



**HAL**  
open science

# Impact de la contractilité utérine et de l'élastographie sur le taux de grossesses en insémination intra-utérine.

## Etude prospective de cohorte

Nelly Swierkowski-Blanchard

► **To cite this version:**

Nelly Swierkowski-Blanchard. Impact de la contractilité utérine et de l'élastographie sur le taux de grossesses en insémination intra-utérine. Etude prospective de cohorte. Sciences du Vivant [q-bio]. 2014. hal-01770756

**HAL Id: hal-01770756**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770756>**

Submitted on 22 Apr 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

## **THÈSE**

pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

DES de Gynécologie médicale

par

**Nelly SWIERKOWSKI-BLANCHARD**

le 12 / 12 / 2014

**IMPACT DE LA CONTRACTILITE UTERINE ET DE L'ELASTOGRAPHIE SUR LE  
TAUX DE GROSSESSES EN INSEMINATION INTRA-UTERINE**

Etude prospective de cohorte

Examineurs de la thèse :

M. Georges WERYHA

Professeur

Président

Mme Jacqueline SELVA

Professeur

Juge

M. Olivier MOREL

Professeur

Juge

Mme Florence BOITRELLE

Docteur

Juge

M. Antoine TORRE

Docteur

Directeur

**Président de l'Université de Lorraine** :  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine** :  
**Professeur Henry COUDANE**

**Vice-Doyen « Finances »** : **Professeur Marc BRAUN**  
**Vice-Doyen « Formation permanente »** : **Professeur Hervé VESPIGNANI**  
**Vice-Doyen « Vie étudiante »** : **M. Pierre-Olivier BRICE**

**Assesseurs** :

- 1 <sup>er</sup> Cycle et délégué FMN Paces :	<b>Docteur Mathias POUSSEL</b>
- 2 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER</b>
- 3 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Professeur Marc DEBOUVERIE</b>
I. « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	<b>Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO</b>
I. « DES Spécialité Médecine Générale »	<b>Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE</b>
I. « Gestion DU – DIU »	<b>Professeur Bruno LEHEUP</b>
- Plan campus :	<b>Professeur Laurent BRESLER</b>
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	<b>Professeur Didier MAINARD</b>
- Recherche :	<b>Professeur Jacques HUBERT</b>
- Relations Internationales :	<b>Docteur Christophe NEMOS</b>
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	<b>Docteur Stéphane ZUILY</b>
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	<b>Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT</b>
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	<b>Mme la Professeure Annick BARBAUD</b>
- Réingénierie professions paramédicales :	

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -  
François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de  
LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH  
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone  
GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE  
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre  
LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU -  
Michel MERLE

Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT -  
Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-  
Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT -  
Michel RENARD - Jacques ROLAND

René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle  
SOMMELET

Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ -  
Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE  
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie – réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS  
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET  
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN  
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)**

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)**

Docteure Sandrine HENARD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ère</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)**

Docteur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)**

Docteure Lina BOLOTINE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)**

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)**

Docteur Stéphane ZUILY

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)**

Docteure Laure JOLY

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====



## MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

### 61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

### 64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE  
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

### 66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

### Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

---

# REMERCIEMENTS

---

**A Monsieur le Président du Jury**

**A Monsieur le Professeur Georges WERYHA,**

Professeur des universités – Praticien Hospitalier d'Endocrinologie et Métabolisme,  
Chef de service du service d'Endocrinologie du CHU de Nancy, Coordonnateur du  
DES de Gynécologie médicale et du DES d'Endocrinologie en Lorraine.

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.

Je vous remercie pour votre accueil dans votre service, pour votre disponibilité, pour  
votre accompagnement tout au long de mon cursus.

Merci pour la représentation et la défense infallible de notre belle spécialité.

Veillez croire en l'expression de mon plus profond respect et de ma gratitude.

**A Mesdames et Messieurs les Juges**

**A Madame le Professeur Jacqueline SELVA,**

Professeur des universités – Praticien Hospitalier de Génétique clinique, Chef du service d'Histologie embryologie, biologie de la reproduction, cytogénétique et génétique médicale et présidente de la CME du Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy-Saint-Germain-en-Laye.

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury et je vous en suis très reconnaissante.

Je vous remercie pour la qualité de votre accompagnement, de votre enseignement, de vos conseils et de votre disponibilité.

Un immense merci pour votre accueil au sein de votre service en tant qu'interne en médecine mais aussi dans le cadre du Master 2 recherche. Je garderai un très bon souvenir de ces moments passés à Poissy.

Recevez ici le témoignage de mon plus grand respect et de la considération que je porte à votre discipline.

**A Monsieur le Professeur Olivier MOREL,**

Professeur des universités – Praticien Hospitalier de Gynécologie obstétrique, Chef de service de la Maternité Régionale Universitaire de Nancy.

Vous me faites l'honneur de siéger à mon jury de thèse et je vous en suis très reconnaissante.

Vous avez été un exemple pour moi lors de mon passage dans le service de Gynécologie de l'hôpital Lariboisière durant mon externat.

Vous m'avez fait découvrir et aimer la Gynécologie.

Je vous remercie pour votre pédagogie et votre dynamisme.

Veillez croire en l'assurance de mon plus profond respect.

**A Madame le Docteur Florence BOITRELLE,**

Docteur en Biologie médicale au Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy-Saint-Germain-en-Laye.

Tu me fais le grand honneur d'avoir accepté de prendre part à mon jury de thèse.

Je te remercie d'avoir répondu comme toujours présent à chacune de mes sollicitations.

Pour m'avoir apporté ton aide et pour avoir su me guider au cours de ma formation et cela depuis bientôt deux ans.

Pour ta rigueur infallible, ton encadrement, ta motivation, tes bons conseils, ta patience et ton ouverture d'esprit.

Trouve ici le témoignage de toute mon estime et de ma reconnaissance pour le soutien que tu as su m'apporter.

**A Monsieur le Docteur Antoine TORRE,**

Docteur en Gynécologie-Obstétrique, au Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy-Saint-Germain-en-Laye.

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et qui plus est d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse.

Merci de m'avoir proposé ce passionnant sujet de thèse, de l'intérêt que tu as porté à ce travail.

Merci de m'avoir transmis tes compétences afin de mener à terme ce projet et de m'avoir permis de présenter le fruit de notre travail dans divers congrès.

Merci pour ton accompagnement dans ce travail.

Reçois ici l'expression de mon profond respect et de ma considération.

## **A ma famille,**

A mes deux perles rares.

Merci à toi maman, d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir toujours donné les moyens pour réussir. Merci pour ta présence, ta patience et ton soutien infailible dans tous les moments de la vie. On me surnomme "madame Plus" mais pour moi, c'est toi ma "Madame Plus".

A Michael, ma moitié. Tu illumines ma vie. Etre à tes côtés rend les choses de la vie si simples et si faciles. Merci pour ton soutien, tes conseils, ton optimisme, ta joie de vivre, ton humour et ta gentillesse. (Et puis aussi ton aide précieuse en informatique!)

A mes grands-parents dont je n'ai pas assez profité pendant toutes ces années d'étude mais qui m'ont toujours écoutée et épaulée.

A Laurent, Sabine, Magalie et Simon.



## **A mes amis,**

A mes sous-colleurs, qui sont bien plus que ça: à Emilie, qui a toujours été présente, qui m'a soutenue quotidiennement pendant tout mon externat puisque nous avons passé tous nos stages ensemble! We did it! A nos semaines corréziennes de révisions et de vacances et à toutes ces belles années à venir en ta compagnie ; à Olivier, pour son calme inébranlable et sa gentillesse.

A Sarah, Céline, Juliette pour ces années lycéennes et toutes ces années à venir.

A Anne-Cha, Laure, Lolo, Alice et ces années d'externat.

A Mathieu, Yann, Sophie, Magali, Anne-Laure pour les bons moments passés ensemble.

A Andres pour cette belle rencontre Nancéenne et colloque Messine.

A Coraline, Laetitia, Chloé, Hélène pour toutes ces années d'amitié et pour ce stage de fin d'externat Cambodgien.

Au reste du "groupe" : Fabien, Hélène, Elodie, Ronak, JS, Hubert, Dauphin, Anaïs.

A toute l'équipe du centre d'AMP de Poissy, à "la Poissy family", merci pour votre gentillesse, votre accueil, votre soutien, votre pédagogie. Sans vous, Poissy ne serait pas Poissy. Merci à Bob de m'avoir donné envie de faire partie de l'aventure pisciacaise, à Martine et Marc pour leurs précieux conseils et leur expérience, à Marianne pour sa culture générale, à François et Denise pour leur dynamisme, à Laura pour son optimisme et son écoute. A Béné, Mumu, Céline, Méryl, Héloïse Thibaud. A Vincent, Cécile, Romain, Mimi, Patrick, Fabrice, Marie-Jo, Lily, Marie,

Morgane pour leur précieuse aide et leur humour inimitable. Aux secrétaires et sages-femmes hors pairs!

A toute l'équipe d'AMP de l'hôpital de Metz, et plus particulièrement à Thérèse, Florence, Jean-Pierre, Marie-France et Christiane. Vous m'avez accompagnée lors de mes premiers pas en AMP et m'avez fait part de votre précieuse expérience.

Au service de Gynécologie de l'hôpital de Metz pour leur pédagogie.

Au service de Gynécologie de l'hôpital de Briey, le monde des "bisounours". Merci au Dr Perrin et aux sages-femmes exceptionnelles de m'avoir formée au monde de la gynécologie.

Au service de Biologie de la Reproduction de Nancy, et plus particulièrement à Catherine et Leila. Merci pour votre accueil au sein de votre belle spécialité.

Au service d'Endocrinologie de Nancy pour son accueil lors de mes premiers pas en Lorraine.

A mes co-internes : Laura, Mélanie, Emilie, Alice, Thomas, Pauline, Charline.

Aux internes de GM : Sara, Aude, Miki, Morgane, Chloé.

A toutes les patientes qui ont accepté de participer à l'étude et à General Electric.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être

fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

« A vaincre sans péril, on triomphe sans gloire »

Corneille, *Le Cid*, acte II, scène ii.

---

# **TABLE DES MATIERES**

---

<b>TABLEAUX ET FIGURES.....</b>	<b>21</b>
<b>LISTE DES ABBREVIATIONS .....</b>	<b>25</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>28</b>
<b>INTRODUCTION ET BUT DE L'ETUDE .....</b>	<b>31</b>
<b>PREMIERE PARTIE : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>35</b>
I.FOLLICULOGENESE ET OVOGENESE .....	36
II.INSEMINATION INTRA-UTERINE (IIU).....	43
II.1. Généralités.....	43
II.2. Un peu d'histoire .....	45
II.3. Réglementation .....	46
II.4. Etats des lieux des IIU en France (Agence de la biomédecine) .....	47
II.5. Indication d'IIU.....	55
II.6. Bilan avant l'IIU .....	57
II.7. Déroulement d'un cycle d'IIU .....	59
II.8. Traitement de stimulation ovarienne .....	62
II.9. Complications de l'IIU.....	63
II.10. Principaux facteurs prédictifs de réussite en IIU .....	64
II.11. Fenêtre d'implantation.....	67
III.CONTRACTILITE UTERINE .....	69
III.1. Physiologie.....	69
III.2. Impact des techniques d'AMP .....	72
IV.ELASTROGRAPHIE .....	73
IV.1. Généralités .....	73
IV.2. Principes physiques .....	74
IV.3. Analyse élastographique.....	78
<b>DEUXIEME PARTIE : L'ETUDE .....</b>	<b>81</b>
MATERIEL ET METHODES.....	82
RESULTATS .....	99
DISCUSSION .....	118
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>128</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>136</b>
ANNEXE 1 : Facteurs prédictifs d'Insémination Intra-Utérine.....	137
ANNEXE 2 : Formulaire de demande d'AMP .....	139
ANNEXE 3 : Note d'information remise à la patiente .....	140
ANNEXE 4 : Facteurs prédictifs de grossesse (analyse uni variée).....	141
<b>PERMIS D'IMPRIMER .....</b>	<b>144</b>

---

# **TABLEAUX ET FIGURES**

---

Figure 1 : Evolution du nombre de follicules en fonction de l'âge .....	37
Figure 2 : Folliculogenèse.....	38
Figure 3 : Régulation de la croissance folliculaire: rôle de la FSH.....	40
Figure 4 : Ovogénèse .....	41
Figure 5 : Geste d'Insémination Intra-Utérine .....	44
Figure 6 : Nombre de spermatozoïdes dans les voies génitales féminines au cours d'un rapport sexuel normal chez un couple fertile .....	44
Tableau 1 : Evolution de l'activité globale d'AMP entre 2008 et 2011 en France .....	48
Tableau 2 : Résumé de l'activité et des résultats d'AMP en 2011 en France .....	49
Figure 7 : Activité d'insémination intra-utérine rapportée à la population des femmes en âge de procréer (de 18 à 45 ans) pour chaque région de France, en 2011.....	50
Figure 8 : Insémination artificielles intra-utérines: inséminations, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2008 à 2011 en France .....	51
Figure 9 : Taux de grossesses échographiques après tentative* d'AMP selon la technique et l'origine des gamètes en 2011 en France .....	52
Figure 10 : Taux d'accouchements après tentative* d'AMP selon la technique et l'origine des gamètes en 2011 en France.....	53
Figure 11 : Part des enfants nés après AMP en 2011 selon le type d'AMP et l'origine des gamètes (N = 23127) .....	55
Figure 12 : Exemple du déroulement d'un cycle d'Insémination Intra-Utérine .....	62
Figure 13 : Résultats des cycles d'IIU selon l'âge des patientes .....	65
Figure 14 : Cycle menstruel, "fenêtre d'implantation" et développement embryonnaire.....	68
Figure 15 : Contractilité utérine en (a) cycle spontané, (b) IIU et (c) FIV .....	70
Figure 16 : Propagation de l'onde de cisaillement .....	75
Figure 17 : Lésion tissulaire en élastographie et en échographie, mode B .....	77
Figure 18 : Ecran d'analyse élastographique: description .....	79
Figure 19 : Ecran d'analyse élastographique : exemple .....	80
Figure 20 : Echographe de type Voluson E8 .....	88
Figure 21 : Epaisseur endométriale .....	89
Figure 22 : Trois types d'endomètre .....	90
Figure 23 : Reconstruction 3D du volume d'intérêt (volume utérin) .....	91
Figure 24 : Histogramme vasculaire .....	92
Figure 25 : Elastographie d'une coupe sagittale de l'utérus .....	93



Figure 26 : Déroulement de l'étude le jour de l'IUI .....	98
Tableau 3 : Caractéristiques relatives aux couples infertiles .....	101
Tableau 4 : Caractéristiques relatives aux femmes incluses .....	102
Tableau 5 : Caractéristiques relatives aux partenaires inclus .....	103
Tableau 6 : Caractéristiques relatives aux cycles d'insémination intra-utérine .....	104
Tableau 7 : Données échographiques .....	106
Figure 27 : Progression de l'induration sous-endométriale en élastographie .....	107
Figure 28 : Perturbations élastographiques avec le temps .....	107
Figure 29 : Résultats concernant la contractilité utérine .....	109
Figure 30 : Sensibilité et spécificité selon le nombre de contractions utérines par minute.....	110
Figure 31 : Courbe ROC du nombre de contractions utérines par minute (valeur prédictive de survenue d'une grossesse après insémination intra-utérine) .....	110
Figure 32 : Sensibilité et spécificité selon le ratio élastographique.....	112
Figure 33 : Courbe ROC du ratio élastographique (valeur prédictive de survenue d'une grossesse après insémination intra-utérine) .....	112
Tableau 8 : Résumé des paramètres sélectionnés au terme de l'analyse statistique uni variée, pour réalisation de l'analyse multi variée .....	114
Tableau 9 : Analyse multi variée après régression logistique pas à pas descendant.....	115
Tableau 10 : Issues de grossesses .....	116

**Titre**

Impact de la contractilité utérine et de l'élastographie sur le taux de grossesses en insémination intra-utérine : étude prospective de cohorte.

**Mots clefs**

Contractilité utérine ; Elastographie ; Insémination intra-utérine ; Echographie endovaginale ; Taux de grossesses

**Title**

Impact of uterine contractility and elastography on pregnancy rate in intra-uterine insemination : a cohort study.

**Key words**

Uterine contractility ; Elastography ; Intra-uterine insemination ; Transvaginal sonography ; Pregnancy rates

**Conflits d'intérêts**

Aucun

**Communications**

Ce travail a fait l'objet d'une communication orale internationale et de deux posters:

- 2013 : 19<sup>èmes</sup> journées de la FFER, Rouen

- 2014 : 24<sup>th</sup> World Congress ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetric and Gynecology), Barcelone ; XXI<sup>èmes</sup> rencontres Nancéennes, Nancy

Ce travail va être soumis à la revue Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

---

# **LISTE DES ABBREVIATIONS**

---

ABM : Agence de la BioMédecine  
AMH : Anti-Müllerian Hormone  
AMP : Assistance Médicale à la Procréation  
ARFI : Acoustic Radiation Force Impulse  
AUC : Area Under Curve  
CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux  
CECOS : Centre d'Etude et de la Conservation des Œufs et du Sperme  
CFA : Compte des Follicules Antraux  
CHI : Centre Hospitalier Intercommunal  
CHIPS : Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy-Saint-en-Laye  
COND : Condensation  
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés  
CPP : Comité de Protection des Personnes  
CU : Contraction Utérine  
DID : Diabète InsulinoDépendant  
E2 :  $17\beta$ -Œstradiol  
FCS : Fausses Couches Spontanées  
FFER : Fédération Française d'Etude de la Reproduction  
FI : Flow Index  
FIV : Fécondation In Vitro  
FN : Faux Négatifs  
FP : Faux Positifs  
FSH : Follicle-Stimulating Hormone  
GEU : Grossesse Extra-Utérine  
GV : Germinative vesicle  
GVBD : Germinative Vesicle BreakDown  
hCG : Human Chorionic Gonadotropin  
ICSI : Intracytoplasmic Sperm Injection  
IAC : Insémination Artificielle avec spermatozoïdes du Conjoint  
IAD : Insémination Artificielle avec spermatozoïdes de Donneur  
IIU : Insémination Intra-Utérine  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
IMG : Interruption Médicale de Grossesse  
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

IOP : Insuffisance Ovarienne Prématurée  
ISUOG : International Society of Ultrasound in Obstetric and Gynecology  
J3 : 3<sup>ème</sup> Jour du cycle menstruel  
JO : Journal Officiel  
LH : Luteinizing Hormone  
MI : Première division méiotique  
MII : Deuxième division méiotique  
NABM : Nomenclature des Actes de Biologie de la Reproduction  
NSMI : Nombre de Spermatozoïdes Mobiles Inséminés  
OATS : Oligo Asthéo Tératospermie  
OPK : Ovaires PolyKystiques  
OR : Odd Ratio  
PO : Ponction Ovocytaire  
PRF : Pulse Repetition Frequency  
RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin  
ROC : Receiver Operating Characteristic  
ROI : Region Of Interest  
RPC : Recommandations pour la Pratique Clinique  
SA : Semaines d'Aménorrhée  
SWE : Shear Wave Elastography  
Se : Sensibilité  
Sp : Spécificité  
VFI : Vascularization Flow Index  
VI : Vascularization Index  
VN : Vrais Négatifs  
VOCAL™ : Virtual Organ Computer-aided Analysis  
VOI : Volume Of Interest  
VP : Vrais Positifs  
VPN : Valeur Prédictive Négative  
VPP : Valeur Prédictive Positive  
WMF : Wall Motion Filter

---

# RESUME

---

## **INTRODUCTION**

En dehors de la grossesse, l'utérus se contracte de manière cyclique. En cycle spontané, les contractions utérines (CU) sont fréquentes en période périovulatoire et rares pendant la fenêtre implantatoire. En Fécondation In Vitro (FIV), il a déjà été montré qu'une forte contractilité pendant le transfert d'embryon réduit le taux de grossesses. Cependant, l'impact de cette contractilité pendant l'insémination intra-utérine (IIU) n'a jamais été directement étudié. Le bénéfice d'utérotoniques pendant l'IIU est en effet discuté. Nous avons mesuré prospectivement la fréquence des CU au moment de l'insémination, et évalué leur intensité par élastographie, afin de les corrélérer au taux de succès en IIU. Notre objectif était d'étudier l'effet de la contractilité utérine, en fréquence et en intensité, sur le taux de succès en IIU.

## **MATERIEL ET METHODES**

Nous avons réalisé une étude prospective de cohorte, entre Avril 2011 et Juillet 2013. Cent patientes ont bénéficié d'une échographie endovaginale (Voluson E8, Général Electric) avec 5 minutes d'enregistrement de l'utérus en coupe sagittale 2D, dans l'heure précédant leur tentative d'insémination intra-utérine. Ont été analysés: la fréquence des CU, les perturbations élastographiques induites, l'épaisseur et le volume endométrial (mesure 3D), la vascularisation sous-endométriale, ainsi que les autres caractéristiques classiques du cycle d'IIU. Un dosage de  $\beta$ hCG plasmatique  $> 5$ UI/L, 14 jours après l'IIU, a été considéré comme positif. Une régression logistique pas à pas descendante a été utilisée pour élaborer un modèle de prédiction de la survenue d'une grossesse.

## **RESULTATS**

L'âge médian des patientes était de 32 ans et la durée d'infertilité de 4 ans. La médiane de la fréquence des CU était de 2,8 par minute. Une modification élastographique était visible chez 86,3% des patientes, sous forme d'une image d'induration sous-endométriale progressive et cyclique. Des estimations quantitatives de l'élastographie en zone sous endométriale (zone d'intérêt) et en zone endométriale (témoin) ont été réalisées à l'aide du programme de l'appareil d'échographie. Le rapport de ces deux valeurs respectives était significativement

plus faible (c'est-à-dire avec une intensité de contraction utérine plus faible) chez les femmes chez qui l'IIU donnait lieu à une grossesse ultérieure. En analyse multivariée, le nombre de CU (OR=0,039 ; p=0,021 ; IC 95% 0,002 - 0,6), l'âge de la patiente (OR=0,001 ; p=0,004 ; IC 95%  $1,48.10^{-5}$  - 0,12), le ratio élastographique (OR=63,26 ; p=0,01 ; IC 95% 2,6 - 1532,0), l'épaisseur endométriale le jour du déclenchement (OR=28,21 ; p=0,03 ; IC 95% 1,3 - 590,6) et le type 2 de l'endomètre (OR=0,004 ; p=0,02 ; IC 95%  $3,5.10^{-5}$  - 0,48) étaient prédictifs de grossesse en IIU. Plus le nombre de CU était faible, plus la patiente était jeune et plus le taux de grossesse était important. De même, plus les CU étaient intenses, plus le taux de grossesses était important.

## **CONCLUSION**

Une faible fréquence de CU intenses le jour de l'insémination intra-utérine paraît associée à un meilleur taux de succès en IIU. La reproductibilité du profil de contractions utérines entre plusieurs cycles d'IIU doit être étudiée. Chez les femmes à forte contractilité utérine, en l'absence de grossesse en IIU, les résultats de cycles de Fécondation In Vitro doivent aussi être étudiés, afin de recommander ou non un passage plus précoce en FIV dans cette population.

## **MOTS CLES**

Contractilité utérine ; Elastographie ; Insémination intra-utérine ; Echographie endovaginale ; Taux de grossesses



---

# **INTRODUCTION ET BUT DE L'ETUDE**

---

D'après les connaissances actuelles, au cours du cycle menstruel normal de la femme, en dehors de la grossesse, l'utérus se contracte de manière cyclique et indolore. On constate ainsi en cycle spontané une contractilité importante de l'utérus pendant la période de menstruation et la période péri-ovulatoire, tandis que l'utérus est relativement quiescent en phase implantatoire [1]. L'importance physiologique de cette contractilité utérine pour la fertilité n'est établie de manière certaine que pendant la phase implantatoire [2]. En effet, les travaux de Fanchin [3, 4, 5] et De Ziegler [6] ont démontré qu'une forte activité utérine contractile est délétère à l'implantation embryonnaire en Fécondation in vitro (FIV), et réduit le taux de grossesses. Ceci contribue à expliquer que les transferts traumatiques (générant des contractions) sont moins performants tandis que les transferts de blastocystes (à J5-J6 après injection d'hCG, au moment où l'utérus est le plus quiescent) sont de meilleurs pronostiques [7, 8, 9, 10, 11]. Rien n'est établi en revanche sur l'importance des contractions utérines en période péri-ovulatoire. L'impact des traitements de stimulation sur les contractions utérines est encore indéterminé.

Il persiste une controverse en Insémination Intra-Utérine (IIU). En effet, les données de la littérature sont divergentes et les arguments utilisés sont toujours indirects avec utilisation d'une pince de Pozzi (laboratoire GYNEAS, France) ou de Misoprostol (Cytotec®, laboratoire PFIZER, France). Par ailleurs, il n'y a pas de consensus sur l'utilisation de traitement utérotonique ou utérorelaxant pendant l'IIU. Trois études randomisées [11, 12, 13] sur l'utilisation d'un agent utérotonique en intravaginal tel que le Misoprostol au moment de l'IIU ont en effet donné des résultats contradictoires. La première étude multicentrique incluant 199 femmes et 466 cycles d'IIU montrait que l'administration de Misoprostol était associée à une augmentation

significative des saignements vaginaux (12,3% vs 1,8% ; OR=7,55 ; IC 95% 2,31 - 24,48) et de crampes abdominales (15,1% vs 4,3% ; OR=3,98 ; IC 95% 1,68 - 9,39) en comparaison au groupe témoin et ne semblait pas améliorer les taux de grossesses (13% vs 12,8%). Les deux autres études concluaient à un taux de grossesses significativement plus élevé dans le groupe traité (n=29 cycles) par 200 mg de Misoprostol en comparaison au groupe témoin (n=30 cycles) (31% versus 20%) [13]. Le taux de grossesses cumulatif était plus élevé (p=0,004) dans le groupe traité par 400 µg de Misoprostol (n=253 cycles) versus le groupe témoin (n=241 cycles), sans augmenter significativement les douleurs abdominales le jour de l'IU ni le lendemain [11]. Les prostaglandines utilisées ont eu des effets contradictoires, sans que l'on sache s'ils étaient dus aux contractions générées ou à un effet pharmacologique direct. Ainsi, les seules données disponibles sur l'effet des contractions utérines (CU) sur l'obtention d'une grossesse en IU sont indirectes et contradictoires.

Or depuis quelques années, l'évaluation de l'intensité des contractions utérines serait maintenant possible par l'élastographie. Il s'agit d'une technique d'exploration de l'élasticité du tissu par échographie basée sur l'analyse de la déformation des tissus induite par les battements cardiaques. Cette technique est désormais utilisée en routine dans le bilan de certaines tumeurs [14]. Elle permet de différencier de manière non invasive un tissu dur d'un tissu mou. Appliquée à l'utérus, cette technique pourrait permettre d'estimer la puissance d'une CU, d'objectiver au mieux ces CU et leur intensité. Les tissus se déformeront d'autant moins aux battements cardiaques que la contraction est forte.

Sur le plan scientifique, il importe donc d'évaluer l'importance des contractions utérines dans la physiologie de la reproduction afin de mieux sélectionner les patientes chez qui l'insémination intra-utérine est à pronostic favorable.

Le but général de notre étude est de mieux cerner les patientes à bon pronostic reproductif en IUI, à l'aide de paramètres échographiques innovants (contractilité utérine, volume endométrial, vascularisation sous endométriale, élastographie), recueillis le jour de l'IUI.

L'objectif principal de ce travail est d'étudier l'effet de la fréquence et de l'intensité des contractions utérines sur le taux de succès en IUI.

Pour se faire, nous avons mesuré de manière prospective la fréquence des contractions utérines au moment de l'IUI. Nous avons également évalué l'intensité des CU par la mesure de l'élastographie. La fréquence et l'intensité des contractions utérines ont ainsi été corrélées au taux de succès en IUI.

L'objectif secondaire de notre travail est d'élaborer un modèle de prédiction du succès en IUI, intégrant l'ensemble des paramètres mesurables le jour de l'IUI, incluant la fréquence et l'intensité des CU, ainsi que d'autres paramètres échographiques avancés, comme le volume endométrial et la vascularisation sous-endométriale.

Avant de présenter les résultats de notre étude, nous ferons un rappel sur (i) la folliculogénèse et l'ovogénèse, (ii) les modalités, les pratiques et les résultats des IUI en France, (iii) la physiologie et la bibliographie de la contractilité utérine, (iv) les principes de l'élastographie.

---

**1<sup>ère</sup> PARTIE :**

**RAPPELS**

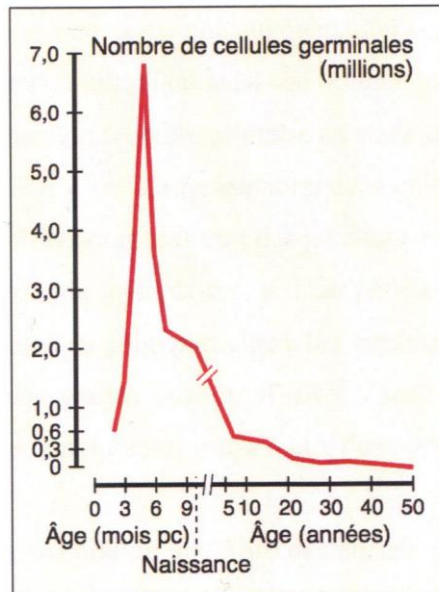
**BIBLIOGRAPHIQUES**

---

## I. FOLLICULOGENESE ET OVOGENESE

L'ovaire assure deux fonctions : une fonction exocrine (avec croissance de follicules et maturation cytoplasmique et nucléaire d'un ou plusieurs ovocytes) et une fonction endocrine (avec sécrétion de stéroïdes sexuels : œstrogènes et progestérone). L'unité fonctionnelle de l'ovaire correspond au follicule ovarien qui contient l'ovocyte. L'ovocyte entouré de cellules folliculaires subit une succession de phénomènes de maturation au cours du temps. L'ovogénèse et la folliculogénèse sont indissociables.

