefficient béta négatif b=coefficient béta positif

Nombre de follicules >15 mm le jour du déclenchement

- En analyse univariée, nous avons pu montrer que l'augmentation de 1 à 2 follicules était associée à un meilleur taux de grossesse clinique avec un RR de 1,64 [1,37-1,96]. Le résultat est identique si on passe de 1 à 3 follicules et plus avec un RR de 1,68 [1,15-2,46]. En revanche, il n'y a pas de différence significative entre 2 et 3 follicules ou plus (*Tableau 5*). Ce résultat se confirme en analyse multivariée indépendamment de l'âge (*tableau 7*).
- L'augmentation de 1 à 2 follicules est associée à un taux de grossesse gémellaire plus élevé avec un OR de 2,458 [1,497-4,036]. Il n'y a pas de différence significative lorsque l'on passe de 2 à 3 follicules et plus ou de 1 à 3 follicules et plus, probablement par manque d'effectif dans ce dernier groupe (*Tableau 6*).

Tableau 5 : analyse univariée du nombre de follicules matures le jour du déclenchement associé à la survenue d'une grossesse clinique

Nombre de follicule mature le JD	Taux de grossesse clinique/IIU %	RR [IC95]	p
1 vs 2	14,75 vs 21,92	1,64 [1,37-1,96]	<0,001 b
2 vs 3 +	21,92 vs 22,07	1,02 [0,68-1,53]	0,90 b
1 vs 3 +	14,75 vs 22,07	1,68 [1,15-2,46]	0,0071 b

a=coefficient béta négatif b=coefficient béta positif

Tableau 6 : association entre le nombre de follicules matures le jour du déclenchement et le taux de grossesse gémellaire par grossesse débutante

Nombre de follicules matures le JD	Taux de Grossesse gémellaire/ grossesse débutante %	OR [IC95]
1 vs 2	8,19 vs 17,98	2,458 [1,497-4,036]
2 vs 3	17,98 vs 15	1,24 [0,34-4,49]
1 vs 3 +	8,19 vs 15	1,979 [0,557-7,028]

a=coefficient béta négatif b=coefficient béta positif

Analyse multivariée (tableau 7)

- Après ajustement, l'**âge féminin** est associé à une diminution significative du taux de grossesse clinique pour chaque année supplémentaire et cela de manière indépendante avec un RR de 0,96 [0,94-0,98].
- L'âge masculin n'est plus associé significativement à une diminution du taux de grossesse, ce dernier étant fortement corrélé à l'âge de la patiente.
- Les IUI réalisées pour **altérations spermatiques modérées** offrent de meilleurs taux de grossesse clinique par rapport aux IUI réalisées pour infertilité inexplicée avec un RR= 1,23 [1,01-1,49].
- Le taux d'**AMH** est associé à un meilleur taux de grossesse clinique avec un risque relatif augmenté de 1,04 [1,02-1,07] par tranche de 10 pmol/l indépendamment de l'âge de la patiente
- De même, l'**IMC** est associé significativement au taux de grossesse clinique avec un RR de 1,02 [1-1,03] et un coefficient béta positif.
- Le **pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs après optimisation** augmente les chances de grossesse clinique avec un risque relatif multiplié par 1.16 [1.08-1,25] à chaque augmentation de 1% de mobilité, indépendamment du NSMI. En revanche, le NSMI ne semble pas être un facteur prédictif de grossesse clinique même après ajustement.

Tableau 7 : Analyse multivariée des facteurs associés à la survenue d'une grossesse clinique (variables avec $p < 0,20$ en analyse univariée)

Variables	RR [IC95%]	p
Age Femme (1 an suppl)	0,96 [0,94-0,98]	0,0017 a
Age Homme (1 an suppl)	1,004 [0,98-1,01]	0,9650 b
IMC Femme (1 kg/m ²)	1,02 [1-1,03]	0,0020 b
Taux AMH (10 pmol/l)	1,04 [1,02-1,07]	0,0005 b
Indication (masculine vs idiopathique (+cervicale))	1,23 [1,01-1,49]	0,0370 b
Nombre de follicules matures le jour du déclenchement 1 vs 2	1,7 [1,4-2,08]	<0,001 b
Nombre de follicules matures le jour du déclenchement 2 vs 3	1,09 [0,72-1,66]	0,6580 b
Nombre de follicules matures le jour du déclenchement 1 vs 3	1,9 [1,2-2,83]	0,0013 b
NSMI (1unité suppl)	1 [0,98-1,02]	0,81 b
Pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs après optimisation (1% suppl)	1.16 [1.08-1,25]	<0,001 b

a=coefficient béta négatif b=coefficient béta positif

Analyse des patientes SOPK (tableau 8)

