



Apport des antagonistes de la GnRH dans un cycle de stimulation d'insémination intra-utérine

Anaïs de Souza

► To cite this version:

Anaïs de Souza. Apport des antagonistes de la GnRH dans un cycle de stimulation d'insémination intra-utérine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01945489

HAL Id: hal-01945489

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01945489>

Submitted on 5 Dec 2018

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

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2017

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR en MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Anaïs de Souza

Le 9 Octobre 2017

**Apport des antagonistes de la GnRH dans un cycle de
stimulation d'insémination intra-utérine**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur O. MOREL	} Président
M. le Professeur J. JUDLIN	} Juge
Mme. le Docteur I. KOSCINSKI	} Juge
M. le Docteur R. CALLEC	} Juge



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Pr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

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

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE
Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

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

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

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

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

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

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE
GÉNÉRALE**

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIERE

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

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

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE
Docteur Jean-Michel MARTY

=====

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 Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
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 Whuan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (Allemagne)

A Notre Maître et Président du Jury,

Monsieur le Professeur Olivier Morel,

Professeur de Gynécologie-Obstétrique,

Vous nous avez fait l'honneur de présider le jury de cette thèse et de juger
ce travail et nous vous en remercions.

Merci de nous avoir fait bénéficier de votre enseignement pendant ces
années d'internat.

Nous espérons être toujours à la hauteur de la confiance que vous nous
avez accordée.

Que ce travail soit le témoignage de notre profond respect et de notre
reconnaissance.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Philippe Judlin,

Professeur de Gynécologie-Obstétrique,

Vous nous avez fait l'honneur de juger ce travail.

Votre expérience chirurgicale est une source d'inspiration.

Nous vous remercions pour la bienveillance dont vous avez fait preuve à
notre égard.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond
respect.

A notre Maître et Juge,

Madame le Docteur Isabelle Koscinski,

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier Docteur en
Biologie de la Reproduction,

Vous avez accepté avec enthousiasme de juger ce travail.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre expérience et nous vous
remercions pour vos précieux conseils toujours accompagnés
d'un large sourire.

Que ce travail soit le reflet de notre profonde reconnaissance.

A notre Juge,

Monsieur le Docteur Ronan Callec,

Chef de Clinique Assistant, Docteur en Gynécologie-Obstétrique,

Je te remercie d'avoir encadré ce travail en plus de tous les autres.

Ton soutien et ton expérience vont manquer à tous les futurs internes.

J'espère être le chef que tu as été pour nous et te souhaite
l'avenir brillant que tu mérites.

Que ce travail soit le reflet de toute mon admiration et de ma gratitude.

A Pierre-Maxence, mon Zabou, mon Nourson, ma Babouch...

Il aura fallu ce clic pour Nancy pour enfin se décider. Cela fait maintenant 5 ans que tu m'accompagnes et tout le monde s'accordera à dire que ce n'est pas tâche facile, mais tu sais tout surmonter et embellir notre quotidien. Malgré la distance, tu as toujours su me soutenir et me réconforter. Maintenant rassemblés, tu me combles de bonheur et je te découvre chaque jour un peu plus. Même si ton oreille n'est pas toujours apte à écouter mes journées, je ne serai pas là sans tes encouragements permanents.

Comme j'ai déjà pu te le dire, je nous souhaite que chaque jour à venir soit toujours une surprise.

A l'avenir qui nous attend, au chemin que l'on va mener ensemble et à tous nos futurs projets, Je t'aime.

A ma famille,

A mes parents, ma mamoune Valérie et mon papou Hervé. Aucun mot ne saurait exprimer toute ma gratitude. Vous m'avez toujours encouragée, guidée et soutenue malgré tous les sacrifices que cela impliquait. Je sais que je n'ai pas toujours été la petite fille idéale, mais vous m'avez toujours fait confiance et j'espère qu'aujourd'hui je fais votre fierté. Vous êtes un exemple que j'aimerais reproduire. Je vous aime.

A mon frerot, Baptiste, je te souhaite d'avoir enfin trouver ta voie. Malgré toutes tes bêtises, je suis fière de toi☺, sache que mon épaule sera toujours là pour toi et ma porte toujours ouverte.

A mes grands-parents, à Jean-Estève que j'aurai aimé connaître, enfin un de tes petits-enfants marche dans tes pas, à Albertine que je n'ai malheureusement pas assez connue, je garde le souvenir de ton magnifique sourire, à pépère Jo et mémère Ginette, j'espère que où que vous soyez, vous voyez votre petit Dr House devenir grand, tellement triste de ne plus pousser la porte du 32, je pense bien à vous, vous me manquez.

A ma Tatoune Lysiane, ma deuxième maman et **mon tonton Alain** adoré. Vous avez toujours répondu présents. Merci de m'avoir accompagnée au cours de toutes ces années, pour toutes ces sorties d'écoles, ces leçons récitées et aussi ces fêtes organisées ! On vous aura bien embêtés mais je vous promets qu'on n'a pas fini !!!! On ne peut rêver meilleure famille.

A mon tonton Jean-Luc et ma tata Jeannette partie beaucoup trop tôt. Mon tonton, tu as connu des jours si difficiles mais tu as toujours su garder ton sourire et tu as su élever ma cousine (Rodolphe, Hychemn et Noémie <3) avec amour. Je sais que je peux toujours compter sur toi. Sache que je t'admire. A Jeannette, ma tata, ma colombe, je pense bien à toi, je sais qu'aujourd'hui tu étais parmi nous, tu me manques.

A tous mes oncles et tantes de Souza que je n'ai connu ou ne connais malheureusement pas assez, Marie-Thérèse, Emilie, Dorothee, Odile, Sébastien, Marcel, Chantal, Gemma, Christian. Et tonton José, dont je n'atteindrais certainement jamais le niveau.

A ma belle-famille, Patrick et Pascale, Aymeric, Gaëlle, Clarisse, merci pour votre gentillesse et de m'avoir accueillie chez vous. Je me suis toujours sentie comme « à la maison ». Vos réunions de famille sont toujours un plaisir. Quand-est ce qu'on vous voit chez nous ? Et à Mamie Georgette qui gagnerait sans aucun doute le concours de la super mamie ! Merci pour l'amour que vous donnez à votre fils et petit-fils.

Et puis **a Gus'** quand même parce qu'il fait parti de la famille !

A ma deuxième famille, *mon CREW*, le lycée nous aura réuni, plus de 15 ans déjà... Vous m'avez accompagnée au cours de ces études, enfin surtout aux soirées...

- **Antoine**, la Réchaude, de l'amour à la haine il n'y a qu'un pas... Je sais que derrière cette petite tête à claques, se cache un ami sincère sur lequel je peux toujours compter. Beaucoup de cris mais beaucoup de joie aussi, best friend for ever.

- **Mitch**, mon creureu préféré, tellement d'anecdotes que je ne sais même pas laquelle choisir. Ce groupe ne serait pas le même sans toi.

- **Nabil**, mon Baba, que de fous rires tu auras provoqués, c'est toujours un plaisir de partager ces moments avec toi.

- **Tipeu**, on ne se voit malheureusement pas assez mais même après 2 ans c'est comme si c'était hier !

- **Pierre** alias Papa, notre homme polyvalent. Tu es toujours là pour nous, j'espère qu'on sait te le rendre. N'hésite jamais quand tu as besoin !

- **Riddick**, d'abord ami, maintenant famille, j'espère que la pilule n'est pas trop difficile à avaler mais tu seras le seul à être cité 2 fois ! Désolée pour tous ces squattages de chambre et merci d'être toujours à l'écoute. Ta bûche et toi êtes grandement attendus dans le nouvel appart.

- **Rebou**, ma babane, quelle belle jeune femme tu es devenue, merci pour toutes ces nuits rue Ponsardin, dans les rires et la folie, que de souvenirs...et tant à venir !

- **Romain**, de la place du Chapitre aux vacances à Annecy, tu n'as jamais eu peur de nous accueillir et pourtant...Reste simple comme tu sais l'être.

- **Ludwig**, un peu comme un petit frère, j'espère que tu mènes bien ta barque. Ton pain-mayo-piment au milieu de mon salon me manque. Promis on débarque bientôt au Gabon.

- **Flo**, peut-être le plus secret d'entre nous, jusqu'à nous cacher Düsseldorf, je sais que ton oreille sera toujours tendue pour écouter mes bêtises mais mes craintes aussi.

- **Stouf**, je te souhaite toute la réussite que tu mérites dans cette aventure dans laquelle vous vous êtes lancés avec ta belle Elisa.

- **Joffrey**, Jeff, frère portugais et **Aurore**, les parisiens (EDIT remerciement thèse Joffrey Tavares <3)

- **Liécar**, pour ton art de rue

« *Come on ! The world is mine* »

A la team Dentaire,

- ma **Claire**, rencontrée sur les bancs de la P1, loin des yeux mais pas du cœur, tout ça s'est passé depuis longtemps pour toi, on sait tous que tu as su faire le bon choix ! Je sais que tu es une amie fidèle, une épaule sur laquelle je peux compter. Tu seras une merveilleuse maman comme tu es une merveilleuse amie. **Stève**, prend bien soin d'elle, surtout pour les pâtes carbo qu'elle sait te préparer !

- à **Jill, Kak, Laura, Papy, Po, Guigui, Bruno, Max** : pour tous les échansonnages, les pigeons endiablés, les ladedi ladedon, les perles du bon clément, les saucissons à 150€, les mariages, les naissances...et la folie qui nous unis. Quand est-ce qu'on repart !!!!!

A mes amis rencontrés sur les « bancs » de la Fac de Reims :

- **Julie**, « la Chopart », ma compagne de D4. Grâce à toutes ces confs et ces concours blancs entrecoupés de chants de Walt Disney, j'ai trouvé une amitié sincère. Jamais tu ne faillis pour tes amis, tu nous donnes tellement, penses à en garder un peu pour toi ma belle. Merci de m'avoir fait rencontrer Vincent, ta gentillesse n'a d'égal que le nombre de t-shirt mis à l'envers.

- **Alix**, on a commencé notre aventure par un lit partagé au WEI puis on ne s'est plus quittée. A la fois la plus sérieuse et la plus délurée d'entre nous, tu m'étonneras toujours.

- **Maxime**, mon chem', tu as surement été mon plus grand soutien pendant notre externat. Tu en as essuyé des larmes...Merci d'être toujours là.

- **Schneki et Clément**, mes 2 phénomènes, les inséparables. Mon Thomas, il aura fallu un CRIT pour se découvrir. Derrière ta folie se cache un ami précieux et un talentueux médecin, même si les ardennais n'y croit toujours pas ! Clem, le passionné, à tous ces moments télévisés partagés si intelligents, tu seras toujours le bienvenu à la maison. Profitez toujours de la vie comme vous savez si bien le faire.

- **Marc**, el professor, merci pour ta motivation sans faille sur ces chaises de la BU. A toutes nos pauses café et soirées révisions à la cafet. Et surtout merci pour toutes ces immondes vidéos qui auront agrandi ma culture...

- **Marie-Anne et Victor**, le duo des intellos toujours prêts pour une petite sauterie. Oh oui le CRI !

- **Valoch'**, et ta motivation sans faille. A toutes ces colles et concours blancs loin derrière nous et aux escaliers de la BU qui nous auront accueilli de longs moments !

- **Camille et Choupi**, on s'est connu vous étiez déjà ensemble. Depuis 2 petites choupettes ont poussé. Que votre avenir soit au moins aussi beau qu'ont été ces années partagées ensemble.

A tous mes maîtres d'internat qui ont contribué à ma formation et m'ont accompagné dans mon apprentissage au cours de ces différents stages :

- *L'équipe de chirurgie de la maternité* qui a accueilli mes premiers pas : Pr Philippe Judlin, Dr Antoine Koebelé, Dr Thierry Routiot (à ma première garde d'interne !), Dr Aurelio Barbarino, Dr Charlotte Masias, Dr Cécile Mezan de Malartic, Dr Fabienne Abel-Decollogne.