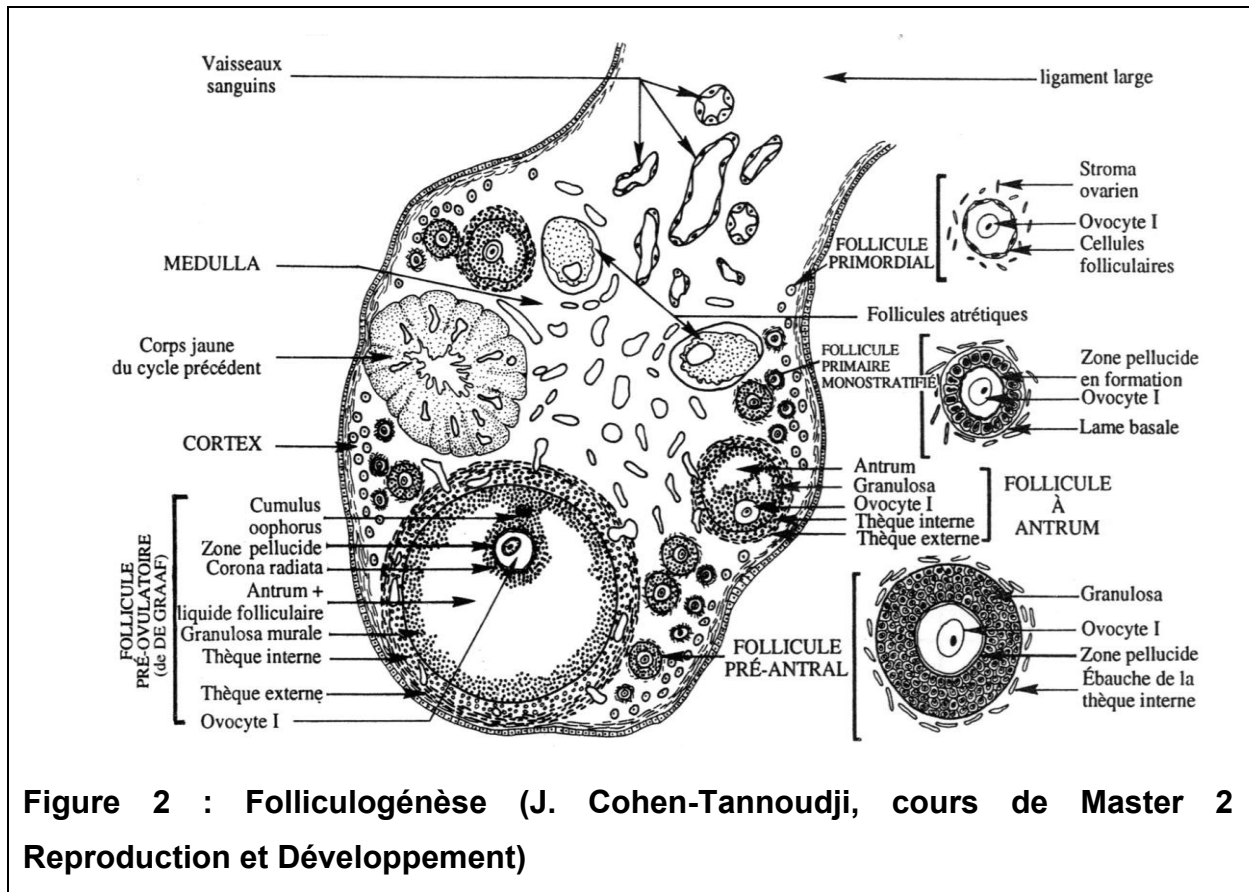
**La folliculogénèse** consiste en la croissance et maturation d'un follicule primordial en follicule mur dominant dit follicule de De Graaf. L'évolution la plus commune de la majorité des follicules est l'atrésie. Un épuisement constant et régulier des follicules s'effectue au cours de la vie. En effet, au 7<sup>ème</sup> mois de vie intra-utérine, le stock des follicules primordiaux contenant des ovocytes I est d'environ 7 millions, puis il diminue drastiquement pour arriver à environ 1 million à la naissance. L'immense majorité de ces follicules primordiaux va s'atrésier. Ce stock ne cessera de diminuer tout au long de la vie, et sera d'environ 400 000 à l'âge de la puberté. Seulement 400 follicules aboutiront au stade de follicule de De Graaf et donc seulement 400 ovocytes seront susceptibles d'être fécondés au cours de la période de reproduction de la femme. Le stock d'ovocytes tendra vers zéro au moment de l'entrée en ménopause (Figure 1).



**Figure 1 : Evolution du nombre de follicules en fonction de l'âge (J. Cohen-Tannoudji, cours de M2 Reproduction et Développement)**

La folliculogénèse comprend plusieurs étapes (Figure 2) :

- une phase de quiescence des follicules primordiaux constituant la réserve ovarienne
- l'initiation et l'activation des follicules primordiaux (étape indépendante des gonadotrophines)
- la croissance folliculaire basale (étape indépendante des gonadotrophines)
- le développement folliculaire terminal avec trois phases : recrutement, sélection et dominance (étape dépendante des gonadotrophines), croissance folliculaire cyclique
- l'ovulation



**Figure 2 : Folliculogénèse (J. Cohen-Tannoudji, cours de Master 2 Reproduction et Développement)**

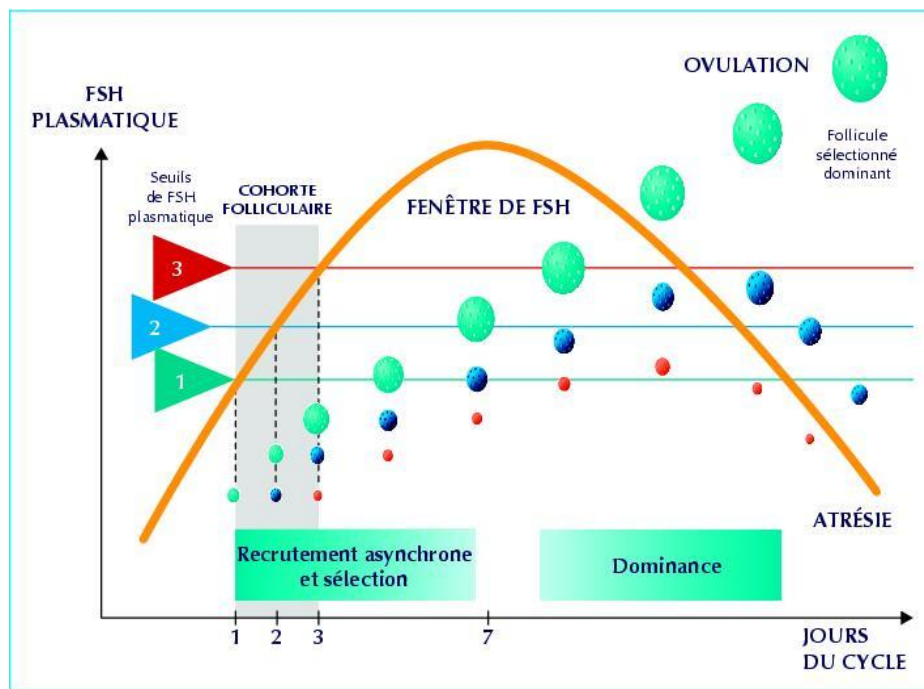
Le processus de croissance des follicules se produit en deux phases :

- **une phase continue indépendante des gonadotrophines.** Cette phase se déroule pendant plus de 120 jours et comprend le recrutement et la croissance des follicules primordiaux en follicules primaires puis en follicules secondaires (pré-antraux). Les follicules pré-antraux ont des récepteurs à la FSH dans la granulosa et des récepteurs à la LH dans la thèque interne. L'entrée en croissance des follicules primordiaux est un phénomène continu qui se déroule depuis la vie fœtale. En l'absence de stimulation par la FSH, le développement folliculaire s'arrête à ce stade et les follicules s'atrécient.

- **une phase dépendante des gonadotrophines,** cyclique qui se met en place au moment de la puberté lorsque l'axe hypothalamo-hypophysaire, jusqu'alors au



repos, se met en fonction. Cette phase dure environ 70 jours et permet la croissance du follicule pré-antral en follicule antral puis en follicule dominant dit de De Graaf. Les follicules pré-antraux sont susceptibles d'être recrutés en début de cycle sous l'action des gonadotrophines. L'augmentation de FSH précède le recrutement folliculaire et permet la synthèse d'œstradiol, l'induction de l'expression des récepteurs à FSH et LH. En l'absence de FSH, il n'y a pas de recrutement ni de sélection. La sélection a lieu au début de la phase folliculaire, vers J5-J7 (5<sup>ème</sup>-7<sup>ème</sup> jour du cycle). Le taux de FSH diminue après un rétrocontrôle négatif de l'œstradiol sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Le follicule sélectionné dominant est le follicule dont la sensibilité à la FSH est la plus grande c'est-à-dire dont le seuil de FSH est le plus bas (Figure 3). Il devient un follicule pré-ovulatoire environ 10 jours après la sélection. En général dans l'espèce humaine, il n'y a qu'un follicule sélectionné pour l'ovulation, les autres follicules s'atrophient. L'étape de dominance correspond à la croissance du follicule pré-ovulatoire. L'ovocyte contenu dans ces follicules est toujours bloqué en fin de prophase de 1<sup>ère</sup> division de méiose (prophase I).



**Figure 3 : Régulation de la croissance folliculaire : rôle de la FSH (J.N. Hugues, Médecine Thérapeutique, Médecine de la reproduction. Volume 7, Numéro 3, 175-82, Mai-Juin 2005, Revue)**

L'ovulation est la dernière étape de la folliculogénèse. Le pic de LH pré-ovulatoire provoqué par un rétrocontrôle positif de l'œstradiol sur l'axe hypothalamo-hypophysaire permet la reprise de la méiose de l'ovocyte jusqu'au stade de métaphase II. Après l'ovulation, se déroule une réorganisation du follicule en corps jaune.

Les traitements de stimulation ovarienne permettent d'induire le développement d'un ou plusieurs follicules. Ils consistent en l'injection sous-cutanée de gonadotrophines, (FSH ou hMG). En effet, ces doses supra-physiologiques de FSH permettent le

maintien de la sécrétion de FSH au-dessus du seuil de développement folliculaire pendant une certaine période (« fenêtre de FSH »).

**L'ovogénèse** ou gamétogénèse féminine consiste en la différenciation de cellules germinales femelles en un (parfois plusieurs) gamète femelle fécondable. Elle a pour finalité l'obtention d'un ovocyte mature (ovocyte II). L'ovogénèse est un phénomène discontinu s'effectuant depuis la vie fœtale jusqu'à la ménopause, avec un premier blocage en fin de prophase I de méiose et un deuxième blocage en métaphase II de méiose. Elle comprend trois phases : une phase de multiplication, une phase de croissance et une phase de maturation (Figure 4).

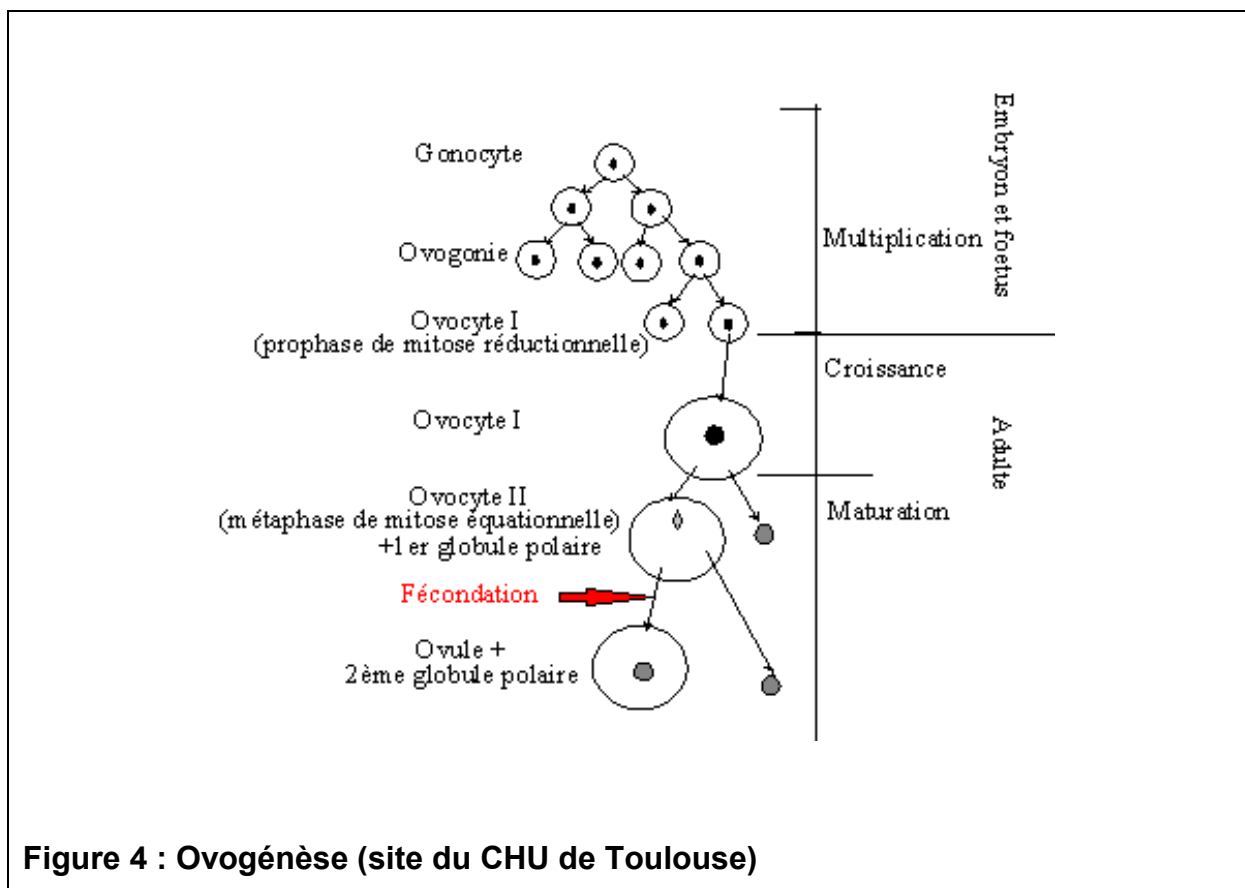


Figure 4 : Ovogénèse (site du CHU de Toulouse)

- **La phase de multiplication** a lieu pendant la vie fœtale, de la 9<sup>ème</sup> semaine jusqu'au 7<sup>ème</sup> mois de vie intra-utérine. Les ovogonies se multiplient par succession de mitoses et se transforment en ovocytes de type I (ovocyte I) bloqués au stade diplotène (vésicule germinative) de la prophase I de la méiose. L'ovocyte I est une cellule diploïde qui est à un stade immature et est plus communément appelé VG (vésicule germinative). Ce n'est qu'à partir de la puberté que les ovocytes I bloqués reprennent leur méiose.

- **La phase de croissance** démarre à partir de la puberté. L'ovocyte va augmenter de taille. La croissance a lieu principalement du stade de follicule primaire jusqu'au follicule pré-antral et est sous la dépendance des cellules folliculaires par l'intermédiaire de jonctions perméables avec la membrane ovocytaire.

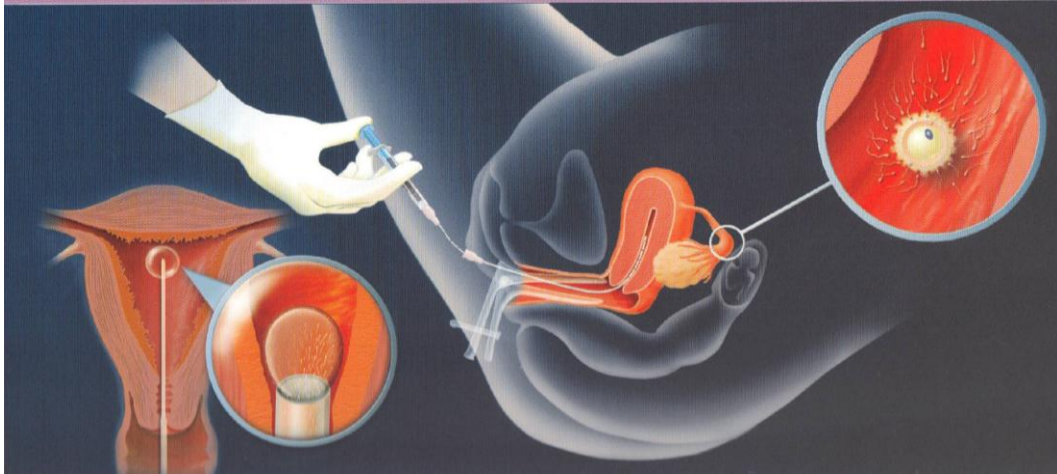
- **La phase de maturation** comprend une maturation cytoplasmique et une maturation nucléaire. Une différenciation cytoplasmique se produit avec migration des granules corticaux, synthèse de récepteurs à inositol triphosphate, indispensable à l'activation ovocytaire par la phospholipase C lors de la fécondation. La maturation nucléaire est déclenchée par le pic ovulatoire de LH survenant 36 heures avant l'ovulation et permettant une reprise de la méiose et la formation d'un ovocyte mature bloqué en métaphase II de méiose, ovocyte de type II (ovocyte II). La formation de l'ovocyte II est associée à l'expulsion du premier globule polaire (1<sup>er</sup> GP). La première division de méiose est réductionnelle. L'ovocyte II est une cellule haploïde qui a un contenu chromosomique à 23 chromosomes à 2 chromatides et qui contient l'essentiel du cytoplasme. Quant au 1<sup>er</sup> GP, il ne contient qu'une infime partie de cytoplasme et a un contenu chromosomique à 23 chromosomes à 2 chromatides.

Ce n'est qu'à partir de la fécondation que les ovocytes II bloqués reprennent leur méiose. Cette deuxième division de méiose est équationnelle. On obtient alors un ovocyte avec un contenu chromosomique à 23 chromosomes à 1 chromatide et l'expulsion du deuxième globule polaire qui a lui aussi 23 chromosomes à 1 chromatide.

## **II. Insémination intra-utérine (IIU)**

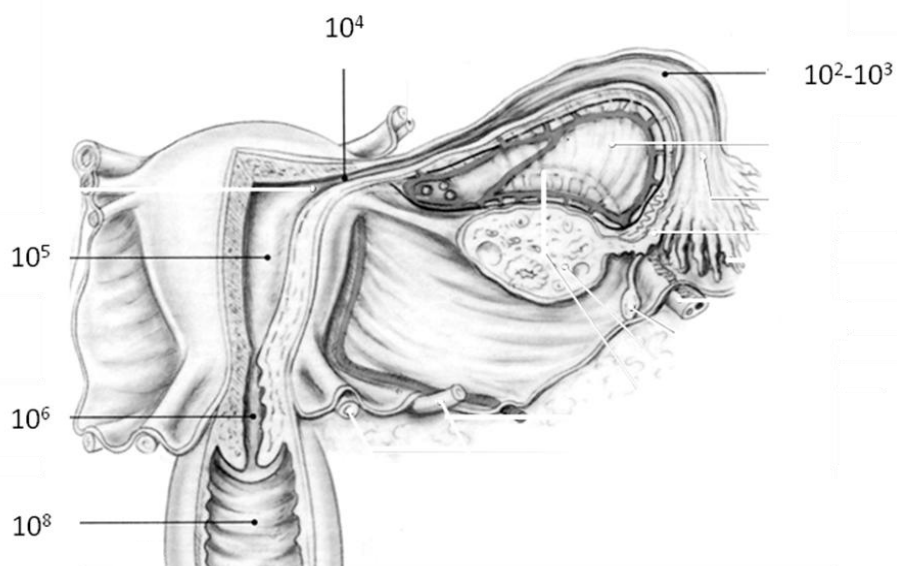
### **II.1. Généralités**

L'insémination intra-utérine est une technique d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) la plus simple, la moins invasive et la moins coûteuse [15]. Son but est d'augmenter les chances de fécondation et de grossesse chez un couple infertile en facilitant la rencontre des gamètes (entre un spermatozoïde et un ovocyte). Le principe de cette technique repose sur l'injection directe dans la cavité utérine en période péri ovulatoire (Figure 5), soit de spermatozoïdes du conjoint (Insémination intraconjugale, insémination Artificielle avec sperme du Conjoint ou IAC), soit de spermatozoïdes d'un donneur (Insémination Artificielle avec spermatozoïdes de Donneur ou IAD).



**Figure 5 : Geste d'Insémination intra-utérine (Atlas de la reproduction assistée)**

Au cours d'un rapport sexuel, la concentration des spermatozoïdes décroît au fur et à mesure que l'on s'éloigne du col utérin. La figure 6 illustre le cas d'un couple fertile. Chez les couples où cette concentration est limitante, l'IUI permet d'assurer la présence d'un nombre suffisant de spermatozoïdes pour permettre la fécondation.



**Figure 6 : Nombre de spermatozoïdes dans les voies génitales féminines au cours d'un rapport sexuel normal chez un couple fertile (Anatomie clinique de l'appareil génital féminin, Kamina et al., EMC, 2003)**

## II.2. Un peu d'histoire

Le terme "insémination" est formé par dérivation du latin *inseminare* « semer dans, répandre dans, féconder ».

Il est impossible de documenter avec précision la réalisation des premières inséminations artificielles. Le Dr John Hunter a souvent été cité comme ayant effectué la première insémination artificielle intraconjugale vers 1790 [16]. En effet, à cette époque, les premières inséminations intra-cervicales (IIC) ou en intra-utérines (IIU), étaient réalisées dans la clandestinité. La première publication de grossesse après insémination intraconjugale remonte à 1838, en France par le Dr Giraud. La première publication d'une l'insémination avec don de spermatozoïdes a été faite par le Dr Paolo Mantegazza, en 1887. Dans les années 1960, ont été obtenues les premières grossesses après injection de gonadotrophines [17].

En 1953, la première grossesse obtenue après insémination artificielle avec sperme congelé [18] conduit à la création des premières banques de sperme humain aux Etats-Unis et en France. En 1973, apparait ainsi le premier CECOS (Centre d'Etudes et de Conservation des Œufs et du Sperme humain) [19]. Depuis 1984, les CECOS se sont regroupés au sein d'une Fédération nationale [20] qui a pour but d'assurer la coordination nationale du don de spermatozoïdes, selon les principes d'anonymat, de solidarité et de gratuité [21, 22].

### **II.3. Réglementation**

L'assistance médicale à la procréation (AMP) a été définie par le Législateur français pour délimiter l'usage des techniques d'AMP afin de pallier une infertilité pathologique et médicalement constatée, ou d'éviter un risque de transmission d'une maladie, chez un couple hétérosexuel. Dans ce cadre, les dépenses diagnostiques et thérapeutiques de l'infertilité d'un couple hétérosexuel « ayant droit » sont prises en charge par l'assurance maladie française.

Toutes les techniques d'AMP sont encadrées par la loi de bioéthique n° 2004-800 du 6 août 2004, révisée le 9 juillet 2011 [23]. L'arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008, actuellement en cours de révision, est relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation. Cet arrêté, opposable, est publié au Journal Officiel (JO) [24]. Il existe également des Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC) [25] du 10 décembre 2010 relatives à la prise en charge du couple infertile.

Avant de débiter une prise en charge en AMP, un formulaire de consentement donné par un médecin d'AMP doit être signé obligatoirement par les deux membres du couple, après vérification de leur identité respective [24]. La demande de recours à l'AMP par le couple doit être confirmée à l'issue d'un délai minimum d'un mois à compter du dernier entretien médical en AMP [24].

Le médecin biologiste doit être tenu au courant des résultats de chaque tentative d'AMP [24].



L'assurance maladie française prend en charge la réalisation de 6 IIU sans grossesse chez une patiente n'ayant pas encore atteint son 43ème anniversaire [24, 25]. La survenue d'une grossesse avec accouchement permet de réaliser à nouveau 6 IIU, chez des patientes de moins de 43 ans.

## **II.4. Etats des lieux des IIU en France (Agence de la biomédecine)**

### **II.4.a. Evaluation de l'activité d'AMP**

L'évaluation des activités et des résultats d'AMP est une tâche confiée à l'Agence de la biomédecine (ABM).

Selon la réglementation en vigueur, les établissements autorisés doivent produire un rapport au 31 décembre de chaque année sur l'ensemble de leurs activités d'AMP. Les données comportent des informations sur les résultats des tentatives et notamment sur les naissances obtenues. Ces rapports d'activité permettent à l'ABM de produire chaque année une synthèse de l'activité nationale des centres d'AMP. L'évolution de l'activité d'AMP en France peut ainsi être appréciée au cours du temps.

### **II.4.b. Evolution de l'activité d'AMP**

D'après les données de l'ABM, entre 2008 et 2011, 539 548 tentatives d'AMP ont été réalisées en France (Tableau 1). Pendant cette période, la répartition des tentatives d'AMP est restée stable. Les inséminations artificielles, et plus particulièrement les inséminations intra-utérines occupent une grande place parmi l'ensemble des techniques d'AMP, à hauteur de 43% en moyenne. En effet, le nombre d'inséminations artificielles est relativement important et évalué à 55 à 60 000 par an, en France. La plus grande partie de l'activité d'AMP est représentée par l'ensemble

FIV-ICSI-TEC avec 70 à 82 000 tentatives par an, ce qui représente en moyenne 57% de l'ensemble des activités d'AMP.

**Tableau 1 : Evolution de l'activité globale d'AMP entre 2008 et 2011 en France (Agence de la biomédecine)**

	2008	2009	2010	2011
<b>Nombre de centres</b>				
Nombre de laboratoires d'AMP [nombre de laboratoires n'ayant pas transmis leur rapport]	97 [11]	94 [3]	95 [1]	92 [0]
Nombre de centres clinico-biologiques [nombre de centres n'ayant pas transmis leur rapport]	105 [0]	107 [0]	104 [0]	104 [0]
<b>Nombre d'inséminations artificielles</b>	<b>55768</b>	<b>57301</b>	<b>60231</b>	<b>59018</b>
<b>Nombre de fécondation in vitro total (FIV hors ICSI, ICSI, TEC)</b>	<b>70819</b>	<b>74435</b>	<b>79717</b>	<b>82259</b>
Intraconjugal	68581	71948	77190	79529
Don de spermatozoïdes	1391	1459	1445	1529
Don d'ovocytes	755	933	968	1118
Accueil d'embryons	92	95	114	83
<b>Nombre total de tentatives*</b>	<b>126 587</b>	<b>131 736</b>	<b>139 948</b>	<b>141 277</b>

\*Tentatives : cycles d'insémination artificielle (IIU, IIC) ; ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI) ; transferts d'embryons congelés (TEC)

En 2011, les IIU représentent 99,6% des inséminations artificielles (Tableau 2). A noter que l'activité d'IIC reste désormais dérisoire, représentant 0,4% des inséminations artificielles, en raison de meilleurs résultats en IIU [26].

Parmi les inséminations intra-utérines, 93,2% sont réalisées avec spermatozoïdes du conjoint (IAC) et 6,8% avec spermatozoïdes de donneur (IAD).

A titre d'exemple, dans le centre d'AMP de Poissy-Saint-Germain-en-Laye, 726 tentatives d'IIU ont été réalisées en 2011, ce qui correspond à une activité importante en France. Il y a eu 90,5% des tentatives d'IIU réalisées en IAC (657 tentatives) et 9,5% des tentatives d'IIU en IAD (69 tentatives).

**Tableau 2 : Résumé de l'activité et des résultats d'AMP en 2011 en France (Agence de la biomédecine)**

	Nombre de centres actifs**	Tentatives*	Grossesses échographiques	Accouchements	Enfants nés vivants
<b>Intraconjugal</b>					
Insémination intra-utérine	193	54789	6418	5230	5709
FIV hors ICSI	103	21339	4877	3959	4541
ICSI	102	38358	9352	7725	8698
TEC	103	19832	3471	2666	2849
<b>Spermatozoïdes de donneur</b>					
Insémination intra-utérine	104	4004	802	652	723
Insémination intra-cervicale	10	225	33	25	25
FIV hors ICSI	56	387	94	82	94
ICSI	81	810	208	158	186
TEC	68	332	75	60	71
<b>Don d'ovocytes</b>					
FIV hors ICSI	7	195	47	37	41
ICSI	25	620	140	109	134
TEC	25	303	42	33	33
<b>Accueil d'embryons</b>					
TEC	14	83	25	21	23
<b>Total</b>	<b>195</b>	<b>141277</b>	<b>25584</b>	<b>20757</b>	<b>23127</b>

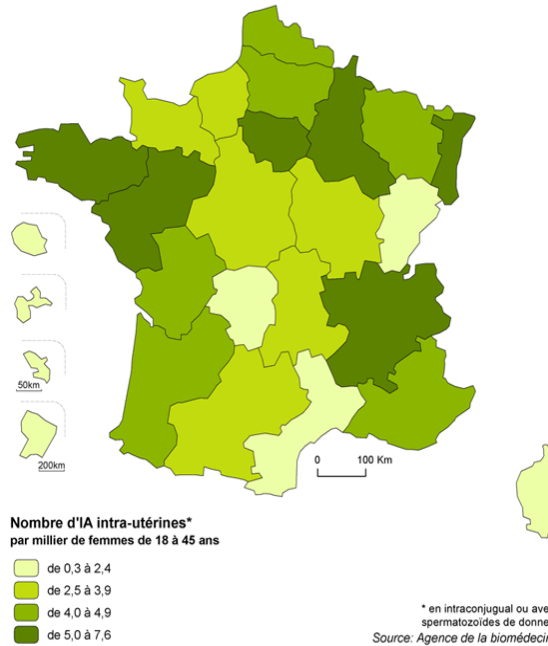
\*Tentatives : cycles d'insémination artificielle (IIU, IIC) ; ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI) ; mises en fécondation in vitro dans le cadre du don d'ovocytes ; transferts d'embryons congelés (TEC)  
\*\*Les centres actifs sont les centres ayant déclaré une activité et envoyé leur rapport d'activité à l'Agence en 2011. A noter : deux centres faisant appel à une même unité biologique ont transmis un seul rapport.

#### II.4.c. Offre de soins et activité concernant les IIU en France

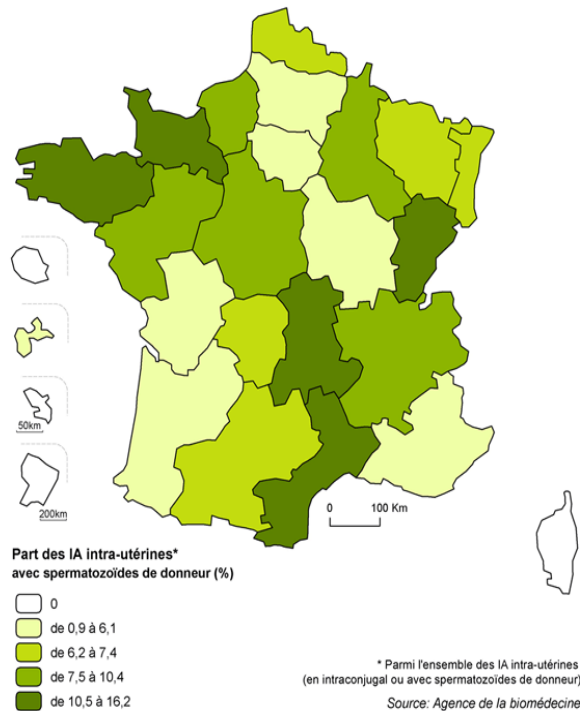
La répartition des structures biologiques d'AMP pratiquant les IIU sur le territoire français résulte d'une planification régionale. Elle est destinée à assurer un bon équilibre entre l'offre et la demande et tient compte notamment de la population des femmes en âge de procréer.

Il existe une certaine hétérogénéité de l'activité des IIU aussi bien pour les IAC que pour les IAD sur l'ensemble du territoire français (Figure 7). Il y a des disparités régionales variant de 0,3 à 7,6 IIU par millier de femmes de 18 à 45 ans en 2011. La moyenne nationale est de 5 IIU par millier de femmes âgées de 18 à 45 ans. Il y a également une variabilité régionale du recours au don de spermatozoïdes variant de 0 à 16,2% des IIU. La moyenne nationale de la part des IIU avec spermatozoïdes de donneur est de 6,8%.