Nous avons analysé le taux d'AMH en excluant les patientes SOPK (n=523 cycles). Celui-ci reste un facteur prédictif de survenue d'une grossesse clinique même après exclusion de cette population (p=0,0044)

Tableau 8 : association entre le taux d'AMH et la survenue d'une grossesse clinique sans la population SOPK (n=4662)

	RR IC(95%)	p
Taux AMH (10 pmol/l suppl)	1,07 (1,02-1,13)	0,0044

NSMI inférieur à 1 million

Pour information, le taux de grossesse clinique chez les couples dont le NSMI est inférieur à 1 million est de 9,6% par tentative et le taux de naissance vivante est de 7,2% par cycle. Ils représentent 125 tentatives.

DISCUSSION

Dans notre étude, nous avons un taux de grossesse clinique de 16,2% et un taux d'accouchement de 12,9% par cycle d'IIU. Ces résultats sont légèrement supérieurs aux chiffres nationaux publiés par l'agence de biomédecine en 2017 [1].

Nous avons tenté de mettre en évidence des facteurs prédictifs de succès en IIU. Concernant la femme, l'âge, l'IMC et l'AMH sont des facteurs associés à un meilleur taux de grossesse clinique. De même, le développement de 2 follicules est associé à de meilleures chances de grossesse. Concernant les facteurs masculins, seul le pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs après optimisation est significativement associé à de meilleurs taux de grossesse clinique. Par ailleurs, les IIU réalisées pour altérations spermatiques modérées semblent offrir de meilleures chances de grossesse que les IIU effectuées pour infertilité idiopathique ou cervicale.

L'âge maternel est un paramètre fort d'influence sur les taux de grossesse en IIU. Nous avons montré une corrélation négative entre l'âge de la patiente et les chances de grossesse avec un RR de 0,96 [0,94-0,98]. Immediata et al. [11] ont montré dans leur étude rétrospective de 7359 cycles que l'âge était un des principaux facteurs prédictifs de succès en IIU avec un OR de 0,97 IC95[0,95-0,99]. En effet, la quantité et la qualité ovocytaire diminuent fortement avec l'âge et le taux de grossesse en fertilité spontanée décroît également avec les années [22]. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de seuil dans notre étude du fait d'un trop grand chevauchement des valeurs entre les 2 groupes. Yang et al. [2] ont trouvé dans leur étude rétrospective multicentrique de 3990 cycles qu'après 38 ans les chances de grossesse clinique et de naissance vivante diminuaient significativement en IIU. Ce même seuil est retrouvé dans l'étude rétrospective de 4146 cycles de Michau et al. [3] avec un OR=1,5

IC95[1,5-2] si l'âge était < 38 ans (le taux de grossesse cumulée était de 12.6 % si < 38 ans et de 8.3% si > 38 ans, $p=0.0001$). Merviel et al. [23] avaient également décrit dans leur étude rétrospective de 1038 cycles que le taux de grossesse par couple diminuait avec l'âge (38,5% si <30 ans vs 12,5% si >40 ans, $p <0,000001$). Plus récemment, Vargas-Tominaga et al. [24] ont mis en évidence dans leur étude rétrospective de 1053 cycles, une baisse du taux de grossesse après 40 ans comparé aux patientes ayant entre 35 et 39 ans (2,3% vs 8,9% $p<0,05$). Belloc et al. [25] ont étudié rétrospectivement 17000 cycles d'IUI et ont montré une diminution des taux de grossesse/cycle avec l'âge maternel (14,4% avant 30 ans vs 8,9% après 42 ans, $p<0,001$) et aussi avec l'âge paternel (12,3% avant 30 ans vs 9,3% après 45 ans, $p<0,001$). Leur étude montre également une augmentation des taux de FCS avec l'âge paternel dès 35 ans avec un OR de 1,71 IC95(1,14-2,54). Dans la littérature, il a été retrouvé une influence néfaste de l'âge paternel sur les chances de succès en AMP [26]. Dans notre étude, nous retrouvons une diminution des taux de grossesse clinique avec l'âge paternel en analyse univariée mais pas après ajustement car ce facteur est fortement corrélé à l'âge féminin. Il est probable que nous n'ayons pas montré d'influence de l'âge paternel car l'âge médian était de 34 ans.