- *L'équipe d'obstétrique de la maternité* : Pr Olivier Morel, Dr Emilie Gauchotte, Dr Estelle Perdriolle-Gallet, Dr Stanislas Villeroy de Galhau, Dr Catherine Zuily-Lamy.

- *L'équipe d'AMP de la maternité* : Dr Frédérique Guillet-May, Dr Annie Zaccabri, Dr Nadia Dandachi-Moulin, Dr Delphine Morettini, Dr Mikaël Agopiantz, Dr Catherine Diligent, Dr Isabelle Koscinski, Dr Christel Fraselle-Hersant, Dr Laure Marchal.

- *L'équipe de Gynécologie-Obstétrique de Verdun* : Dr Laurent Pannequin, Dr Michel Jabour, Dr Christophe Balecoidjo.

- *L'équipe de Chirurgie A de Verdun* : Dr Ibrahim Kalouche (merci pour votre accueil), Dr Marc Gustin, Dr Isabelle Laurent, Dr Hassan Harb.

- *L'équipe de Gynécologie-Obstétrique de Thionville* : Dr Eric Welter, Dr Marie-France Olieric (et aux soirées Mojito), Dr Nelio Ferdilus (mon maître), Dr Philippe Colin, Dr Anca Moza.

- *L'équipe de Gynécologie-Obstétrique de Mercy* : Dr Marie-Laure Eszto, Dr Sandra Dahlhoff, Dr Georges Hayek, Dr Michel Gunther, Dr Bogdan Margineanu, Dr Dalida El Bahja, Dr Thierry Cassier, Dr Roger Rieger.

- *L'équipe d'Echographie de la maternité* : Dr Karine Lefèvre, Dr Pascale Bach, Mme Gaëlle Ambroise, Mme Magalie Lecuyer, Mme Laurence Bourguignon, Mme Corinne Messin.

Merci à tous pour votre patience et votre enseignement.

A tous mes chefs de cliniques et assistants avec lesquels j'aurais partagé beaucoup de nuits :

- à **Nora**, duo de l'enfer, on en a vécu des choses depuis ce premier stage...Je te souhaite ce bel avenir que tu mérites et je serai toujours présente pour nos longs débriefings téléphoniques !

- à **Rabia**, pour ta douceur et ta gentillesse.
- à **Laure-Emilie** pour tous ces blind-tests !
- à **Marie**, pour ce peps, cette joie et ce professionnalisme.
- à **Marion**, pour m'avoir accompagnée dans mes premiers pas d'écrivain.
- à **Pauline**, pour toutes ces consultations d'AMP de rêve.
- à **Ariane et Aude**, le duo de Mercy, merci de m'avoir fait confiance.
- à **Ronan** qui m'en aura donné du temps pour me permettre d'être ici ce jour.
- à **Sophie G et Sophie H**, gardez toujours votre grain de folie.

Et puis à **Anne-Claire et Matthieu**, mes co-internes, mes chefs, mes futurs collègues, je suis fière de bientôt partager votre bureau et espère être à la hauteur de vos compétences et puis surtout Matthieu, tu pourras finir mes assiettes et je pourrais enfin faire ce régime débuté à Thionville !

A mes **co-internes de promo** :

- **Pr Barthès**, plus le choix maintenant, demain on s'y met !
- **Axelle**, mon binôme d'écho, parce qu'un jour toi aussi tu auras 30 ans et que je viendrai les fêter avec toi au soleil !
- **Christelle**, la maman de la promo dont je garde quand même l'image de notre premier cours de DES ☺
- **Marion**, hé demain on commence l'internat ensemble, tu sais à quelle heure on doit y être ?
- **Mariam**, à toutes nos journées d'UGO et de R3, tu es une fille en or.
- **Audrey**, à nos futurs transferts
- **Lorraine et Ludivine**

A **Hélène M.**, notre Mme potins en qui j'ai une grande confiance. Plus qu'une collègue, tu es une véritable amie et ne t'inquiètes pas les francs-comtois n'y changeront rien !

A mes compères de DESC : **Delphine, Chloé et Tania**, pour ces belles semaines gustatives en votre compagnie à travers la France.

A tous les **co-internes** avec qui j'ai eu le plaisir de travailler de près ou de loin : Kim et Charlotte (merci pour votre compagnonnage), Laurianne, Ludivine, Mathilde K., Magda, Jellila (mon soleil du sud), Judicaël, Arthur, Aude T., Laurène, Zenaba, Mathieu D. (et nos Rdv sur le toit thionvillois), Brieuc (et ton savoir sans limite, c'est un plaisir de travailler avec toi), Pauline, Idalie, Lucile, Laure, Bérénice, Manon, ALF, Pouypoudat, Juliette, Mathilde M., Jocelyn, Anissa, Marine, Rémi, Alex (Dr Bogoss'), Julien (la relève), Anaïs, Jonas.

A toutes ces amitiés nées au décours des internats de Meurthe et Moselle, Meuse et Moselle :

Verdun et ses cabines de l'espace :

- **Jamila**, il n'existe pas une personne plus généreuse. Merci pour tout ce que tu m'as appris.
- **Chloé et MAB** (dire qu'il aura fallu quitter Reims pour se découvrir) **Hugo, Linda** : un semestre plein de bons souvenirs !!!!
- **Aymeric et Lucie** (et à tous ces blocs les lendemains difficiles...), comme quoi même à Verdun, on peut trouver l'amour !

Thionville :

- **Amandine** : ma pote ! 6 mois de plaisir non partagés et de mots d'amour échangés.
- **Lisa** : tant d'éclats de rires et de conseils avisés.
- **Pauline** et nos longues discussions sur la table de ping-pong.
et à tous ceux qui ont rendu ce semestre parfait et hors catégorie (la piscine, la soirée mousse, les soirées déguisées, les poissons, les barbeuc sur le toit...)

à **Alexandra**, hors catégorie, Nancy, Verdun, Thionville, Nancy...2 ans de vie commune. Tu auras été ma compagne de soirée, de salle de sport, de TBC...mais tu as été aussi un soutien important dans les périodes de doutes.

à **Hélène R.**, la plus gynécologue des médecins généralistes. Merci pour tous ces bons moments et promis à la prochaine écho je ne me tromperais pas !

A toutes ces belles rencontres au cours de ma formation :

- **Nadia**, je te dois beaucoup dans mon apprentissage. Merci pour ton soutien dès le début et dans ces derniers instants de vie d'interne. C'est un réel plaisir de travailler à tes côtés.

- Anne-Laure, Mémère, Mylène, Céline, Aline, Grégo, Laetitia, Jeanne... et toute l'équipe infirmière et Aide-Soignante de **Chirurgie A de Verdun** qui m'a accueillie pendant 1 an. Direction le Windsor !

- Marie-Laure, Régine, Laurent, Serge, Sabrina, Moumouche, Pascalou, Emilie, Mag, Sophie, Christelle....et tous les infirmier(ère)s, les brancardiers, ainsi que tous les anesthésistes du **bloc de Verdun** et particulièrement à Tonton, Michel de Souza. Plus que des collègues, c'est une famille que j'ai trouvée.

- A **Aline et Aurélie**, mes 2 chouchoutes et toute l'équipe de la maternité de **Mercy**. Vous êtes une équipe qui déchire ! A **Pierre et Pépé** avec qui c'est toujours un plaisir de partager les gardes !

- A **Christelle, Aurélie, Isabelle et MOB**, les meilleures secrétaires du monde. Et à **Coco**, ma maman du labo !

- A tous les techniciens du **labo de PMA**, Brigitte, Sabrina, Songül, Florence, Sylvie, Kamal, the best team !

- Aux équipes de la **maternité de Verdun** pour mes premiers accouchements physio (et plus particulièrement à Virginie et Cindy pour leur apprentissage).

- Aux équipes de la **maternité de Thionville** pour beaucoup de mes premières ! Et pour les repas de garde, les shooting photos et beaucoup beaucoup de rires. Ce fut 6 mois exceptionnels.

Enfin un grand merci aux équipes de la **maternité de Nancy**, qui ont du me supporter pendant la moitié de mon internat et qui vont encore devoir me supporter 2 ans :

- toutes les infirmières, IBODE et IAD, Auxiliaires et Aides-soignantes.

- l'équipe des urgences qui a été pendant quelques temps ma deuxième maison : Cathy, Marie, Sophie, Bribri, Coco, Marie-Eve.

- à Véro, Olivier, Camille, les Sandrine, les Steph, Anne, Dom, Marie-Ode, présents depuis mes premiers jours d'internes et à toutes les autres sage-femmes qui m'ont tant appris (et à ma Kath qui brille en 2017) !

Un très très grand merci à tous....

SERMENT

« **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 ».

Table des matières

I. Introduction	23
1. Rappels physiologiques.....	23
2. L'Assistance Médicale à la Procréation.....	26
2.1 Ethique et législation.....	26
2.2 Généralités.....	27
2.2.1. Définition de l'infertilité et épidémiologie.....	27
2.2.2. La consultation initiale en AMP	28
2.2.3. Les différentes techniques	28
3. L'insémination Intra-Utérine	31
3.1 Historique.....	31
3.2 Indications	31
3.2.1. Les indications féminines	32
3.2.2. Les indications masculines	33
3.2.3. Les indications mixtes	33
3.3 Techniques et résultats	34
3.3.1. La stimulation ovarienne.....	35
3.3.2. Le monitoring de l'ovulation.....	37
3.3.3. Le déclenchement de l'ovulation.....	38
3.3.4. La préparation de sperme et l'IIU	38
3.3.5. Le soutien de la phase lutéale	39
4. Les antagonistes de la GnRH.....	39
4.1. Pharmacologie.....	39
4.2. Intérêt en IIU	40
4.2.1. Lutéinisation précoce	40
4.2.2. Action des antagonistes de la GnRH	40
II. Article.....	42
III. Bibliographie	56

Liste des abréviations

ABM : Agence de biomédecine
AMH : Hormone anti-müllérienne
AMP : Assistance médicale à la procréation
FIV : Fécondation In Vitro
FIV-ICSI : FIV avec injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde
FSH : Follicle Stimulating Hormone
GnRH : Gonadotrophin Releasing Hormone
hCG : hormone Chorionic Gonadotrophin
IAC : Insémination avec sperme de conjoint
IAD : Insémination avec sperme de donneur
IIU : Insémination intra-utérine
INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques
INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
LH : Luteinizing Hormon
OATS : Oligoasthénospermie
OMS : Organisation mondiale de la santé
R-FSH : FSH Recombinante
SOPMK : Syndrome des ovaires polymicrokystiques
TMS : Test de migration-survie
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

I. Introduction

1. Rappels physiologiques

La folliculogénèse est l'ensemble des processus par lesquels un follicule primordial va évoluer vers un follicule dominant de De Graaf, pour atteindre l'ovulation. Le stock de follicules primordiaux est constitué vers le 7^{ème} mois de vie intra-utérine. A la naissance, nous possédons 500 000 à 1 million de follicules par ovaire. La plupart vont évoluer vers l'atrésie et le stock sera environ de 200 000 follicules à 20 ans, 20 000 à 40 ans et 100 à 50 ans. Une cohorte d'environ 100 follicules primordiaux est recrutée de manière cyclique. En moyenne, une femme aura 400 ovulations au cours de sa vie.

La maturation du follicule s'accompagne d'une croissance simultanée de l'ovocyte : l'ovogénèse, et de modifications fonctionnelles des cellules folliculaires.

Un cycle menstruel est d'environ 28 jours et est divisée en 2 phases : la phase folliculaire, du premier jour des règles à l'ovulation, puis la phase lutéale de durée constante, 14 jours.