(a)



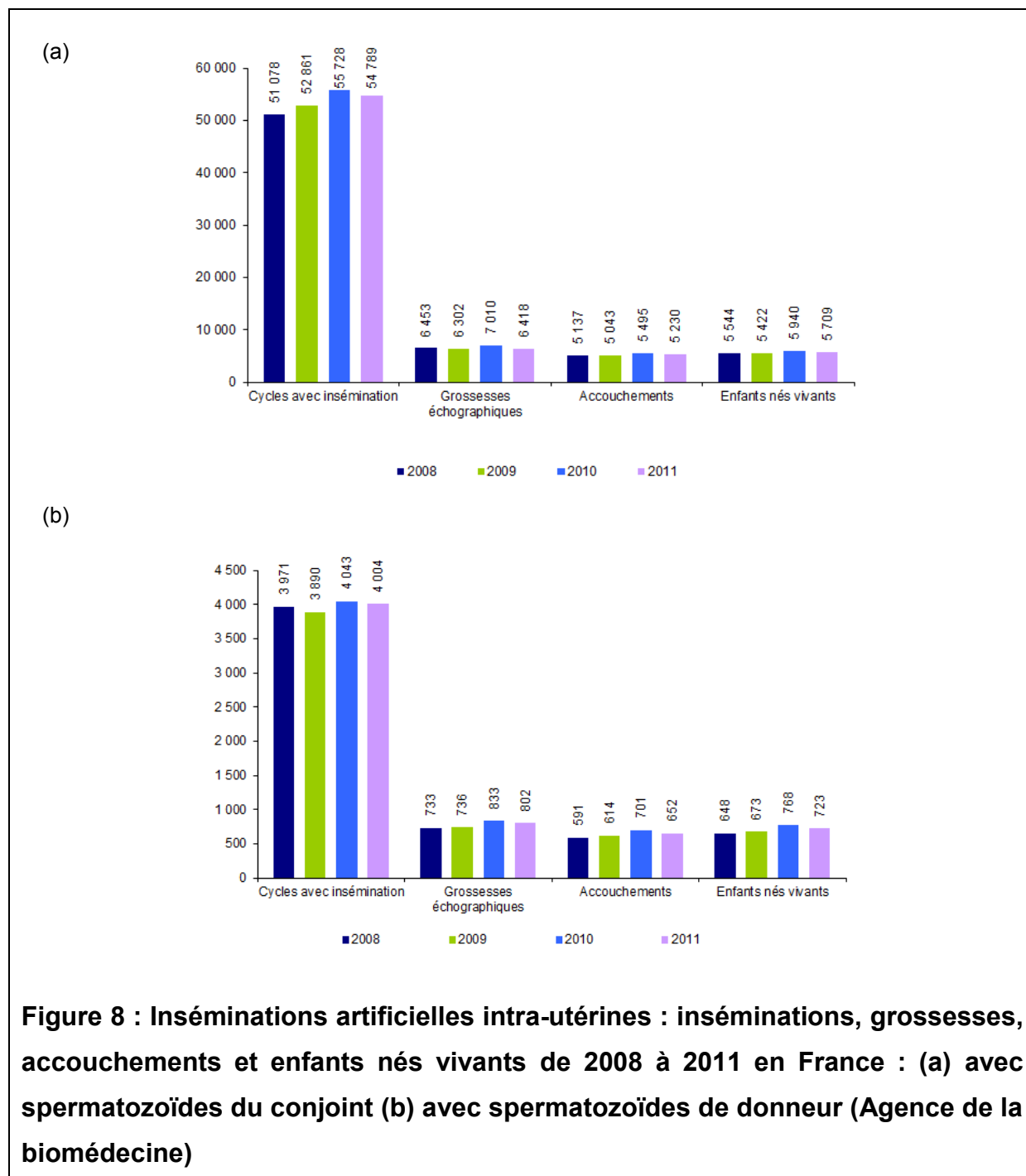
(b)



**Figure 7 : Activité d'insémination intra-utérine rapportée à la population des femmes en âge de procréer (de 18 à 45 ans) pour chaque région de France, en 2011 : (a) en intraconjugal ou avec don de spermatozoïdes ; (b) avec don de spermatozoïdes (Agence de la biomédecine)**

#### II.4.d. Résultats des IUI en France

Les résultats en ce qui concerne les taux de grossesses échographiques, d'accouchements et d'enfants nés-vivants par tentative d'IUI ont été stables entre 2008 et 2011 (Figure 8).

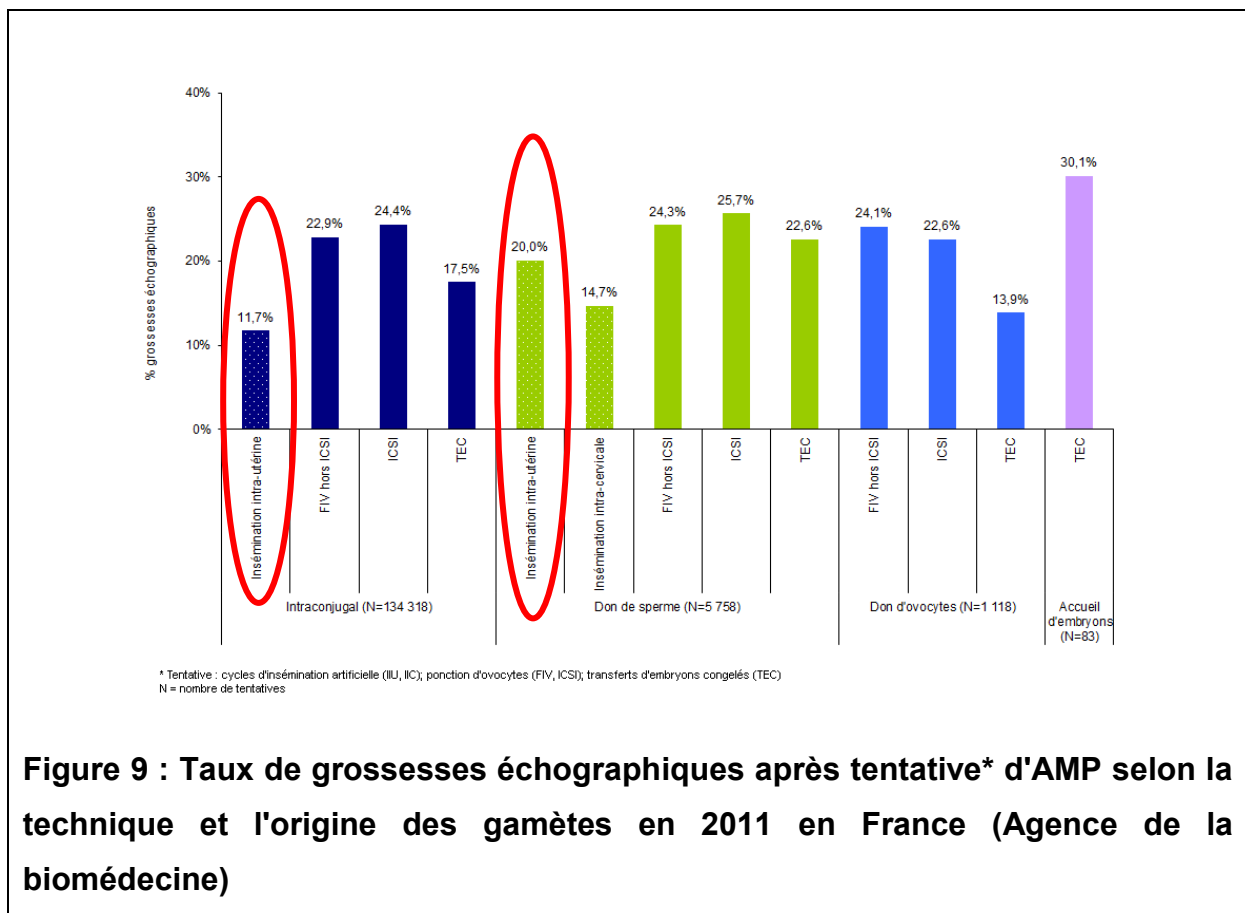


**Figure 8 : Inséminations artificielles intra-utérines : inséminations, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2008 à 2011 en France : (a) avec spermatozoïdes du conjoint (b) avec spermatozoïdes de donneur (Agence de la biomédecine)**

- **Taux de grossesses échographiques**

En 2011, le taux de grossesses échographiques par tentative d'IIU a été de 12,3% avec un meilleur résultat en IAD : 20% versus 11,7% en IAC (Figure 9). Ces résultats peuvent s'expliquer par l'âge moyen moins élevé des femmes en IAD et par la bonne qualité des gamètes prélevés chez les donneurs fertiles.

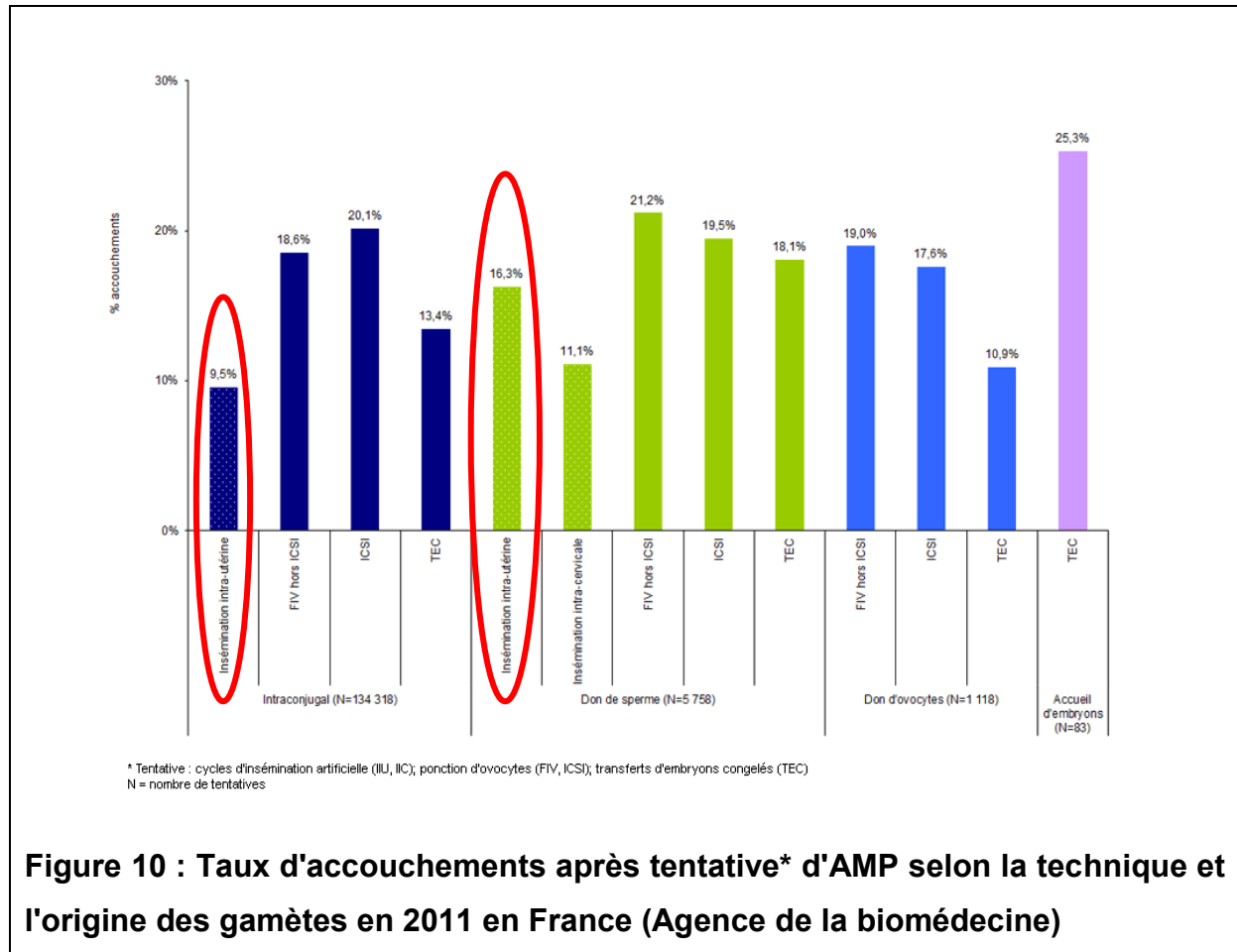
A titre d'exemple, dans le centre d'AMP de Poissy-Saint-Germain-en-Laye, en 2011, le taux de grossesses échographiques par tentative a été supérieur à la moyenne nationale, de l'ordre de 18% avec 21,74% en IAD et 14,31% en IAC.



**Figure 9 : Taux de grossesses échographiques après tentative\* d'AMP selon la technique et l'origine des gamètes en 2011 en France (Agence de la biomédecine)**

- **Taux d'accouchements**

En 2011, le taux d'accouchements par tentative d'IIU a été de 10% avec un meilleur résultat en IAD : 16,3% par tentative versus 9,5% en IAC (Figure 10).



**Figure 10 : Taux d'accouchements après tentative\* d'AMP selon la technique et l'origine des gamètes en 2011 en France (Agence de la biomédecine)**

- **Taux de naissances vivantes**

En 2011, le taux de naissances vivantes par tentative d'IIU a été de 10,9% avec un meilleur résultat en IAD : 16,3% versus 9,5% en IAC (Figure 8).

- **Fausse couches spontanées et issues de grossesses**

Entre 2008 et 2011, le taux de fausses couches spontanées (FCS) par grossesses échographiques, incluant les FCS précoces et les grossesses extra-utérines (GEU) a

été de 16,7% en moyenne alors que le taux de FCS tardives par grossesses échographiques a été de 0,95% en moyenne.

Pendant cette période, en moyenne, 88,5% des tentatives d'IIU a donné naissance à un enfant unique, le taux de grossesses gémellaires étant de 9,3% en moyenne et le taux de grossesses multiples (grossesses triples et plus) de 0,4% en moyenne. Le pourcentage de réduction embryonnaire par grossesses échographiques était faible (0,76% en moyenne).

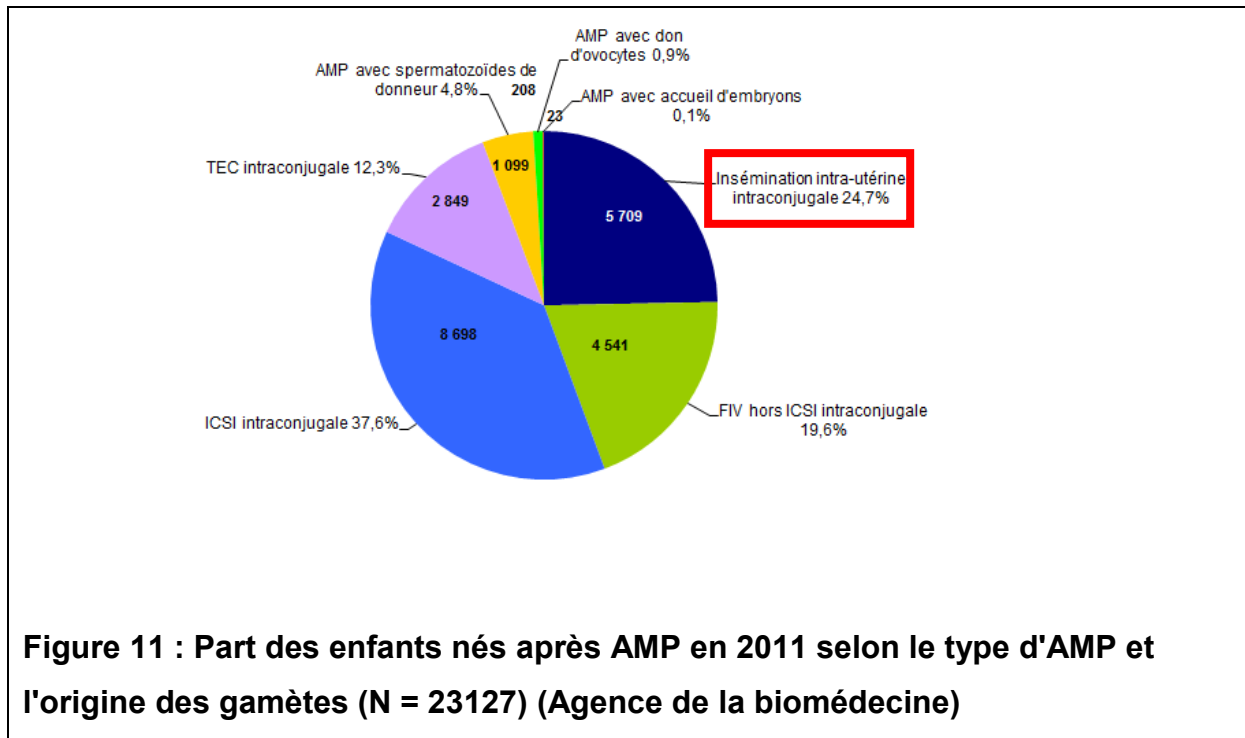
Par ailleurs, entre 2008 et 2011, le taux d'Interruptions Médicales de Grossesses (IMG) pratiquées à 22 semaines d'aménorrhées ou plus, ou sur un fœtus de 500g ou plus, est faible, en moyenne de l'ordre de 0,27% dans le cadre d'IAC et de 0,22% dans le cadre d'IAD. L'existence d'un taux plus faible de malformations chez les enfants issus de don de sperme peut s'expliquer par le dépistage systématique des donneurs avec réalisation d'un bilan génétique complet comprenant un caryotype, dans le but de limiter la possibilité d'une transmission d'une mutation génétique à l'enfant à naître. A titre informatif, en 2009, le taux d'IMG global a été de 0,85% en France [27] alors qu'il était de 0,1% pour les IAC et 0% pour les IAD.

#### **II.4.e. Part des enfants nés issus d'AMP**

Selon l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) [28], 823 394 enfants sont nés en France au cours de l'année 2011. Les enfants, conçus après une tentative d'AMP réalisée en 2011, au nombre de 23 127 représentent environ 2,8% des enfants nés de la population générale cette année-là. Un enfant sur 36 est donc issu d'AMP en 2011.



Concernant les AMP intraconjugales, plus d'un quart des enfants nés (5 709 enfants) a été conçu par insémination intra-utérine, ce qui représente 7‰ des enfants nés de la population générale (Figure 11). L'insémination intra-utérine au sein du couple vient ici confirmer sa place dans le panel des traitements de l'infertilité.



## II.5. Indications d'IIU

Un bilan d'infertilité du couple est nécessaire avant de poser l'indication d'IIU.

Les indications conduisant classiquement au recours à l'insémination intra-utérine sont les suivantes :

- Anomalies mineures modérées du sperme (numération, mobilité spermatique), mises en évidence par un spermogramme avec spermocytogramme et test de migration survie.
- Troubles mécaniques ou psychiques de l'éjaculation ou des rapports sexuels : malformations (hypospade, épispade), pathologies neurologiques (paraplégie,

tétraplégie), éjaculation rétrograde totale, impuissance, anéjaculation intra-vaginale, vaginisme.

- Anomalie du col de l'utérus (malformation, obstruction après un traitement au laser du col utérin ou après une conisation) ou anomalie de la glaire cervicale, faisant obstacle au passage des spermatozoïdes.

- Test de Hühner (test post-coïtal) négatif.

- Echecs répétés d'inductions simples de l'ovulation avec rapports sexuels programmés

- Infertilité inexplicée de couple (sans cause retrouvée au bilan diagnostique d'infertilité)

- Risque viral

L'insémination intra-utérine avec spermatozoïdes de donneur (IAD) est une option prise par certains couples, en raison d'azoospermie (absence de spermatozoïdes), de biopsie testiculaire négative ou d'échecs répétés de micro-injections (ICSI) en rapport avec des anomalies spermatiques sévères ou en cas de certaines maladies héréditaires chez l'homme.

L'insémination intra-utérine intraconjugale (IAC) avec décongélation de paillette(s) de spermatozoïdes peut être envisagée dans certaines situations : en cas d'impossibilité de recueil de sperme frais chez le conjoint le jour de l'IU, en cas de spermocultures positives à répétitions, en cas d'antécédent de traitement gonadotoxique ou d'altération des paramètres spermatiques, après autoconservation préalable de spermatozoïdes. Une autoconservation de spermatozoïdes doit alors être anticipée et réalisée avant la tentative d'IAC. Cela est possible à condition qu'une

spermoculture datant de moins de 6 mois avant l'autoconservation de spermatozoïdes soit négative. Il faut également qu'une sérologie de moins de 3 mois (couple entamant ses traitements d'infertilité) ou de moins d'1 an (couple déjà traité) soit négative, éliminant l'infection syphilitique, le VIH ou les hépatites B et C. Un consentement doit être signé par le conjoint pour la décongélation de paillette(s) de spermatozoïdes nécessaire(s) à la tentative d'IIU.

## **II.6. Bilan avant l'IIU**

Un bilan préalable est effectué chez les deux membres du couple infertile avant la pratique d'une AMP.

Ce bilan se base sur l'arrêté précédemment cité, relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'AMP publié au Journal Officiel (JO) [24] ainsi que sur les Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC) [25] relatives à la prise en charge du couple infertile.

Les critères médicaux de prise en charge des couples infertiles sont appréciés par l'équipe clinico-biologique pluridisciplinaire du centre d'AMP.

**Chez la femme**, le bilan de première intention comporte :

- Un interrogatoire approfondi afin d'identifier les risques d'infertilité et les éventuelles anomalies de l'appareil génital [24, 25].
- Un examen clinique réalisé par un gynécologue [24, 25].
- Un bilan hormonal comprenant le dosage de FSH (mUI/ml), LH (mUI/ml), œstradiol (pg/ml), AMH (ng/ml) réalisé au 2ème ou 3ème jour du cycle (J2-J3),

pour évaluer d'éventuels troubles de l'ovulation et de la réserve ovarienne [24, 25].

- Des sérologies (VIH, Syphilis, Hépatite B, Hépatite C), valables pour une durée de 3 mois avant toute première tentative d'AMP puis valable un an [24]. On y ajoute fréquemment la sérologie de la Rubéole, de la Toxoplasmose, du Cytomégalovirus et Chlamydiae trachomatis, les trois premières pour simplifier le suivi d'une éventuelle grossesse et la dernière pour dépister une éventuelle infertilité tubaire.
- Une échographie pelvienne pour analyser l'utérus (forme, taille, position, présence de polypes, fibromes utérins, malformation utérine), pour rechercher toutes pathologies telles que l'existence de kystes ovariens, d'endométriose, d'adénomyose, d'hydrosalpinx [25]. Elle est fréquemment réalisée au 2ème ou 3ème jour du cycle, afin d'évaluer également la réserve ovarienne (compte des follicules antraux, ou CFA),
- Une hystérosalpingographie, en première partie de cycle, afin de s'assurer d'une perméabilité tubaire compatible avec l'IU d'une part et afin d'éliminer des pathologies telles que l'existence d'hydrosalpinx, de synéchies utérines, de fibromes sous-muqueux décelables sur cet examen d'autre part [24, 25].

**Chez l'homme**, le bilan de première intention comporte :

- Un interrogatoire approfondi afin de déceler les antécédents, les facteurs de risque d'infertilité et les anomalies éventuelles de l'appareil génital [24, 25].
- Un examen clinique des testicules en cas d'infertilité masculine peut être nécessaire [24, 25].

- Des sérologies (VIH, Syphilis, Hépatite B, hépatite C), valables pour une durée de 3 mois avant toute première tentative d'AMP puis valable un an [24].
- Un spermogramme et spermocytogramme afin d'évaluer le nombre, la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes [24, 25].
- Un test de migration survie avant l'IU afin d'évaluer le nombre de spermatozoïdes mobiles dont on pourra disposer pour les techniques d'AMP [24, 25]. Le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés doit être d'au moins 1 million/ml pour être compatible avec une tentative d'IU [24, 25].
- Une spermoculture à la recherche des agents pathogènes, valable pour une durée de six mois [24].

**Pour le couple**, une consultation avec un biologiste du laboratoire de Biologie de la Reproduction est souhaitable avant de réaliser tout acte d'AMP.

## **II.7. Déroulement d'un cycle d'insémination intra-utérine**

Pour chaque cycle d'IU, on distingue trois phases successives (Figure 12) :

- **1ère phase : stimulation de l'ovulation** : la stimulation de l'ovulation par gonadotrophines a pour objectif d'obtenir un ou deux follicules. Le but étant de synchroniser l'insémination proprement dite avec la période de fécondité maximale (période ovulatoire). La stimulation est associée à un monitoring de l'ovulation par échographie endovaginale ainsi qu'à des dosages hormonaux (E2, FSH, LH, Progestérone). Le choix du schéma du traitement (dose journalière et jour du début de traitement) dépend de l'objectif folliculaire fixé pour chaque patiente. Les objectifs varient selon le statut ovulatoire, l'indication et le terrain de la patiente (âge, durée et

type d'infertilité, rang de la tentative) [29, 30]. La prise en charge est donc individualisée, le but étant d'obtenir un nombre de follicule pré ovulatoire optimal en vue d'une grossesse unique et d'éviter une grossesse multiple de haut rang [24]. Pendant cette 1ère phase, un monitoring échographique [24] et/ou hormonal est réalisée pour surveiller la croissance folliculaire en nombre et en taille, adapter les doses de traitement de stimulation, décider de la surveillance et du déclenchement de l'ovulation.

- **2ème phase : déclenchement de l'ovulation** : il se fait par une injection d'hCG, le soir [31]. Le déclenchement permet d'obtenir l'ovulation d'un ou de plusieurs follicules matures 36 à 40 heures plus tard. Il est important de déclencher l'ovulation au bon moment, lorsque la taille folliculaire atteint 16-18mm. [32, 33, 34]. En cas de pic prématuré de LH, le déclenchement de l'ovulation peut être complété par injection d'hCG, l'IU étant avancé de 24h.

- **3ème phase : insémination intra-utérine proprement dite** : elle a lieu entre 33 et 39 heures (le surlendemain matin du déclenchement de l'ovulation) [35].

Le recueil du sperme du conjoint se fait le matin, dans un laboratoire spécialisé. Une période d'abstinence préalable de 3 à 5 jours est conseillée [25, 36, 37, 38]. En général, un simple recueil suffit mais en cas d'estimation du nombre de spermatozoïdes mobiles à inséminer insuffisant pour l'IU, un double recueil est préconisé pour augmenter les chances de grossesse [39].

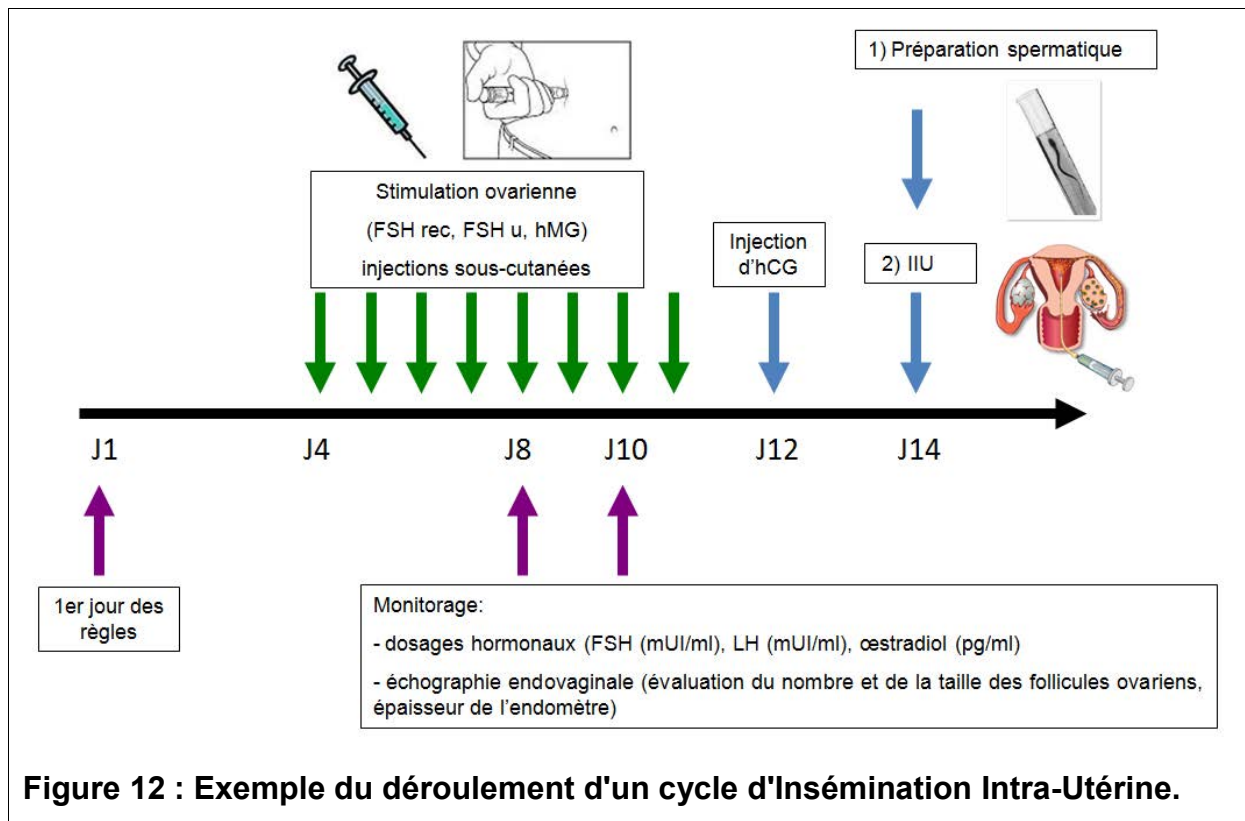
Le sperme est analysé puis préparé par l'intermédiaire d'un gradient de densité de Puresperm® (Laboratoire JCD). La préparation de sperme a pour principe de récupérer, à partir d'un sperme frais ou congelé, les spermatozoïdes qualitativement

les plus satisfaisants, en les séparant du liquide séminal. Elle consiste en l'isolement des spermatozoïdes mobiles par centrifugation sur gradient de densité puis au lavage des spermatozoïdes ainsi isolés. Les spermatozoïdes les plus mobiles sont alors sélectionnés dans l'optique d'une IIU. Entre 0,2 et 0,3 ml de la préparation, contenant au maximum 10-15 millions de spermatozoïdes mobiles, est incéré dans un cathéter souple. Ce dernier est introduit dans la cavité utérine par voie transcervicale, à travers le spéculum, la patiente étant installée en position gynécologique. Une fois le cathéter retiré, la patiente reste allongée une dizaine de minutes [40]. Le geste est totalement indolore. Après l'IIU, la patiente peut reprendre une activité normale. En cas de faible nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés, des rapports sexuels le jour de l'insémination ou le lendemain augmentent les chances de succès en IIU [41].

Dans de rares cas, une IAC peut être réalisée avec une (ou plusieurs) paillette(s) de spermatozoïdes du conjoint, congelée(s) au préalable et décongelée(s) le jour de la tentative d'IAC, après consentement signé par le conjoint.

Dans le cadre d'IAD, une ou plusieurs paillettes de spermatozoïdes du donneur peuvent être utilisées selon la qualité des paillettes. Elles sont décongelées le jour de la tentative d'IAD.

En cas d'utilisation de paillette(s) de spermatozoïdes congelée(s), une étape de préparation spermatique soit par lavage soit par gradient de densité est nécessaire avant la congélation des spermatozoïdes.



Afin de connaître l'issue de l'IUI, un test de grossesse plasmatique quantitatif (dosage sanguin des  $\beta$ -hCG) est effectué 14 jours après l'IUI. Une première échographie est recommandée 4 semaines après l'IUI (6SA) afin de vérifier la bonne localisation de la grossesse (grossesse intra-utérine) et le nombre éventuel de sacs gestationnels. Par la suite, un suivi obstétrical est organisé comme pour une grossesse spontanée.

En cas d'échecs répétés d'IUI, le couple peut avoir recours à une fécondation in vitro (FIV) ou à une Injection Intra Cytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI).

## II.8. Traitement de stimulation ovarienne

Il existe différents type de protocole d'IUI (standard, step up low dose) dont le but est de mimer un cycle ovulatoire. Les traitements de stimulation utilisés consistant en



l'injection sous-cutanée de gonadotrophines peuvent être de différents types : FSH recombinante (FSH-rec), FSH urinaire (FSH-u), hMG (associant de la FSH et de la LH). Ces traitements donnent des résultats similaires en IIU [42].