L'AMH est un marqueur quantitatif de la réserve ovarienne, c'est le premier marqueur à décroître en cas de baisse de cette dernière [27]. Son taux décline avec l'âge jusqu'à devenir indétectable à la ménopause [28]. Cependant, l'AMH n'est pas considéré comme un bon marqueur pour la fertilité spontanée dans la population générale [29,30]. En FIV, l'AMH est d'une grande utilité pour prédire la réponse à la stimulation et sert à adapter les doses de gonadotrophines [28,31]. Dans notre étude, nous avons montré que le taux d'AMH était un facteur prédictif de grossesse en IUI indépendamment de l'âge de la patiente. Immediata et al. [11] ont montré que la FSH

à J3 était un facteur prédictif de succès en IUI indépendamment de l'âge. Ils n'ont pas pu analyser l'AMH car elle n'était pas dosée avant 2011. Merviel et al. [23] ne retrouvaient pas d'influence de la FSH basale dans leur étude. Cependant, la FSH fluctue au cours du cycle et rend son interprétation difficile. Bakas et al. [16] ont mis en évidence dans leur étude rétrospective de 585 cycles une corrélation positive entre l'AMH et le taux de grossesse clinique en IUI. Bien que la différence ne fût pas significative, Moreau et al. [32] ont mis en évidence, dans leur étude rétrospective incluant 509 couples et publiée en 2019, une forte tendance à une diminution des taux cumulés de naissance vivante après 4 IUI dans les groupes des AMH basses pour l'âge (par exemple, pour les patientes de moins de 30 ans, le taux cumulé de naissance vivante était de 12% si l'AMH était < 1,6 ng/ml vs 25% si l'AMH était entre 1,6 et 4,6 ng/ml). Dondik et al. [33] dans leur cohorte rétrospective de 209 femmes, ont montré une AMH plus élevée dans leur groupe de femmes enceintes contrairement au groupe n'ayant pas obtenu de grossesse après 3 cycles d'IUI (2,76 ng/ml vs 1,55 ng/ml $p=0,0004$). De même, Wang et al. [34] ont mis en évidence dans leur étude rétrospective de 204 femmes, un taux d'AMH plus élevé dans le groupe de femmes ayant obtenu une grossesse en IUI avec une médiane de 2,7ng/ml vs 2 ng/ml dans le groupe n'en ayant pas obtenu à l'issue de la première tentative ($p=0,005$), ceci indépendamment de l'âge. Moro et al. [15] ont déterminé dans leur étude rétrospective de 276 femmes, un seuil d'AMH de 2,3ng/ml à partir duquel la chance d'obtenir une grossesse en IUI est significativement augmentée avec un OR de 5,84 IC95 [2,38-14,31]. Michau et al. [3] ont montré en analyse univariée qu'une baisse de la réserve ovarienne avec un taux d'AMH < 1 ng/ml diminuait les chances de grossesse clinique en IUI (Taux de grossesse clinique de 12,5% si AMH > 1 ng/ml vs 8,5% si AMH < 1 ng/ml, $p=0,01$). Ils n'ont pas pu réaliser d'analyse multivariée du fait d'un trop grand

nombre de données manquantes. D'autres études [35,36] ne retrouvent pas de corrélation entre le taux d'AMH et les chances de grossesse en IIU. Notre équipe avait également montré que contrairement à la FIV, un taux d'AMH < 12 pmol/l n'influçait pas les chances de grossesse en IIU [37]. Dans notre étude nous avons mis en évidence une corrélation positive entre les taux d'AMH et les taux de grossesse clinique en IIU sans pour autant pouvoir établir un seuil d'AMH en raison d'un important chevauchement des valeurs entre les 2 groupes. Nous avons analysé l'AMH en excluant les patientes SOPK afin de s'assurer que cette population n'influçait pas notre résultat. Après exclusion de cette population, l'AMH restait significativement associée aux taux de grossesse clinique. Ces résultats sont à nuancer car le RR est de 1,04 [1,02-1,07] pour 10 pmol/l supplémentaires d'AMH ce qui peut sembler négligeable en pratique clinique.