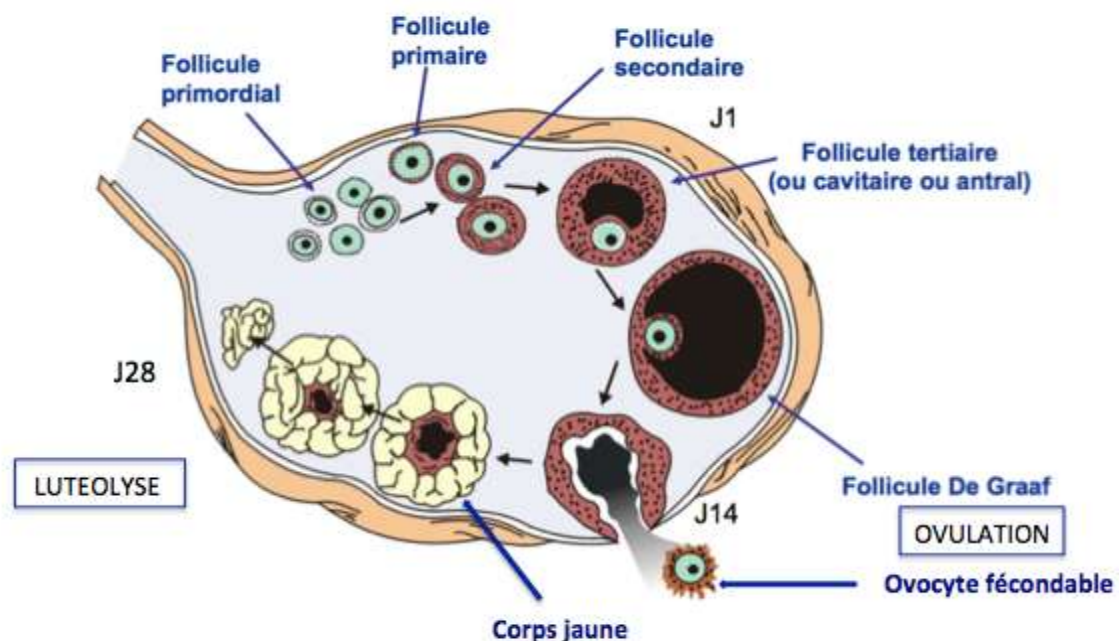


Figure 1. La folliculogénèse

La phase folliculaire est sous la dépendance de la FSH. Le recrutement folliculaire est asynchrone. En effet, pour une même cohorte folliculaire, chaque follicule présente un seuil de sensibilité à la FSH différent. L'augmentation physiologique de la FSH endogène en fin de phase lutéale précédente et au début de la phase folliculaire permet le recrutement du follicule qui présente le seuil de sensibilité le plus bas. Les autres follicules émergeront ensuite en fonction de leur seuil de sensibilité. En milieu de phase folliculaire, la sécrétion d'oestradiol et d'inhibine B par les follicules, va exercer un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse, entraînant une diminution du taux de FSH plasmatique qui repassera sous le seuil de sensibilité de chacun des follicules de la cohorte. Seul le follicule ayant un seuil de sensibilité à la FSH bas va poursuivre sa croissance, alors que les autres follicules vont s'atrophier.

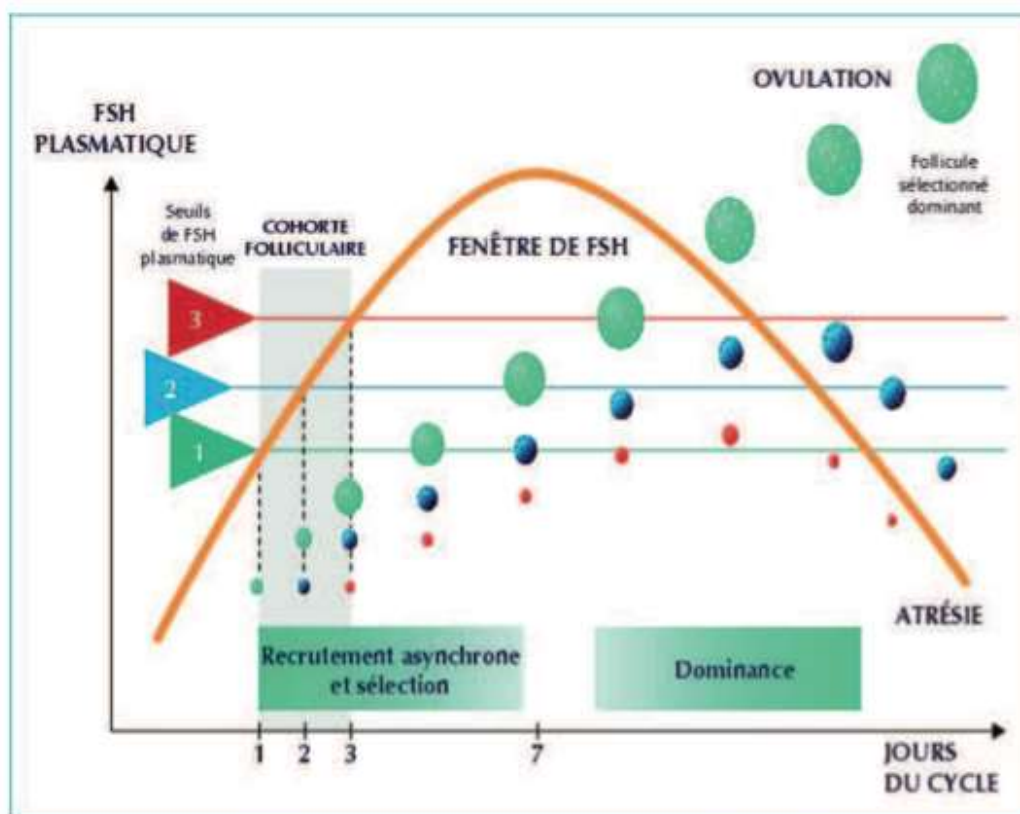


Figure 2. Régulation de la croissance folliculaire : rôle de la FSH [1]

Le premier follicule recruté va acquérir rapidement des récepteurs à la LH sur les cellules de la thèque et sur cellules de la granulosa lorsque sa taille atteint les 10mm. Le follicule devient mature lorsque la concentration de ces récepteurs est adéquate. L'expulsion de l'ovocyte hors du follicule est la réponse à une forte élévation de LH plasmatique sécrétée par l'hypophyse, en réponse à un rétrocontrôle positif de l'oestradiol au niveau hypothalamique, lui-même responsable d'un pic de GnRH. L'ovulation a lieu 35 à 36 heures après le pic de LH. Ce pic de LH est responsable de remaniements folliculaires : la rupture des gap-junctions de la corona radiata permet la reprise de la méiose, les cellules de la granulosa expriment les récepteurs à la progestérone et la pénétration des vaisseaux dans la granulosa permet l'apport du cholestérol nécessaire à la synthèse de la progestérone. Ces remaniements aboutissent à la formation du corps jaune post-ovulatoire. Il est composé de petites cellules lutéales dérivées des cellules de la thèque interne, fortement stimulées par les sécrétions de LH ou d'hCG, et de grandes cellules lutéales dérivées des cellules de la granulosa, peu sensibles à la LH ou à l'hCG mais sécrétant de fort taux de progestérone, ainsi que de cellules endothéliales et immunes. Il détermine la réceptivité de l'endomètre nécessaire à l'implantation embryonnaire. Si l'embryon s'implante, la sécrétion d'hCG trophoblastique débute et permet le maintien du corps jaune.

Parallèlement à la folliculogénèse et l'ovogénèse, l'endomètre se prépare à la nidation. Il va d'abord subir une phase proliférative concomitante à la phase folliculaire, du 5^{ème} jour au 14^{ème} jour du cycle, sous la dépendance des oestrogènes : prolifération des tubes glandulaires, mitoses cellulaires, différenciation et allongement des capillaires, sont responsables d'un épaissement de l'endomètre. Après l'ovulation, il va subir une phase sécrétoire, concomitante à la phase lutéale, sous la dépendance de la progestérone, mais nécessitant une imprégnation oestrogénique préalable : les glandes prennent un aspect contourné et sécrètent du glycogène, les artérioles s'épaississent et deviennent spiralées, des shunts artérioveineux se forment. Des pinopodes apparaissent et facilitent le contact entre l'embryon et l'endomètre : c'est la fenêtre d'implantation embryonnaire. Elle correspond à la période de réceptivité optimale de la muqueuse utérine et dure

environ 4 jours [2], le plus souvent entre le pic de LH + 7 jours et le pic de LH + 10 jours, soit entre J20 et J23 pour un cycle de 28 jours.

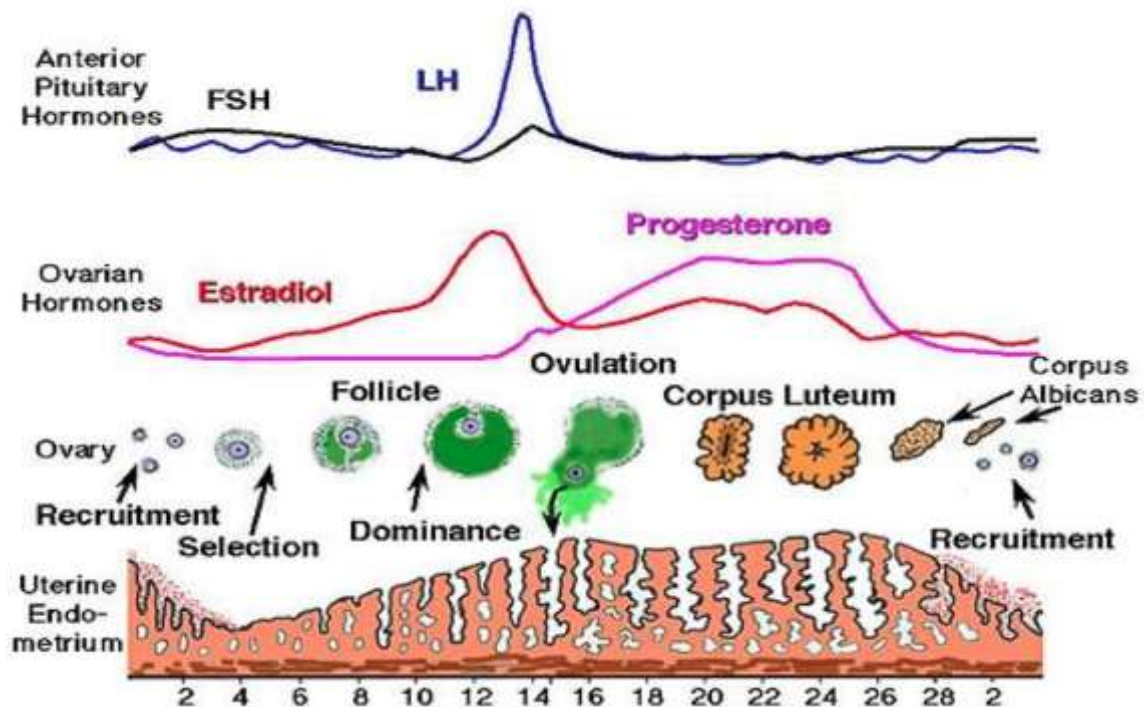


Figure 3. Régulation hormonale du cycle menstruel

2. L'Assistance Médicale à la Procréation

2.1 Ethique et législation

En France, les pratiques d'AMP font l'objet d'un encadrement strict : législatif, institutionnel (l'Agence de la Biomédecine), organisationnel (nécessité d'un agrément par l'Agence Régionale de Santé) et économique (nombre de tentatives limité par la Sécurité sociale).

L'AMP est définie par l'article L2141-1 du Code de la Santé Publique comme l'ensemble des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, la conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle.

Ces pratiques sont régies par les lois de bioéthique n°2004-800 du 6 août 2004, révisées par la loi du 7 juillet 2011, et les arrêtés de bonnes pratiques [3] :

L'AMP a pour objet de remédier à l'infertilité du couple ou d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple, d'une maladie d'une particulière gravité. Le caractère pathologique de l'infertilité doit être médicalement diagnostiqué.