## **II.9. Complications de l'IIU**

Comme chaque technique d'AMP, les IIU comportent quelques risques de complications telles que :

- Hyperstimulation ovarienne : réponse ovarienne excessive se manifestant par des douleurs abdominales, nausées, vomissements, augmentation du volume abdominal, prise de poids et parfois des complications respiratoires ou thromboemboliques.

- Grossesses multiples : grossesse gémellaire, triple ou de haut rang, avec les risques de ce type de grossesses [43, 44]. Les taux de grossesses gémellaires peuvent varier de 0% à 29,3% et les grossesses triples et plus de 0 à 9,3% [43].

Parmi les facteurs de risques de grossesse multiple chez les patientes ayant une induction de l'ovulation en vue d'IIU, on retrouve l'âge < 32 ans, le nombre de follicules > 12 mm au déclenchement et le taux d'œstradiol élevé au déclenchement [45].

Afin d'abaisser ce risque, des critères d'annulation ont été proposés :

- Avant 32 ans : plus de 3 follicules de plus de 10 mm
- Entre 32 et 38 ans : plus de 3 follicules de plus de 14 mm et/ou 6 follicules de plus de 10 mm [29, 30].

- Grossesse extra-utérine, pouvant varier de 0,07% à 5,9% dans la littérature
- Fausse couche spontanée, pouvant varier de 16,7% à 23,5% dans la littérature
- Infection pelvienne : 3 "case-report" [46, 47, 48]
- Abandon de la tentative motivé par une mauvaise réponse ovarienne (hypostimulation).

Ces risques sont cependant peu fréquents comme le révèle le rapport annuel d'AMP vigilance, réalisé par l'ABM. La proportion d'incidents représentée par l'activité d'IU parmi l'ensemble de l'activité d'AMP a été de 2,2% (10/453) en 2013, en France. La majorité des incidents relève des FIV et des ICSI, à hauteur de 92,3%.

L'AMP vigilance recense le signalement de tout incident et de tout effet indésirable susceptibles d'être liés aux activités concernant les gamètes, les tissus germinaux et les embryons : recueil, prélèvement, préparation, conservation, transport, mise à disposition, importation, exportation, greffe, insémination ou transfert.

Le faible nombre de déclarations concernant l'activité d'IU, compte-tenu du nombre important d'actes réalisés chaque année, pourrait s'expliquer par le fait qu'il y ait moins de gestes à risque pour cette activité.

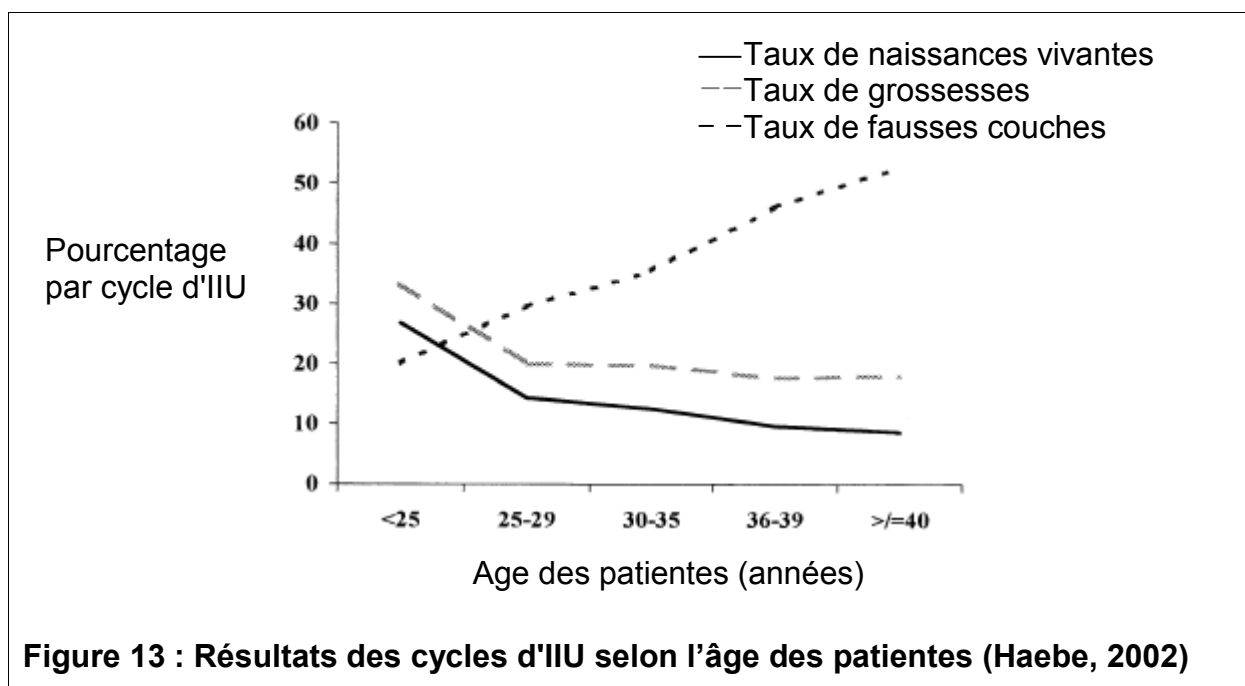
## **II.10. Principaux facteurs prédictifs de réussite en IU**

De nombreux facteurs pronostiques ont été rapportés comme affectant les taux de grossesses après IU (Annexe 1). La littérature est presque unanime concernant les facteurs de succès en IU : l'âge de la femme, la durée de l'infertilité, l'origine de

l'infertilité, le nombre de cycles réalisés, le nombre de follicules pré ovulatoires, le NMSI [49].

L'influence de l'âge des femmes sur les taux de succès en IUI a largement été rapportée dans la littérature et apparaît comme l'un des facteurs les plus importants dans la prédiction de la réussite d'une tentative d'IUI.

Un âge avancé chez la femme est associé à de moins bon résultats en IUI [29, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61] (Figure 13).



L'effet de l'obésité sur le résultat des IUI a été étudié avec des résultats contradictoires. Un IMC élevé n'était pas associée à un effet négatif sur les issues de grossesses en IUI [62]. Cette étude comprenait 477 patientes soit 1189 cycles d'IUI, et les taux de grossesses et de FCS étaient comparables entre les femmes en surpoids et les femmes obèses en comparaison avec les femmes de poids normal. L'équipe de Koloczar [63] incluant 1144 femmes en IAD a retrouvé un nombre plus important d'échecs d'induction de l'ovulation chez les patientes ayant un IMC compris entre 28 et 36 kg/m<sup>2</sup> (RR=2,7 ; IC 95% 2,1-3,4).

Par ailleurs, d'autres paramètres peuvent intervenir sur les résultats d'IIU.

Le respect du temps de 40 à 80 minutes entre la fin de la préparation spermatique et l'IIU aurait un potentiel effet positif sur les taux de grossesses [64].

Concernant le volume spermatique inséminé, les taux de grossesses étaient similaires dans le groupe avec faible volume (0,5 ml ; 14,0%) et le groupe avec volume plus élevé (3 ml ; 15,7%) [61]. La réponse la plus satisfaisante en termes de survenue d'une grossesse a été observé quand le NMSI était de 5 à 10 millions/ml.

Le prélavage des cathéters d'IIU augmentait de 49,7 % les taux de grossesses cliniques (22,0 % vs 14,7 %,  $p < 0,05$ ). Cette différence est retrouvée avec les spermés frais (15,7 % vs 11,1 %) aussi bien qu'avec les spermés congelés (31,1 % vs 19,8 %) [65]. D'après une méta analyse, il n'y a pas de consensus sur le type de cathéter à utiliser [66].

Un intervalle de 3 jours ou moins d'abstinence avant le recueil de sperme a été associé à des taux plus élevés de grossesses après IIU [36].

Un essai randomisé s'est intéressé à l'impact du repos après IIU incluant 210 cycles randomisés (90 cycles avec mobilisation immédiate après IIU et 120 cycles avec repos de 10 minutes après IIU). Un intervalle de repos au lit 10 minutes après l'IIU avait un effet positif ( $p < 0,05$ ) sur le taux de grossesses avec 4,4% après mobilisation (IC 95% 1,1 - 1,9) versus 13,3% après repos (IC 95% 1,1 - 1,9) [40].

Peu d'études se sont intéressées à l'impact des rapports sexuels "en complément" de la tentative d'IIU. Parmi 201 couples randomisés, le taux de grossesses par cycle a augmenté chez les couples ayant eu des rapports dans un délai de 12 à 18 heures après l'IIU quand le NMSI était inférieur à 4 millions/ml versus IIU seul (27,7% versus 10,5%,  $p=0,023$ ) [41].

## **II.11. Fenêtre d'implantation**

L'endomètre est un tissu spécifique qui ne peut accueillir l'embryon que quelques jours, à chaque cycle. Cette période est communément appelée : "fenêtre d'implantation" et correspond à une période de réceptivité optimale de la muqueuse utérine. Elle survient uniquement pendant la phase lutéale (endomètre sécrétoire). Chez la femme, cette fenêtre dure environ 4 jours (+/-1 jour), s'étale le plus souvent entre 6 et 9 jours après l'ovulation (entre J20 et J23 du cycle pour un cycle de 28 jours). Pendant cette période, le stade de développement embryonnaire est compris entre le stade J5 (stade de blastocyste) et le stade J8. Il faut en effet une synchronisation entre le développement de l'embryon et le développement de l'endomètre pour permettre l'implantation embryonnaire (Figure 14).

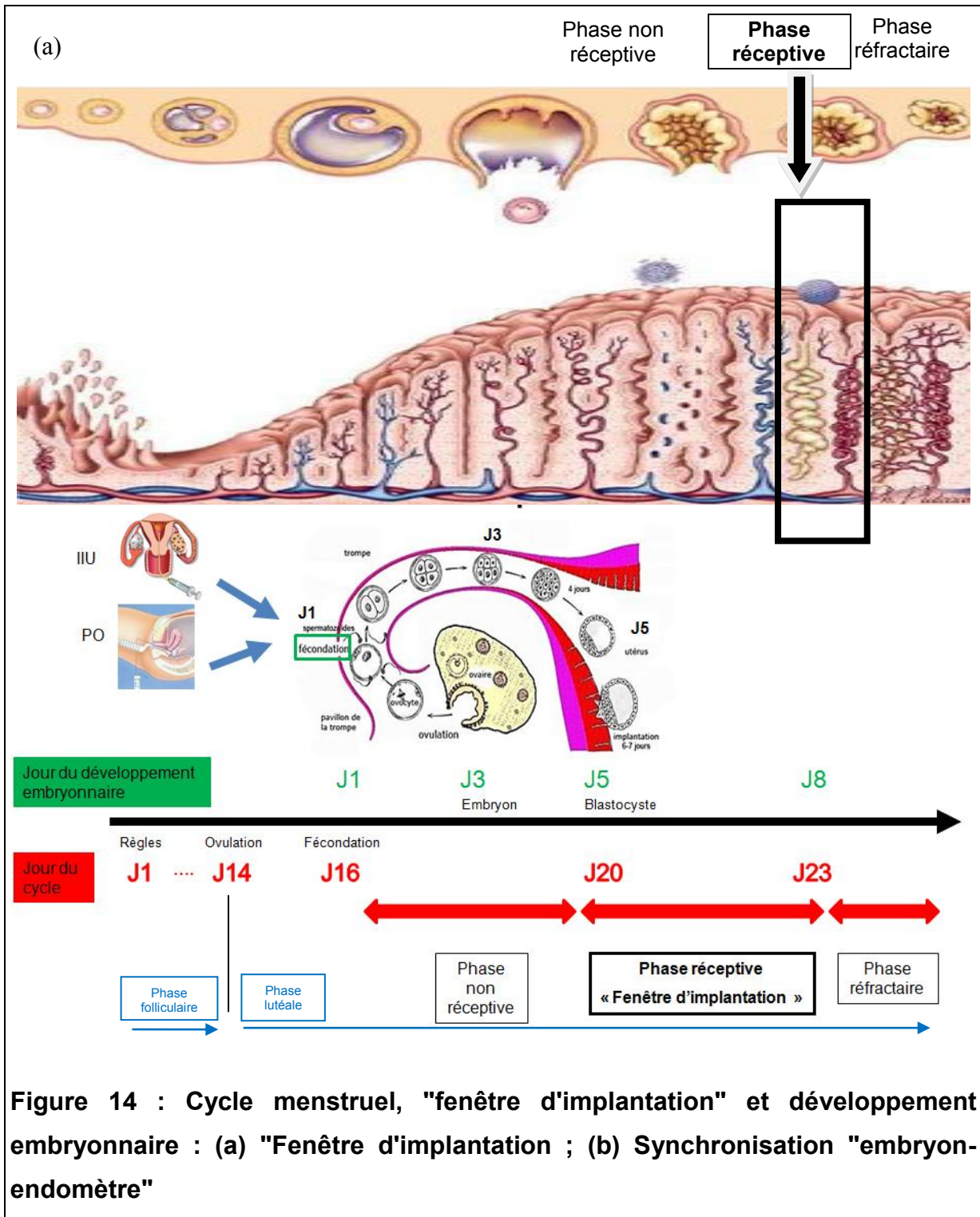


Figure 14 : Cycle menstruel, "fenêtre d'implantation" et développement embryonnaire : (a) "Fenêtre d'implantation" ; (b) Synchronisation "embryon-endomètre"

### **III. Contractilité utérine**

#### **III.1. Physiologie**

De nombreuses études se sont intéressées à la mesure de la contractilité utérine non gravide. Cependant, les dispositifs de mesure directe de pression (cathéter placés en intra-cavitaire) pouvaient par eux même induire une contractilité et perturber l'analyse des contractions physiologiques. Grâce à l'avènement de sondes ultrasonores à haute résolution, une analyse non invasive de la contractilité utérine est devenue possible, permettant de l'identifier comme facteur pronostique de la réceptivité utérine [67].

L'utérus a un schéma "type" de contractilité au cours du cycle menstruel, qui influence l'implantation embryonnaire [68, 69, 70, 71]. En dehors de la grossesse, l'utérus se contracte de manière cyclique (Figure 15). En cycle spontané, les contractions utérines sont fréquentes en période péri ovulatoire [1] puis diminuent pour devenir rares pendant la fenêtre implantatoire [68, 72]. La vitesse des CU est également plus importante en période péri-ovulatoire [73].

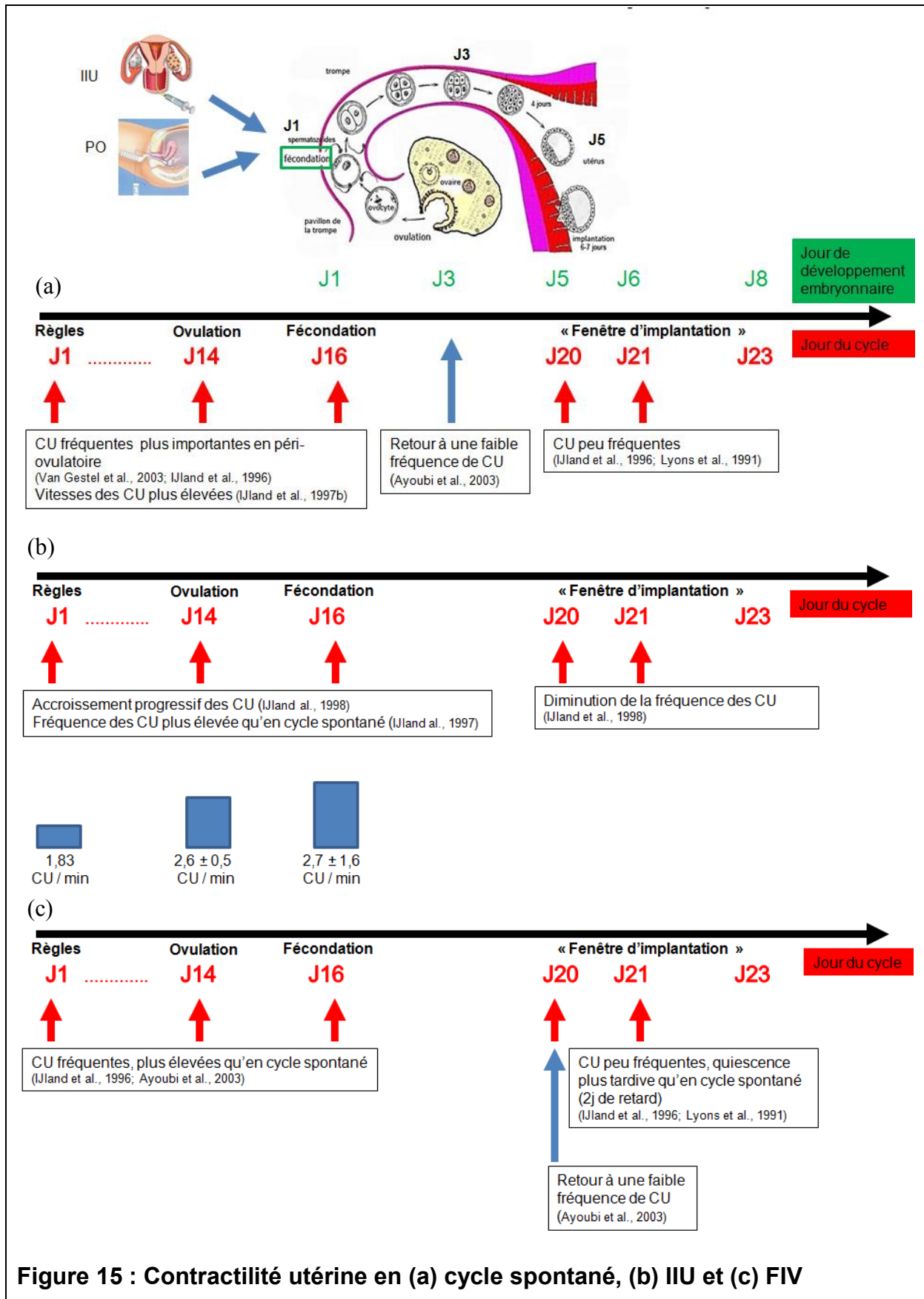


Figure 15 : Contractilité utérine en (a) cycle spontané, (b) IUI et (c) FIV



Dans le modèle de traitement des receveuses d'ovocytes associant de l'œstradiol et de la progestérone, une diminution de la fréquence des CU après exposition a été observé dès le 3ème jour d'administration de Progestérone, quelque soit le dosage (45, 90 ou 120 mg) [74]. Ces données sont en accord avec les variations de contractilité décrites dans la phase lutéale du cycle menstruel.

Dans les cycles stimulés, la fréquence des contractions utérines reste plus élevée que dans les cycles spontanés [68, 74]. En FIV, la quiescence utérine est plus tardive qu'en cycle spontané. En effet, 4 jours après le pic de LH (pour les cycles spontanés) ou 4 jours après l'administration d'hCG (pour les cycles de FIV), la fréquence des CU reste plus élevée en FIV qu'en cycle spontané. En FIV, le retour à une faible fréquence de contractions utérines comparable à celle des cycles spontanés survient 6 jour après l'administration d'hCG (soit un retard de 2 jours par rapport au cycle spontanée) [74]. Ces données confirment que les CU ont une fréquence beaucoup plus physiologique au moment du transfert de blastocystes que 2 à 3 jours après la ponction ovocytaire [75].

L'idée que l'utérus et les trompes agissent comme une pompe péristaltique sous le contrôle endocrinien, grâce à la sécrétion du follicule ovarien dominant, a été soutenue par l'équipe de Zervomanolakis [76] et Kunz [77]. L'ocytocine semble jouer un rôle crucial, entraînant une augmentation dans le tonus de base, l'amplitude des contractions utérines et, par conséquent, le transport de spermatozoïdes dans la trompe ipsilatérale à l'ovaire portant le follicule dominant [78].

Des équipes se sont intéressées aux patientes présentant des FCS à répétition ou de l'endométriose. Par exemple, l'équipe de Kunz [77, 79] a émis l'hypothèse qu'une hyper contractilité utérine ou des dysfonctionnements de cette activité contractile

pourraient être impliqués dans le développement de pathologies en lien avec une infertilité féminine telles que l'endométriose pelvienne ou l'adénomyose. Dans son étude prospective, les patientes endométriosiques (n= 61) avaient significativement plus de contractions utérines après la période ovulatoire qui commençaient dans la partie isthmique de l'utérus sans dépasser cette région en comparaison aux témoins (n=77) [71]. Dans l'étude de Bulletti et al. [80], les patientes souffrant d'endométriose (n=16) avaient une fréquence de contractions utérines en cycle spontané significativement supérieures aux témoins (n=12). De plus, les patientes présentant des FCS à répétition (n=16) avaient également une fréquence de contractions utérines significativement supérieures aux témoins (n=16). L'hyper contractilité pourrait interférer avec les premières phases de l'implantation d'embryonnaire favorisant des FCS.

### **III.2. Impact des techniques d'AMP**

Il a été émis l'hypothèse que la manipulation intra-utérine au cours de transfert embryonnaire ou d'insémination intra-utérine initie des contractions utérines, ce qui pourrait conduire à une réaction d'expulsion immédiate ou différée avec un possible effet négatif sur les résultats de grossesses en AMP [81].

En FIV, une forte contractilité pendant le transfert d'embryon réduit le taux de grossesses [3, 82]. Ces résultats suggèrent que la contractilité utérine peut être un facteur important dans la réceptivité utérine aussi bien qu'un facteur pronostique non-invasif [4]. Ainsi, un traitement relaxant utérin devrait être considéré comme un premier recours approprié pour l'implantation d'embryons, bien qu'aucune étude n'ait, à ce jour, prouvé directement cet effet bénéfique. La progestérone a un effet relaxant sur l'utérus [75, 83].

D'une manière indirecte, les transferts traumatiques (avec saignement ou utilisation d'une pince de Pozzi sur le col utérin), potentiellement générateurs de CU réduisent les taux de grossesses en FIV [7, 8, 9, 10].

Cependant, des stimulations plus douces du col utérin, comme le passage transcervical d'un cathéter de transfert, ne génèrent pas de contraction utérines supplémentaires, quelque soit la rigidité du cathéter utilisé [84, 85, 86, 87, 88].

Les prostaglandines, synthétisées à partir de l'acide arachidonique par la cyclooxygénase (COX) stimulent les contractions utérines. Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) bloquent l'action de la COX et inhibent la production de prostaglandines, ce qui conduirait à la réduction de la contractilité utérine [89].

En IUI, il n'y aurait pas de changement significatif de la fréquence de l'activité contractile endométriale après le geste d'IUI (pas de changement de sens des contractions cervico-fundiques en contractions fondo-cervical). Les contractions cervico-fundiques sembleraient jouer un rôle dans le transport des spermatozoïdes puisqu'elles sont deux fois plus fréquentes après IUI [70, 90].

## **IV. Elastographie**

### **IV.1. Généralités**

L'élastographie est une technique d'imagerie médicale récente, inventée par le Dr Jonathan Ophir, en 1991 [91]. Il s'agit d'une méthode qui permet d'évaluer l'élasticité des tissus mous, de façon qualitative et quantitative. Elle a pour objectif d'être l'équivalente d'une palpation manuelle. L'élastographie est une technique maintenant

reconnue comme pertinente pour la caractérisation tissulaire des lésions malignes (hépatiques, prostatiques, mammaires, thyroïdiennes...) [14, 92, 93, 94]. Son but est de produire une cartographie relative à l'élasticité des tissus examinés. Ce type d'information présente un intérêt fondamental en diagnostic clinique car le développement d'un processus pathologique s'accompagne souvent de modifications dans les propriétés mécaniques des tissus. A titre d'exemple, les tumeurs cancéreuses se présentent généralement sous la forme de nodules beaucoup plus durs que les tissus sains environnants.

#### **IV.2. Principes physiques**

Les premiers travaux en élastographie ont été couplés à l'utilisation de l'échographie, conduisant à l'élastographie ultrasonore. Plus récemment, l'élastographie par résonance magnétique a été proposée [95, 96, 97]. Cette technique, comme l'élastographie ultrasonore dynamique, repose sur la génération et l'étude de la vitesse de propagation d'ondes de cisaillement, conduisant à l'estimation du module de cisaillement.

La palpation du corps humain n'engendre pas de déformation. Elle s'effectue à volume constant. Les tissus humains sont assimilés à des solides élastiques.

Il existe un coefficient caractérisant les propriétés mécaniques d'un solide. Il s'agit du module de cisaillement,  $\mu$  avec déformation à volume constant ( $\mu$  est compris entre  $10^2$  et  $10^7$  Pa).

Le module d'élasticité se définit selon le module de Young, et se traduit par la formule

$$E = \sigma / \varepsilon \quad (E : \text{élasticité en Pa/m} ; \sigma : \text{pression de contrainte en Pa} ;$$

$\varepsilon : \text{déformation entraînée en m})$

Le module de Young E est relié au module de cisaillement  $\mu$  selon la formule :

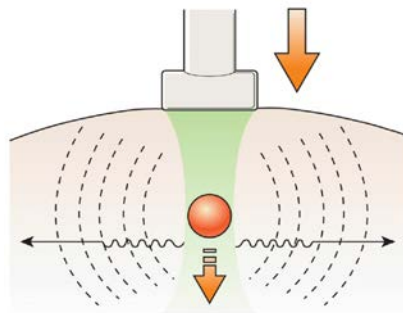
$$E = 3 \mu \quad (E : \text{élasticité en Pa} ; \mu : \text{module de cisaillement en Pa})$$

Le module de cisaillement  $\mu$  est lié à la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement  $V_s$  et à la densité tissulaire  $\rho$  selon la formule :  $\mu = \rho V_s^2$  ( $\mu$  : module de cisaillement en Pa ;  $\rho$  : densité tissulaire (sans unité) ;  $V_s$  : Vitesse de propagation de l'onde de cisaillement)

La vitesse de propagation de l'onde de cisaillement,  $V_s$  est définie selon la formule suivante :  $V_s = \Delta z / \Delta t$  ( $z$  : distance en m ;  $t$  : temps en s,  $V_s$  en m/s)

La mesure de la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement est une estimation de l'élasticité E selon la formule :  $E = 3 \rho V_s^2$  ( $E$  : élasticité en Pa ;  $\rho$  : densité tissulaire (sans unité) ;  $V_s$  en m/s)

L'onde de cisaillement se propage de façon perpendiculaire aux tirs ultrasonores et sera visualisée et mesurée par l'analyse élastographique (Figure 16).



**Figure 16 : Propagation de l'onde de cisaillement (Kwak, 2014)**

Il existe 3 types de sources d'ondes de cisaillement dans le corps humain :

- le punch (principe du Fibroscan® : choc dans l'espace intercostal et analyse de la propagation des ondes de cisaillement)

- les battements cardiaques (analyse de la déformation des tissus avec l'arrivée du flux sanguin),
- l'induction par la sonde d'échographie d'une déformation du tissu par focalisation de l'onde ultrasonore dans la profondeur du tissu, indépendante de l'opérateur et de la pression exercée dans le tissu.

Les étapes de l'analyse élastographique sont les suivantes :

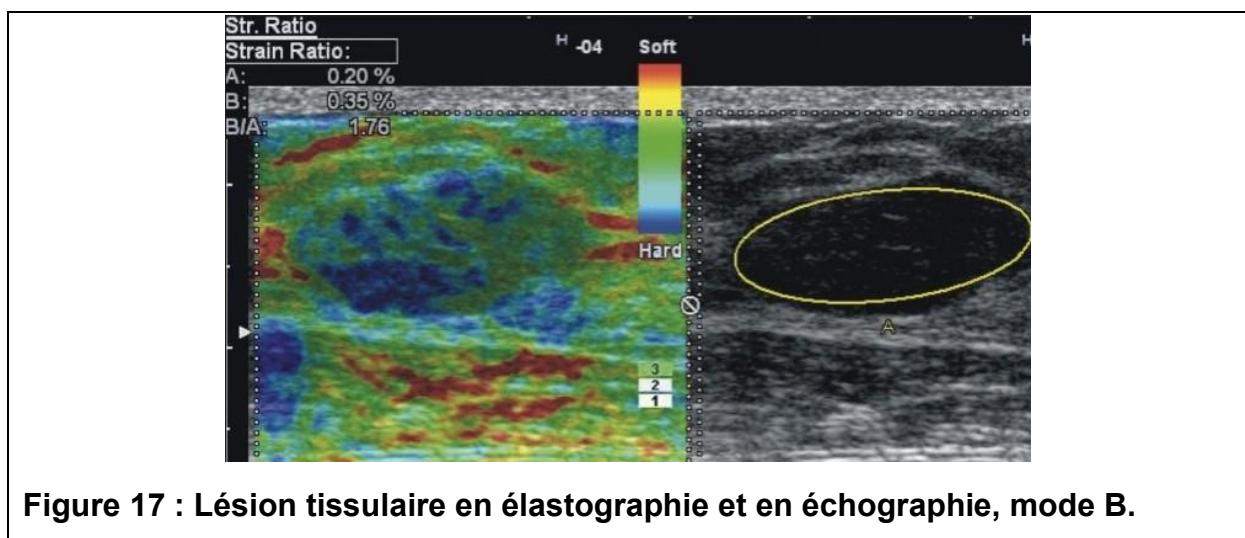
- étape 1 : génération d'une vibration basse fréquence dans le tissu : génération de l'onde de cisaillement (la sonde d'échographie ne bouge pas, les faisceaux US sont focalisés successivement à différentes profondeurs avec un déplacement très rapide du point de focalisation).
- étape 2 : imagerie ultrarapide (échographie, IRM) de l'onde de cisaillement et calcul de la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement : obtention d'images de la déformation tissulaire.
- étape 3 : estimation de l'élasticité à partir des vitesses de propagation de l'onde de cisaillement (mesure des différences de phases entre les images de l'acquisition ultra rapide) : obtention de la cartographie des élasticités (échelle de dureté des tissus).

Il existe 2 grandes approches d'élastographie selon que la contrainte appliquée est quasi-statique (par compression du milieu avec la sonde par exemple) ou dynamique (génération et propagation d'ondes de cisaillement dans le milieu étudié) [98, 99, 100, 101, 102] :

- **l'élastographie de déformation ou quasi statique** (imagerie de Strain) : par application d'une déformation externe ou par utilisation de variations de mouvements

internes. La pression alternative d'un nodule, par intermittence, avec la sonde d'échographie, engendre la création d'une cartographie de la région explorée dont l'échelle de couleurs dépend des propriétés de déformation des différents tissus. Par exemple, un nodule dur par rapport à son milieu environnant apparaîtra en bleu. On peut ainsi visualiser la déformation d'une zone par rapport à une autre (nodule mammaire, thyroïdien, greffon rénal par exemple).

Dans le cas d'une contrainte quasi-statique, l'information directement estimée à partir de l'acquisition d'une série d'images ultrasonores est le champ de déformation au cours de la compression. Celui-ci permet d'accéder aux propriétés élastiques locales du milieu puisque, sous l'action d'une même contrainte, les régions molles se déforment davantage que les régions rigides. Cette méthode permet de comparer des diamètres de nodules en échographie (en mode B) et en élastographie (Figure 17) et d'évaluer le caractère malin ou bénin de ces nodules [100].



- **l'élastographie par onde de cisaillement** : par impulsion externe (élastographie transitoire telle que le Fibroscan®), ou par impulsion ultrasonore (techniques d'Imagerie par Force de Radiation Acoustique (ARFI) ou Shear Wave Elastography

(SWE). Elle permet d'obtenir une image anatomique avec quantification ponctuelle localisée ou cartographie 2D (carte des élasticités). Il s'agit d'une technique innovante en pleine expansion.