Nous nous sommes intéressés à l'IMC car il est effectivement admis dans la littérature qu'un IMC en dehors de la normale (< 18,5 kg/m² ou > 25 kg/m²) diminue la fécondité [9]. Dans notre étude, nous avons trouvé que l'IMC était corrélé à la survenue d'une grossesse clinique avec un risque relatif de 1,02 [1-1,03] pour 1 kg/m² supplémentaire. Dans leur étude rétrospective incluant 3012 cycles, Soria et al. [10] ont mis en évidence des meilleurs taux de grossesse lorsque l'IMC est supérieur à 25 par rapport aux IMC entre 18,5 et 25 (respectivement 12,1% vs 8,9% p<0,05). Dans l'étude prospective, multicentrique de 707 couples de Monraisin et al. [38], il a été mis en évidence qu'un IMC > 30 n'avait pas d'impact sur les taux de grossesse clinique, tout comme l'étude de Souter et al. [39] et celle de Dodson et al. [40]. En revanche, Monraisin et al. [38] ont mis en évidence une diminution significative des taux de grossesse en cas d'IMC < 19. Isa et al [41] dans leur étude rétrospective de 301 femmes, ne retrouvent pas de différence significative entre IMC et taux de grossesse

clinique (bien que le taux de grossesse clinique soit de 13% chez les patientes avec un IMC > 35kg/m², 9% entre 25 et 35kg/m² et 7% entre 18,5 et 25kg/m²). En revanche, Aydin et al. [42]. ont retrouvé une diminution du taux de grossesse chez les femmes en surpoids. Les données concernant le poids restent controversées dans la littérature et les populations étudiées sont hétérogènes, en effet, les obésités androïdes ou gynoïdes ne sont pas différenciées alors que les conséquences métaboliques sont différentes. Même si nous avons montré une différence significative de l'IMC sur les taux de grossesse, le RR est faible et l'application clinique est discutable.

Concernant le nombre de follicule de plus de 15 mm le jour du déclenchement, nous avons mis en évidence une augmentation des chances de grossesse clinique quand on passe de 1 à 2 follicules et quand on passe de 1 à 3 follicules et plus. Nous avons également montré une augmentation des grossesses gémellaires quand on passe de 1 à 2 follicules avec un OR de 2,458 [1,497-4,036]. Nous n'avons pas mis en évidence d'augmentation des grossesses multiples quand on passe de 1 à 3 follicules et quand on passe de 2 à 3 follicules probablement à cause du petit effectif de ce dernier groupe. La méta analyse de Van Rumste et al. [8] retrouve un Odds ratio de 1,6 IC99[1,3-1,9] pour le taux de grossesse clinique lorsque l'on passe de 1 à 2 follicules matures le jour du déclenchement, sans augmentation du risque de grossesse multiple. A partir de 3 follicules, l'Odds ratio était de 2 IC99[1,6-2,5] avec un risque considérablement augmenté de grossesse multiple. Vargas-Tominaga et al. [24] ont montré qu'un objectif bi folliculaire était le facteur le plus prédictif de succès en termes de grossesse clinique dans leur échantillon de 1053 cycles d'IIU. Merviel et al [23] retrouve également qu'un objectif bifolliculaire est associé à de meilleures chances de grossesse en IIU (9,8% de grossesse clinique par cycle si 1 follicule mature était présent le jour du déclenchement vs 14,5% si 2 follicules matures étaient

présent, $p < 0,01$). Michau et al [3] ont également montré une différence significative en termes de grossesse clinique en passant de 1 à 2 follicules (11% en monofolliculaire vs 14,4% en bifolliculaire $p = 0,01$) avec une augmentation des grossesses gémellaires (13,6% vs 3,9% $p = 0,006$). Soria et al. [10] ont également montré qu'un objectif bifolliculaire était un facteur prédictif de grossesse. Monraisin et al. [38] ont mis en évidence une augmentation des taux d'accouchement lorsque l'on passe de 1 à 2 follicules (9% vs 16%, $p < 0,001$). Dans leur étude, aucune grossesse multiple n'a été observé chez les patientes de plus de 39 ans même avec une stimulation de 3 follicules, en revanche le taux de grossesse multiple atteignait 38% chez les patientes de moins de 27 ans avec 2 follicules matures le jour du déclenchement. Dans notre étude, 82% des grossesses gémellaires concernaient les patientes de moins de 38 ans.

Nous avons montré que les altérations spermatiques modérées étaient un facteur prédictif de grossesse clinique en comparaison aux infertilités inexplicées avec un $RR = 1,23$ [1,01-1,49]. Nous avons été strictes concernant les critères d'inclusion, en effet notre population était divisée en 2 groupes, les infertilités inexplicées (et cervicales) et les altérations masculines modérées. Nous avons exclu les patientes ayant une unique trompe fonctionnelle, en effet, dans l'étude rétrospective incluant 1880 cycles de Cochet et al.[43], il a été montré une diminution significative du taux de grossesse clinique et du taux de naissance vivante quand les patientes ont une trompe unique. Nous avons également exclu les endométrioses car dans les études les populations sont souvent très hétérogènes même si les recommandations pour la pratique clinique du CNGOF labellisées par la Haute Autorité de Santé (HAS) [44] recommande d'envisager les IUI qu'en cas d'endométriose minime à légère. Dans la littérature, les populations sont également très hétérogènes

[3,23,24,45]. Merviel et al [23] ont montré que les infertilités pour cause masculine étaient associées à de meilleures chances de grossesse clinique par rapport à l'infertilité inexplicée (Taux de grossesse clinique par couple de 41,7% vs 35,1% respectivement). Cependant, les meilleures chances de grossesse étaient obtenues quand l'indication était cervicale (taux de grossesse clinique par couple de 55,6%).