« L'homme et la femme formant le couple doivent être vivant, en âge de procréer, et consentir préalablement au transfert des embryons ou à l'insémination. Font obstacle à l'insémination ou au transfert des embryons, le décès d'un des membres du couple, le dépôt d'une requête en divorce ou en séparations de corps ou la cessation de la communauté de vie, ainsi que la révocation par écrit du consentement par l'homme ou la femme auprès du médecin chargé de mettre en œuvre l'assistance médicale à la procréation ».

En France, la réglementation permet de prendre en charge des femmes âgées de 18 à 42 ans, tandis que les hommes ne sont pas concernés par une limite d'âge.

2.2 Généralités

2.2.1. Définition de l'infertilité et épidémiologie

L'infertilité se définit comme l'incapacité à concevoir naturellement au bout d'un an de rapports sexuels non protégés. La prise en charge en AMP peut être plus précoce si des facteurs d'infertilité sont déjà connus.

La fertilité naturelle d'un couple avec des rapports réguliers, n'excède pas en moyenne 25% par cycle [4].

Un couple sur 5 consulte pour infertilité [5]. Six pour cent présentent une impossibilité absolue à concevoir. Selon le rapport « FIV France » de 2011 [6], 33% des infertilités seraient d'origine féminine, 21% d'origine masculine, 39% mixte et 7% inexpliquée.

De multiples facteurs notamment environnementaux peuvent expliquer l'augmentation de son incidence. Cependant, les facteurs les plus souvent incriminés sont l'âge féminin, le surpoids, le tabac et les perturbateurs endocriniens. La fertilité

diminue progressivement dès 25 ans (25% à 25 ans, 17% à 35ans, 9% à 39 ans), or en 2016, l'âge moyen de la première grossesse selon l'Insee était de 30,4 ans [7]. L'âge moyen des femmes à la première consultation d'infertilité a reculé de 3,5 ans au cours des 20 dernières années, et la proportion des femmes de plus de 35 ans a été multipliée par 3,5 [8].

En France, une femme en âge de procréer sur trois est en surpoids (20 à 25%) ou obèse (10 à 15%). Le risque de mettre plus d'un an à concevoir est augmenté de 27 % en cas de surpoids et de 78 % en cas d'obésité [9].

En 2014, un enfant sur 32 est issu de la procréation médicalement assistée (3,1%). Parmi ces 25 208 enfants, 26% ont été conçus par IIU [10].

2.2.2. La consultation initiale en AMP

La première consultation d'AMP prend en charge le couple infertile. Après un examen clinique complet de la femme et de l'homme, un bilan leur sera prescrit. La femme devra effectuer un bilan hormonal (FSH, LH, oestradiolémie +/- AMH au 3^{ème} jour du cycle), une échographie pelvienne avec un compte des follicules antraux au 3^{ème} jour du cycle afin d'évaluer la réserve folliculaire, et une hystérosalpingographie permettant de s'assurer de la perméabilité tubaire. L'homme devra quant à lui réaliser un spermogramme et une spermoculture dans un laboratoire agréé. Les 2 membres du couple devront également réaliser les sérologies VIH 1 et 2, syphilis, Hépatite B et C, obligatoires pour leur prise en charge ultérieure. En fonction du résultat du bilan, la prise en charge du couple s'orientera vers l'insémination artificielle ou la fécondation in vitro (FIV) classique ou avec injection intra-cytoplasmique d'un spermatozoïde (FIV-ICSI).

2.2.3. Les différentes techniques

2.2.3.1 L'insémination artificielle

Il s'agit de la technique la moins invasive et la moins coûteuse en AMP. Les indications sont essentiellement féminines et concernent les troubles de l'ovulation,

mais une infertilité inexpliquée ou des anomalies spermatiques telle une oligoasthénotéatospermie (OATS) modérée relèvent également de l'insémination en première intention. Les patientes souffrant d'endométriose sévère de stade III-IV, doivent bénéficier d'emblée d'une technique plus invasive, la FIV.

Elle peut être réalisée avec sperme de conjoint (IAC) après préparation au laboratoire, frais ou congelé, ou avec sperme de donneur (IAD).

Actuellement, la sécurité sociale prend en charge 6 cycles d'insémination artificielle.

Les indications et la technique seront développées dans le chapitre suivant.

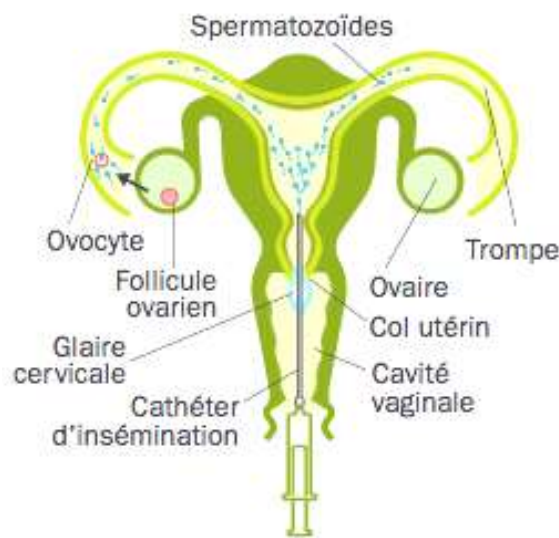


Figure 4. Réalisation d'une insémination intra-utérine

2.2.3.2 La Fécondation In Vitro

C'est une technique encore récente. La première naissance mondiale, issue d'une FIV n'a pas encore 40 ans. En effet, Steptoe et Edwards sont responsables de la naissance de Louise Brown, le 25 juillet 1978. En France, la première naissance date quant à elle, du 24 février 1982.

L'objectif de la FIV est d'obtenir un nombre important d'ovocytes matures, c'est à dire en métaphase II. La patiente bénéficiera d'une hyperstimulation ovarienne contrôlée à l'aide d'injection de gonadotrophines, permettant la croissance

et la maturation folliculaire et ovocytaire. Une fois les ovocytes recueillis lors de la ponction, il existe alors au laboratoire, 2 techniques différentes, réalisables après capacitation des spermatozoïdes :

- la FIV classique : Mise en contact des ovocytes avec les spermatozoïdes capités pour une fécondation « naturelle » in vitro.

Les indications sont les infertilités tubaires, les oligospermies (500000 à 1 million de spermatozoïdes au test de migration-survie (TMS)), l'endométrieose sévère, les échecs d'IIU.

- la FIV-ICSI : FIV avec micromanipulation. Après décoronisation de l'ovocyte, un spermatozoïde y est micro-injecté.

Les indications sont les anomalies spermatiques sévères (OATS sévère, tératospermie sévère et cryptozoospermie), les spermés chirurgicaux, issus de biopsie épидидymaire ou testiculaire, les échecs ou pauci-fécondations en FIV classique.

Ces 2 techniques permettent d'obtenir des embryons qui sont soit replacés dans la cavité utérine lors d'un transfert, soit congelés.

La sécurité sociale prend en charge 4 tentatives de FIV.

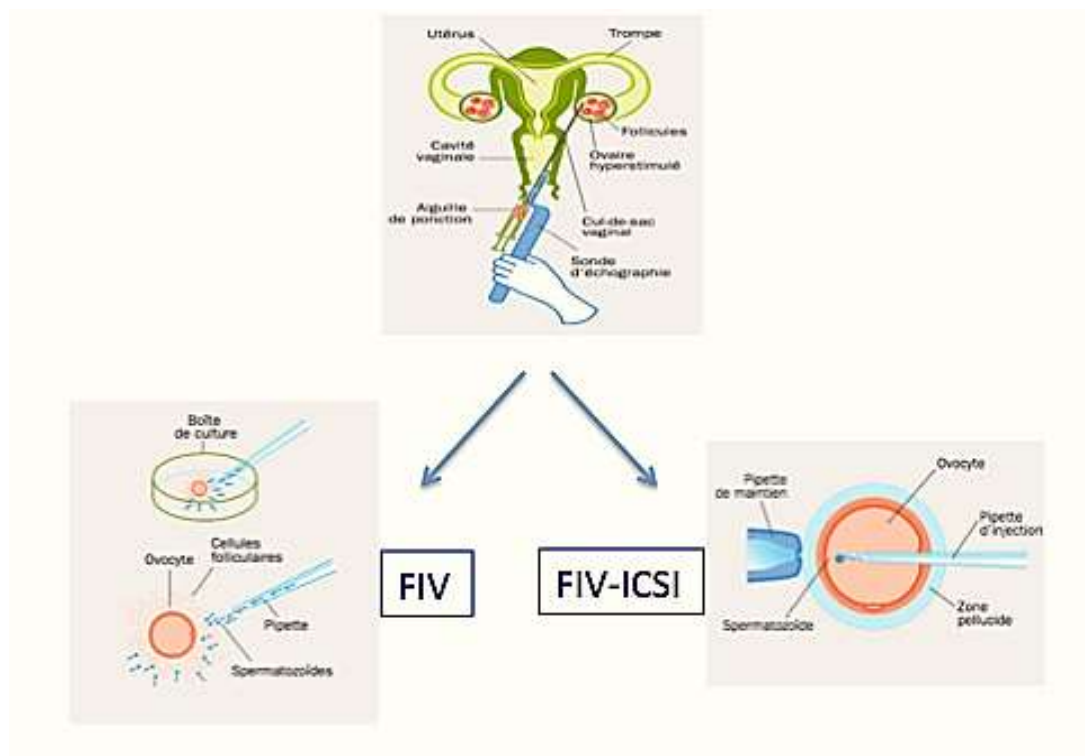


Figure 5. Les 2 techniques de FIV

3. L'insémination Intra-Utérine

3.1 Historique

L'insémination artificielle est la plus ancienne méthode de procréation médicalement assistée. C'est Lazzaro Spallanzani (1729-1799), prêtre scientifique italien qui découvre en 1780, la fécondation des ovules par les spermatozoïdes. Il réalise alors une insémination artificielle chez sa chienne [11].

En 1789, John Hunter (1728-1793), biologiste écossais, pratique pour la première fois une insémination artificielle chez l'humain, chez un couple dont le mari souffrait d'une malformation génitale rendant impossible les rapports. Celle-ci donne lieu à une naissance. Presque 100 ans plus tard, en 1884, le Dr William Pancoast réalise la première insémination avec sperme de donneur. En France, l'insémination artificielle s'est développée au début du XIXème siècle, puis s'est perfectionnée au début du XXème siècle grâce aux vétérinaires, pour être couramment utilisée dans les années 1940 [12]. La première insémination intraconjugale française a été réalisée par Michel Augustin Thouret (1747-1810) [13]. Les résultats médiocres obtenus chez les couples infertiles entraînèrent son abandon. Ce n'est que dans les années 1990, suite aux progrès des techniques de préparation de sperme et d'induction de l'ovulation que les inséminations ont repris leur place. D'abord intra-vaginale puis intra-cervicale, elle est aujourd'hui quasi exclusivement intra-utérine.

3.2 Indications

Comme dit dans un chapitre précédent, l'insémination intra-utérine est une technique peu invasive, simple, indolore et peu coûteuse. En effet son coût varie de 600 à 1200 euros, alors qu'une FIV-C coûte 3000 à 4000 euros et une FIV-ICSI, 3500 à 4500 euros. Elle est la technique de procréation médicalement assistée la plus simple.

L'objectif est d'optimiser la rencontre des gamètes in vivo et donc de synchroniser l'ovulation et l'insémination. Le passage de l'obstacle cervical permet

d'augmenter la concentration de spermatozoïdes dans l'utérus et par conséquent au site de fécondation.

Ses indications initialement principalement féminines, se sont étendues également à des anomalies masculines.

