

Infertilité inexpliquée

Quelle stratégie de prise en charge ?

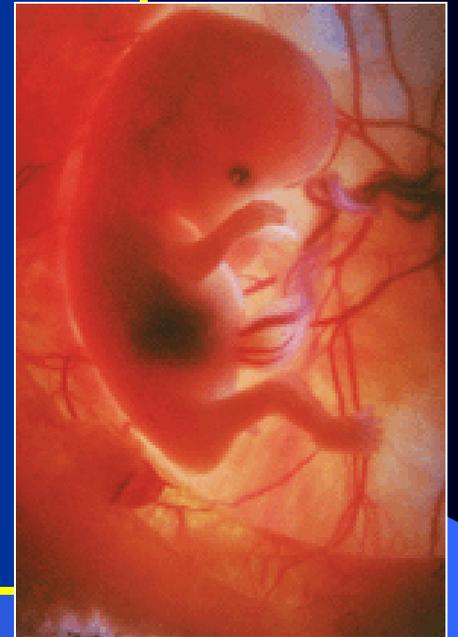
Pr. Jean-Marie ANTOINE

*Service de Gynécologie-Obstétrique et
Médecine de la Reproduction,*

Hôpital TENON

4 rue de la Chine - 75020 PARIS

Jemantoine@aol.com



INFERTILITE INEXPLIQUEE

Les principales questions posées

- **Comment la définir ?**
- **Quelle est son incidence ?**
- **Quand commencer le bilan ?**
- **Jusqu'où le pousser ?**
- **Jusqu'où prolonger la période d'essai de grossesse spontanée ?**
- **Quelle prise en charge** donne plus de chance de grossesse que la fertilité naturelle ?
- **Quel arbre de décision ?**

INFERTILITE INEXPLIQUEE

Définition et incidence

Diagnostic d'exclusion :

Absence de conception spontanée après un certain délai de rapports sexuels réguliers, malgré un bilan standard normal des facteurs de fertilité du couple

Son incidence autour de 15% (8% à 40%) des couples infertiles dépend :

- **de l'âge des deux partenaires**
- **du délai d'infertilité**
- **de la définition de rapports sexuels réguliers**
- **de l'étendue du bilan et des critères de normalité retenus**

INFERTILITE MAL EXPLIQUEE

A rapprocher

Causes relatives voire discutables d'infertilité :

- **Endométriose minime**
- **Polypes de petite taille**
- **Endométrite purement hystéroscopique**
- **Fonction ovarienne limite**
- **Anomalies légères et variables du spermogramme**
- **Excès de poids, tabagisme, facteurs d'environnement,**
- **Causes psychogènes...**

INFERTILITE INEXPLIQUEE

Quand commencer le bilan ?

CLASSIQUEMENT :

- Dans l'espèce humaine, les chances de grossesses en l'absence de toute anomalie sont d'environ 25% par cycle, dépendant de l'âge.
- Après un certain délai d'infertilité, la population n'ayant pas encore conçu est constituée par un mélange de couples définitivement infertiles et hypofertiles, conservant une probabilité de grossesse spontanée.
- **L'infertilité est définie par l'absence de grossesse après deux ans de rapports réguliers sans contraception.**

INFERTILITE INEXPLIQUEE

Quand commencer le bilan ?

ACTUELLEMENT :

Il est recommandé de mettre en route le bilan d'infertilité :

- **Après un an de rapports réguliers** : la majorité des grossesses surviennent dans les 6 premiers mois
- **Dès 6 mois d'essais à partir de 35 ans**
- **Immédiatement à partir de 38 ans ou si l'homme approche de 60 ans.**