Dans notre étude, le pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs après optimisation est un facteur prédictif indépendant de succès des IUI sur le taux de grossesse clinique. Peu d'études se sont intéressées au pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs après optimisation. Initialement, il avait été montré que le pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs avant optimisation devait être >30% pour que l'IUI ait de bonnes chances de succès [46]. En 2014, Luco et al. [47], dans leur étude rétrospective de 356 cycles d'IUI n'ont pas retrouvé d'influence des paramètres spermatiques pré et post optimisation y compris le pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs après optimisation sur les taux de grossesse clinique dans une population d'hommes infertiles. Plus récemment en 2019, Mollaahmadi et al [48] ont montré dans leur étude rétrospective de 357 couples, une différence significative du pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs avant et après optimisation sur les taux de grossesse clinique. A l'issue de la première tentative d'IUI, la moyenne du pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs après optimisation était de 91,7% +/-0.081 dans le groupe des femmes enceintes vs 87,2% +/-0.149 dans le groupe des femmes non enceintes ($p < 0,05$). Notre étude est une des seules à avoir étudié ce paramètre sur un effectif conséquent.

Après exclusion des NSMI inférieurs à 1 million, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur les chances de grossesse clinique pour le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés. Plusieurs auteurs remettent en cause

ce seuil de 1 million. Wainer et al. [5] ont étudié 2564 cycles d'IIU et ont retrouvé un taux de grossesse cumulé significativement moins bon pour le groupe des NSMI inférieur à 5 millions. Plus récemment, Gubert et al. [49] retrouvaient un taux de grossesse clinique moins bon quand le NSMI était inférieur à 5 millions chez les femmes de moins de 35 ans. Merviel et al. [23] et Michau et al. [3] ont également montré une augmentation du taux de grossesse avec respectivement un OR de 1,55 IC95[1,12-2,59] et un OR de 1,8 IC95[1,3-2,4] lorsque le NSMI est supérieur à 5 millions. L'étude de Mollaahmadi et al. [48] concorde avec nos résultats, ils ne retrouvent pas de différence significative des taux de grossesse en fonction du NSMI. De même, Hassan et al. [50] dans leur étude rétrospective de 2231 cycles, n'ont pas retrouvé d'impact du NSMI sur les taux de grossesse en l'absence de tératospermie. Plus récemment, Immediata et al. [11] ne retrouvaient pas le NSMI comme étant un facteur prédictif de succès en IIU quand il était supérieur à 1 million. Monraisin et al. [38] ont également retrouvé qu'un NSMI > 1 million n'influçait pas les chances de grossesse en IIU. Dans notre centre, nous appliquons les recommandations ministérielles publiées au journal officiel et nous réalisons les IIU quand le NSMI est supérieur à 1 million. Néanmoins, dans certaines situations et pour des raisons éthiques, nous n'annulons pas toujours la tentative quand le NSMI est inférieur à 1 million. Dans notre étude, le taux de grossesse clinique chez les NSMI < 1 million était de 9,6% par tentative. Nos résultats confortent les recommandations des bonnes pratiques cliniques à savoir de proposer une prise en charge en IIU lorsque le NSMI est supérieur à 1 million.

La morphologie des spermatozoïdes n'a pas été étudiée dans notre étude car elle n'est pas analysée lors d'une insémination. Dans la littérature, les auteurs insistent sur la faible sensibilité et faible spécificité de ce paramètre avec une grande variabilité

inter et intra observateur qui rend donc impossible la définition d'un seuil consensuel utilisable [13]. Le guide des bonnes pratiques cliniques recommande l'IIU en l'absence de tératospermie sévère sur le spermogramme de base sans seuil défini.

Nous n'avons pas montré d'impact du tabac sur les chances de succès en IIU, bien que son effet néfaste sur la fertilité en général soit avéré avec un taux d'infertilité augmenté de 60% chez les fumeuses et une altération de la réserve ovarienne [51,52]. Immediata et al. [11] n'ont pas retrouvé de corrélation entre le tabagisme et les taux de grossesse clinique en IIU. Peu d'études ont étudié ce facteur en IIU.