3.2.1. Les indications féminines

Les *troubles de l'ovulation* sont la première cause d'infertilité en France. Ce sont principalement les oligo-anovulations de type II de la classification de l'OMS. Le groupe IIa ou normogonadotrope est caractérisé par un bilan hormonal normal et une réserve ovarienne normale à l'échographie pelvienne. Le groupe IIb correspond au syndrome des ovaires micropolykystiques (SOPMK). Il touche 5 à 10% des femmes en âge de procréer et concerne 60 à 80% des infertilités par anovulation. Son diagnostic nécessite la présence d'au moins 2 des 3 critères établis par la conférence de Rotterdam de 2003 : 1) oligo-aménorrhée, 2) hyperandrogénie clinique ou biologique, 3) présence d'au moins 12 follicules entre 2 et 9mm sur chaque ovaire et/ou volume ovarien $\geq 10\text{ml}$ à l'échographie. Dans 30% à 50% des cas, il existe également un surpoids ou une obésité. Dans 5 à 20% des cas, un syndrome métabolique est associé, associant insulino-résistance et dyslipidémie [14-17]. L'hyperinsulinisme compensatoire est responsable d'une augmentation de la sécrétion d'androgènes et d'un développement folliculaire anormal, responsables d'un dysfonctionnement de la fonction ovarienne.

Les IUI peuvent également être réalisées chez les patientes du groupe III de l'OMS, qui comprend les insuffisances ovariennes débutantes. Cliniquement les cycles se raccourcissent car une élévation plus précoce de FSH est responsable d'une avance de maturation de la phase folliculaire.

Les autres indications sont l'*endométriose légère de stade I-II*. Cette pathologie inflammatoire, est définie par l'implantation anormale de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine. A l'interrogatoire, il faut rechercher des dysménorrhées ou des dyspareunies. Sa physiopathologie est encore mal connue mais elle peut être responsable d'une diminution de la réserve ovarienne.

La présence d'une *trompe fonctionnelle unique*, secondaire à un traitement chirurgical, notamment dans les grossesses extra-utérines ou les abcès tubo-ovariens, ou secondaire à une inflammation en réponse à une infection, reste une indication d'IIU même si elle tend à être controversée avec une diminution du taux de grossesse par cycle par 2 [18].

3.2.2. Les indications masculines

D'après la classification OMS de 2010, les valeurs normales du spermogramme sont :

- volume spermatique supérieur ou égal à 1,5mL
- un pH $\geq 7,20$
- une numération de spermatozoïdes ≥ 15 millions/mL ou 39 millions par éjaculat.
- une mobilité progressive $\geq 32\%$
- une vitalité $\geq 58\%$
- un pourcentage de forme typique $\geq 23\%$ selon la classification de David ou $\geq 4\%$ selon la classification de Kruger.

Le test de migration-survie par gradient de densité, permet la sélection des spermatozoïdes mobiles. Un nombre de spermatozoïdes progressifs ≥ 1 million est nécessaire pour permettre la réalisation d'une IIU.

L'OATS modérée, définie par une diminution de la concentration de spermatozoïdes, de leur mobilité et un nombre augmenté d'atypies est la plus fréquente des indications masculines d'IIU.

Les *troubles de l'éjaculation* (éjaculation rétrograde, dys/anéjaculation) en sont les autres indications.

3.2.3. Les indications mixtes

L'infertilité s'explique alors par une étiologie à la fois féminine et masculine. Elle concerne 40% des infertilités.

L'infertilité idiopathique ou inexpliquée concerne les couples pour lesquels aucune étiologie n'a été retrouvée. Elle concerne 10 à 20% des couples [19].

3.3 Techniques et résultats

Selon le dernier rapport de l'ABM [10], 56468 IIU ont été réalisées par 188 centres en 2014 (52 731 IIU intraconjugales, 3618 avec sperme de donneur et 119 inséminations intra-cervicales avec sperme de donneur), permettant d'obtenir 7371 grossesses échographiques, 6023 accouchements et la naissance de 6587 enfants.

	France - Moyenne des laboratoires	France - IC 95% de la moyenne	France - Médiane	France - Minimum	France - Maximum
Age des femmes à l'insémination					
% de cycles chez les femmes de moins de 30 ans	29,6	[28,3 ; 30,9]	29,7	6,4	62,4
% de cycles chez les femmes de 30 à 34 ans	35,9	[34,9 ; 36,9]	36,2	15	61,1
% de cycles chez les femmes de 35 à 37 ans	15,9	[15,2 ; 16,6]	15,8	1,5	35,7
% de cycles chez les femmes de 38 à 39 ans	7,4	[7,0 ; 7,9]	7,3	0	18,6
% de cycles chez les femmes de 40 à 42 ans	8,8	[8,2 ; 9,5]	9	0	27,4
% de cycles chez les femmes de plus de 43 ans	2,3	[1,9 ; 2,7]	1,1	0	16,1
Cycles					
Nombre de cycles d'insémination	308,7	[254,6 ; 362,7]	212	50	4710
Grossesses					
% de grossesses échographiques par cycle d'insémination	13,3	[12,8 ; 13,8]	13,5	4,9	25,4
% de grossesses évolutives par cycle d'insémination	11,3	[10,8 ; 11,7]	11,1	1,8	20,8
Accouchements					
% d'accouchement par cycle d'insémination	11	[10,5 ; 11,4]	10,9	1,2	19,9
% d'accouchement unique par cycle d'insémination	89	[87,7 ; 90,3]	90	33,3	100
% d'accouchement gémellaire par cycle d'insémination	10	[8,9 ; 11,2]	9,5	0	66,7
% d'accouchement triple ou plus par cycle d'insémination	0,4	[0,2 ; 0,6]	0	0	16,7

Figure 6. Description de l'activité d'IIU en France (Rapport ABM 2014)

Soixante-cinq pour cent des IIU sont réalisées avant 35 ans. Le pourcentage moyen d'accouchement par cycle est de 11,3% mais les résultats sont très disparates entre les centres, variant de 1,2 à 19,9% et certaines équipes rapportent jusqu'à 66,7%

de grossesses gémellaires et 16,7% de grossesses triples. Ceci peut être expliqué par le protocole de stimulation choisi et la technique utilisée.

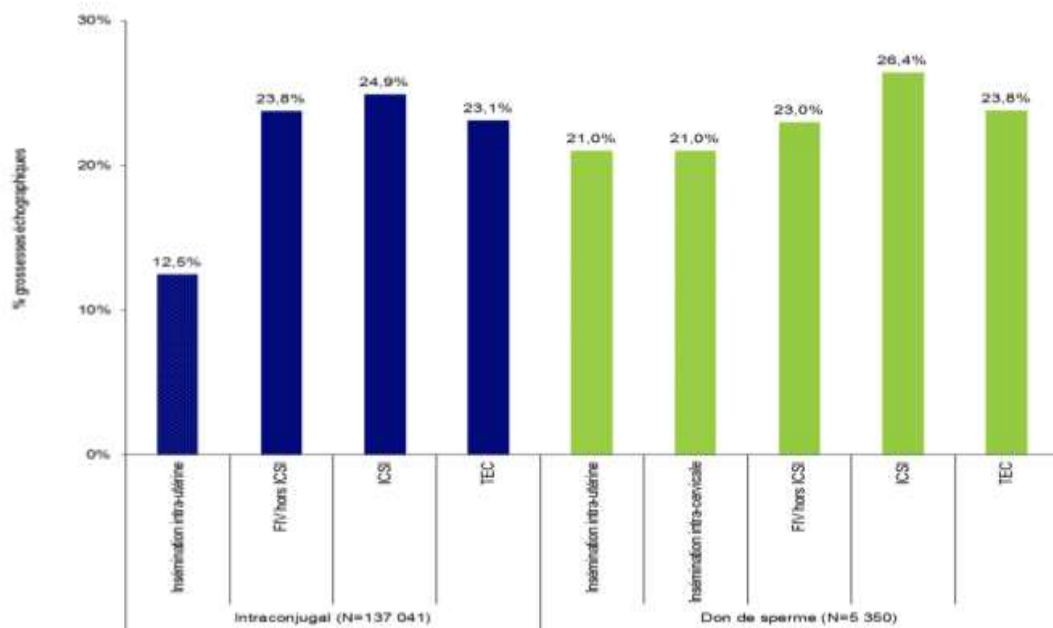


Figure 7. Taux de grossesse échographique après tentative d'AMP selon la technique et l'origine des gamètes (Rapport ABM 2014)

3.3.1. La stimulation ovarienne

La stimulation ovarienne permet de corriger les troubles de l'ovulation. Dans les infertilités masculines ou inexpliquées, les méta-analyses sont en faveur de l'association stimulation-IIU [20-22], qui augmente souvent de près du double les taux de succès. En effet, même dans l'infertilité inexpliquée, l'IIU + stimulation est supérieure à l'IIU en cycles spontanée et à la stimulation + rapports programmés [23].

Les gonadotrophines par voie sous-cutanée ont fait la preuve de leur supériorité sur les anti-oestrogènes (citrate de clomiphène, Clomid®) [24].

La FSH urinaire (hMG, Menopur®, uFSH hautement purifiée, Fostimon®) a été la première FSH utilisée en stimulation ovarienne. Extraite d'urine de femmes ménopausées [25], sa production est difficile notamment à cause d'une pureté non optimale de l'hormone. Son activité spécifique est faible et loin d'être constante d'un lot à l'autre. Aujourd'hui, ce sont quasi-exclusivement les FSH recombinantes (r-

FSH) qui sont utilisées (follitropine alpha, Gonal F®, follitropine bêta, Puregon®). Certes plus chères, elles ont tout de même prouvé leur supériorité, car elles ne possèdent pas d'activité LH et permettent un meilleur recrutement folliculaire [26,27] en utilisant des doses plus faibles [28]. Cependant, le taux de grossesses n'est pas modifié par le type de gonadotrophine utilisé [29].

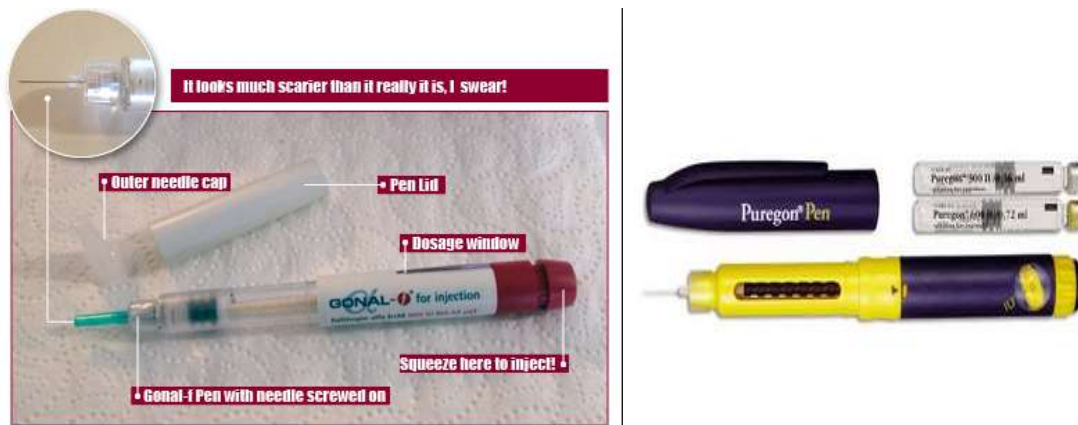


Figure 8. Différents types de r-FSH

Le protocole de stimulation ovocytaire le plus utilisé est le « Step-Up Low Dose Protocol » [1] car il se rapproche de la physiologie de l'ovulation et permet une stimulation ovarienne pauci-folliculaire, limitant ainsi le risque de grossesse multiple ou de syndrome d'hyperstimulation.