Dans le cas de la contrainte dynamique, la vitesse de propagation des ondes de cisaillement dans le tissu dépend du paramètre d'élasticité du tissu appelé module de cisaillement qui sera ainsi estimé.

Le transducteur ultrasonore mesure la vitesse de l'onde de cisaillement rendant ainsi possible le calcul de la déformation locale du milieu en fonction du temps et de l'espace (élastogramme) qui est alors visualisée grâce à l'imagerie ultrasonore. Plus l'onde qui se propage dans les tissus va vite, plus le tissu est dur.

A titre d'exemple, l'élastogramme hépatique permet d'effectuer un parallélisme entre la dureté tissulaire mesurée et le coefficient de fibrose (stade de fibrose déterminé par la biopsie hépatique [103]. L'élastographie permet de façon non invasive, la quantification de la fibrose dans le parenchyme hépatique, dans le cas des hépatites chroniques par exemple [92, 104, 105].

### **IV.3. Analyse élastographique**

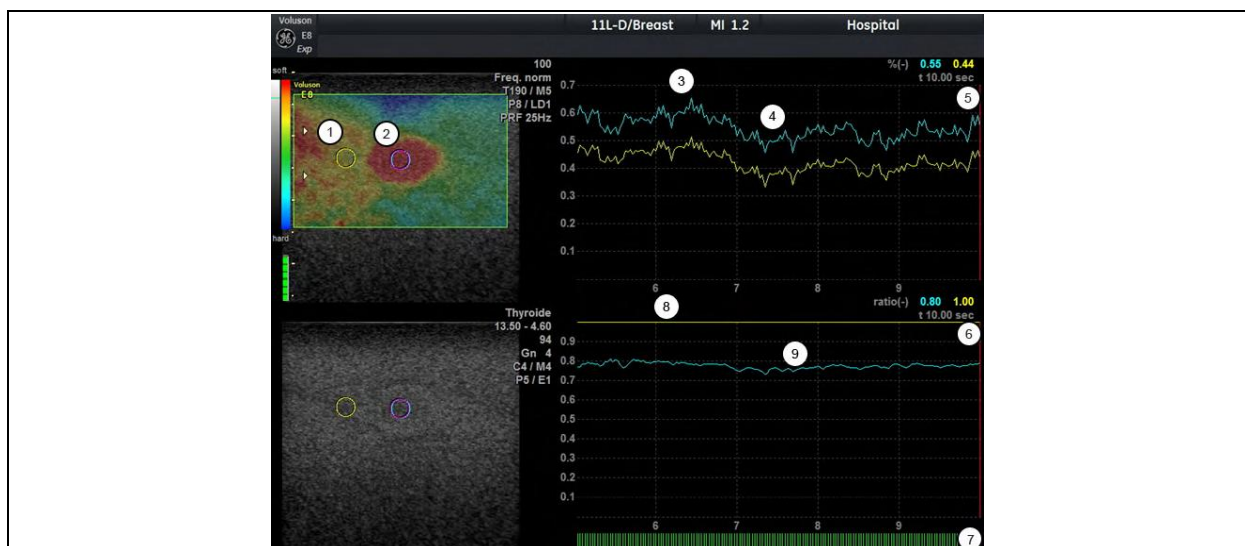
L'élastographie affiche la répartition spatiale des propriétés d'élasticité tissulaire dans une région d'intérêt (ROI) en estimant la déformation avant et après la distorsion des tissus causée par des forces internes ou externes. L'estimation de la déformation est filtrée et mise à l'échelle, assurant une présentation plus lisse à l'affichage (Manuel d'utilisation, Voluson™ E8/E8 Expert, GE Healthcare) [106].

Le Mode Elastographie détecte les déformations en mettant en corrélation les amplitudes d'écho du tissu lors de compressions et de décompressions. Les différents déplacements des échos indiquent l'existence d'une rigidité tissulaire



(déformation). Une déformation importante indique un tissu plus mou, une déformation faible un tissu plus rigide. Le zéro représente une rigidité absolue, sans aucune élasticité. L'analyse élastographique est un outil comparatif de rapport de déformation, qui permet aux utilisateurs de comparer la déformation d'un tissu aux tissus environnants.

Une valeur de déformation basse indique que la compression est faible. La valeur de déformation maximale du tissu humain est de 2 %. La valeur de rapport indique le nombre de fois où le tissu d'une ROI est plus dur ou plus mou que le tissu de la ROI de référence. Des exemples d'écrans d'analyse élastographique sont représentés dans les figures 18 et 19.

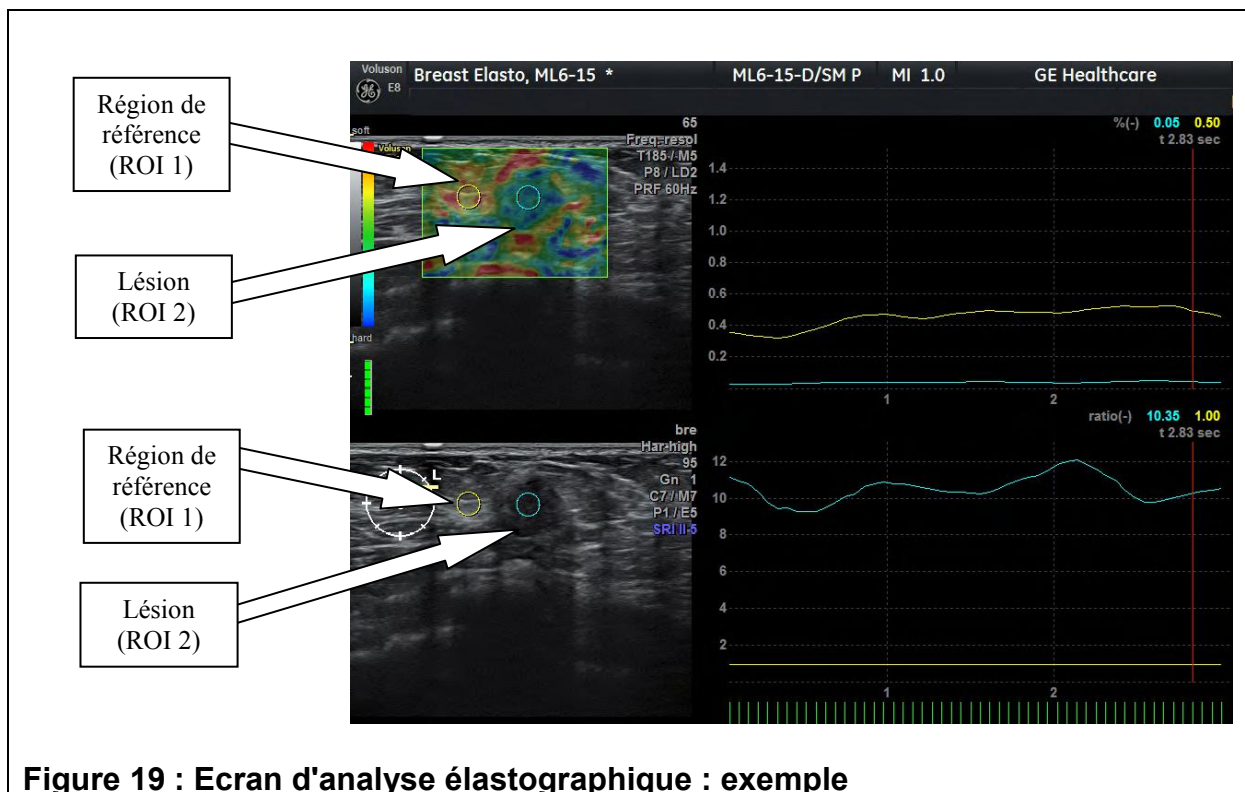


- 1) Région de référence (ROI 1)
- 2) Lésion, région d'intérêt (ROI 2)
- 3) Compression plus forte
- 4) Compression moins forte
- 5) Tracé de déformation
- 6) Tracé de rapport
- 7) Indicateurs d'images en couleur désignés par les traits verts
- 8) Région de référence fixée sur 1
- 9) Lésion 0,8 fois aussi rigide que la région de référence\*

**Figure 18 : Ecran d'analyse élastographique : description**

Dans l'élastogramme (coin supérieur gauche) et l'image en mode B (coin inférieur gauche), une petite lésion foncée de forme ovoïde est visible (Figure 19). La région entourant cette lésion correspond au tissu mammaire grasseux normal. La région de référence (ROI 1) est placée dans le tissu mammaire grasseux (cercle jaune situé à gauche) et la région d'intérêt (ROI 2) apparaît au niveau de la lésion (cercle bleu situé à droite).

Dans le tracé de déformation (en haut à droite), la déformation de la région de référence (ROI 1) est représentée par la ligne jaune supérieure. Les pics des deux lignes sont dus à une compression plus forte. Le tracé représenté dans la section inférieure droite illustre le rapport de déformation des deux ROI. La région de référence (ROI 1) correspond à la ligne droite de couleur jaune (valeur de 1), alors que le rapport de déformation de la lésion (ROI 2) est défini par le tracé bleu. Dans cet exemple, le rapport entre le tissu mammaire et la lésion demeure proche de 10 en d'autres termes, la lésion est 10 fois plus rigide que la région de référence.



---

# **2<sup>ème</sup> PARTIE :**

# **L'ETUDE**

---

---

# **MATERIEL ET METHODES**

---

## **I. Objectifs de l'étude**

Le but de l'étude était d'analyser l'impact de la contractilité utérine, en fréquence et en intensité, sur le succès en insémination intra-utérine. Le critère de jugement choisi était le test de grossesse positif (dosage de  $\beta$ hCG plasmatique > 5UI/L) 14 jours après l'IIU.

### **I.1. Objectif principal**

Notre objectif principal était de comparer la contractilité utérine, en fréquence et en intensité, au moment de l'IIU, chez des patientes chez qui cette IIU a ou n'a pas permis l'obtention d'une grossesse.

### **I.2. Objectif secondaire**

L'objectif secondaire de l'étude était d'intégrer la contractilité utérine, en fréquence et en intensité, dans un modèle de prédiction de grossesse, afin de juger de l'importance respective de chacun des paramètres.

## **II. Population d'étude**

### **II.1. Population source, période et lieu**

Nous avons mené, entre avril 2011 et juillet 2013, une étude prospective de cohorte, uni centrique, en double aveugle, au sein de l'unité clinico-biologique d'Assistance Médicale à la Procréation du Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy-Saint-Germain-en-Laye, dans les Yvelines (78), en France.

Les patientes incluses dans notre étude ont toutes été prises en charge dans le service de médecine de la reproduction du CHIPS pendant la durée de notre étude. Nous avons inclus 100 patientes infertiles qui ont bénéficié d'une insémination intra-utérine au sein du service.

## **II.2. Critères d'inclusion et de non-inclusion**

Tous les couples infertiles présentant une indication d'insémination intra-utérine (IIU) validée par l'équipe médicale du centre d'AMP de Poissy-Saint-germain-en-Laye, étaient éligibles pour l'étude.

Les critères d'exclusion étaient l'existence d'un utérus porteurs de myomes interstitiels et la suspicion de malformations de la cavité utérine.

Les patientes qui ont bénéficié d'une IIU, dans le centre d'AMP de Poissy Saint-Germain-en-Laye se sont vues proposer l'étude si l'échographe ainsi que l'appareil d'échographie étaient disponibles dans l'heure précédant l'IIU.

## **III. Cadre éthique**

### **III.1. Information et consentement**

Le consentement des patientes a été recueilli avant toute tentative d'AMP et toute tentative d'IIU (Annexe 2).

Une note d'information (Annexe 3) a été délivrée auprès de chaque patiente au début de leur cycle d'IIU, pendant le monitoring échographique. Il n'y a pas eu de consentement signé dans la mesure où l'étude s'intègre dans le soin courant. Cette

étude a été présentée au Comité de Protection des Personnes de Saint Germain en Laye.

### **III.2. Bénéfices attendus de l'étude**

Dans le centre d'AMP de Poissy-Saint-Germain-en-Laye, une échographie endovaginale est classiquement réalisée avant tout geste intra-utérin (insémination intra-utérine ou transfert d'embryon). Elle a pour but d'analyser la position utérine et de faciliter l'accès à la cavité utérine. Cette échographie a été complétée par une analyse de la contractilité et de l'élastographie utérine.

Il n'y a pas de bénéfice direct pour les patientes participant à l'étude. En effet, l'analyse des images a eu lieu à distance de l'examen, afin de garantir le double aveugle (des opérateurs et des patientes). L'information des patientes concernant les résultats de l'étude sera donnée après la fin de celle-ci, lors de la publication des résultats.

### **III.3. Préjudice pour les patientes**

A noter qu'il n'y a pas eu de modification de prise en charge pour les patientes liée à notre protocole de recherche clinique.

L'échographie réalisée le jour de l'IU a eu une durée un peu plus longue qu'habituellement. Elle dure environ 20 minutes et a été effectuée pendant l'heure nécessaire à la technique de préparation du sperme pour l'insémination intra-utérine. La durée de l'échographie a été bien inférieure à ce temps de technique, si bien qu'aucun retard à l'insémination n'a été entraîné par la participation à l'étude. La réalisation de l'échographie n'a pas entraîné de perte de chance pour les patientes

participant à l'étude dans la mesure où la tentative d'insémination intra-utérine n'a pas été retardée.

Par ailleurs, l'élastographie est une analyse d'imagerie pratiquée sans aucune contre-indication. En effet, cette technique consiste à analyser des clichés d'échographies classiques afin d'individualiser les déformations des tissus induites par les battements cardiaques.

#### **IV. Déroulement d'un cycle d'insémination intra-utérine**

##### **IV.1. Conditions préalables à l'insémination intra-utérine**

Tous les couples pris en charge en Assistance Médicale à la Procréation (AMP) étaient hétérosexuels, infertiles, avaient essayé de concevoir naturellement au moins un an avant leur prise en charge. L'âge limite de prise en charge des patientes était fixé à 43 ans.

Tous les couples ont bénéficié d'un bilan préalable avant toute tentative d'IIU, selon les recommandations (cf bilan pages 57 à 59).

Les indications d'IIU ont été approuvées par l'ensemble de l'équipe du service de médecine de la reproduction au décours d'un staff multidisciplinaire regroupant des biologistes, des cliniciens et des chirurgiens de la reproduction ainsi qu'une psychologue.

Toute tentative d'IIU a pu être réalisée si les tests de sécurité sanitaires étaient conformes. Les sérologies devaient dater de moins de 3 mois avant toute première



tentative d'AMP et de moins de 12 mois pour toute tentative ultérieure (VIH 1 et 2, Ag HbS, Ac anti HbS, Ac anti HbC, VHC, TPHA-VDRL négatives pour le couple). La spermoculture négative devait dater de moins de 6 mois.

## **IV.2. Stimulation ovarienne**

Le recrutement folliculaire a été obtenu par injection de gonadotrophines à partir du 4<sup>ème</sup> jour du cycle. Les traitements de stimulation utilisés ont été soit de la FSH recombinante (rFSH) (Gonal-F®, Puregon®), soit de la FSH urinaire (Fostimon®), soit de l'hMG (FSH + LH) (Ménopur®). Un monitoring biologique et échographique a été réalisé de manière régulière, à partir du 8<sup>ème</sup> jour, tout au long du reste du cycle d'IIU. Le monitoring a consisté en la réalisation couplée le même jour de dosages hormonaux (FSH, LH, Œstradiol) et d'une échographie endovaginale avec mesure de l'épaisseur endométriale, dénombrement et estimation de la taille des follicules sur chaque ovaire. La surveillance régulière (toutes les 48 heures) a pour objectif de contrôler le développement folliculaire (en taille et en nombre), d'adapter les modalités du traitement (la dose de gonadotrophines) et de la surveillance, en fonction de la qualité de la stimulation observée. En fonction des résultats, le moment optimal pour réaliser l'insémination intra-utérine a été choisi. Le déclenchement de l'ovulation a été induit par une injection d'hCG recombinante (Ovitrelle® 250mg) à partir du moment où un ou deux follicules ont atteint la taille de 16-20 mm. L'IIU a été réalisée environ 36 heures après le déclenchement de l'ovulation par hCG. En cas de pic spontané de LH, l'IIU a été réalisée le jour suivant le dosage de LH.

### **IV.3. Acquisitions échographiques pour la réalisation de notre étude**

#### **IV.3.a. Examen échographique**

Une heure avant l'insémination intra-utérine en elle même, toutes les femmes incluses dans l'étude ont bénéficié d'une échographie pelvienne endovaginale. Chaque examen échographique a été systématiquement réalisé avec le même échographe, dans les mêmes conditions de réglages. Nous avons utilisé un appareil de type Voluson Expert, modèle E8 (General Electric Medical Systems Ultrasound, Vélizy, France), muni d'une sonde volumique endovaginale cadencée à 5-9 MHz (Figure 20). Cet appareil est homologué, doté de la norme CE et est couramment utilisé pour le suivi obstétrical ou tout autre examen gynécologique des patientes depuis 2010.



**Figure 20 : Echographe de type Voluson E8 (General Electric Medical Systems Ultrasound)**

Les échographies pelviennes ont été réalisées par deux opérateurs (Antoine TORRE (Senior) et Nelly SWIERKOWSKI-BLANCHARD (Junior), s'étant tout deux préalablement formés et entraînés afin d'obtenir une standardisation des données échographiques la plus optimale possible. Antoine TORRE est titulaire du D.U. d'échographie gynécologique et obstétricale.

### IV.3.b. Techniques d'acquisitions

Les paramètres d'acquisitions (puissance Doppler 100%, Gain 2,2, qualité 3D normale, fréquence de répétition des pulses (PRF) à 0.6 et 0.9 KHz, Filtre des mouvements de paroi (WMF) faible, fréquence faible, angle du secteur 70°, angle de balayage 3D de 45°, vitesse de balayage lente) ont été prédéterminés.

Dans un premier temps, une acquisition d'une coupe sagittale de l'utérus avec visualisation de la ligne de vacuité endométriale sur toute sa longueur a été réalisée.

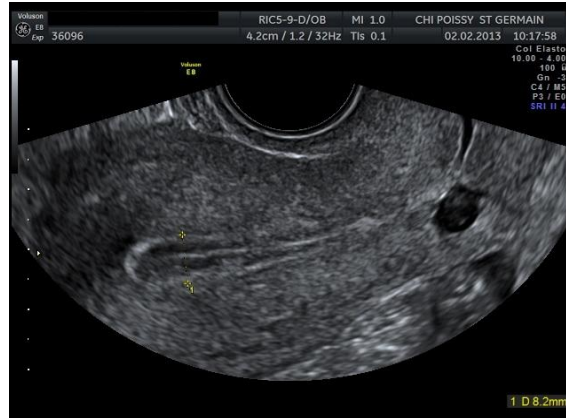
L'épaisseur maximale de l'endomètre a été mesurée (en mm), perpendiculairement à la ligne cavitaire, sur une coupe sagittale (Figure 21).



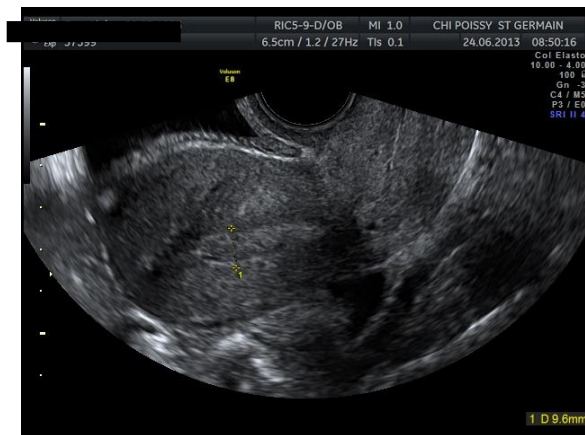
**Figure 21 : Epaisseur endométriale**

Une évaluation subjective de la qualité endométriale a été réalisée en cotant l'endomètre selon trois types : type 1 : aspect annulaire souvent très marqué dit en « triple ligne » ou en « grain de café », type 2 : muqueuse hyper échogène bordant un centre hypo échogène, type 3 : hyper échogénicité diffuse (Figure 22).

(a)



(b)



(c)



**Figure 22 : Trois types d'endomètre : (a) : type 1, (b) : type 2, (c) : type 3**

Dans un deuxième temps, le mode doppler énergie étant enclenché, avec une PRF à 0,6 et 0,9 KHz, une acquisition 3D de l'utérus a été effectuée. Une reconstruction en 3D du volume utérin a été réalisée, grâce au logiciel VOCAL™ (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis software, GE VOLUSON), après sélection d'un pas de

rotation de 30°. Le volume endométrial a été reconstruit pour chaque patiente, après repérage de l'interface endomètre-myomètre et traçage manuel des contours de la zone d'intérêt à chaque rotation, le plan A servant de plan de référence (Figure 23). Grâce au logiciel VOCAL™ (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis software, GE VOLUSON), le volume endométrial a été calculé.



**Figure 23 : Reconstruction 3D du volume d'intérêt (volume utérin).**

La technique d'acquisition était standardisée pour tous les paramètres d'acquisition avec programme prédéfini de la machine : fenêtre, profondeur, paramètres Doppler. Ces paramètres n'ont pas été modifiés par les opérateurs réalisant les acquisitions. Une zone sous endométriale de 5 mm a été définie.

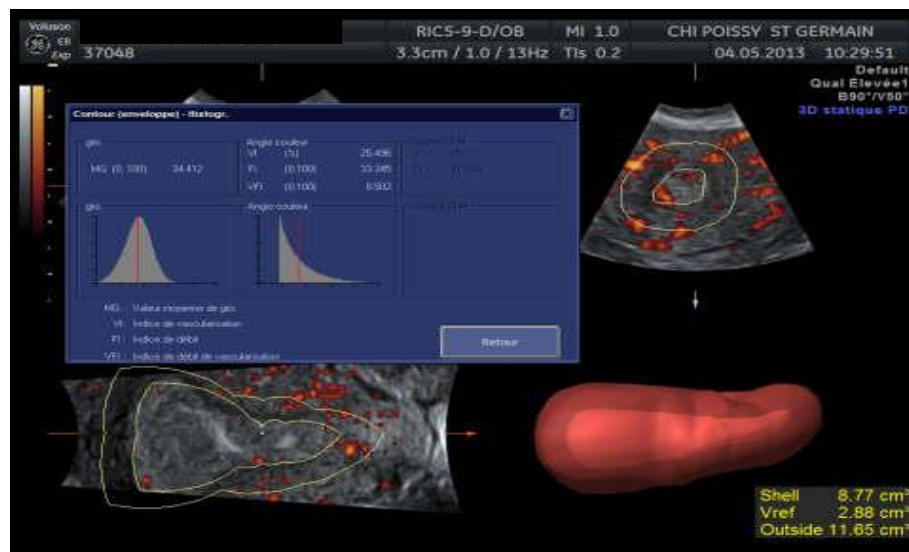
Les paramètres de vascularisation sous-endométriale tels que VI (vascularisation index), FI (flow index) et VFI (vascularisation flow index) par angiographie Doppler énergie tridimensionnelle ont été calculés automatiquement par le logiciel VOCAL™ (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis software, GE VOLUSON) et présentés sous forme d'un histogramme (Figure 24).

La VI, indice de vascularisation correspond au rapport entre le nombre de voxels couleur pondérés et le nombre total de voxels dans un volume d'intérêt (VOI). Cela est valable pour le volume total d'une masse. Cet indice mesure la distribution du sang dans la masse.

Le FI, indice du flux représente le rapport entre la somme des voxels couleur pondérés et du total des voxels couleur dans le VOI. Il ne s'agit pas d'une mesure du débit dans le VOI, mais d'une mesure de vitesse moyenne du flux, exclusivement.

Le VFI, indice du flux vasculaire correspond au rapport entre la somme des intensités des voxels pondérés et le nombre total de voxels dans le volume d'intérêt.

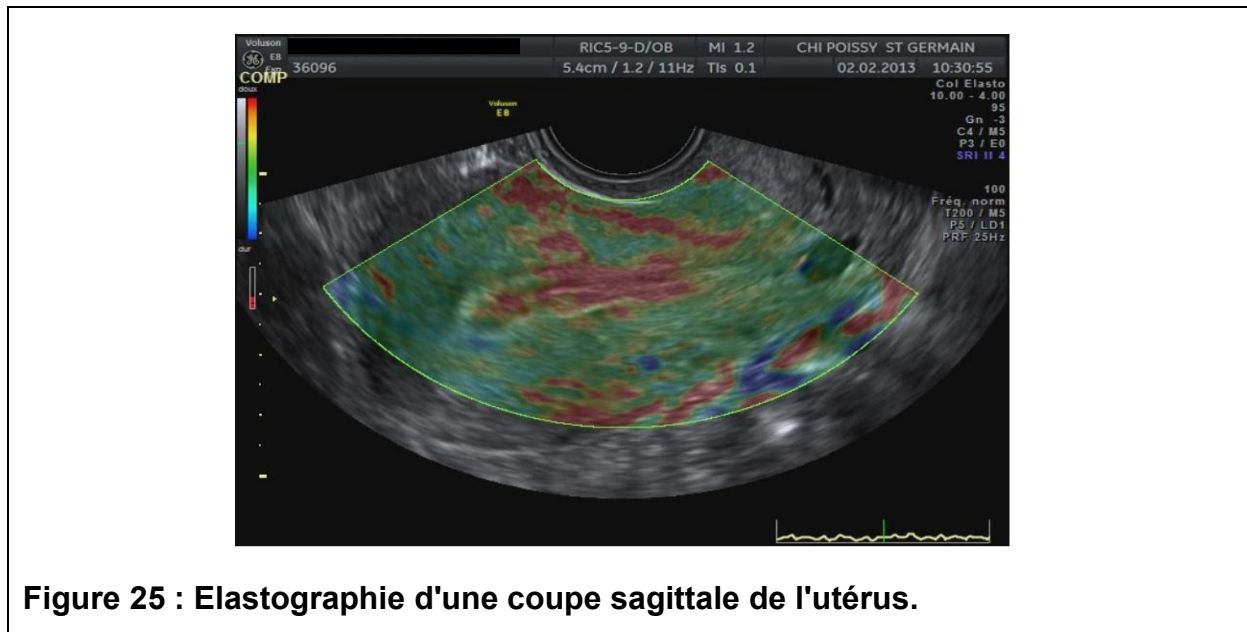
L'estimation de l'irrigation sanguine se fait à partir de l'estimation du flux vasculaire.



**Figure 24 : Histogramme vasculaire (Paramètres de vascularisation sous-endométriale : VI : indice de vascularisation, FI : indice du flux et VFI : indice du flux vasculaire.**

Dans un troisième temps, un enregistrement de 5 minutes d'une coupe sagittale de l'utérus, en 2D, en mode M, couplé à une analyse élastographique a été réalisé. Le but étant d'enregistrer la fréquence des contractions de l'utérus et d'évaluer leur intensité (Figure 25).

Un programme "Col Elasto" a été prévu pour l'étude avec les paramètres d'acquisitions suivants : fréquence normale, PRF à 25 Hz, codage élastographique à 5, longueur de fenêtre à 20, persistance à 5, filtre axial à 4, filtre latéral à 7, filtre CAG axial à 1, filtre CAG haut à 5, filtre CAG latéral à 1, filtre CAG bas à 5, densité image à 1.



#### IV.4. Préparation spermatique

Les échantillons de sperme ont été obtenus dans le cadre d'IIU intra conjugale (par masturbation le jour de l'IIU) ou dans le cadre d'IIU avec don de sperme (par décongélation de sperme de donneur qui avait été préalablement congelé).

Dans le cadre d'IIU intraconjugale, tous les recueils de sperme frais ont été réalisés dans le même laboratoire (service de biologie de la reproduction du CHI de Poissy-Saint-Germain-en-Laye).

Dans le cadre d'IIU avec sperme de donneur, les paillettes de sperme de donneur ont été réalisées et stockées au sein du CECOS de Cochin, Paris (75), en France.

Une demande au cas par cas auprès du CECOS de Cochin était effectuée, après validation de l'indication d'IAD par l'équipe clinico-biologique d'AMP du CHIPS. A l'issue de l'examen du dossier médical du couple demandeur, le CECOS a alors décidé de l'attribution d'un certain nombre de paillettes de sperme par tentative pour le couple demandeur. Les paillettes de sperme ont alors été transportées et conservées dans l'azote dans le service d'AMP de Poissy-Saint-Germain-en-Laye avant la tentative d'IUI afin de s'assurer de leur disponibilité le jour de la tentative d'IUI.

Les IUI ont toutes eu lieu dans l'heure suivant la préparation de sperme.

Toutes les préparations spermatiques, que ce soit de sperme frais éjaculé ou de sperme congelé, ont été réalisées dans le même laboratoire (service de biologie de la reproduction du CHIPS), dans des conditions stériles. Les spermatozoïdes mobiles ont été sélectionnés selon un gradient de densité, à raison de 2 couches (80% et 40%) de Puresperm® (Laboratoire JCD), avec centrifugation (à 1500 tours/minute pendant 20 minutes). Le culot spermatique a été repris dans un milieu de lavage (IVF™ medium, laboratoire Vitrolife), centrifugé à 2000 tours/minute pendant 10 minutes.

#### **IV.5. Insémination intra-utérine**

L'insémination intra-utérine a eu lieu 36 à 38 heures après l'injection d'hCG (Ovitrelle®). Elles ont toutes été réalisées par un gynécologue (sénior ou junior) du centre d'AMP du CHIPS. Chaque patiente était installée, au calme, sur une table d'examen, en position gynécologique. Un speculum stérile, à usage unique, a été mis en place afin de visualiser le col utérin et d'effectuer un mouchage de ce dernier au sérum physiologique. Pour chaque tentative d'IUI, un cathéter Frydman souple



(laboratoire CCD), stérile, à usage unique, a été utilisé pour l'insémination intra-utérine, et introduit dans la cavité utérine, sans manipulation traumatique (sans utilisation de pince de Pozzi ni contact avec le fond utérin). Seulement 0,2 à 0,3 ml de préparation contenant au maximum 10-15 millions/ml de spermatozoïdes a été déposé dans la cavité utérine. Toutes les patientes sont restées allongées 10 minutes après l'IIU. Des rapports sexuels le soir et le lendemain de l'IIU ont été autorisés. Un dosage plasmatique de  $\beta$ hCG quantitatif  $> 5$ UI/L, 14 jours après l'IIU, a été considéré comme positif.

#### **IV.6. Recueil et analyse des données échographiques**

Une procédure permettant le respect de l'anonymat a été mise en place.

Les acquisitions étaient automatiquement mises en mémoire sur le disque dur de l'échographe et gravées sur CD pour analyse ultérieure. Elles ont toutes été visualisées indépendamment par chacun des deux investigateurs, en aveugle du contexte clinique, avant que le test de grossesse ne soit réalisé.

La fréquence des contractions de l'utérus (contractions péristaltiques cervico-utérines) a été mesurée en visualisant la séquence sagittale de 5 minutes préenregistrée, accélérée 4 fois. Chaque contraction utérine se présentait comme une onde déformant l'interface endomètre-myomètre et progressant sagittalement le long de la ligne de vacuité utérine. Le nombre de ces ondes a été compté et rapporté à une minute. Le sens de déplacement (cervico-fundique antérograde, ou fundo-cervical rétrograde) a également été recueilli.