CONCLUSION

Nous avons mis en évidence que l'âge et l'IMC de la femme, l'AMH, les altérations spermatiques modérées et le pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs après optimisation étaient des facteurs prédictifs de grossesse en IIU. Certains facteurs comme l'AMH et l'IMC ont néanmoins peu d'impact en pratique clinique compte tenu du RR très faible. Une stimulation ovarienne bi-folliculaire semble améliorer également les chances de grossesse mais avec une augmentation modeste mais significative des taux de grossesse gémellaire. Cet objectif bi-folliculaire doit être discuté en fonction des autres facteurs pronostiques et en particulier de l'âge de la femme.

Notre étude est une des seules à avoir mis en évidence un effet du pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs après optimisation.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Agence de Biomédecine. Annual report of the French Biomedecine Agency 2017.
2. Yang S, Peng H-Y, Li Y, Zhou L-Y, Yuan L, Ma Y-M, et al. Intrauterine Insemination Treatment Strategy for Women over 35 Years Old: Based on a Large Sample Multi-center Retrospective Analysis. *Chin. Med. J.* 2016;129:2873-5.
3. Michau A, El Hachem H, Galey J, Le Parco S, Perdigo S, Guthauser B, et al. Predictive factors for pregnancy after controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination: A retrospective analysis of 4146 cycles. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2019;48:811-5.
4. WHO. Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-cervical Mucus and Interaction. World Health Organisation, Cambridge. 2010;
5. 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;19:2060-5.
6. Badawy A, Elnashar A, Eltotongy M. Effect of sperm morphology and number on success of intrauterine insemination. *Fertil. Steril.* 2009;91:777-81.
7. Cao S, Zhao C, Zhang J, Wu X, Zhou L, Guo X, et al. A minimum number of motile spermatozoa are required for successful fertilisation through artificial intrauterine insemination with husband's spermatozoa. *Andrologia* 2014;46:529-34.
8. van Rumste MME, Custers IM, van der Veen F, van Wely M, Evers JLH, Mol BWJ. The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 2008;14:563-70.
9. Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, Hertzmark E, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. *Epidemiol. Camb. Mass* 2002;13:184-90.
10. Soria M, Pradillo G, García J, Ramón P, Castillo A, Jordana C, et al. Pregnancy predictors after intrauterine insemination: analysis of 3012 cycles in 1201 couples. *J. Reprod. Infertil.* 2012;13:158-66.
11. Immediata V, Patrizio P, Parisen Toldin MR, Morengi E, Ronchetti C, Cirillo F, et al. Twenty-one year experience with intrauterine inseminations after controlled ovarian stimulation with gonadotropins: maternal age is the only prognostic factor for success. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2020;
12. Erdem M, Erdem A, Mutlu MF, Ozisik S, Yildiz S, Guler I, et al. The impact of sperm morphology on the outcome of intrauterine insemination cycles with gonadotropins in unexplained and male subfertility. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016;197:120-4.

13. Gatimel N, Moreau J, Parinaud J, Léandri RD. Sperm morphology: assessment, pathophysiology, clinical relevance, and state of the art in 2017. *Andrology* 2017;5:845-62.
14. Lemmens L, Kos S, Beijer C, Brinkman JW, van der Horst FAL, van den Hoven L, et al. Predictive value of sperm morphology and progressively motile sperm count for pregnancy outcomes in intrauterine insemination. *Fertil. Steril.* 2016;105:1462-8.
15. Moro F, Tropea A, Scarinci E, Leoncini E, Boccia S, Federico A, et al. Anti-Müllerian hormone concentrations and antral follicle counts for the prediction of pregnancy outcomes after intrauterine insemination. *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.* 2016;133:64-8.
16. Bakas P, Boutas I, Creatsa M, Vlahos N, Gregoriou O, Creatsas G, et al. Can anti-Müllerian hormone (AMH) predict the outcome of intrauterine insemination with controlled ovarian stimulation? *Gynecol. Endocrinol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Endocrinol.* 2015;31:765-8.
17. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. [Management of the infertile couple]. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)* 2010;39:S1, S113-118.
18. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 2015;103:e44-50.
19. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2004;81:19-25.
20. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum. Reprod.* 2011;26:3123-9.
21. Pigny P, Gorisse E, Ghulam A, Robin G, Catteau-Jonard S, Duhamel A, et al. Comparative assessment of five serum antimüllerian hormone assays for the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2016;105:1063-1069.e3.
22. Vollenhoven B, Hunt S. Ovarian ageing and the impact on female fertility. *F1000Research* 2018;7.
23. 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.
24. Vargas-Tominaga L, Alarcón F, Vargas A, Bernal G, Medina A, Polo Z. Associated factors to pregnancy in intrauterine insemination. *JBRA Assist. Reprod.* 2020;24:66-9.
25. 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;17:392-7.
26. Boitrelle F, Plouvier P, Dumont A, Barbotin A-L, Rigot J-M, Belaïsch-Allart J, et al. [Effects of father's age on fertility, results of ART and health of children]. *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* 2017;45:28-31.
27. Broer SL, Broekmans FJM, Laven JSE, Fauser BCJM. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum. Reprod. Update* 2014;20:688-701.

28. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum. Reprod. Update* 2014;20:370-85.
29. Zarek SM, Mitchell EM, Sjaarda LA, Mumford SL, Silver RM, Stanford JB, et al. Is Anti-Müllerian Hormone Associated With Fecundability? Findings From the EAGeR Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100:4215-21.
30. Hawkins Bressler L, Steiner A. Anti-Müllerian hormone as a predictor of reproductive potential. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2018;25:385-90.
31. Iliodromiti S, Anderson RA, Nelson SM. Technical and performance characteristics of anti-Müllerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response. *Hum. Reprod. Update* 2015;21:698-710.
32. Moreau J, Gatimel N, Simon C, Cohade C, Lesourd F, Parinaud J, et al. Age-specific anti-Müllerian hormone (AMH) levels poorly affects cumulative live birth rate after intra-uterine insemination. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. X* 2019;3:100043.
33. Dondik Y, Virji N, Butler TS, Gaskins JT, Pagidas K, Sung L. The Value of Anti-Müllerian Hormone in Predicting Clinical Pregnancy After Intrauterine Insemination. *J. Obstet. Gynaecol. Can. JOGC J. Obstet. Gynecol. Can. JOGC* 2017;39:880-5.
34. Wang M-H, Chen C-H, Wang C-W, Hsu M-I, Tzeng C-R. A higher anti-Müllerian hormone level is associated with an increased chance of pregnancy in patients undergoing controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination. *J. Obstet. Gynaecol. J. Inst. Obstet. Gynaecol.* 2015;35:64-8.
35. Tremellen K, Kolo M. Serum anti-Müllerian hormone is a useful measure of quantitative ovarian reserve but does not predict the chances of live-birth pregnancy. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2010;50:568-72.
36. Lamazou F, Fuchs F, Genro V, Malagrida L, Torre A, Albert M, et al. [Intra-uterine insemination outcomes according to the serum AMH level on day 3]. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)* 2012;41:122-7.
37. Dosso N, Robin G, Catteau-Jonard S, Pigny P, Leroy-Billiard M, Dewailly D. [Impact of serum Anti-Müllerian Hormone levels on the results of assisted reproductive technologies. Single-center retrospective study from 2011 cycles (ICSI and bilateral tubal obstruction excluded)]. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)* 2015;44:63-71.
38. Monraisin O, Chansel-Debordeaux L, Chiron A, Floret S, Cens S, Bourrinet S, et al. Evaluation of intrauterine insemination practices: a 1-year prospective study in seven French assisted reproduction technology centers. *Fertil. Steril.* 2016;105:1589-93.
39. Souter I, Baltagi LM, Kuleta D, Meeker JD, Petrozza JC. Women, weight, and fertility: the effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles. *Fertil. Steril.* 2011;95:1042-7.
40. Dodson WC, Kunselman AR, Legro RS. Association of obesity with treatment outcomes in ovulatory infertile women undergoing superovulation and intrauterine insemination. *Fertil. Steril.* 2006;86:642-6.