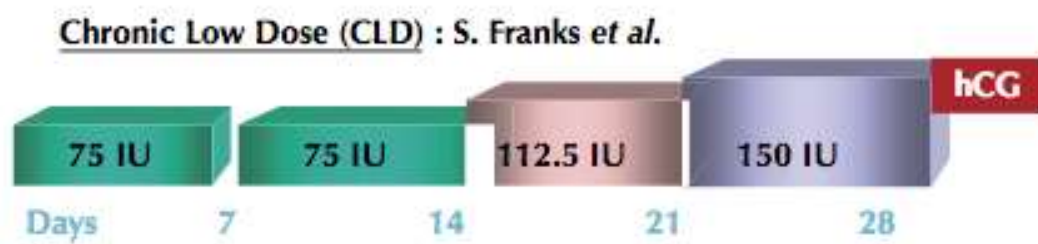


Figure 9. Protocole d'administration de FSH [1]

Le protocole « step-up » consiste à administrer des doses progressivement croissantes de FSH jusqu'à l'apparition du (ou des) follicules recrutés, repérables à l'échographie par leur diamètre de 10 mm environ. Cette dose-seuil de FSH est alors maintenue jusqu'au déclenchement de l'ovulation. La dose de départ est prescrite pour une durée minimum de 5 à 7 jours puis un premier monitoring est effectué. En l'absence de repérage échographique d'un follicule de 10 mm, la dose de départ est maintenue à nouveau 7 jours avant d'être augmentée de 50 %, avec un contrôle tous les 7 jours, jusqu'au recrutement d'un follicule dominant, sans dépasser 35 jours de traitement [30].

3.3.2. Le monitoring de l'ovulation

La stimulation ovarienne est contrôlée par un monitoring à la fois échographique et biologique qui permet d'adapter les posologies de gonadotrophines.

Le monitoring échographique est l'élément essentiel. Il se fait par voie endovaginale pour une meilleure résolution des ovaires mais également de l'endomètre. L'examen des ovaires permet de compter et mesurer les follicules et ainsi de surveiller leur croissance. La taille du follicule recruté doit augmenter d'environ 2mm par jour. Un nombre de follicules supérieurs à 3, augmente considérablement le risque de grossesse multiple et peut entraîner une annulation du cycle.

L'endomètre doit également être étudié. Pour permettre une bonne implantation, il doit être en phase pré-ovulatoire, en triple feuillet, et mesurer au moins 8mm d'épaisseur.

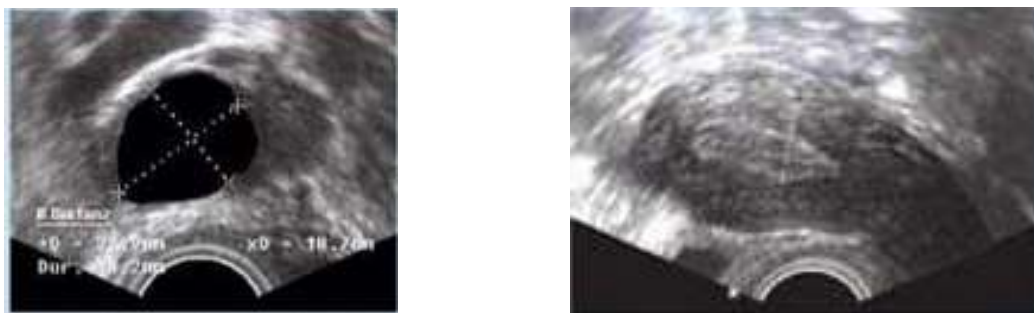


Figure 10. Monitoring échographique : follicule mature/endomètre ovulatoire

Le monitoring biologique repose sur les dosages hormonaux. L'oestradiolémie d'un follicule mature atteint environ 200 pg/mL en phase ovulatoire. Elle doit donc être analysée en fonction du nombre de follicules visualisés à l'échographie. La LH plasmatique permet de détecter les pics prématurés avant l'obtention d'un follicule mature, alors responsable d'une annulation de cycle; ou bien le pic ovulatoire lorsque le follicule est arrivé à maturité, permettant ainsi de programmer l'IIU.

3.3.3. Le déclenchement de l'ovulation

L'Hormone Gonadotrophin Chorionic (hCG) permet le déclenchement de l'ovulation lorsqu'un follicule mature, c'est à dire mesurant au moins 18mm et sécrétant environ 200pg/mL d'oestradiol, est recruté. Elle mime le pic de LH physiologique. Sa posologie varie entre 5000 et 10 000UI. Son administration se fait par injection intramusculaire et doit être réalisée, 36h avant l'IIU.

3.3.4. La préparation de sperme et l'IIU

Le sperme est préparé le jour de l'IIU. Le patient est convoqué pour la réalisation d'un recueil au laboratoire après 2 à 3 jours d'abstinence et une hydratation abondante. Une spermoculture datant de moins de 6 mois négative est une condition nécessaire à la réalisation de l'IIU. Dans le cadre des autoconservations ou du don, les paillettes de sperme sont décongelées le jour de l'IIU.

Un lavage du sperme permet de séparer les spermatozoïdes et le plasma séminal et ainsi de sélectionner et concentrer les spermatozoïdes mobiles ainsi que d'initier leur capacitation. La séparation des cellules se fait par gradients de densité et centrifugation et permet d'éliminer les prostaglandines, les débris cellulaires, les spermatozoïdes immobiles ou anormaux, les agglutinats et les germes. Une préparation de sperme de 0,2 à 0,3mL est obtenue. Elle doit contenir au moins 1 million de spermatozoïdes progressifs pour permettre l'IIU [31].

L'IIU a lieu 36 heures après le déclenchement de l'ovulation par l'hCG et doit être réalisée dans les 50 à 120 minutes qui suivent la réalisation de la préparation de

sperme [32]. La patiente est installée en position gynécologique. Un spéculum est posé afin d'avoir accès à l'orifice cervical. Un cathéter souple de type Frydman est introduit dans le canal cervical jusque dans la cavité utérine, sans toucher le fond utérin pour éviter un réflexe de contraction utérine, sous contrôle échographique si nécessaire. L'échantillon préparé dans une seringue est poussé délicatement dans la cavité utérine, jusqu'à la garde. Le cathéter puis le spéculum sont ensuite retirés en douceur puis la patiente reste en position gynécologique pendant 5 à 10 minutes. Si le passage du col est difficile, un cathéter semi-rigide ou rigide auquel une forme peut être donnée peut alors être utilisé.

3.3.5. Le soutien de la phase lutéale

L'élévation de l'oestradiol provoquée par la stimulation, entraîne dans un premier temps une amélioration de la réceptivité endométriale, mais au-delà d'un certain seuil l'hyperoestradiolémie conduit à l'expression de récepteurs à la progestérone, responsable d'une lutéinisation prématurée de l'endomètre et donc d'une avance de maturation endométriale. Dans un second temps, le rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de LH de cette hyperoestradiolémie est responsable d'une insuffisance lutéale après le pic ovulatoire, conduisant alors à un retard de maturation endométriale et une désynchronisation de l'endomètre avec le développement embryonnaire [33,34].

La plupart des études préconisent une supplémentation par progestérone vaginale à la dose de 400mg par jour [35], jusqu'au test sanguin de grossesse 14 jours après l'IIU.

4. Les antagonistes de la GnRH

4.1. Pharmacologie

La GnRH est synthétisée par les neurones hypothalamiques. Elle est sécrétée de manière pulsatile et stimule les sécrétions de LH et FSH par les cellules

gonadotropes antehypophysaires. La sécrétion de GnRH est régulée par plusieurs facteurs dont l'oestradiolémie. Elle a été isolée en 1971 par Guillemin et Schally [36]. Les antagonistes de la GnRH inhibent la sécrétion de ces gonadotrophines en empêchant la liaison de la GnRH endogène à son récepteur de manière compétitive. Leur effet est immédiat sans effet flare-up et réversible dès l'arrêt de l'administration [37,38].

Deux molécules sont utilisées dans le cadre des IIU:

- Cétreorelix (Cétrotide®) 0,25mg
- Ganirelix (Orgalutran®) 0,25mg

Leur administration se fait par voie sous-cutanée.

Ces molécules de 3^{ème} génération sont dépourvues de problèmes histaminiques contrairement aux molécules antérieures. Elles ont été utilisées en pratique clinique vers 1994 [39,40].

4.2. Intérêt en IIU

4.2.1. Lutéinisation précoce

Lors d'une hyperstimulation ovarienne contrôlée, l'hyperoestradiolémie relative, sécrétée par le follicule dominant et les follicules de taille intermédiaire, peut être responsable d'une augmentation prématurée du taux de LH plasmatique. Cette lutéinisation précoce est délétère sur la qualité ovocytaire et l'implantation embryonnaire. En effet, l'ovocyte est immature et l'endomètre est impropre à la nidation car les modifications nécessaires à l'implantation ne se sont pas encore réalisées.

4.2.2. Action des antagonistes de la GnRH

Les antagonistes de la GnRH ont été introduits en AMP pour prévenir ce pic prématuré ovulatoire de LH.

L'utilisation d'antagonistes de la GnRH dans les inductions de l'ovulation en vue d'une IIU permet de plus d'améliorer le contrôle de l'ovulation, de mieux organiser le jour de l'insémination et offre la possibilité de différer le jour du déclenchement de l'ovulation [41,42].

Tant que le taux d'antagonistes de la GnRH est suffisant, la suppression de sécrétion de gonadotrophines est maintenue et de nombreuses études ont confirmé que les antagonistes de la GnRH sont efficaces sur la prévention d'un pic prématuré de LH au cours d'une hyperstimulation ovarienne contrôlée [43-51].

Dans un tiers des cycles une chute des taux d'oestradiol, liée à la diminution du taux de LH et à une action directe de l'antagoniste de la GnRH sur la stéroïdogénèse est constatée. Cette chute de l'oestradiol ne semble pas être un facteur pronostic des résultats [52].

Employés dans près de 20% des cycles en FIV [53], leur utilisation en IIU est plus controversée.

II. Article

Apport des antagonistes de la GnRH dans un cycle de stimulation d'insémination intra-utérine.

de Souza A^{a, c}, Koscinski I^{b, c, d}, Dandachi-Moulin N^a, Masias C^a, Zuily-Lamy C^a, Morettini D^a, Zaccabri A^a, Guillet-May F^a, Agopiantz M^{a, c, d}, Callec R^{a, c}.

^a CHRU de Nancy, Pôle territorial de Gynécologie et Obstétrique, Unité d'AMP clinique, Nancy, France

^b CHRU de Nancy, Pôle de Biologie, Service de Biologie de la Reproduction, Nancy, France

^c Université de Lorraine, Nancy, France

^d INSERM U954, Université de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, France

Introduction

L'insémination intra-utérine (IIU) est une technique d'Aide Médicale à la Procréation (AMP) mondialement utilisée. Elle est le traitement de première intention dans le cadre des infertilités inexpliquées ou dans le cas de paramètres spermatiques modérément altérés (23,54). Le *European IVF Monitoring Programme* a rapporté en 2004, 98388 cycles d'IIU dans 19 pays, responsables de 12081 naissances (12,3% par cycle) dont 87% singletons et 13% de grossesses multiples (55). L'objectif de l'IIU est de mettre en contact au moment le plus favorable, un nombre plus important de spermatozoïdes, issus d'une préparation de sperme, en recrutant 1 à 3 follicule(s) ovarien(s) dominant(s). Différentes stratégies ont été proposées mais l'utilisation de FSH recombinante à faibles doses associée à un monitoring de l'ovulation a prouvé son efficacité comparée à l'utilisation du citrate de clomifène ou la réalisation d'une IIU sans stimulation contrôlée (23,56-58).

Malgré l'utilisation de faibles doses de FSH, un recrutement multifolliculaire peut entraîner une hausse rapide du taux d'oestradiol pouvant occasionner un pic prématuré de LH avant la maturation folliculaire (59). Ce pic prématuré de LH a été retrouvé dans 14% des cycles de stimulation d'IIU par Kamath et al. (49) et jusqu'à 24% des cycles par Ragni et al. (60). Impossible à prédire de manière fiable durant le monitoring biologique ou échographique (61), il conduit à une lutéinisation précoce elle-même responsable de moins bonnes, qualité ovocytaire, fécondation et implantation embryonnaire (62,63).