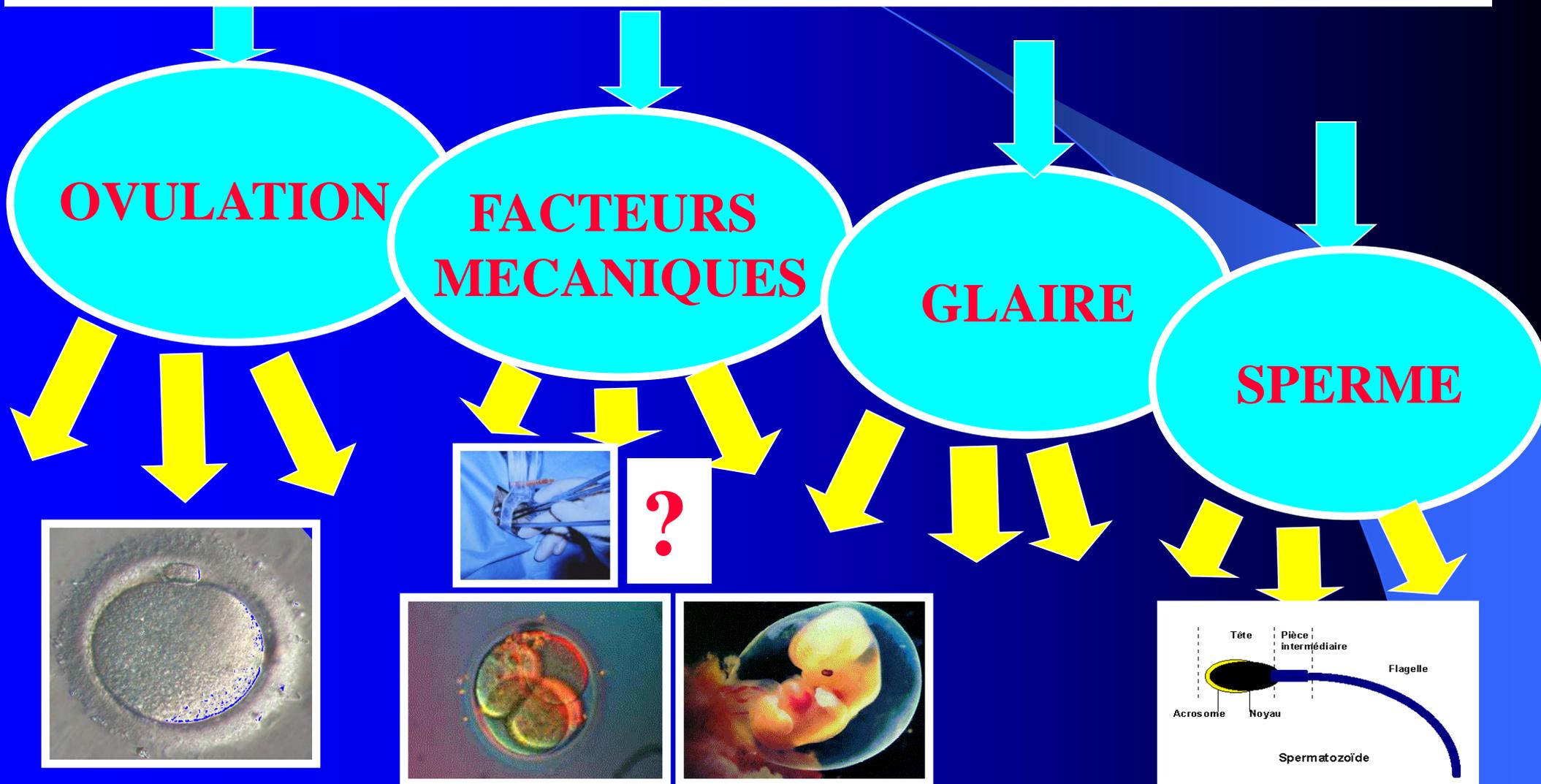
Am College Obstetricians and Gynecologists Fertil Steril 2008, 90, 486-7

CNGOF, FNCGM, SFG communiqué de 2008

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Feb 2013

INFERTILITE INEXPLIQUEE

Jusqu'où pousser le bilan ?



INFERTILITE INEXPLIQUEE

Hystéroscopie systématique ?