L'élastographie a permis l'analyse d'un marqueur d'intensité des contractions utérines. L'évaluation élastographique est basée sur la déformation tissulaire induite par les battements cardiaques. La progression de l'induration sous-endométriale en

élastographie a été recherchée. Les perturbations du signal élastographique induites par les contractions utérines ont été mesurées au fil du temps, en choisissant différentes zones dans la région endométriale et dans la région sous-endométriale (zone d'intérêt). La région sous-endométriale étant la zone de propagation des CU et la région endométriale, une zone témoin non contractile. Le ratio entre la zone sous-endométriale reporté à la zone endométriale a ainsi été calculé.

Les patientes n'ont pas eu connaissance des résultats des paramètres étudiés à l'issue de l'échographie.

#### **IV.7. Recueil et analyse des données clinico-biologiques**

Toutes les données individuelles concernant les antécédents de la population incluse, les caractéristiques du cycle d'IUI ont été recueillies rétrospectivement et anonymisées. Les résultats des données échographiques y ont été ajoutés prospectivement, sans avoir connaissance des caractéristiques de la patiente et du résultat de l'insémination intra-utérine.

Les données concernant les issues de grossesses ont été recueillies en prospectif dès réception des résultats des  $\beta$ hCG, deux semaines après la tentative d'IUI. Les données concernant l'accouchement et les enfants nés ont été recueillies en prospectif, neuf mois après la tentative d'IUI.

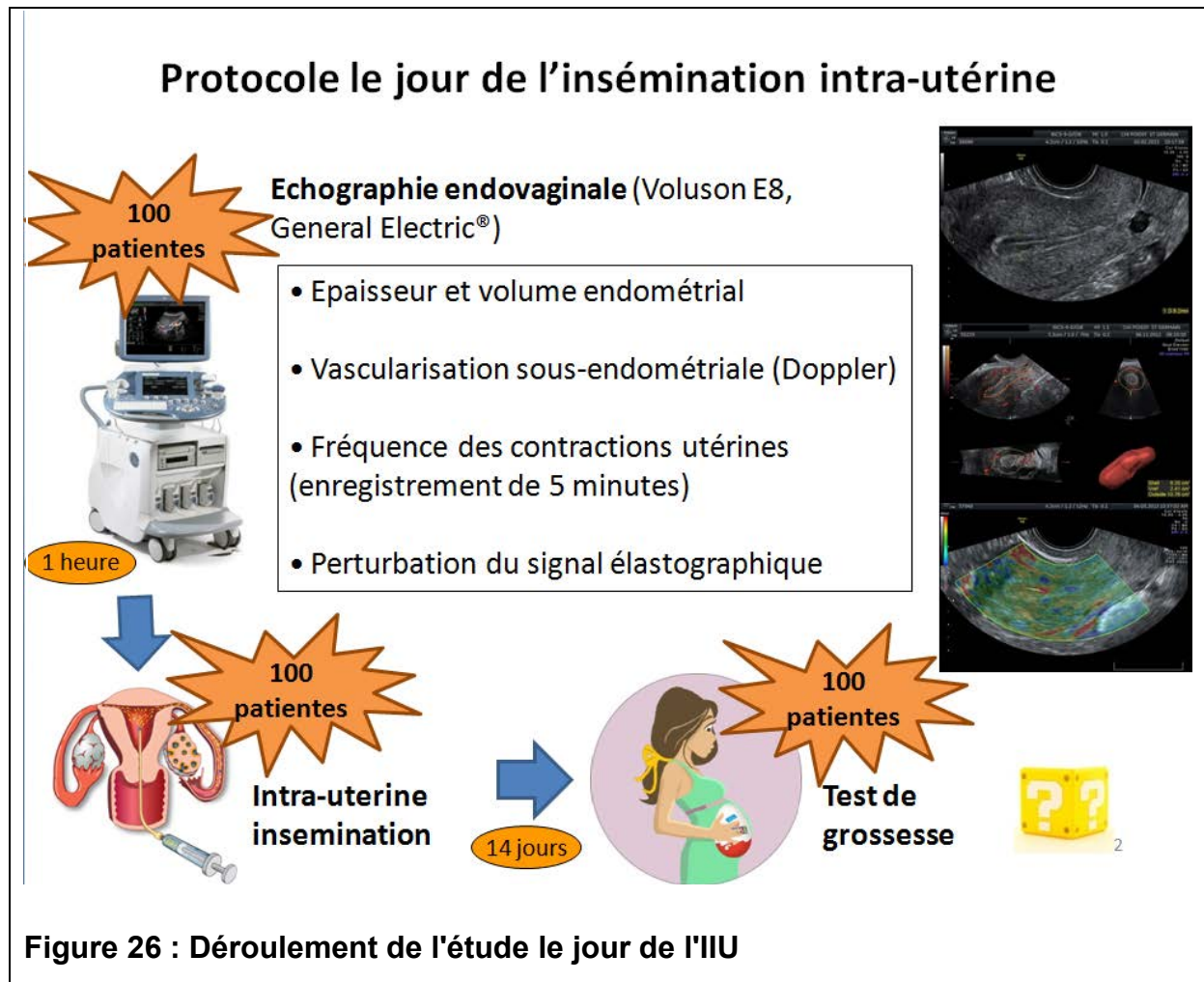
L'ensemble des données a été traité informatiquement pour l'analyse des résultats.

#### **IV.8. Analyses statistiques**

L'analyse statistique a été réalisée grâce au logiciel Statview (SAS, Cary, North Carolina, USA). Les résultats ont été exprimés en termes d'effectifs ou de pourcentages. Les données ayant une distribution normale (selon le test Kolmogorov-Smirnov) ont été présentées sous la forme d'une moyenne  $\pm$  écart-type. Les autres ont été décrites sous la forme médiane. La significativité était retenue lorsque  $p$  était inférieur à 0,05.

L'impact des différents paramètres recueillis (incluant la fréquence des contractions et l'élastographie quantitative) sur les issues de grossesses a fait l'objet d'une analyse uni et multi variée. Pour l'analyse uni variée, les paramètres des sous-groupes avec test de grossesse positif ou négatif ont été comparés, par test de  $\chi^2$  (variables qualitatives) ou ANOVA (variables quantitatives). Les paramètres dont la différence entre groupes avait une probabilité inférieure à 0,2 d'être due au hasard ( $p < 0,2$ ) ont été sélectionnés. Les variables quantitatives ont été rendues binaires, selon que la valeur était supérieure ou inférieure à la valeur seuil déterminée par la construction d'une courbe ROC via le logiciel XLSTAT®. Une régression logistique multi variée pas à pas descendant à été utilisée pour élaborer un modèle de prédiction de survenue de grossesse.

## IV.9. Résumé du schéma de l'étude



---

# RESULTATS

---

## **I. Caractéristiques de la population d'étude**

La population incluse était classique pour notre programme d'insémination intra-utérine, c'est-à-dire sans facteurs de mauvais pronostiques ni pour la femme (absence de malformation utérine, de fibrome, de polype ou de kyste ovarien) ni pour l'homme (nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés compatible avec une insémination intra-utérine).

La durée d'infertilité moyenne était de 4,8 ans (Tableau 3). Il s'agissait principalement d'une infertilité primaire pour plus de 60% des couples, d'étiologie masculine pure dans un tiers des cas. L'âge moyen des femmes était de 32,8 ans (Tableau 4). La majorité d'entre elles présentait un cycle ovulatoire normal (72%) avec des cycles réguliers (74%). L'âge moyen des hommes était de 36,4 ans (Tableau 5). Quarante sept pourcent des partenaires présentaient des caractéristiques spermatiques normales. La majorité des IIIU réalisées était des IAC (97%), réalisées dans les 3 premiers rangs dans 80% des cas, avec un protocole de stimulation standard dans 90% des cas (Tableau 6). Le nombre médian de spermatozoïdes mobiles à inséminés (NSMI) était de 12,9 millions/ml.

**Tableau 3 : Caractéristiques relatives aux couples infertiles**

<b>Paramètres</b>	<b>Moyenne ± SD (a)</b>	
	<b>ou</b>	<b>[Minimum-Maximum]</b>
	<b>pourcentage (b)</b>	
<b>Durée d'infertilité (années) (a)</b>	4,8 ± 2,2	[1,1 - 11,5]
<b>Type d'infertilité de couple (b)</b>		
- Infertilité primaire	66%	
- Infertilité secondaire	34%	
<b>Etiologie de l'infertilité (b)</b>		
- Infertilité masculine	35%	
- Infertilité féminine	25%	
- Infertilité mixte	22%	
- Infertilité inexplicée	18%	

SD : Standard Déviation

**Tableau 4 : Caractéristiques relatives aux femmes incluses**

<b>Paramètres</b>	<b>Moyenne <math>\pm</math> SD (a), pourcentage (b) ou médiane (c)</b>	<b>[Minimum-Maximum]</b>
<b>Age de la patiente (années) (a)</b>	32,8 $\pm$ 4,9	[21 - 42]
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>) (a)</b>	24,2 $\pm$ 5,4	[16,7 - 44,2]
<b>Tabagisme actif (b)</b>	29,5%	
<b>Type d'infertilité féminine (b)</b>		
- Infertilité primaire	58%	
- Infertilité secondaire	42%	
<b>Statut ovulatoire (b)</b>		
- Normal	72%	
- Dysovulatoire	9%	
- OPK	12%	
- IOP	7%	
<b>Durée du cycle (b)</b>		
- Régulier	74%	
- Spanioménorrhée	17%	
- Court	9%	
- <b>Présence des deux ovaires (b)</b>	99%	
- <b>Présence des deux trompes perméables (b)</b>	95%	
<b>Dosages hormonaux</b>		
- FSH à J3 (UI/L) (c)	6	[0,6 - 16,9]
- LH à J3 (UI/L) (c)	4,1	[0,4 - 18]
- Œstradiol à J3 (pg/ml) (a)	43,5 $\pm$ 21,7	[10 - 133]
- AMH (ng/ml) (c)	2,7	[0,3 - 28,2]

SD : Standard Deviation ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; IOP : Insuffisance Ovarienne Prématuroe ; OPK : Ovaires PolyKystiques



**Tableau 5 : Caractéristiques relatives aux partenaires inclus**

Paramètres	Moyenne $\pm$ SD (a)	
	ou pourcentage (b) [Minimum-Maximum]	
	ou médiane (c)	
<b>Age du patient (années) (a)</b>	36,4 $\pm$ 6,7	[21 - 56]
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>) (a)</b>	25,3 $\pm$ 3,7	[18,02 - 37,62]
<b>Tabagisme actif (b)</b>	41%	
<b>Type d'infertilité masculine (b)</b>		
- Infertilité primaire	55%	
- Infertilité secondaire	45%	
<b>Caractéristiques spermatiques (b)</b>		
- Normal	35%	
- OATS	16%	
- Asthénospermie isolée	13%	
- Tératospermie isolée	12%	
- Asthénotératospermie	10%	
-Oligotératospermie	6%	
- Oligoasthénospermie	4%	
- Oligospermie isolée	2%	
- Azoospermie	2%	
<b>Paramètres spermatiques avant la tentative d'IU</b>		
- Volume spermatique (ml) (c)	3,4	[0,4 - 14,5]
- Numération spermatique (millions/ml) (c)	40	[1,7 - 186]
- Mobilité spermatique (b)	39	[2 - 95]
- Morphologie spermatique (% de formes normales) (b)	11	[2 - 58]

SD : Standard Deviation ; IMC : Indice de Masse ; OATS : OligoAsthénO Tératospermie

**Tableau 6 : Caractéristiques relatives aux cycles d'insémination intra-utérine**

Paramètres	Moyenne $\pm$ SD (a)	
	ou pourcentage (b)	[Minimum-Maximum]
	ou médiane (c)	
<b>Type d'insémination (b)</b>		
- IAC	97%	
- IAD	3%	
<b>Rang de la tentative (b)</b>		
- 1	30%	
- 2	31%	
- 3	19%	
- 4	11%	
- 5	5%	
- 6	4%	
<b>Protocole de stimulation (b)</b>		
- Standard	91%	
- Step up low dose	8%	
- Cycle spontané	1%	
<b>Traitement de stimulation (b)</b>		
- Puregon®	41%	
- Gonal F®	40%	
- Ménopur®	9%	
- Fostimon®	9%	
- Aucun (cycle spontané)	1%	
<b>Dose totale de gonadotrophines</b>	500	[100 - 5700]
<b>(UI) (c)</b>		
<b>Nombre de jours de traitement (c)</b>	7	[1 - 21]

Paramètres	Moyenne $\pm$ SD (a)	
	ou pourcentage (b) [Minimum-Maximum]	
	ou médiane (c)	
<b>Nombre de follicules total le jour du déclenchement (c)</b>	2	[1 - 5]
<b>Nombre de follicules le jour du déclenchement (c)</b>		
<b><math>\geq 16</math> mm</b>	1	[0 - 3]
<b>de 13,1 à 15,9 mm</b>	1	[0 - 3]
<b><math>\leq 13</math> mm</b>	0	[0 - 3]
<b>Nombre de follicules le jour du déclenchement <math>\geq 14</math> mm (c)</b>	1	[0 - 4]
<b>Epaisseur endométriale au déclenchement (mm) (a)</b>	8,4 $\pm$ 1,5	[4,7 - 12]
<b>NSMI (millions/ml) (c)</b>	12,9	[0,3 - 19,9]

SD : Standard Deviation ; NSMI : Nombre de Spermatozoïdes Mobiles Inséminés ; IAC : Insémination artificielle avec sperme du conjoint ; IAD : Insémination artificielle avec sperme de donneur

## II. Résultats échographiques

La majorité des endomètres étaient de type 1, avec une épaisseur moyenne de 9,7 mm (Tableau 7). Quarante-seize pourcent des contractions utérines étaient en sens antérograde. Le nombre moyen de contractions utérines par minute était de 2,8. Le ratio élastographique moyen était de 1,7. Le volume endométrial moyen était

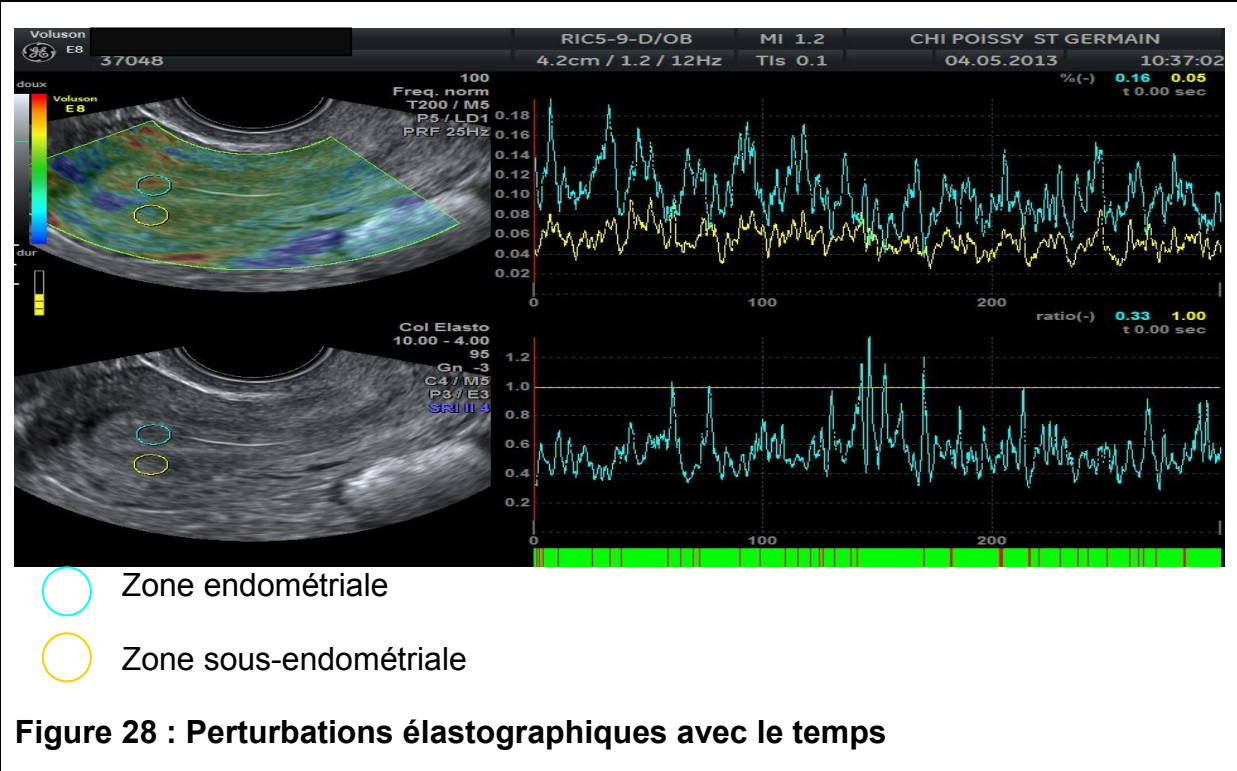
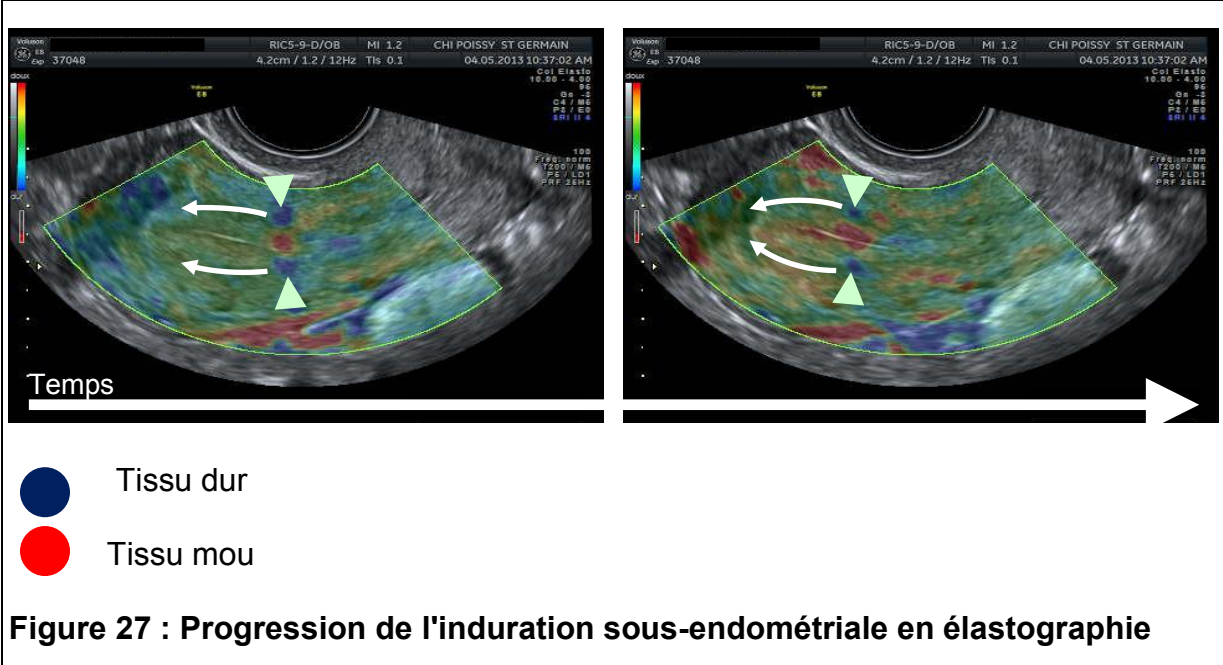
de 3,6 cm<sup>3</sup> et la VFI médiane avec une PRF à 0,6 et une PRF à 0,9 était respectivement 5,0 et 2,8.

**Tableau 7 : Données échographiques**

<b>Paramètres</b>	<b>Moyenne ± SD (a)</b>	<b>ou pourcentage (b) [Minimum-Maximum]</b>	<b>ou médiane (c)</b>
<b>Epaisseur endométriale le jour de l'IUI (mm) (a)</b>	9,7 ± 2,0	[3,8 - 17,4]	
<b>Type endométrial (b)</b>			
- 1	71%		
- 2	26%		
- 3	3%		
<b>Volume endométrial (cm<sup>3</sup>) (a)</b>	3,6 ± 1,8	[1,1 - 9,8]	
<b>VFI (PRF 0,6) (c)</b>	5,0	[0,1 - 20,8]	
<b>VFI (PRF 0,9) (c)</b>	2,8	[0,1 - 19,6]	
<b>Nombre de contractions utérines par minute (a)</b>	2,8 ± 1,0	[0 - 6,4]	
<b>Sens des contractions utérines (b)</b>			
- Antérograde	96%		
- Rétrograde	4%		
- Aucun	5%		
<b>Elastographie (ratio) (a)</b>	1,7 ± 0,8	[0,2 - 6,0]	

SD : Standard Deviation ; VFI : Vascularization Flow Index ; PRF : Pulse repetition Frequency

Des exemples de progression de l'induration sous-endométriale en élastographie et de perturbations élastographiques avec le temps sont présentés respectivement dans les figures 27 et 28.



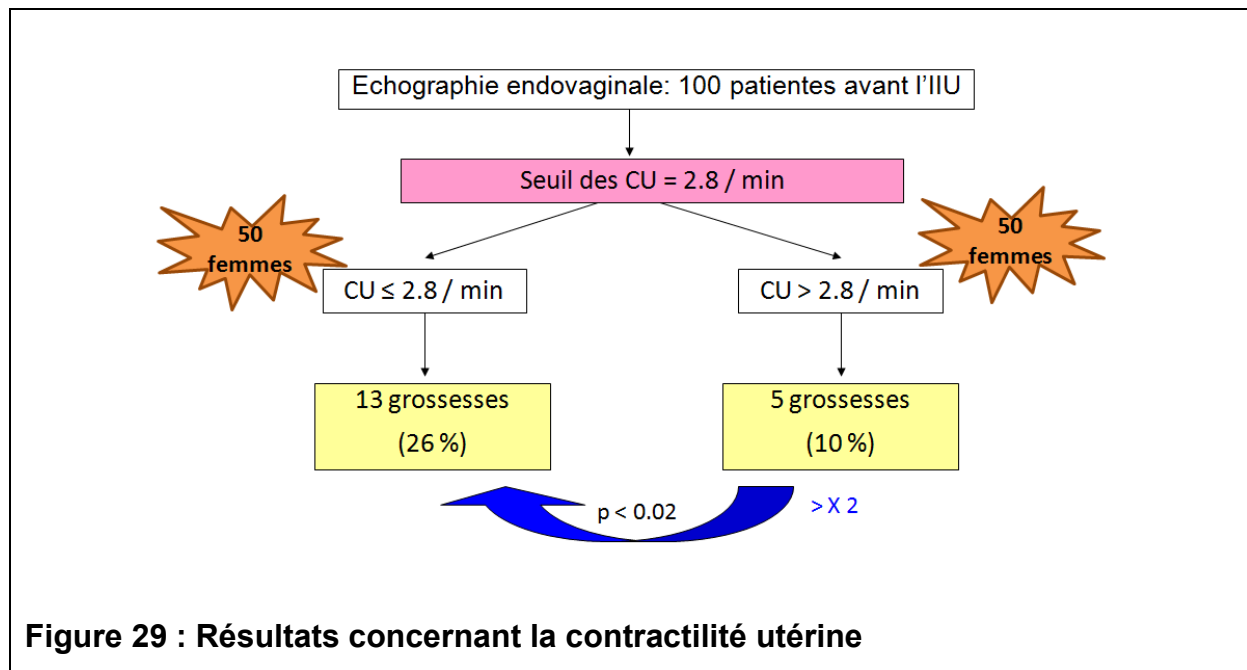
### **III. Comparaison des groupes de femmes enceintes et non enceintes après insémination intra-utérine**

#### **III.1. Taux de grossesses**

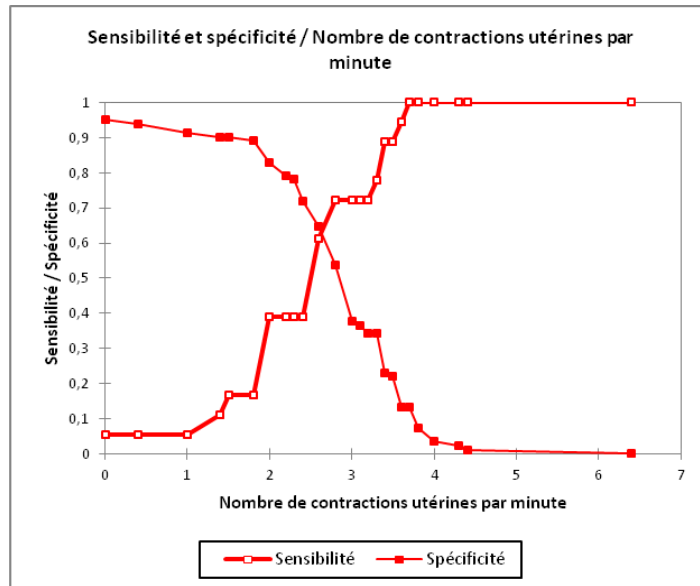
Dans notre étude, la prévalence du taux de grossesses biochimiques était de 18%. En effet, dix huit patientes sur cent ont eu un test sanguin de grossesse (test de  $\beta$ -hCG) positif à l'issue de l'insémination intra-utérine.

#### **III.2. Contractilité utérine**

Parmi les 100 séquences échographiques, le seuil médian des contractions utérines était de 2,8 par minute. Il y avait un taux de grossesses significativement plus élevé dans le groupe des faibles contractions utérines (fréquence des contractions utérines  $\leq 2.8$  / min). En effet, le taux de grossesses était plus de deux fois supérieur dans le groupe des faibles contractions utérines, à hauteur de 26% (13/50) versus 10% (5/50) dans le groupe des contractions utérines importantes (fréquence des contractions utérines  $> 2.8$  / min), cette différence étant significative ( $p < 0,02$ ) (Figure 29).

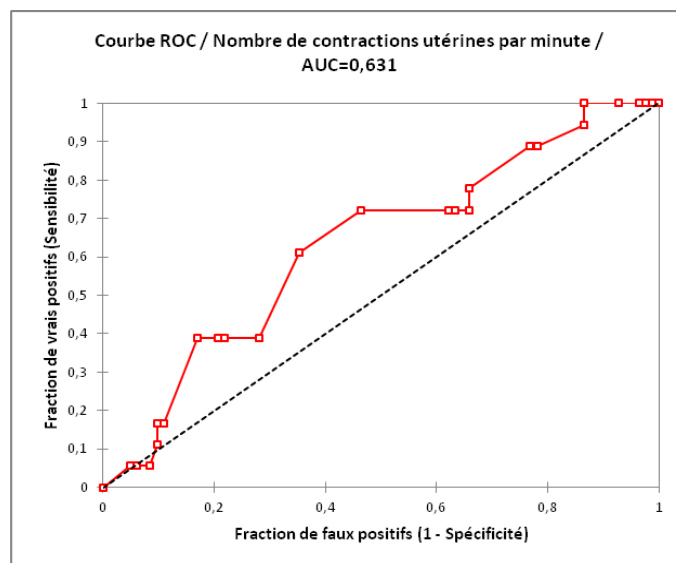


La construction d'une courbe ROC pour le nombre de contractions utérines par minute a permis de déterminer un seuil de contractions utérines par minute à partir duquel l'on peut considérer une patiente infertile comme ayant plus de chance de grossesses après une tentative d'IIU. La courbe ROC nous a permis d'identifier la bonne valeur seuil qui doit être inférieur ou égal à 2,8 contractions par minute (Figure 30). A cette valeur seuil, la sensibilité et la spécificité sont optimales.



**Figure 30 : Sensibilité et spécificité selon le nombre de contractions utérines par minute**

Les valeurs prédictives, Sensibilité (Se) et Valeur Prédictive Négative (VPN) étaient élevées, avec une aire sous la courbe (AUC) à 0,631 pour le nombre de contractions utérines par minute (Figure 31).



**Figure 31 : Courbe ROC du nombre de contractions utérines par minute (valeur prédictive de survenue d'une grossesse après insémination intra-utérine)**



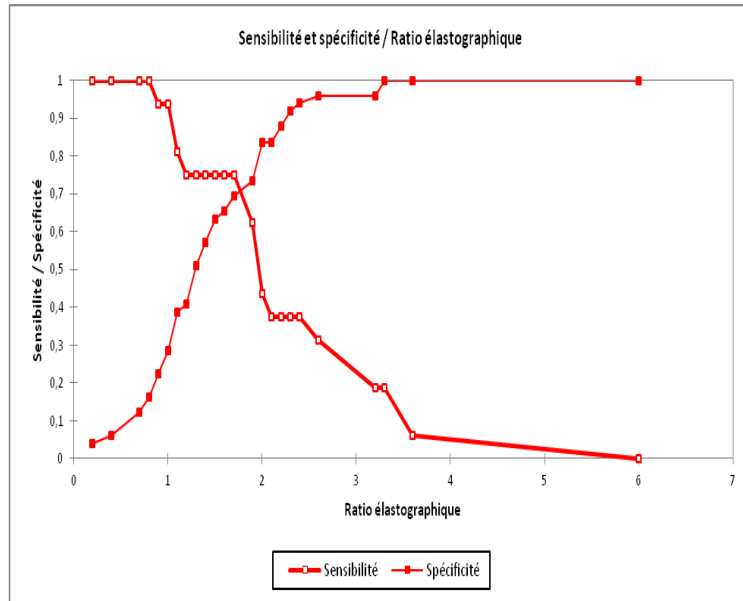
Pour un seuil de contractions utérines par minute à 2,8, la Se était de 72%, la Sp de 53%, la VPP 25% mais une VPN de 90%. Pour un seuil de contractions utérines par minute à 3,6, la Se était de 94%, la Sp de 13%, la VPP 19% mais une VPN de 92%. La probabilité de ne pas être enceinte si la fréquence des contractions utérines est supérieure à 2,8 / min était de 90% (VPN : Valeur Prédictive Négative) et la probabilité de ne pas être enceinte si la fréquence des contractions utérines est supérieure à 3,6 / min était de 92%.

La majorité des Vrais Positifs (VP) est détectée sous le seuil de 2,8 contractions utérines / minute.

### **III.3. Elastographie**

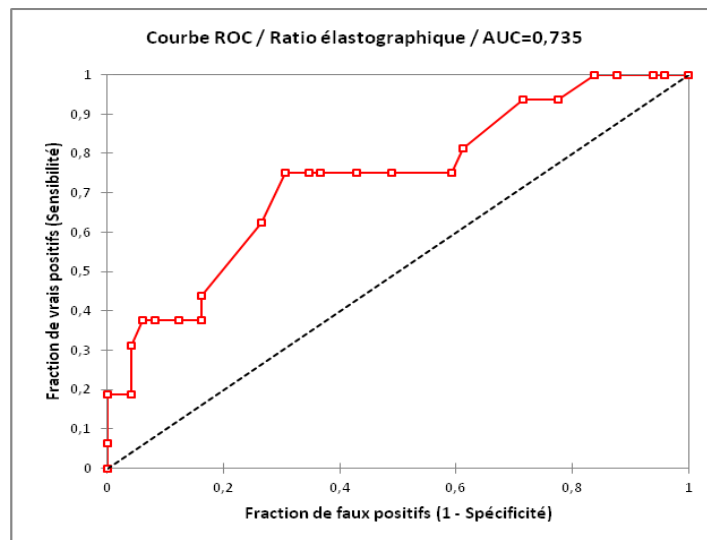
Un changement de signal élastographique (progression sous-endométriale durant la contraction utérine) était visible dans 86,3% des cas. Le ratio entre la zone sous-endométriale reportée à la zone endométriale était 1,7 fois plus dure en moyenne. Mais parmi les femmes sans grossesse, le ratio était de 1,5 alors qu'il était plus élevé : 2,3 dans le groupe de femmes avec grossesses après IIU, ce qui correspond à une force de contraction plus importante.