De nombreux groupes de recherche ont étudié l'utilisation d'un antagoniste de la GnRH chez les femmes qui suivent un traitement de stimulation contrôlée en vue

d'une IIU, pour déterminer ses avantages dans l'amélioration des résultats. En effet, l'avantage d'un antagoniste de la GnRH est le blocage immédiat et réversible de la libération des gonadotrophines. Cependant, les résultats de ces études sont contradictoires. L'utilisation d'antagoniste de la GnRH a en effet montré son efficacité dans la prévention du pic prématuré de LH (39,64-66) mais les résultats concernant l'amélioration du taux de grossesses sont divergents. Une amélioration du taux de grossesse est retrouvée dans certaines études lors d'une adjonction d'antagoniste de la GnRH au cours du cycle de stimulation (64,67) avec une amélioration jusqu'à un facteur 2,7 par Gomez et Al. (68) alors que d'autres retrouvent un taux inférieur dans leur groupe utilisant l'antagoniste comparé au groupe contrôle (49, 69).

L'objectif de cette étude était donc de déterminer si l'adjonction d'un antagoniste de la GnRH dans un protocole de stimulation d'IIU par de la r-FSH permettait d'améliorer le taux de grossesse et de réduire le pic précoce de LH, dans le cadre de couples suivis pour une infertilité primaire ou secondaire inexplicée ou due à des paramètres spermatiques subnormaux, tout en limitant le nombre de grossesses multiples.

Matériels et Méthodes

Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective monocentrique réalisée au sein du centre d'Assistance Médicale à la Procréation du CHRU de Nancy du 1^{er} mai 2016 au 15 mai 2017.

Le critère d'évaluation principal était le taux de grossesse clinique, c'est à dire confirmée par la présence d'un embryon avec activité cardiaque, à l'échographie réalisée entre 6 et 8 semaines d'aménorrhée.

Les critères d'évaluation secondaires étaient la survenue d'un pic prématuré de LH, les taux de grossesses multiples, la survenue de syndrome d'hyperstimulation ovarienne et le taux de fausses couches spontanées.

Critères d'inclusion

Tous les couples suivis pour une infertilité primaire ou secondaire que l'infertilité ait une étiologie retrouvée ou soit inexpiquée, répondant aux critères suivants :

- L'âge des femmes devait être compris entre 18 et 39 ans et leur IMC (index de masse corporelle) compris entre 19 et 35kg/m². La perméabilité tubaire bilatérale devait être confirmée par une hystérosalpingographie et l'échographie pelvienne devait être normale. Les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ou une endométriose de grade 1-2 ont également été incluses.

- Seuls les hommes dont le sperme correspondait aux bonnes pratiques d'IUI ont été inclus: l'analyse spermatique était réalisée sur 2 échantillons. Une

spermoculture négative de moins de 6 mois était nécessaire et une fraction spermatique d'au moins 1 million de spermatozoïdes mobiles était exigée.

- Les IIU avec sperme de donneur ont également été incluses.

Stimulation Ovarienne

Deux protocoles de stimulation étaient à la disposition des praticiens :

- Protocole r-FSH : stimulation ovarienne par de la FSH recombinante (r-FSH) par voie sous-cutanée à la dose quotidienne de 25 à 150 UI en fonction de l'âge, du poids, de la réserve ovarienne, des réponses aux stimulations antérieures, débutée à J5-J6 du cycle. Monitoring par dosage de l'oestradiolémie et de la LH associé à une échographie endovaginale débutée à J10-J12 du cycle avec un suivi toutes les 48-72 heures si besoin. Step down si follicule > 13mm à J10 et step up si follicule dominant <10mm. Déclenchement de l'ovulation quand 1, maximum 2 follicules mesurai(en)t ≥ 18mm par HCG recombinante par voie sous-cutanée (choriogonadotrophine α 250µg, Ovitrelle®, Merck-Serono, France).

- Protocole r-FSH + antagoniste de la GnRH : stimulation ovarienne par r-FSH à la dose quotidienne de 50 à 150 UI en fonction de l'âge, du poids, de la réserve ovarienne, des réponses aux stimulations antérieures, débutée à J2-J4 du cycle. Monitorages biologique et échographique débutés à J8-J10 du cycle avec un suivi toutes les 48-72 heures si besoin. Adjonction d'une injection quotidienne d'un antagoniste de la GnRH par voie sous-cutanée (ganirélix 0,25 mg Organon, France NV, ou cétrorelix 0,25 mg Merck-Serono, France) lorsqu'un follicule mesurait 14mm

de diamètre ou de manière systématique à J10 jusqu'au déclenchement de l'ovulation.

L'objectif du recrutement folliculaire en cas d'utilisation d'antagoniste de la GnRH était en fonction de l'âge et du nombre de tentatives d'IIU (70):

	1 ^{ère} tentative	Tentatives suivantes
< 30 ans	1 follicule	1 follicule
30 – 35 ans	1 follicule	2 follicules
36 – 39 ans	2 follicules	2 ou 3 follicules

Réalisation de l'IIU

Le recueil spermatique avait lieu le jour de la réalisation de l'IIU, après 2 à 3 jours d'abstinence.

L'IIU était réalisée 36 à 40h après le déclenchement, ou 15h après si le pic de LH était initié, en salle d'examen, en position gynécologique, à l'aide d'un cathéter de type Frydman à mémoire de forme (Laboratoire CCD, France). Un repos de 10 minutes était ensuite observé.

Un support de la phase lutéale par progestatif par voie vaginale à la dose de 400mg était débuté dès le soir de l'IIU jusqu'au dosage plasmatique de l'hCG, 14 jours après l'IIU et prolongé jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée (SA) en cas de grossesse. Un dosage d'hCG plasmatique était réalisé 14 jours après la réalisation de l'IIU et une échographie obstétricale était réalisée entre 6 et 8 SA en cas de positivité.

Dosages hormonaux

Les hormones FSH, LH et oestradiol ont été analysées par immunoenzymologie (réactifs Beckman Coulter). La progestérone a été analysée par chimioluminescence.

Les mesures ont été effectuées dans le département de biochimie du CHRU de Nancy (France).

Analyses statistiques

Le nombre de sujets nécessaires a été établi avant le début des inclusions. Le taux de grossesse évolutive en IIU, dans notre centre était d'environ 10%. Nous avons estimé au vu des données de la littérature que l'ajout d'un antagoniste de la GnRH pourrait nous permettre d'obtenir un taux de grossesse d'environ 20%. Pour un risque β à 80% et α à 5%, le nombre de tentatives nécessaires à inclure par groupe était de 86 pour montrer une différence statistiquement significative.

L'analyse descriptive a été réalisée par l'estimation des moyennes et écarts-types pour les variables quantitatives et en pourcentages pour les variables qualitatives. La comparaison des variables qualitatives a été réalisée par le test du χ^2 ou du test exact de Fisher. La comparaison des variables quantitative a été réalisée par les tests de Student ou de Wilcoxon. Les différences étaient considérées comme significatives si $p < 0,05$. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R Studio 0.99.892, R Core Team (2015).

Résultats

Au total, 190 couples ont été inclus, 109 dans le groupe « r-FSH » et 81 dans le groupe « r-FSH + antagoniste de la GnRH ». Certains couples ont bénéficié de plusieurs cycles de stimulation, 269 tentatives d'IIU, 158 dans le groupe « r-FSH » et 111 dans le groupe « r-FSH + antagoniste de la GnRH » ont été réalisées. La sélection de la population est résumée dans le diagramme de flux (Figure 1).

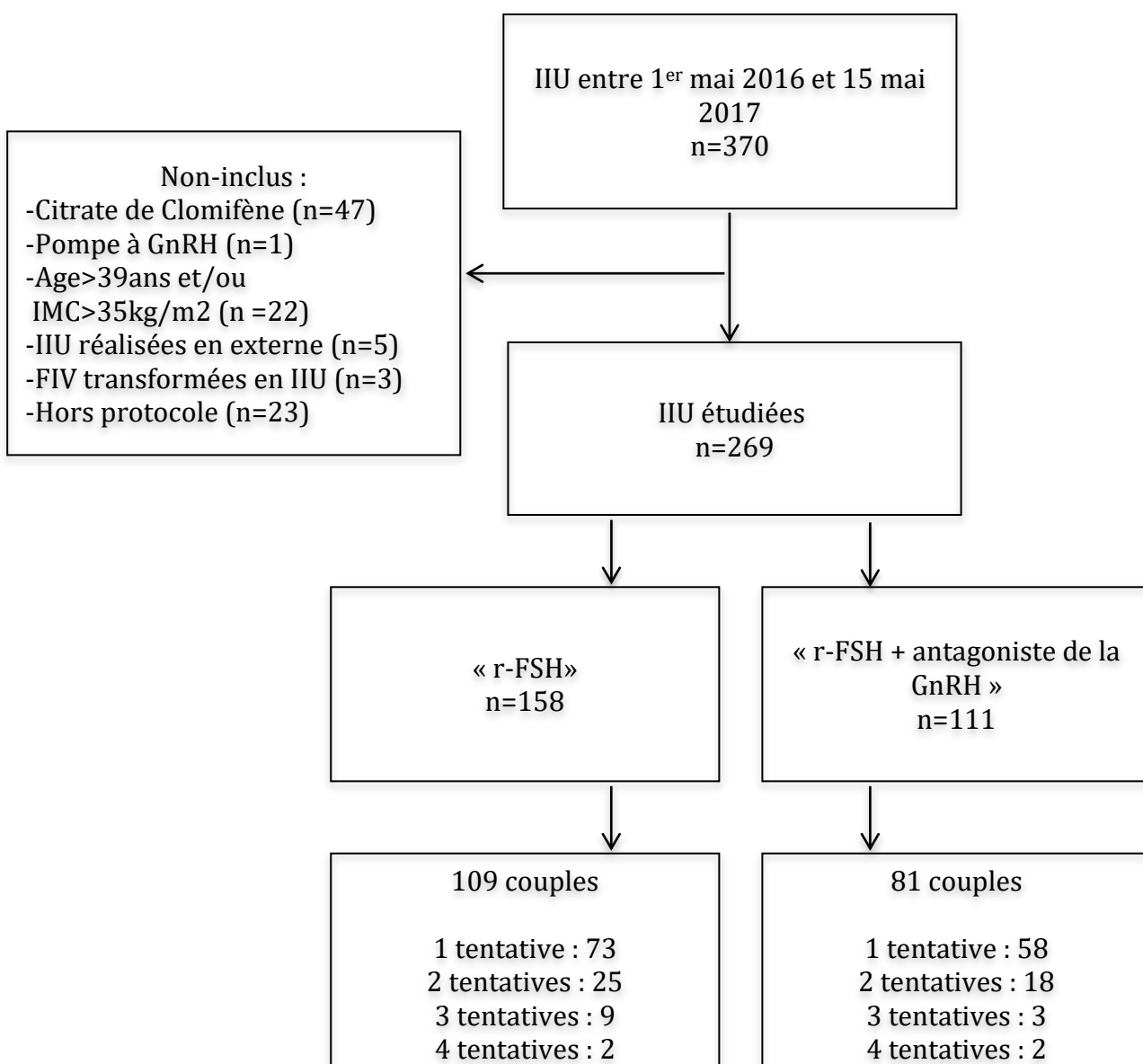


Figure 1. Diagramme de flux de la population étudiée.

IMC : Indice de masse corporelle; IIU : insémination intra-utérine; FIV : fécondation in vitro; r-FSH : FSH recombinante

Les deux groupes étaient comparables concernant les caractéristiques féminines et masculines (Tableau 1). Les bilans hormonaux réalisés au 3^{ème} jour du cycle étaient comparables entre les 2 groupes, de même que les étiologies d'infertilité et les paramètres spermatiques.