- **Ne fait pas partie des recommandations en 1^{ère} intention**
- **S'ajoute à un bilan d'infertilité déjà lourd**
- **Invasif** : faible risque de perforation
- **Opérateur-dépendant** : signification des endométrites, synéchies purement hystéroscopiques ?
- **Amélioration du taux de succès possible avant AMP par :**
 - le traitement des anomalies trouvées ?
 - le repérage du trajet cervico-isthmique ?
 - le microtraumatisme endométrial si faite le cycle précédent ?

INFERTILITE INEXPLIQUEE

Coelioscopie systématique ?

- **Elle reste discutée après un bilan normal**, à la recherche d'une endométriose ou d'adhérences pelviennes méconnues par l'hystérosalpingographie.

Bonneau C, Eur J Obstet Gyn Reprod Biol 2012;163(1):57-61

Fatnassi R, Gynecol Obstet Fertil 2014;42(1):20-26

- **Des alternatives moins invasives (hydrolaparoscopie transvaginale ou fertiloscopie, microcoelioscopie) ont été proposées mais sont peu utilisées.**

Abergel A, Gynecol Obstet Fertil 2014;42(2):97-103

INFERTILITE INEXPLIQUEE

Jusqu'ou prolonger la période d'essai de grossesse spontanée ?

NICE clinical guideline Feb 2013

- 15% des couples avec infertilité inexplicée conçoivent spontanément en un an et 35% en 2 ans
- **L'âge est le facteur prédictif principal des chances de grossesse spontanée : l'expectant management est donc surtout recommandé chez les femmes jusqu'à 35 ans**

Kersten FAM, Hum Reprod Advance access published Oct 21, 2014

Etude rétrospective sur 25 cliniques aux Pays-bas, 9.918 couples avec infertilité inexplicée de bon pronostic (> 30% de chances de grossesse spontanée dans l'année) : **36% de surtraitement par FIV prématurée**

INFERTILITE INEXPLIQUEE

Quelle prise en charge médicale donne plus de chance de grossesse que la fertilité naturelle ?

Plusieurs méthodes empiriques ont été proposées :

- **Flushing tubaire** : insufflation, hydrotubations, HSG, épreuve au bleu de la coelioscopie
- **Stimulation ovarienne + rapports programmés**
- **Inséminations intra-utérines** en cycle spontané ou stimulé
- **Perfusion des trompes** par une suspension de spermatozoïdes
- **GIFT** : Gamete Intra Fallopian Transfer
- **FIV classique**
- **ICSI** ou mélange FIV / ICSI

Infertilité inexpliquée

Place de la stimulation ovarienne

NICE clinical guideline Feb 2013 [new 2013]

- **Do not offer oral ovarian stimulation agents** (such as clomifene citrate, anastrozole or letrozole) **to women with unexplained infertility.**
- Inform women with unexplained infertility that **clomifene citrate as a stand-alone treatment does not increase the chances of a pregnancy or a live birth.**

LIU A, J Obstet Gynaecol Res 2014;40(5):1205-1216

Méta-analyse entre stimulation par citrate de clomifene et Létrozole :

- . Globalement, pas de différences en taux de grossesses, FCS et multiples
- . Le sous-groupe Létrozole 2,5 mg donne significativement plus de grossesses que le citrate de clomifene 100 mg

Infertilité inexpliquée

Place de l'insémination intra-utérine

Pandian Z, Cochrane Database Syst Rev. 2012 ; 9 : CD001838

Revue des essais prospectifs randomisés - taux de naissances vivantes :

- **IIU en cycle naturel / expectant management** : odds ratio 1.60 – IC 95% 0.92 - 2.80 (NS)
- **IIU en cycle stimulé / IIU en cycle naturel** : OR 2.07 - IC 95% 1.22 à 3.50
- **IIU en cycle stimulé / stimulation + rapports programmés** : OR 1.68 – IC 95% 1.13–2.50

Résultats en faveur de l'IIU en cycle stimulé,

Données insuffisantes sur grossesses multiples et hyperstimulations

Les couples doivent en être informés, ainsi que des thérapeutiques alternatives

Infertilité inexpliquée

Place de l'insémination intra-utérine

NICE clinical guideline Feb 2013 [new 2013]