La construction d'une courbe ROC pour le ratio d'élastographie a permis de déterminer un seuil à partir duquel l'on peut considérer une patiente infertile comme ayant plus de chance de grossesses après une tentative d'IIU. Le seuil doit être supérieur ou égal à 1,7 (Figure 32).



**Figure 32 : Sensibilité et spécificité selon le ratio élastographique.**

D'après la courbe ROC du ratio élastographique, les valeurs prédictives, Sensibilité (Se) et Valeur Prédictive Négative (VPN) étaient élevées, avec une aire sous la courbe (AUC) à 0,735 (Figure 33).



**Figure 33 : Courbe ROC du ratio élastographique (valeur prédictive de survenue d'une grossesse après insémination intra-utérine)**

Pour un seuil de ratio élastographique à 1,7, la Se était de 75%, la Sp de 96%, la VPP 44% mais une VPN de 89%. Pour un seuil de ratio élastographique à 1,0, la Se était de 94%, la Sp de 29%, la VPP 30% mais une VPN de 93%.

Concernant le ratio élastographique, la majorité des Vrais Positifs (VP) est détectée au seuil de 1,7.

#### **III.4. Facteurs prédictifs de grossesses**

En analyse uni variée, nous avons retenu les paramètres ayant un  $p < 0,2$  entre le groupe de femmes avec grossesse et le groupe de femmes sans grossesse après IIU (Tableau 8).

A noter que la médiane des contractions utérines était de 2,8 / min pour l'ensemble des patientes, de 2,6 / min dans le groupe "grossesse" et de 3 / min dans le groupe "pas de grossesse".

La médiane du ratio élastographique était de 1,7 pour l'ensemble des patientes, de 2 dans le groupe "grossesse" et de 1,3 dans le groupe "pas de grossesse".

**Tableau 8 : Résumé des paramètres sélectionnés au terme de l'analyse statistique uni variée, pour réalisation de l'analyse multi variée.**

<b>Paramètres</b>	<b>Grossesse (n=18)</b>	<b>Pas de grossesse (n=82)</b>	<b>p</b>
<b>Age de la patiente (années) (a)</b>	30,9 ± 4,2	33,2 ± 5,0	0,08
<b>Infertilité féminine primaire (b)</b>	41,2 %	61 %	0,13
<b>Durée du cycle (b)</b>			
- Régulier	76,6%	62,5%	0,04
- Spanioménorrhée	13%	3,7%	
- Court	10,4%	0%	
<b>LH (UI/L) (c)</b>	4,1	4,1	0,17
<b>Œstradiol (pg/ml) (a)</b>	36,7 ± 18,9	44,9 ± 22,0	0,18
<b>Age du patient (années) (a)</b>	34,3 ± 7,9	36,9 ± 6,3	0,13
<b>Epaisseur endométriale le jour du déclenchement (mm) (a)</b>	8,9 ± 1,5	8,2 ± 1,5	0,08
<b>NSMI (millions/ml) (c)</b>	7,1	13,5	0,08
<b>Epaisseur endométriale le jour de l'IIU (a)</b>	10,5 ± 2,0	9,5 ± 2,1	0,06
<b>Type endométrial (b)</b>			
1	76,4%	69,2%	0,08
2	11,8%	29,5%	
3	11,8%	1,3%	
<b>Nombre de CU par minute (a)</b>	2,5 ± 0,9	2,9 ± 1,0	0,09
<b>Ratio élastographique (a)</b>	2,4 ± 1,3	1,4 ± 0,7	0,01

(a) : moyenne ± SD ; (b) : pourcentage ; (c) médiane ± SD

En analyse statistique multi variée, l'âge des patientes, le nombre de contractions utérines par minute, le ratio élastographique, l'épaisseur endométriale le jour du déclenchement et le type 2 de l'endomètre étaient prédictifs de grossesses après insémination intra-utérine (Tableau 9). Le pourcentage de la variance attribuable aux paramètres sélectionnés était de 59,5% ( $R^2 = 0,595$ ).

**Tableau 9 : Analyse multi variée après régression logistique pas à pas descendant**

<b>Paramètres</b>	<b>OR</b>	<b>p</b>	<b>IC95%</b>
<b>Age de la patiente &gt; 32 ans</b>	0,001	0,004	[ $1,48 \cdot 10^{-5}$ - 0,12]
<b>Nombre de CU &gt; 2,8 minute</b>	0,039	0,021	[0,002 - 0,6]
<b>Ratio élastographique &gt; 1,7</b>	63,257	0,01	[2,6 - 1532,0]
<b>Epaisseur de l'endomètre le jour du déclenchement &gt; 8 mm</b>	28,212	0,03	[1,3 - 590,6]
<b>Type 2 de l'endomètre</b>	0,004	0,02	[ $3,5 \cdot 10^{-5}$ - 0,48]

Ainsi, plus la patiente est jeune, plus le nombre de CU est faible, plus le ratio élastographique est élevé, plus le taux de grossesses serait meilleur en IIU.

### **III.5. Issues de grossesses**

Parmi l'ensemble des IIU, le taux de grossesses cliniques était de 18%, le taux de fausses couches spontanées au premier trimestre de 22,2% (4/18), le taux d'accouchement de 14% et le taux de naissances vivantes de 15%. Une seule

grossesse gémellaire bichoriale biamniotique a été obtenue. Le mode d'accouchement par voie basse prédominait (71,4%) (Tableau 10).

**Tableau 10 : Issues de grossesses**

	<b>Moyenne ± SD (a)</b>	<b>[Minimum– Maximum]</b>
	<b>ou pourcentage (b)</b>	
	<b>ou médiane (c)</b>	
<b>Grossesse (b)</b>		
- Unique	92,9% (13/14)	
- Gémellaire	7,1% (1/14)	
<b>Complications pendant la grossesse (b)</b>	42,8% (6/14)	
- Pré éclampsie	14,3% (2/14)	
- RCIU	21,4% (3/14)	
- DID mal équilibré	7,1% (1/14)	
<b>Terme d'accouchement (a)</b>	37,3 ± 3,7	[28,5 - 41]
<b>Taux de prématurité (b)</b>	20% (3/15)	
<b>Taux de grand prématuré (b)</b>	13,3% (2/15)	
<b>Mode d'accouchement (b)</b>		
- Voie basse	71,4% (10/14)	
- Césarienne :	28,6% (4/14)	
* programmée	14,3% (2/14)	
* en urgence	14,3% (2/14)	
<b>Complication de l'accouchement (b)</b>	35,7% (5/14)	
- Extraction instrumentale	14,3% (2/14)	
- Hémorragie du post partum	7,1% (1/14)	
- Césarienne en urgence	14,3% (2/14)	
<b>Enfants nés vivants (b)</b>	100% (15/15)	
<b>Taille de naissance (cm) (a)</b>	46,6 ± 5,7	[43 - 53]

	<b>Moyenne ± SD (a)</b>	<b>[Minimum– Maximum]</b>
	<b>ou pourcentage (b)</b>	
	<b>ou médiane (c)</b>	
<b>Périmètre crânien (cm) (a)</b>	32,1 ± 3,5	[23 - 36]
<b>Poids de naissance (g) (a)</b>	2559,3 ± 1001,2	[610 - 3850]
- Hypotrophie < 10e percentile (b)	20% (3/15)	
- Hypotrophie < 3e percentile (b)	13,3% (2/15)	
<b>Complications chez les enfants nés vivants (b)</b>	20% (3/15)	
- Thrombopénie	6,7% (1/15)	
- Eventration diaphragmatique	6,7% (1/15)	
- Détresse respiratoire	6,7% (1/15)	
<b>Transfert (b)</b>	40% (6/15)	
- en néonatalogie	20% (3/15)	
- en réanimation	20% (3/15)	
<b>Mort néonatale (b)</b>	6,7% (1/15)	

RCIU : Retard de Croissance Intra-utérin ; DID : Diabète Insulinodépendant

---

# **DISCUSSION**

---



## **I. Résultat principal et implications cliniques**

Les contractions utérines peuvent être détectées et quantifiées par échographie transvaginale. Cependant, la contraction myométriale est une composante essentielle pour le processus de fécondation parce qu'il s'agit du mécanisme princeps permettant le transport des spermatozoïdes jusqu'au site de fécondation [107].

Dans notre étude, le jour de l'IU, le seuil de contractions utérines était de 2,8 / min et présentait la meilleur VPN, à hauteur de 90%. Le seuil du ratio élastographique était de 1,7 et présentait également la meilleur VPN, à hauteur de 89,5%. Ainsi, une faible fréquence de contraction utérine ainsi qu'une force de contraction plus importante le jour de l'insémination intra-utérine semblent être associées à un meilleur taux de succès en insémination.

## **II. Forces et faiblesses de l'étude**

Il s'agit d'une étude pilote prospective uni centrique, réalisée dans un centre d'AMP d'Ile de France, dont l'activité est importante, notamment en terme d'insémination intra-utérine. Peu d'études se sont intéressées à l'impact de la contractilité utérine sur les résultats en AMP. Les données de la littérature se focalisent sur la fréquence des contractions utérines au moment du transfert embryonnaire dans le cadre de FIV ou d'ICSI [5, 83]. A notre connaissance, peu d'études concernant la fréquence des contractions utérines en IU ont été rapportée dans la littérature [70, 90]. De plus, aucune étude sur l'élastographie n'a été menée en AMP. Cela rend notre étude innovante et originale. En effet, il s'agit de la première observation s'intéressant à

l'impact de la contractilité utérine, en fréquence et en intensité, sur les issues de grossesses en IIU. De plus, les répercussions cliniques qui peuvent potentiellement en découler ne sont pas négligeables. Peut être pourrait-on orienter plus rapidement les patientes hyper-contractiles vers une FIV ?

Notre étude nous a permis de constituer un modèle de prédiction de réussite en IIU expliquant 59,5% de la variance observée et incluant l'âge des patientes, la fréquence et l'intensité des contractions utérines et le type de l'endomètre. Il importe dorénavant de vérifier la stabilité de ce modèle sur une autre population pour valider et conforter nos résultats. Une étude supplémentaire augmenterait la cohorte de patientes et par conséquent la puissance de l'étude (nécessaire pour affirmer l'impact d'un facteur sur les résultats en IIU).

En ce qui concerne les échographies endovaginales, elles ont été réalisées par deux investigateurs, ce qui limite ainsi les biais inter-observateurs. Il faut cependant désormais s'assurer de la stabilité de la mesure. Plusieurs mesures par le même opérateur sur une même patiente nous permettraient d'estimer la variabilité intra-observateur. Il faut également vérifier la reproductibilité inter-observateurs des mesures en corrélant les résultats obtenus par plusieurs opérateurs différents sur des acquisitions distinctes réalisées au même moment. De plus, la réalisation d'une deuxième échographie sur un autre cycle d'IIU pourrait confirmer la stabilité inter cycle des paramètres de contractilité utérine.

Malgré sa durée de vingt minutes, l'échographie endovaginale n'a pas retardé la tentative d'IIU. L'intervalle de temps entre la fin de la préparation spermatique et l'IIU

n'a pas été augmenté, ce qui a permis de respecter l'intervalle de 40-80 minutes entre recueil spermatique et IIU, susceptible d'améliorer les taux de grossesses en IIU [64].

### **III. Autres études, points communs et points divergents**

- **Age des femmes**

En accord avec les données de la littérature, notre étude retrouve que l'âge des femmes est un facteur prédictif de succès. Chez les femmes de plus de 30 ans, les taux de grossesses étaient inférieurs en IAC [29, 54] et en IAD [60]. Il en était de même pour les femmes de plus de 32 ans dans notre étude. Ainsi l'âge des patientes est négativement associé aux taux de grossesses en IIU.

- **Contractions utérines**

Dans l'étude de Van Gestel [90] incluant 36 cycles d'IIU (avec 75 à 225 UI d'hMG), la fréquence des CU n'était pas significativement différente avant et après le geste d'IIU. La moyenne des contractions utérines après IIU est du même ordre de grandeur (3,0 CU par minute) que la moyenne des contractions de notre étude (2,8 CU par minute). Une étude prospective [70] incluant 35 cycles d'IIU (avec stimulation par hMG) chez 19 couples ayant une infertilité inexplicée retrouvait une augmentation de la fréquence des CU au cours du cycle d'IIU. La fréquence moyenne des CU était de  $2,7 \pm 1,6$  le jour de l'hCG pour une vitesse de  $1,3 \pm 0,4$  mm/s. La fréquence des CU était plus prononcée au cours de toutes les phases du cycle d'IIU en comparaison au cycle spontané probablement en lien avec des taux d'œstrogènes plus élevés [68].

- **Epaisseur endométriale**

A ce jour, peu de données existent concernant la relation entre l'épaisseur de l'endomètre le jour du déclenchement et les taux de succès en IUI et demeurent encore controversés. L'étude prospective de Kolibianakis [108] incluant 168 cycles d'IUI (avec Citrate de Clomifène, Clomid®) ne retrouve pas de différence statistiquement significative ( $p=0,7$ ) entre les patientes enceintes et non enceintes après IUI.

Cependant, une attention particulière doit être portée sur le développement de l'endomètre au cours du cycle d'IUI et notamment le jour du déclenchement. Nos données sont en effet corroborées par l'étude rétrospective d'Esmailzadeh [109] incluant 562 cycles d'IUI chez 249 couples. La moyenne ( $\pm$  écart-type) de l'épaisseur de l'endomètre le jour de l'administration d'hCG était significativement plus élevée dans les cycles où une grossesse a été obtenue ( $10,1 \pm 3,0$  mm versus  $7,7 \pm 3,5$  mm). Une étude prospective [70] a montré que l'activité contractile utérine était liée de manière significative à l'épaisseur de l'endomètre au début de la stimulation ovarienne ( $p=0,01$ ) et dans la phase lutéale, à hCG+6 ( $p=0,02$ ) et hCG+9 ( $p=0,0002$ ). On retrouvait une évolution de l'endomètre avec un aspect en triple feuillet le jour de l'hCG. Ces résultats révèlent que l'embryon a besoin d'un environnement calme et propice pour la nidation. Il n'y avait par contre pas de relation entre l'activité contractile utérine et les dimensions ou le nombre de follicules ( $p=0,3$ ).

- **Autres paramètres échographiques**

Le volume de l'endomètre n'était pas significativement différent chez les femmes enceintes (4,0 +/- 1,5 ml) de femmes non enceintes (3,4 +/- 1,9 ml) dans une étude prospective incluant 104 patients en IIU [110]. Cependant un volume <2 ml associé à un endomètre sans aspect en triple feuillet le jour de l'IIU semblait associé à une faible probabilité de grossesse ( $p < 0,05$ ).

D'après l'étude prospective de Tsai [111] incluant 110 couples ayant une infertilité idiopathique, un endomètre en triple feuillet le jour de l'IIU a donné une prédiction favorable de grossesse en IIU. L'aspect en triple feuillet était présent chez 87,5% des femmes enceintes et 57,4% des femmes non enceintes après IIU ( $p = 0,022$ ). Les taux de grossesses dans le groupe endomètre en triple feuillet et le groupe sans aspect de triple feuillet étaient respectivement de 17,9% et 6,3%, ( $p = 0,022$ ). En revanche l'épaisseur de l'endomètre et le Doppler utérin ne semblaient pas prédictif de succès en IIU.

- **Elastographie**

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de données concernant l'analyse élastographique au cours d'un cycle d'IIU. Des études ultérieures sont nécessaires pour comparer nos résultats.

- **Issues de grossesses**

On retrouve des données similaires concernant les issues de grossesses [112] excepté un poids de naissance plus important ( $3157 \pm 670\text{g}$ ). En revanche, les taux de grossesses multiples sont plus bas dans notre étude en comparaison à d'autres études [43] en lien avec un respect d'une stimulation mono ou bi folliculaire.

Les pourcentages relatifs aux modes d'accouchement sont sensiblement du même ordre de grandeur que ceux rapportés dans l'Enquête Nationale Périnatale (ENP) de 2010, (avec 21% de césariennes, 12,1% d'extractions instrumentale) mais le taux de prématurité (11%) est plus élevé dans notre étude.

#### **IV. Questions restant à élucider et hypothèses**

- **Reproductibilité dans d'autres cycles d'IIU?**

A l'issue de cette étude, l'on peut se demander si la fréquence des contractions utérines est stable dans d'autres cycles d'insémination pour une même patiente? L'état de contractilité utérine retrouvé sur un cycle d'IIU est-il similaire dans d'autres cycles d'IIU, conditionnant le pronostic de la patiente en IIU?

- **Mécanisme de la pompe péristaltique?**

Quels mécanismes peuvent expliquer ces résultats? Quelle est la physiologie de la pompe péristaltique favorisant la montée des spermatozoïdes dans les voies génitales féminines? Les contractions utérines semblent plus efficaces lorsqu'elles sont moins nombreuses mais plus importantes en termes de force. Est-ce que les spermatozoïdes rencontrent l'ovocyte plus souvent dans de telles circonstances? Est-ce qu'un faible nombre de contractions utérines aide les spermatozoïdes à être plus efficace par exemple? Des contractions utérines trop fréquentes peuvent-elles altérer ou "traumatiser" les spermatozoïdes? Une stimulation excessive de l'utérus pourrait entraver le transport intra-utérin d'un nombre suffisant de spermatozoïdes. Une défaillance du mécanisme péristaltique pourrait-être responsable de l'infertilité.

Dans notre étude, les contractions utérines ont une place importante en IIU, tout comme l'âge de la femme et l'épaisseur de l'endomètre. Il faut peu de CU mais des CU efficaces, d'où la suggestion de trois hypothèses :

- soit une forte intensité de CU contribue à la capacitation des spermatozoïdes,
- soit les spermatozoïdes suivent les parois utérines et il vaut mieux moins de CU mais une tonicité plus importante pour les guider le long des parois utérines,
- soit la pompe péristaltique est plus efficace avec un faible nombre de CU mais des CU plus fortes (un peu comme l'activité cardiaque, où il vaut mieux améliorer le travail à chaque contraction que d'augmenter la fréquence et désorganiser les contractions, voire d'engendrer une fibrillation).

- **Reproductibilité en FIV?**

Et qu'en est-il de la fréquence des contractions utérines dans un cycle suivant de FIV, chez les patientes en échec d'IIU? Une fréquence trop élevée de contractions utérines altère l'implantation embryonnaire en FIV [83]. Cette hyper-contractilité utérine est-elle durable au cours d'un cycle et entre les cycles ? Est-ce qu'une femme a le même état de base de contractilité utérine en IIU et en FIV? La fréquence des contractions utérines est-elle stable ou est-elle modifiée par un traitement de stimulation ovarienne plus important? Le traitement de stimulation ovarienne a-t-il un impact sur la contractilité utérine? Un traitement plus lourd en termes de dose de gonadotrophines peut-il influencer la contractilité utérine et l'issue de grossesse?

Les chances de grossesses en FIV sont-elles augmentées chez ces patientes hyper contractiles? Doit-on orienter ces patientes plus rapidement en FIV ?

## V. Perspectives

Pour répondre à ces questions, il serait ainsi intéressant, dans un premier temps, de suivre une même patiente en IUI et de comparer les résultats obtenus en termes de fréquence et d'intensité des contractions utérines dans un autre cycle d'insémination ou quelques jours après l'IUI. Nous pourrions ainsi juger de la stabilité de cet état d'hyper-contraction en intra et en inter-cycle.

Dans un second temps, il serait intéressant de suivre une même patiente dans un cycle d'IUI et de comparer les résultats obtenus en termes de fréquence et d'intensité des contractions utérines et de grossesses dans un cycle de FIV. En effet, il importe d'étudier la constance de l'hyper-contraction et d'évaluer le succès en FIV de ces femmes hyper-contractionnelles au moment de l'IUI avant d'envisager un passage plus rapide en FIV chez ces femmes.

Par ailleurs, il n'y a pas de consensus à ce jour pour l'utilisation de traitement utéro relaxant. Ainsi, nous pourrions réaliser une nouvelle étude de cohorte prospective randomisée avec un groupe de patientes avec traitement utéro-relaxant (Salbutamol, Nifedipine, Trinitrine) et un groupe contrôle. Ceci permettrait d'évaluer le bénéfice du traitement utéro-relaxant et de conclure qu'un faible nombre de contractions améliore le taux de succès en insémination intra-utérine. Un traitement utéro relaxant le jour de l'IUI pourrait peut être améliorer les taux de grossesses.

D'autres paramètres permettant de mieux caractériser les CU telles que l'analyse de l'amplitude et de la vitesse des CU pourraient être analysés.



Au terme de cette étude, se pose toujours la question de savoir si les rapports sexuels augmentent la contractilité utérine et sous quelle forme (fréquence ou intensité). Les données rapportent que les taux de grossesses sont augmentés après une IIU suivie de rapports sexuels.

Notre modèle prédictif de réussite en IIU doit être validé sur une nouvelle population. De ce fait, une collaboration entre les centres d'AMP de Poissy-Saint-Germain-en-Laye, de Lorraine et de Montpellier pourrait s'envisager. Cela permettrait alors d'élargir la population source, d'augmenter notre effectif et par conséquent la puissance de l'étude dans le but de valider les résultats de cette étude pilote.

---

# **BIBLIOGRAPHIE**

---

- [1] Van Gestel, IJland MM, Hoogland HJ, Evers JLH. Endometrial wavelike activity in the non-pregnant uterus. *Hum Reprod Update* 2003 Mar-Apr;9(2):131-8.
- [2] Bulletti C, D DEZ, Setti PL, Cicinelli E, Polli V, Flamigni C. The patterns of uterine contractility in normal menstruating women: from physiology to pathology. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1034: 64-83.
- [3] Fanchin R, Righini C, Olivennes F, Taylor S, de Ziegler D, Frydman R. Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1998a Jul;13(7):1968-74.
- [4] Fanchin R, Righini C, de Ziegler D, Olivennes F, Ledée N, Frydman R. Effects of vaginal progesterone administration on uterine contractility at the time of embryo transfer. *Fertil Steril.* 2001a Jun;75(6):1136-40.
- [5] Fanchin R, Ayoubi JM, Righini C, Olivennes F, Schönauer LM, Frydman R. Uterine contractility decreases at the time of blastocyst transfers. *Hum Reprod.* 2001b Jun;16(6):1115-9.
- [6] De Ziegler D, Fanchin R, de Moustier B, Bulletti C. The hormonal control of endometrial receptivity: estrogen (E2) and progesterone. *J Reprod Immunol.* 1998 Aug;39(1-2):149-66.
- [7] Wood EG, Batzer FR, Go KJ, Gutmann JN, Corson SL. Ultrasound-guided soft catheter embryo transfers will improve pregnancy rates in in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2000 Jan;15(1):107-12.
- [8] Lesny P, Killick SR, Tetlow RL, Robinson J, Maguiness SD. Embryo transfer--can we learn anything new from the observation of junctional zone contractions? *Hum Reprod.* 1998a Jun;13(6):1540-6.
- [9] Lesny P, Killick SR, Robinson J, Raven G, Maguiness SD. Junctional zone contractions and embryo transfer: is it safe to use a tenaculum? *Hum Reprod.* 1999 Sep;14(9):2367-70.
- [10] Biervliet FP, Lesny P, Maguiness SD, Robinson J, Killick SR. Transmyometrial embryo transfer and junctional zone contractions. *Hum Reprod.* 2002 Feb;17(2):347-50.
- [11] Brown SE, Toner JP, Schnorr JA, Williams SC, Gibbons WE, de Ziegler D, Oehninger S. Vaginal misoprostol enhances intrauterine insemination. *Hum Reprod.* 2001 Jan;16(1):96-101.
- [12] Billiet K, Dhont M, Vervaet C, Vermeire A, Gerris J, De Neubourg D, Delbeke L, Ombelet W, De Sutter P. A multi-center prospective, randomized, double-blind trial studying the effect of misoprostol on the outcome of intrauterine insemination. *Gynecol Obstet Invest.* 2008;66(3):145-51.
- [13] Barroso G, Karchmer S, Castelazo E, Carballo E, Kably A. A prospective randomized trial of the impact of misoprostol (PgE1) on pregnancy rate after intrauterine insemination (IUI) therapy: a preliminary report. *Ginecol Obstet Mex.* 2001 Sep;69:346-50.
- [14] Xu C, Wei S, Xie Y, Guan X, Fu N, Huang P, Yang B. Combined use of the automated breast volume scanner and the US elastography for the differentiation of benign from malignant lesions of the breast. *BMC Cancer.* 2014 Nov 3;14(1):798.
- [15] Bendsdorp AJ, Cohlen BJ, Heineman MJ, Vandekerckhove P. Intra-uterine insemination for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD000360.
- [16] Clarke GN. A.R.T. and history, 1678-1978. *Hum Reprod.* 2006 Jul;21(7):1645-50. Epub 2006 Apr 10.
- [17] Gemzell C, Roos P. Pregnancies following treatment with human gonadotropins, with special reference to the problem of multiple births. *Am J Obstet Gynecol.* 1966 Feb 15;94(4):490-6.
- [18] Bunge RG, KeetteL WC, Sherman JK. Clinical use of frozen semen: report of four cases. *Fertil Steril.* 1954 Nov-Dec;5(6):520-9.

- [19] David G. Is an evaluative approach to medically assisted reproduction feasible? The experience of CECOS (Centers for the Study and Storage of Human Sperm and Eggs). *Bull Acad Natl Med.* 2009 Mar;193(3):619-27.
- [20] Le Lannou D, Lansac J. Artificial procreation with frozen donor semen: experience of the French Federation CECOS. *Hum Reprod.* 1989 Oct;4(7):757-61.
- [21] Bujan L, Le Lannou D, Kunstmann JM. Anonymity and gamete donation. *Gynecol Obstet Fertil.* 2012 Aug;40 Suppl 1:8-15.
- [22] Rives N, Sibert L, Perdrix A, Hennebicq S, Julliard JC; la Fédération française des CECOS. Assisted reproductive technologies with sperm donation. *Prog Urol.* 2012 Sep;22(10):561-7.
- [23] Lois de bioéthique n° 2004-800 du 6 août 2004, révisée par la loi du 7 juillet 2011
- [24] Arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008, actuellement en cours de révision, relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation.
- [25] Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). Recommandations pour la pratique clinique Management of the infertile couple. *J Gynecol Obstet BiolReprod (Paris).* 2010 Dec; 39(8 Suppl 2):S1, S113-8.
- [26] Besselink DE, Farquhar C, Kremer JA, Marjoribanks J, O'Brien P. Cervical insemination versus intra-uterine insemination of donor sperm for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;(2):CD000317.
- [27] Guidicelli. Réalités en gynécologie-obstétrique # 167\_Janvier/Février 2013
- [28] INSEE: [www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=NATnon02231](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATnon02231)
- [29] Dinelli L, Courbière B, Achard V, Jouve E, Deveze C, Gnisci A, Grillo JM, Paulmyer-Lacroix O. Prognosis factors of pregnancy after intrauterine insemination with the husband's sperm: conclusions of an analysis of 2,019 cycles. *Fertil Steril.* 2014 Apr;101(4):994-1000.
- [30] Tur R, Barri PN, Coroleu B, Buxaderas R, Martínez F, Balasch J. Risk factors for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with gonadotrophins: evidence from a large series of 1878 consecutive pregnancies in a single centre. *Hum Reprod.* 2001 Oct;16(10):2124-9.
- [31] Mitwally MF, Abdel-Razeq S, Casper RF. Human chorionic gonadotropin administration is associated with high pregnancy rates during ovarian stimulation and timed intercourse or intrauterine insemination. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004 Jul 7;2:55.
- [32] Lambalk CB, Leader A, Olivennes F, Fluker MR, Andersen AN, Ingerslev J, Khalaf Y, Avril C, Belaisch-Allart J, Roulier R, Mannaerts B Treatment with the GnRH antagonist ganirelix prevents premature LH rises and luteinization in stimulated intrauterine insemination: results of a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Hum Reprod.* 2006 Mar;21(3):632-9.
- [33] Antoine JM. GnRH antagonists in insemination : can we avoid weekends? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2004 Oct;33(6 Pt 2):3S50-2. French
- [34] Kosmas IP, Tatsioni A, Kolibianakis EM, Verpoest W, Tournaye H, Van der Elst J, Devroey P. Effects and clinical significance of GnRH antagonist administration for IUI timing in FSH superovulated cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2008 Aug;90(2):367-72. Epub 2007 Oct 23.
- [35] Claman P, Wilkie V, Collins D. Timing intrauterine insemination either 33 or 39 hours after administration of human chorionic gonadotropin yields the same pregnancy rates as after superovulation therapy. *Fertil Steril.* 2004 Jul;82(1):13-6

- [36] Jurema MW, Vieira AD, Bankowski B, Petrella C, Zhao Y, Wallach E, Zacur H. Effect of ejaculatory abstinence period on the pregnancy rate after intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2005 Sep;84(3):678-81.
- [37] Levitas E, Lunenfeld E, Weiss N, Friger M, Har-Vardi I, Koifman A, Potashnik G. Relationship between the duration of sexual abstinence and semen quality: analysis of 9,489 semen samples. *Fertil Steril*. 2005 Jun;83(6):1680-6
- [38] Marshburn PB, Alanis M, Matthews ML, Usadi R, Papadakis MH, Kullstam S, Hurst BS. A short period of ejaculatory abstinence before intrauterine insemination is associated with higher pregnancy rates. *Fertil Steril*. 2010 Jan;93(1):286-8.
- [39] Tur-Kaspa I, Maor Y, Levran D, Yonish M, Mashiach S, Dor J. How often should infertile men have intercourse to achieve conception? *Fertil Steril*. 1994 Aug;62(2):370-5.
- [40] Saleh A, Tan SL, Biljan MM, Tulandi T. A randomized study of the effect of 10 minutes of bed rest after intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2000 Sep;74(3):509-11.
- [41] Huang FJ, Chang SY, Chang JC, Kung FT, Wu JF, Tsai MY. Timed intercourse after intrauterine insemination for treatment of infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998 Oct;80(2):257-61.
- [42] Matorras R, Osuna C, Exposito A, Crisol L, Pijoan JI. Recombinant FSH versus highly purified FSH in intrauterine insemination: systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril*. 2011 May;95(6):1937-42, 1942.e1-3.
- [43] McClamrock HD, Jones HW Jr, Adashi EY. Ovarian stimulation and intrauterine insemination at the quarter centennial: implications for the multiple births epidemic. *Fertil Steril*. 2012 Apr;97(4):802-9.
- [44] Van Rumste MM, Custers IM, van der Veen F, van Wely M, Evers JL, Mol BW. The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2008 Nov-Dec;14(6):563-70.
- [45] Dickey RP. Strategies to reduce multiple pregnancies due to ovulation stimulation. *Fertil Steril*. 2009 Jan;91(1):1-17.
- [46] Corson SL, Batzer FR, Gocial B, Maislin G. Intrauterine insemination and ovulation stimulation as treatment of infertility. *J Reprod Med*. 1989 Jun;34(6):397-406.
- [47] Kolb BA, Mercer L, Peters AJ, Kazer R. Ovarian abscess following therapeutic insemination. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1994;1(5):249-51.
- [48] Sable DB, Yanushpolsky EH, Fox JH. Ruptured pelvic abscess after intrauterine insemination: a case report. *Fertil Steril*. 1993 Mar;59(3):679-80.
- [49] Marchetti C, Dewailly D. Intrauterine insemination: indications and methods. *Rev Prat*. 2006 Mar 15;56(5):500-6.
- [50] Haebe J, Martin J, Tekepety F, Tummon I, Shepherd K. Success of intrauterine insemination in women aged 40-42 years. *Fertil Steril*. 2002 Jul;78(1):29-33.
- [51] Goldman RH, Batsis M, Petrozza JC, Souter I. Patient-specific predictions of outcome after gonadotropin ovulation induction/intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2014 Jun;101(6):1649-55.
- [52] Ashrafi M, Rashidi M, Ghasemi A, Arabipour A, Daghighi S, Pourasghari P, Zolfaghari Z. Int J The role of infertility etiology in success rate of intrauterine insemination cycles: an evaluation of predictive factors for pregnancy rate. *Fertil Steril*. 2013 Jul;7(2):100-7. Epub 2013 Jul 31.