41. Isa AM, Abu-Rafea B, Alasiri SA, Binsaleh S, Ismail KH, Vilos GA. Age, body mass index, and number of previous trials: are they prognosticators of intra-uterine-insemination for infertility treatment? *Int. J. Fertil. Steril.* 2014;8:255-60.
42. Aydin Y, Hassa H, Oge T, Tokgoz VY. Factors predictive of clinical pregnancy in the first intrauterine insemination cycle of 306 couples with favourable female patient characteristics. *Hum. Fertil.* 2013;16:286-90.
43. Cochet T, Gatimel N, Moreau J, Cohade C, Fajau C, Lesourd F, et al. Effect of unilateral tubal abnormalities on the results of intrauterine inseminations. *Reprod. Biomed. Online* 2017;35:314-7.
44. Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, Ballester M, Bolze PA, Borghese B, et al. Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines - Short version. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2018;47:265-74.
45. Yildirim G, Turkgeldi LS, Koroglu N, Sebileguler, Mervetalmac. Predictive factors for pregnancy outcome following controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination. *J. Pak. Med. Assoc.* 2017;67:422-7.
46. 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;71:684-9.
47. Luco SM, Agbo C, Behr B, Dahan MH. The evaluation of pre and post processing semen analysis parameters at the time of intrauterine insemination in couples diagnosed with male factor infertility and pregnancy rates based on stimulation agent. A retrospective cohort study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014;179:159-62.
48. Mollaahmadi L, Keramat A, Ghiasi A, Hashemzadeh M. The relationship between semen parameters in processed and unprocessed semen with intrauterine insemination success rates. *Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2019;20:1-7.
49. Gubert PG, Pudwell J, Van Vugt D, Reid RL, Velez MP. Number of motile spermatozoa inseminated and pregnancy outcomes in intrauterine insemination. *Fertil. Res. Pract.* 2019;5:10.
50. Hassan N, Agbo C, Dahan MH. Pregnancy rates unaffected by sperm count in intrauterine insemination: a retrospective cohort study. *Minerva Ginecol.* 2017;69:6-12.
51. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 1998;13:1532-9.
52. 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.

AUTEUR : Nom : BRIEZ Prénom : FANTINE

Date de soutenance : mardi 23 juin 2020

Titre de la thèse : Facteurs prédictifs de grossesse en insémination intra-utérine chez des couples présentant une infertilité inexpliquée ou masculine. Etude rétrospective de 5185 cycles.

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Gynécologie médicale

Mots-clés : IIU, Facteurs prédictifs, grossesse clinique, NSMI, AMH, pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs, nombre de follicules, grossesse gémellaire, IMC, âge, tabac

Résumé : Contexte L'insémination intra utérine est une technique d'aide médicale à la procréation simple et peu invasive. L'objectif de cette étude est de mettre en évidence des facteurs prédictifs de survenue d'une grossesse clinique en IIU intraconjugale sur sperme frais.

Méthode Nous avons réalisé une étude rétrospective, dans le service d'AMP du CHRU de Lille. Les couples présentant une infertilité inexpliquée ou des altérations spermatiques modérées et ayant bénéficié d'une insémination intra utérine intra conjugale sur sperme frais entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2018 ont été inclus. Les facteurs suivants ont été étudiés : l'âge de la femme, l'âge de l'homme, le taux d'AMH, l'IMC de la femme, le tabagisme, le nombre de follicules au déclenchement, l'indication de l'IIU, le pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs après optimisation du sperme, le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés (NSMI). Nous avons exclu les NSMI < 1 million.

Résultats 5185 tentatives d'IIU ont été analysées. Le taux de grossesse par cycle est de 16,2%. L'âge de la femme est associé significativement aux taux de grossesse en IIU avec un RR de 0,96 IC95[0,94-0,98]. Nous retrouvons une différence significative pour l'IMC et le taux d'AMH avec des risques relatifs respectivement de 1,02 [1-1,03] et 1,04 [1,02-1,07]. Le passage de 1 à 2 follicules augmente les chances de grossesse avec un RR de 1,7 [1,4-2,08] mais augmente aussi les risques de grossesse gémellaire avec un OR de 2,458 [1,497-4,036]. Concernant les paramètres masculins, nous avons mis en évidence des meilleures chances de grossesse quand le pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs après optimisation augmente avec un RR de 1.16 [1.08-1,25]. Les altérations spermatiques modérées étaient significativement associées à de meilleures chances de grossesse par rapport aux infertilités inexpliquées avec un RR de 1,23 [1,01-1,49]. En revanche, l'âge paternel, le NSMI et le tabac ne sont pas des facteurs prédictifs de succès en IIU.

Conclusion L'âge et l'IMC de la femme, l'AMH, les altérations spermatiques modérées et le pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs après optimisation sont des facteurs prédictifs de grossesse en IIU. Certains facteurs comme l'AMH et l'IMC ont néanmoins peu d'impact en pratique clinique compte tenu du RR très faible. Le développement de 2 follicules améliore les chances de grossesse mais augmente le risque de grossesse gémellaire surtout chez la femme jeune.

Composition du Jury :

Président : Professeur Didier DEWAILLY

Assesseurs : Professeur Sophie CATTEAU-JONARD, Docteur Geoffroy ROBIN, Docteur Anne Laure BARBOTIN, Docteur Pauline PLOUVIER (Directrice de thèse)