- Very low quality evidence from one study from a population with **unexplained infertility** showed **no significant differences in the number of clinical pregnancies or ongoing pregnancies with the use of stimulated IUI when compared with expectant management.**

Infertilité inexpliquée

Place de la FIV

NICE clinical guideline Feb 2013 [new 2013]

- **For people with unexplained infertility, mild endometriosis or mild male factor infertility, who are having regular unprotected sexual intercourse:**
 - **do not routinely offer intrauterine insemination, either with or without ovarian stimulation (exceptional circumstances include, for example, when people have social, cultural or religious objections to IVF)**
 - **advise them to try to conceive for a total of 2 years (this can include up to 1 year before their fertility investigations) before IVF will be considered.**

Infertilité inexpliquée de 21 à 39 ans

Place de la FIV chez les femmes jeunes

Reindollar RH, Fertil.Steril. 2010, 94, 888 –899.

Randomisation de femmes de 21 à 39 ans :

. **Traitement conventionnel :**

- 3 cycles clomiphene citrate + IIU : 8%
- 3 cycles FSH et IIU : 10%
- 6 cycles FIV

. **Fast track :**

- 3 cycles clomiphene citrate + IIU : 8%
- 6 cycles FIV
- **plus efficace : HR 1,25 – IC à 95% 1,00 – 1,56**
- **permet d'obtenir la grossesse 3 mois plus tôt**

Infertilité inexpliquée de 38 à 42 ans

Place de la FIV chez les femmes âgées

Goldman MB, Fertil Steril 2014,101, 1574–1581

154 femme de 38 à 42 ans avec infertilité sans autre cause que l'âge (réserve ovarienne normale), randomisées entre :

- . 2 cycles de Clomid + IAC puis FIV**
- . 2 cycles de FSH + IAC puis FIV**
- . FIV d'emblée**
- Après 2 cycles de traitement : la FIV immédiate donne 49% de grossesses contre respectivement 21,6% et 17,3%**
- A la fin de l'étude, 84% des grossesses proviennent de la FIV : plus efficace et résultats plus rapides**

Infertilité inexpliquée

Place de l'ICSI

Johnson LNC, Fertil Steril 2013;100:704–11

- **FIV classique** : échec total de fécondance dans 5 à 25 % des cycles

- **Méta-analyse des études ICSI versus FIV classique** :

- **Meilleur taux de fécondation des ovocytes matures** : RR 1,49 – IC à 95% 1,35-1,65

- **Moins de risque d'échec total de fécondation** : RR 8,22 – IC à 95% 4,44 – 15,23

Nécessité d'informer les couples sur les risques potentiels de l'ICSI : risques épigénétiques ?

CONCLUSION :

Infertilité inexpliquée = groupe hétérogène

Le pronostic et la conduite à tenir dépendent de l'âge

- **Avant 35 ans** : situation frontière avec une fertilité normale - les chances de grossesse spontanée restent réelles = **pas de traitement avant 2 ans**
- **Entre 35 et 38 ans** : **IAC après un an d'infertilité**
- **Après 38 ans**, en l'absence de cause connue autre que l'âge, le traitement est urgent et efficace = **FIV / ICSI d'emblée**

Infertilité inexpliquée

Femme < 35 ans
Bilan à 1 an

Femme 35 - 38 ans
Bilan à 6 mois

Femme > 38 ans
Bilan immédiat

Infertilité < 2 ans

Infertilité > 2 ans

Infertilité < 1 an

Infertilité > 1 an

Infertilité > 6 mois

**Essai de grossesse
spontanée
jusqu'à 2 ans**

**Essai de grossesse
spontanée
jusqu'à 1 an**

FSH/hMG + IAC
4 à 6 cycles

FSH/hMG + IAC
2 à 3 cycles

FIV +/- ICSI

(NICE) clinical guideline. Assessment and treatment for people with fertility problems. Feb 2013

Infertilité inexpliquée

Femme < 35 ans : bilan à 1 an

Femme > 35 ans : bilan à 6 mois

**Essai de grossesse
spontanée 2 ans**

FIV