- [53] Zadehmodarres S, Oladi B, Saeedi S, Jahed F, Ashraf H. Intrauterine insemination with husband semen: an evaluation of pregnancy rate and factors affecting outcome. *J Assist Reprod Genet.* 2009 Jan;26(1):7-11.
- [54] Azantee YW, Murad ZA, Roszaman R, Hayati MY, Norsina MA. Associated factors affecting the successful pregnancy rate of intrauterine insemination at International Islamic University Malaysia (IIUM) Fertility Centre. *Med J Malaysia.* 2011 Aug;66(3):195-8.
- [55] 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 Jan;93(1):79-88.
- [56] Merviel P, Lourdel E, Cabry R, Brzakowski M, Dupond S, Boulard V, Demailly P, Brasseur F, Copin H, Devaux A. Intrauterine inseminations in women over 35: the pros. *Gynecol Obstet Fertil.* 2010 Apr;38(4):283-9.
- [57] Wainer R, Almokbert M, Dorion A, Bailly M, Bergère M, Lombroso R, Gombault M, Selva J. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Hum Reprod.* 2004 Sep;19(9):2060-5.
- [58] Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod.* 1999 Mar;14(3):698-703.
- [59] Jeon YE, Jung JA, Kim HY, Seo SK, Cho S, Choi YS, Lee BS. Predictive factors for pregnancy during the first four intrauterine insemination cycles using gonadotropin. *Gynecol Endocrinol.* 2013 Sep;29(9):834-8.
- [60] Mokdad C, Clavier B, Perdrix A, Roman H, Marpeau L, Rives N. Prognosis factors in donor semen insemination: a 10-years follow-up study of 188 patients. *Gynecol Obstet Fertil.* 2013 Feb;41(2):96-104.
- [61] Ferrara I, Balet R, Grudzinskas JG. Intrauterine insemination with frozen donor sperm. Pregnancy outcome in relation to age and ovarian stimulation regime. *Hum Reprod.* 2002 Sep;17(9):2320-4.
- [62] 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 Mar 1;95(3):1042-7.
- [63] Koloszar S, Daru J, Kereszturi A, Zavaczki Z, Szollosi J, Pal A. Effect of female body weight on efficiency of donor AI. *Arch Androl.* 2002 Sep-Oct;48(5):323-7.
- [64] Fauque P, Lehert P, Lamotte M, Bettahar-Lebugle K, Bailly A, Diligent C, Clédat M, Pierrot P, Guénédal ML, Sagot P. Clinical success of intrauterine insemination cycles is affected by the sperm preparation time. *Fertil Steril.* 2014 Jun;101(6):1618-23.e1-3.
- [65] Pont JC, Patrat C, Fauque P, Camp ML, Gayet V, Wolf JP. Pre-washing catheter dramatically improves the post intrauterine insemination pregnancy rate. *Gynecol Obstet Fertil.* 2012 Jun;40(6):356-9.
- [66] Van der Poel N, Farquhar C, Abou-Setta AM, Benschop L, Heineman MJ. Soft versus firm catheters for intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;(11):CD006225.
- [67] Oike K, Ishihara K, Kikuchi S. A study on the endometrial movement and serum hormonal level in connection with uterine contraction. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1990 Jan;42(1):86-92.
- [68] IJland MM, Evers JLH, Dunselman GAJ, van Katwijk C, Lo CR, Hoogland HJ. Endometrial wavelike movements during the menstrual cycle. *Fertil Steril* 1996;65:746 –9.

- [69] IJland MM, Evers JL, Dunselman GA, Volovics L, Hoogland HJ. Relation between endometrial wavelike activity and fecundability in spontaneous cycles. *Fertil Steril*. 1997a Mar;67(3):492-6.
- [70] IJland MM, Evers JL, Dunselman GA, Hoogland HJ. Endometrial wavelike activity, endometrial thickness, and ultrasound texture in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril*. 1998 Aug;70(2):279-83.
- [71] Kunz G, Beil D, Huppert P, Leyendecker G. Control and function of uterine peristalsis during the human luteal phase. *Reprod Biomed Online*. 2006 Oct;13(4):528-40.
- [72] Lyons, E.A., Taylor, P.J., Zheng, X.H., Ballard, G., Clifford, C.S. and Kredentser, J.V. (1991) Characterization of subendometrial myometrial contractions throughout the menstrual cycle in normal fertile women. *Fertil. Steril.*, 55, 771-774.
- [73] IJland MM, Evers JLH, Hoogland HJ. Velocity of endometrial wavelike activity in spontaneous cycles. *Fertil Steril* 1997b;68:72-5.
- [74] Ayoubi JM, Epiney M, Brioschi PA, Fanchin R, Chardonnens D, de Ziegler D. Comparison of changes in uterine contraction frequency after ovulation in the menstrual cycle and in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2003 May;79(5):1101-5.
- [75] Fanchin R, Righini C, Ayoubi JM, Olivennes F, de Ziegler D, Frydman R. Uterine contractions at the time of embryo transfer: a hindrance to implantation? *Contracept Fertil Sex*. 1998b Jul-Aug;26(7-8):498-505
- [76] Zervomanolakis I, Ott HW, Hadziomerovic D, Mattle V, Seeber BE, Virgolini I, Heute D, Kissler S, Leyendecker G, Wildt L. Physiology of upward transport in the human female genital tract. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Apr;1101:1-20.
- [77] Kunz G, Noe M, Herbertz M, Leyendecker G. Uterine peristalsis during the follicular phase of the menstrual cycle: effects of oestrogen, antioestrogen and oxytocin. *Hum Reprod Update*. 1998 Sep-Oct;4(5):647-54.
- [78] Kunz G, Beil D, Huppert P, Leyendecker G. Oxytocin-a stimulator of directed sperm transport in humans. *Reprod Biomed Online*. 2007 Jan;14(1):32-9.
- [79] Kunz G, Leyendecker G. Uterine peristaltic activity during the menstrual cycle: characterization, regulation, function and dysfunction. *Reprod Biomed Online*. 2002;4 Suppl 3:5-9.
- [80] Bulletti C, De Ziegler D, Rossi S, Polli V, Massoneau M, Rossi E, Albonetti A, Negrini V, Flamigni C. Abnormal uterine contractility in nonpregnant women. *Ann N Y Acad Sci*. 1997 Sep 26;828:223-9.
- [81] Lesny P, Killick SR, Tetlow RL, Robinson J, Maguiness SD. Uterine junctional zone contractions during assisted reproduction cycles. *Hum Reprod Update*. 1998b Jul-Aug;4(4):440-5.
- [82] Fanchin R. Assessing uterine receptivity in 2001: ultrasonographic glances at the new millennium. *Ann N Y Acad Sci*. 2001c Sep;943:185-202
- [83] Fanchin R, Ayoubi JM, Olivennes F, Righini C, de Ziegler D, Frydman R. Hormonal influence on the uterine contractility during ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 2000 Jun;15 Suppl 1:90-100.
- [84] Torre A, Scheffer JB, Schönauer LM, Frydman N, Fanchin R. Mock embryo transfer does not affect uterine contractility. *Fertil Steril*. 2010 Mar 1;93(4):1343-6.
- [85] Zhu L, Xiao L, Che HS, Li YP, Liao JT. Uterine peristalsis exerts control over fluid migration after mock embryo transfer. *Hum Reprod*. 2014 Feb;29(2):279-85.
- [86] Zhu L, Che HS, Xiao L, Li YP. Uterine peristalsis before embryo transfer affects the chance of clinical pregnancy in fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles. *Hum Reprod*. 2014 Jun;29(6):1238-43.

- [87] Singh N, Gupta P, Mittal S, Malhotra N. Correlation of technical difficulty during embryo transfer with rate of clinical pregnancy. *J Hum Reprod Sci.* 2012 Sep;5(3):258-61.
- [88] Park KE, Ku SY, Kim H, Jee BC, Suh CS, Kim SH, Choi YM, Kim JG, Moon SY. The use of tenaculum during intrauterine insemination may not affect the pregnancy outcome. *Yonsei Med J.* 2010 Nov;51(6):949-53.
- [89] Moon HS, Park SH, Lee JO, Kim KS, Joo BS Treatment with piroxicam before embryo transfer increases the pregnancy rate after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril.* 2004 Oct;82(4):816-20.
- [90] Van Gestel I, Ijland MM, Willekes C, Evers JL, Hoogland HJ. Intrauterine manipulation does not adversely influence the direction and frequency of endometrial waves. *Fertil Steril.* 2008 Nov;90(5):1995-8.
- [91] Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic Imaging*, 1991, 13(2):111-134
- [92] Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, Takahashi H, Yoneda M, Suda T, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2012 Feb;19(2):e212-9.
- [93] Woo S, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Shear wave elastography for detection of prostate cancer: a preliminary study. *Korean J Radiol.* 2014 May;15(3):346-55.
- [94] Ma BY, Parajuly SS, Ying SX, Lan PY. Application of shear wave elastography in fine needle aspiration biopsy for thyroid nodule. *J Pak Med Assoc.* 2014 Aug;64(8):954-7.
- [95] Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A, Ehman RL. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science.* 1995 Sep 29;269(5232):1854-7.
- [96] Fowlkes JB, Emelianov SY, Pipe JG, Skovoroda AR, Carson PL, Adler RS, Sarvazyan AP. Magnetic-resonance imaging techniques for detection of elasticity variation. *Med Phys.* 1995 Nov;22(11 Pt 1):1771-8.
- [97] Huwart L, Sempoux C, Vicaud E, Salameh N, Annet L, Danse E, Peeters F, ter Beek LC, Rahier J, Sinkus R, Horsmans Y, Van Beers BE. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology.* 2008 Jul;135(1):32-40.
- [98] Kwak JY, Kim EK. Ultrasound elastography for thyroid nodules: recent advances. *Ultrasonography* 2014; 33(2): 75-82.
- [99] Goddi A, Bonardi M, Alessi S. Breast elastography: A literature review. *J Ultrasound.* 2012 Sep;15(3):192-8.
- [100] Ricci P, Maggini E, Mancuso E, Lodise P, Cantisani V, Catalano C. Clinical application of breast elastography: state of the art. *Eur J Radiol.* 2014 Mar;83(3):429-37.
- [101] Cantisani V, Lodise P, Grazhdani H, Mancuso E, Maggini E, Di Rocco G, D'Ambrosio F, Calliada F, Redler A, Ricci P, Catalano C. Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid pathology. Current status. *Eur J Radiol.* 2014 Mar;83(3):420-8.
- [102] Gennisson J.-L., Deffieux T., Fink M., Tanter M.. Élastographie ultrasonore: principes et procédés. *Journal de radiologie diagnostique et interventionnelle.* Doi : 10.1016/j.jradio.2013.01.003
- [103] Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim do Y, Han KH, Chon CY, Ahn SH, Kim SU. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(9):e44930.



- [104] Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008 Apr;134(4):960-74
- [105] Frulio N, Trillaud H, Perez P, Asselineau J, Vandenhende M, Hessamfar M, Bonnet F, Maire F, Delaune J, De Ledinghen V, Morlat P. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) and Transient Elastography (TE) for evaluation of liver fibrosis in HIV-HCV co-infected patients. *BMC Infect Dis*. 2014 Jul 21;14:405.
- [106] Manuel d'utilisation Voluson™ E8/E8 Expert, GE Healthcare
- [107] Balci O, Acar A, Colakoglu MC. Does tenaculum application to the cervix during intrauterine insemination affect pregnancy rates? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(9):1053-6.
- [108] Kolibianakis EM, Zikopoulos KA, Fatemi HM, Osmanagaoglu K, Evenpoel J, Van Steirteghem A, Devroey. P. Endometrial thickness cannot predict ongoing pregnancy achievement in cycles stimulated with clomiphenecitrate for intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online*. 2004 Jan;8(1):115-8.
- [109] Esmailzadeh S, Faramarzi M. Endometrial thickness and pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2007 Aug;88(2):432-7. Epub 2007 Apr 16.
- [110] Zollner U, Zollner KP, Blissing S, Pöhls U, Steck T, Dietl J, Müller T Impact of three-dimensionally measured endometrial volume on the pregnancy rate after intrauterineinsemination. *Zentralbl Gynakol*. 2003 Mar-Apr;125(3-4):136-41.
- [111] Tsai HD, Chang CC, Hsieh YY, Lee CC, Lo HY. Artificial insemination. Role of endometrial thickness and pattern, of vascular impedance of the spiral and uterine arteries, and of the dominant follicle. *J Reprod Med*. 2000 Mar;45(3):195-200.
- [112] De Sutter P, Veldeman L, Kok P, Szymczak N, Van der Elst J, Dhont M. Comparison of outcome of pregnancy after intra-uterine insemination (IUI) and IVF. *Hum Reprod*. 2005 Jun;20(6):1642-6.
- [113] Kamath MS, Bhave P, Aleyamma T, Nair R, Chandy A, Mangalaraj AM, Muthukumar K, George K. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination: A prospective study of factors affecting outcome. *J Hum Reprod Sci*. 2010 Sep;3(3):129-34.
- [114] 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 (Camb)*. 2013 Dec;16(4):286-90.
- [115] Boulard V, Charbit B, Brasseur F, Lourdel E, Copin H, Merviel P. Prognostic factors of pregnancy in intra-uterine insemination with sperm of donor: a review of 535 cycles over 7 years. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2013 Feb;42(1):40-8.

---

# **ANNEXES**

---

## Annexe 1 : Facteurs prédictifs d'Insémination Intra-Utérine

Références	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Critère de jugement principal (%)	Nombre de cycles / couples	Méthodologie	Facteurs influençant le taux de succès en IIU	OR	IC95%	p
Dinelli et al., 2014 [29]	Tout cycle d'IAC 50 mg CC ou 50 UI gonadotrophines		Taux de grossesses (14,8%)	2019 / 851	Rétrospectif Analyse multivariée	Infertilité féminine (trouble de l'ovulation, SOPK)	1,69	1,29–2,27	0,001
						Infertilité secondaire féminine	1,45	1,08–1,96	0,014
						Taux de FSH $\leq$ 7 UI/L à J3	1,43	1,06–1,95	0,021
						Déclenchement de l'ovulation	1,47	1,08–1,96	0,013
					Analyse univariée	Age de la femme > 30 ans	0,93	0,90–0,96	0,001
						Nombre de follicules matures $\geq$ 2			0,02
						Epaisseur endométriale [10-11 mm]			0,04
						NMSI $\geq$ 1 million/ml			0,01
Goldman et al., 2014 [51]	Tout cycle d'IAC		Taux de grossesses	3375 / 1438	Rétrospectif Analyse multivariée	Age de la femme > 40 ans	0,58	0,44–0,76	<0,01
						Taux de FSH $\geq$ 8 UI/L à J3	0,73		0,02
						Nombre de follicules $\geq$ 13mm le jour de l'hCG	1,45		<0,01
Ashrafi et al., 2013 [52]	Tout cycle d'IAC		Taux de grossesses (16,5%)	1348 / 632	Rétrospectif Analyse univariée	Age de la femme < 40 ans	2,1	1,0-4,5	0,019
						Durée de l'infertilité < 5 ans	2,3	1,1-4,7	0,015
						Etiologie inexpliquée	1,9	0,9-3,5	0,045
						Infertilité masculine	1,7	0,8-3,2	0,05
						2 follicules > 16 mm le jour de l'hCG	3,1	1,3-6,4	0,02
Zadehmodarres et al., 2013 [53]	Tout cycle d'IAC 100 mg CC ou 75-150 UI hMG ou les deux		Taux de grossesses (22%)	350 / non précisé	Rétrospectif Analyse multivariée	Nombre de cycles d'IIU $\leq$ 2	3,5	1,9–6,4	0,006
						Durée de l'infertilité < 5 ans	2,1	1,2–3,7	0,001
						Age des femmes < 30 ans	2,15	1,1–4,4	0,04
Azantee et al., 2011 [54]	Tout cycle d'IAC CC ou FSH rec ou les deux		Taux de grossesses (14,5%)	504 /	Rétrospectif Analyse multivariée	Age de la femme $\geq$ 30 ans	0,580	0,34-0,99	0,046
						Concentration spermatique < 100 millions/ml*	0,506	0,30-0,84	0,008
Kamath et al., 2010 [113]	Tout cycle d'IAC $\pm$ 100 mg CC $\pm$ 75-150 UI hMG		Taux de grossesses (8,75%)	480 / 366	Prospectif Analyse univariée	Durée d'infertilité > 5 ans			0,032
						NMSI entre 10 et 20 million/ml			0,002
Merviel et al., 2010 [55]	Tout cycle d'IAC		Taux de grossesses (14,7%)	1038 / 353	Rétrospectif Analyse multivariée	Age de la femme < 40 ans	2,84	1,75–4,34	<0,05
						Infertilité cervicale ou anovulation	3,49	2,53–4,61	<0,01
						NMSI $\geq$ 5 millions/ml	1,55	1,12–2,69	<0,05
						Plus d'1 follicule > 16 mm le jour de l'hCG	1,56	1,21–1,98	<0,01
						Taux d'E2 $\geq$ 500 pg/mL le jour de l'hCG	1,81	1,11–2,59	<0,02
						Cathéter souple	1,90	1,42–2,74	<0,05
						Tératospermie $\leq$ 70%*	2,18	1,62–3,01	<0,01
Wainer et al., 2004 [57]	Tout cycle d'IAC hMG ou FSH rec		Taux de grossesses (12,9%)	2564 / 889	Rétrospectif Analyse univariée	Age de la femme $\geq$ 40 ans	12,54		0,03
						NMSI < 5 millions/ml et tératospermie > 70%†	6,99		0,008
Nuojua-Huttunen et al., 1999 [58]	Tout cycle d'IAC 50-100 mg CC ou 75-150 UI hMG (J3-J7)	Obstruction tubaire unilatérale, toute pathologie	Taux de grossesses (12,6%)	811 / non précisé	Rétrospectif Analyse multivariée	Age de la femme < 40 ans	3,24	1,14-9,23	0,028
						Durée de infertilité $\leq$ 6 ans	2,33	1,16-4,66	0,017
						Infertilité d'origine inexpliquée	2,79	1,33-5,87	0,045
						Nombre de cycles d'IIU $\geq$ 2	0,57	0,34-0,96	0,009
						$\geq$ 2 follicules > 16 mm le jour de l'hCG	2,45	1,16-5,18	0,031

		tubaire							
Aydin Y et al., 2013 [114]	1er cycle d'IAC 75-150 UI FSH rec	2 <sup>ème</sup> cycle d'IAC et plus	Taux de grossesses (11,4%)	354 / 354	Rétrospectif Analyse univariée	NMSI élevé IMC des femmes élevé Taux de FSH à J3 élevé	1,01 0,91 0,87		0,032 0,017 0,05
Boulard et al., 2013 [115]	Tout cycle d'IAD 25-150 UI FSH rec ou FSH u dès J2	Donneurs de plus de 46 ans	Taux de grossesses (27,9%)	535 / 149	Rétrospectif Analyse univariée	E2 < 80 pg/mL à J3 Absence de pathologie tubaire Pathologie utérine bénigne traitée Durée infertilité plus courte Nombre de follicules ≥ 16 mm le jour de l'hCG Taux d'E2 plus élevé le jour de l'hCG Grossesse antérieure en don			0,004 0,022 0,005 0,03 0,001 0,04 <0,001
Jeon et al., 2013 [59]	1er cycle d'IAC	2 <sup>ème</sup> cycle d'IAC et plus	Taux de grossesses (15,5%)	348 / 348	Rétrospectif Analyse multivariée	Age de la femme > 39 ans Durée d'infertilité élevée Endométriose Epaisseur endométriale < 7 mm	0,263 0,967 0,177 0,114	0,08-0,91 0,94-0,99 0,04-0,77 0,01-0,86	0,034 0,012 0,022 0,035
Mokdad et al., 2013 [60]	Tout cycle d'IAD CC + gonadotrophines(J3- J7)		Taux de grossesses (19,8%)	551 / 188	Rétrospectif Analyse univariée	Age de la femme <30 ans Grossesse antérieure en IAD Nombre de follicules ≥ 15 mm le jour de l'hCG			0,04 0,02 0,04
Ferrara et al., 2002 [61]	Cycles d'IAD (femmes seules ou lesbiennes) Cycle spontané ou 50-100 mg CC ou 75-150 UI hMG		Taux de grossesses (10,6%)	1056 / 261	Rétrospectif Analyse univariée	Age de la femme > 40 ans			0,0002

\* WHO 1999 ; † WHO 1992

## Annexe 2 : Formulaire de demande d'AMP



### Centre d'assistance médicale à la procréation

**Unité Biologique:** Pr J. SELVA, Dr M. ALBERT, Dr M. BERGERE, Dr F. BOITRELLE, Dr L. ALTER  
**Unité Clinique:** Dr B. WAINER, Dr M. BAILLY, Dr A. TORRE, Dr. B. PAILLUSSON, Dr C. MEYNANT, Dr C. MURATORIO, Dr V. MADINIER, Dr A. DE LANETE, Dr M. TOLEDANO, Dr H. GRONIER

### Formulaire de demande d'AMP

Nous soussignés, Madame....., née le.....

Monsieur....., né le.....,

certifions avoir demandé spontanément et d'un commun accord, le..... une assistance médicale à la procréation

certifions également

\* être mariés depuis le.....

\* vivre maritalement depuis plus de deux ans

Joindre une photocopie d'une pièce d'identité comportant une photographie pour chaque membre du couple et un justificatif de mariage ou d'une durée de vie commune d'au moins deux ans

certifions avoir reçu le dossier-guide et avoir été informés clairement des différentes techniques d'assistance médicale à la procréation et de leurs conséquences éventuelles

certifions avoir connaissance des alternatives à ces techniques, y compris de la possibilité d'adopter un enfant

confirmons ce jour (1 mois après la date de première demande figurant ci-dessus) notre demande d'assistance médicale à la procréation

Fait à .....

Le.....

Signatures des deux membres du couple :

\* cocher la case correspondant à votre situation maritale

CENTRE HOSPITALIER INTERCOMMUNAL POISSY/SAINT-GERMAIN-EN-LAYE  
10, rue du Champ Gaillard CS 73082 - 78303 POISSY Cedex

Tél :01.39.27.51.55 – FAX :01.39.27.44.25

## Annexe 3 : Note d'information remise à la patiente



**Unité Biologique:** Pr J. SELVA, Dr M. ALBERT, Dr M. BERGERE, Dr F. BOITRELLE, Dr L. ALTER  
**Unité Clinique:** Dr B. WAINER, Dr M. BAILLY, Dr A. TORRE, Dr. B. PAILLUSSON, Dr C. MEYNANT, Dr C. MURATORIO, Dr V. MADINIER, Dr A. DE LANETE, Dr M. TOLEDANO, Dr H. GRONIER

### Note d'information

#### Intérêt de l'échographie avec élastométrie chez la femme le jour de l'insémination intra-utérine

Madame,

Vous êtes prise en charge pour infertilité dans le centre d'assistance médicale à la procréation de Poissy-Saint-Germain-en-Laye et vous allez bénéficier d'une insémination intra-utérine. Au cours de cette prise en charge, nous vous proposons de participer à une étude sur la contractilité utérine au moment de l'insémination intra-utérine.

#### **But de l'étude**

Nous cherchons à mieux sélectionner les patientes qui aurait des chances de grossesse plus importantes en insémination intra-utérine, et d'orienter plus rapidement les autres patientes vers une fécondation *in vitro*. D'après les connaissances actuelles, l'utérus est un muscle qui se contracte de façon cyclique et indolore au cours du cycle menstruel de la femme. La contractilité utérine pourrait aider au transport des spermatozoïdes jusqu'à l'ovocyte et favoriser la fécondation. L'objectif de l'étude est d'étudier l'effet de la contractilité utérine sur le taux de succès en insémination intra-utérine.

#### **Déroulement de l'étude**

Une échographie sera réalisée le jour de l'insémination intra-utérine, et prendra un peu plus de temps que l'échographie habituelle (de l'ordre de vingt minutes). Elle permettra d'analyser la fréquence des contractions utérines et l'intensité des contractions utérines mesurée par élastométrie. Cette technique consiste à analyser, par une échographie classique, les déformations des tissus induites par vos battements cardiaques. Cette échographie sera réalisée pendant l'heure nécessaire à la préparation du sperme de votre conjoint.

#### **Absence de résultats individuels, de bénéfice, de risques liés à l'étude**

Vous serez informées des résultats de l'étude après la fin de celle-ci, lors de la publication des résultats.

La durée de l'échographie sera inférieure au temps d'attente entre le recueil de sperme et l'insémination intra-utérine. Ainsi elle ne retardera pas la réalisation de l'insémination intra-utérine.

La participation à cette étude n'entraîne aucun bénéfice ni risque pour la tentative d'insémination intra-utérine.

#### **Traitement des données**

Les données individuelles recueillies pour cette étude seront anonymisées. Elles seront traitées informatiquement pour l'analyse des résultats de l'étude. Elles peuvent aussi être transmises aux autorités de santé Françaises ou Etrangères.

#### **Aspects légaux**

D'autre part, le représentant du promoteur ou celui des Autorités de Santé, tenu au secret professionnel, peut avoir accès à votre dossier pour contrôle de conformité.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le fichier a reçu l'autorisation de la CNIL et vous disposez d'un droit d'accès et de rectification que vous pouvez exercer auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui, seul, connaît votre identité.

Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et traitées dans le cadre de cette recherche.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la Santé Publique.

**L'équipe de l'Assistance Médicale à la Procréation de l'hôpital de Poissy-Saint-Germain-en-Laye.**

CENTRE HOSPITALIER INTERCOMMUNAL POISSY/SAINT-GERMAIN-EN-LAYE  
10, rue du Champ Gaillard CS 73082 - 78303 POISSY Cedex

**Tél : 01.39.27.51.55 – FAX : 01.39.27.44.25**

#### Annexe 4 : Facteurs prédictifs de grossesse (analyse uni variée)

	Grossesse (n=17)	Pas de grossesse (n=83)	p
<b>CARACTERISTIQUES RELATIVES AUX COUPLES INFERTILES</b>			
Durée infertilité (années) (a)	51,7 ± 30,2	59,2 ± 25,7	0,30
Infertilité du couple primaire (b)	64,7	65,9	0,89
Etiologie de l'infertilité			0,53
Rang de la tentative (b)	1,9 ± 0,8	2,1 ± 0,8	0,26
<b>CARACTERISTIQUES RELATIVES AUX FEMMES INCLUSES</b>			
Age de la patiente (années) (a)	30,9 ± 4,2	33,2 ± 5	<b>0,08</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (a)	25,3 ± 4,4	24 ± 5,6	0,37
Tabagisme actif (b)	31,3	29,1	0,86
Infertilité féminine primaire (b)	41,2	61	<b>0,13</b>
Statut ovulatoire			0,29
Régularité du cycle			<b>0,04</b>
Endométriose (b)	0	8,5	0,21
Présence de deux trompes (b)	88,9	96,3	<b>0,19</b>
Présence de deux ovaires (b)	100	98,8	0,65
FSH (UI/L) à J3 (c)	6,7 ± 3,2	6,7 ± 2,4	0,99
LH (UI/L) à J3 (c)	5,4 ± 3,9	4,4 ± 2,4	<b>0,17</b>
Œstradiol (pg/ml) à J3 (a)	36,7 ± 18,9	44,9 ± 22,0	<b>0,18</b>
AMH (ng/ml) (c)	5,7 ± 4,4	4,1 ± 4,4	0,23

---

**CARACTERISTIQUES RELATIVES AUX PARTENAIRES INCLUS**

Age du patient (années) (a)	34,3	36,9	0,12
IMC (kg/m <sup>2</sup> )(a)	25,6	25,3	0,74
Tabagisme actif (b)	50	39,4	0,49
Infertilité masculine primaire (b)	58,8	53,7	0,70
Paramètres spermatiques			0,38
Volume spermatique (ml) (c)	3,4 ± 1,6	3,9 ± 2,2	0,42
Numération spermatique (millions/ml) (c)	55,5 ± 53,5	50,5 ± 42,2	0,08
Mobilité spermatique (b)	40,8 ± 12,8	46,0 ± 16,7	0,25
Morphologie spermatique (b)	12,6 ± 7,9	14,0 ± 10,2	0,61

---

**CARACTERISTIQUES RELATIVES AUX CYCLES D'IIU**

Type d'insémination intra utérine: IAD (b)	5,6	2,4	0,48
Rang de la tentative (a)	2,1 ± 1	2,5 ± 1,46	0,28
Protocole de stimulation			0,23
Traitement de stimulation			0,61
Dose totale de gonadotrophines (UI) (c)	512,5	475	0,56
Nombre de jours de traitement (c)	3,1	3,4	0,8
Nombre de follicules total le jour du déclenchement (c)	2	2	0,83
Nombre de follicules le jour du déclenchement (c) :			
≥ 16 mm	1	1	0,26
de 13,1 à 15,9 mm	0	0	0,63
≤ 13 mm	0	0	0,77
Nombre de follicules ≥ 14 mm le jour du déclenchement (c)	2	1	0,22
Epaisseur endométriale le jour du déclenchement (mm) (a)	8,9 ± 1,48	8,2 ± 1,48	<b>0,08</b>
NSMI (millions/ml) (c)	7,9 ± 5,6	10,5 ± 5,7	<b>0,08</b>

---



---

## CARACTERISTIQUES ECHOGRAPHIQUES

<b>Epaisseur endométriale le jour de l'IUI (mm) (a)</b>	10,5 ± 2,0	9,5 ± 2,1	<b>0,06</b>
<b>Type endométrial (c)</b>	1,3 ± 0,7	1,3 ± 0,5	0,82
<b>Volume endométrial (cm<sup>3</sup>) (a)</b>	4,2 ± 1,6	3,7 ± 2,0	0,47
<b>VFI (PRF 0,6) (a)</b>	7,1 ± 6,1	6,0 ± 4,7	0,50
<b>VFI (PRF 0,9) (a)</b>	4,8 ± 5,1	3,5 ± 3,3	0,23
<b>Nombre de CU par minute (a)</b>	2,5 ± 0,9	2,9 ± 1,0	<b>0,09</b>
	2,6 (médiane)	3 (médiane)	
<b>Sens antérograde des contractions utérines (b)</b>	100	94,9	0,34
<b>Elastographie (ratio) (a)</b>	1,5 ± 0,7	2,3 ± 1,5	<b>0,01</b>
	1,4 (médiane)	2 (médiane)	

---

(a) Moyenne ± SD ; (b) Pourcentage ; (c) Médiane

VU

**NANCY, le 13 novembre 2014**

Le Président de Thèse

**Professeur G. WERYHA**

**NANCY, le 13 novembre 2014**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur H. COUDANE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6775

NANCY, le 21/11/2014

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Par délégation

**Monsieur M. DELIGNON**