Tableau 1. Caractéristiques des populations.

	r-FSH n =109 %(n) ou $\mu \pm ET$	r-FSH+antagoniste n=81 %(n) ou $\mu \pm ET$	p-value
Infertilité primaire	75,2 (82)	71,6 (58)	0,5
Age femme	31,2 $\pm$ 4,0	31,7 $\pm$ 4,4	0,4
IMC femme	23,4 $\pm$ 4,3	24,6 $\pm$ 4,6	0,07
Hormonologie (J3)			
FSH	6,2 $\pm$ 1,9	7,5 $\pm$ 7,2	0,1
LH	6,3 $\pm$ 9,0	5,4 $\pm$ 2,7	0,3
E2	43,2 $\pm$ 25,8	48,1 $\pm$ 40,6	0,3
AMH	4,2 $\pm$ 4,0	3,7 $\pm$ 4,1	0,5
Tabac			0,5
actif	26,6 (29)	27,2 (22)	
sevré	6,4 (7)	11,1 (9)	
Age homme	34,4 $\pm$ 6,0	34,9 $\pm$ 6,0	0,6
IMC homme	25,5 $\pm$ 4,1	26,2 $\pm$ 4,2	0,3
Tabac			1
actif	29,4 (32)	28,4 (23)	
sevré	16,5 (18)	17,3 (14)	
Paramètres spermatiques			0,8
Normal	59,6 (65)	58 (47)	
Oligospermie	11,0 (12)	11,1 (9)	
Tératospermie	29,4 (32)	30,9 (25)	

IMC : indice de masse corporelle (kg/m²); μ : moyenne ; ET : écart-type.

Les caractéristiques du déroulement des stimulations et les résultats sont résumés dans le Tableau 2. Les doses de r-FSH étaient plus importantes dans le groupe « r-FSH + antagoniste de la GnRH », 637 $\pm$ 376 UI vs 514 $\pm$ 428 UI (p = 0,01) et la

durée du traitement plus longue d'un jour ($p=0,04$). Le déclenchement de l'ovulation avait lieu en moyenne au 12^{ème} jour du cycle dans le groupe « r-FSH » et au 13^{ème} dans le groupe « r-FSH + antagoniste » ($p<0,001$) avec un follicule dominant mesurant respectivement $18,4\pm1,9\text{mm}$ vs $19,0\pm0,9\text{mm}$ ($p=0,002$). Les stimulations étaient principalement monofolliculaires dans les 2 groupes ($p=0,4$).

La LH sérique avant le déclenchement de l'ovulation était presque quatre fois plus élevée dans le groupe « r-FSH », $15,0\pm14,2$ UI/L vs $3,8\pm2,7$ UI/L ($p<0,001$).

On observe une tendance bien que non significative du taux d'annulation lors de l'utilisation de la r-FSH seule (25,7% vs 14,8%, $p=0,11$). Le déclenchement de l'ovulation a été réalisé dans 22,15% des tentatives, au moment du pic de LH dans le groupe « r-FSH », c'est à dire au moment où l'ovulation était déjà initiée. Une élévation prématurée de la LH s'est produite pour 37 tentatives, soit 23,42% des cycles stimulés, alors qu'il n'y a eu aucune ovulation prématurée dans le groupe « r-FSH + antagoniste de la GnRH » ($p<0,001$).

Concernant les résultats des IIU, il existe une augmentation significative du taux d'implantation dans le groupe « r-FSH + antagoniste de la GnRH » (27,1% vs 10,1% ($p=0,001$)). Il n'existait pas de différence significative concernant les fausses couches spontanées ou la survenue d'une grossesse extra-utérine. Enfin, le taux de grossesse évolutive, était significativement plus élevé dans le groupe avec antagoniste de la GnRH, 19,8% vs 8,3% ($p=0,001$).

Tableau 2. Caractéristiques du déroulement des stimulations et résultats.

	r-FSH n =109 %(n) ou $\mu \pm ET$	r-FSH+antagoniste n=81 %(n) ou $\mu \pm ET$	p-value
Cycles	158	111	
Dose totale FSH (UI)	514 $\pm$ 428	637 $\pm$ 376	0,01
Nb jours de FSH	8,7 $\pm$ 3,8	9,6 $\pm$ 3,0	0,04
Nb jours d'antagoniste	-	3 $\pm$ 1,9	-
Jour du cycle hCG	12,0 $\pm$ 2,7	13,2 $\pm$ 2,9	<0,001
Taille follicule dominant (mm)	18,4 $\pm$ 1,9	19,0 $\pm$ 0,9	0,002
Nb follicule mature	1,0 $\pm$ 1,7	1,1 $\pm$ 0,4	0,4
LH déclenchement (UI/L)	15,0 $\pm$ 14,2	3,8 $\pm$ 2,7	<0,001
E2 déclenchement (pg/mL)	342 $\pm$ 201	323 $\pm$ 188	0,5
Fraction inséminée (millions/mL)	7,3 $\pm$ 4,6	7,9 $\pm$ 4,5	0,4
Annulation de cycle	25,7 (28)	14,8 (12)	0,11
Implantation	10,1 (11)	27,1 (22)	0,001
Œuf clair	(0)	1,2 (1)	
FCS	1,8 (2)	3,7 (3)	
GEU	(0)	2,5 (2)	
Grossesse évolutive	8,3 (9)	19,8 (16)	0,001

Nb : nombre, FCS : fausse couche spontanée, GEU : grossesse extra-utérine

μ : moyenne, ET : écart-type

Discussion

Notre étude montre que l'adjonction d'antagoniste de la GnRH dans un cycle de stimulation d'insémination intra-utérine permet une augmentation significative du taux de grossesse évolutive (19,8 vs 8,3%, $p = 0,001$). Ce travail confirme les résultats de la littérature (64, 67, 68, 71-75) dont une méta-analyse récente de 2014 (72) dans laquelle 12 études sur l'apport des antagonistes de la GnRH ont été incluses permettant l'analyse de 2577 cycles d'IIU, qui concluait à une amélioration significative du taux de grossesse chez les patientes stimulées par r-FSH et antagoniste de la GnRH (OR=1.42 ; 95% CI, 1.13-1.78). Cependant l'hétérogénéité parfois importante des protocoles de stimulation ovarienne des études incluses (test d'hétérogénéité $I^2=52\%$, $p=0,04$), à la fois concernant les doses initiales de r-FSH, la fréquence des injections, les jours d'introduction de l'antagoniste de la GnRH et du déclenchement de l'ovulation, pourrait expliquer la grande variabilité des taux de grossesse. De plus, le taux de grossesse évolutive très bas de certaines études (2,8%), très inférieurs aux taux attendus en IIU, suggère un potentiel problème de protocole de stimulation ovarienne et doit remettre en question la validité interne des études concernées (49).

L'amélioration du taux de grossesse pourrait être due au développement multifolliculaire (67). Les antagonistes de la GnRH permettent la maturation du follicule dominant jusqu'à un diamètre compris entre 18 et 20mm et parallèlement la croissance des follicules intermédiaires, sans déclencher de lutéinisation prématurée (39, 76-78). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative sur le nombre de follicules, avec un recrutement majoritairement monofolliculaire dans les 2 groupes

($1,0 \pm 1,7$ vs $1,1 \pm 0,4$, $p = 0,4$). La taille du follicule dominant était par contre significativement différente, avec un diamètre de $19 \pm 0,9$ mm dans le groupe avec antagoniste contre $18,4 \pm 1,9$ mm dans le groupe r-FSH seule ($p = 0,002$).

L'amélioration de nos résultats n'était donc pas corrélée au nombre de follicules matures obtenus au moment du déclenchement de l'ovulation et concordent avec d'autres données de la littérature (69). L'explication la plus plausible serait en revanche le phénomène de lutéinisation. Au cours des stimulations ovocytaires, il a été prouvé qu'une lutéinisation précoce était délétère à la maturation ovocytaire, à la fécondation et à l'implantation embryonnaire (62,63). Une élévation prématurée de la LH peut être définie par une augmentation précoce du taux plasmatique de LH supérieure à 10 UI/L associée à une augmentation concomitante de la progestéronémie (73). Malgré l'utilisation de faibles doses de r-FSH, une élévation prématurée de LH responsable d'annulation de cycle ou pouvant interférer avec la fenêtre d'implantation embryonnaire est retrouvée dans 20 à 43% des cycles (59, 64, 73, 74, 79, 80). Ces résultats sont concordants avec les nôtres où dans 23,4% des tentatives du groupe r-FSH seule, une élévation prématurée de la LH a été constatée. Cette élévation prématurée de la LH est associée à une diminution des taux de grossesse (64,82). Dans une étude prospective portant sur 104 patientes (64), aucune patiente ayant présentée un taux de LH >10 UI/L n'a présenté de grossesse. Dans notre étude, parmi les 111 cycles stimulés associés à l'utilisation d'antagoniste de la GnRH, aucune élévation prématurée de LH n'a été rapportée et le taux de LH plasmatique le jour du déclenchement était quatre fois plus faible ($15,0 \pm 14,2$ vs $3,8 \pm 2,7$ UI/L, $p < 0,001$). Nos résultats confirment donc les données de la littérature et

l'amélioration du taux de grossesse pourrait probablement être en rapport avec le blocage de ce pic prématuré de LH.

Notre travail n'est pas dénué de limites. Bien que l'inclusion de la population ait été faite prospectivement, l'absence de randomisation peut être source de biais de sélection et de confusion. Cependant, la comparaison des caractéristiques entre les groupes ne mettait pas en évidence de différences significatives.

Conclusion

Les antagonistes de la GnRH dans un cycle d'insémination intra-utérine stimulé par de la r-FSH, permettent d'empêcher une élévation prématurée de la LH et donc une lutéinisation précoce, fréquente dans les stimulations ovariennes. L'ovocyte arrive donc à maturité au moment du déclenchement de l'ovulation et la fenêtre d'implantation embryonnaire n'est pas en avance. L'augmentation significative du taux de grossesse évolutive est en faveur de l'utilisation systématique d'un antagoniste de la GnRH au cours d'un cycle de stimulation pour insémination artificielle.

Aucun des auteurs n'a présenté de conflit d'intérêt au cours de cette étude.

III. Bibliographie

1. Hugues J.N., Cédric-Durnerin I., Les protocoles « step ». Med Reprod Gynecol Endocrinol 2005 ; 3: 175-182.
2. Lédée N, Challier JC, Ferré F. Interaction endomètre-embryon au cours de l'implantation : du follicule au remodelage vasculaire de l'utérus. Med Reprod Gynecol Endocrinol 2010 ; 4: 285-294.
3. Journal Officiel de la République Française, Arrêté du 30 juin 2017 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 modifié, relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation.
4. Merviel P. Réceptivité endométriale en cycle naturel et stimulé. XXIX^{ème} JTA 2012.
5. Ohannessian A., Gamberre M., Agostini A., Epidémiologie de la fertilité. EMC – Gynécologie 2014; 9(2): 1-7 [Article 738-C-10].
6. FIV-France, statistiques FIV selon les chiffres de l'agence de biomédecine de 2009, publié en Janvier 2011, <http://www.agence-biomedecine.fr/article/149>
7. Insee - Bilan démographique 2016, paru le 17/01/2017
8. Rapport INSERM- Les troubles de la fertilité ; état des connaissances et piste pour la recherche. Publication autorisée par Persoz Ch.
9. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sorensen TI, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. Hum Reprod. 2007; 22(6): 1634-7.
10. Evaluation des résultats des laboratoires d'assistance médicale à la procréation pratiquant l'insémination artificielle intra-utérine *in vitro* en France-Rapport national des résultats 2014. Agence de la biomédecine.

11. Rostand Jean, « Les crapauds, les grenouilles et quelques problèmes biologiques », Collection l'Avenir de la Science n°38, Editions GALLIMARD, parution 25 mars 1955.
12. Jondet R, L'insémination artificielle en France : les promoteurs de la méthode VIIème symposium international zootechnique, Milan 1972.
13. Thouret Michel-Augustin, Application sur l'espèce humaine des expériences faites par Spallanzani. Sur quelques animaux, relativement à la fécondation artificielle des germes ou résultat d'une expérience qui prouve que l'on peut créer des enfants avec le concours des deux sexes, mais sans leur approche. Paris, Charles Pougens, 1803.
14. Strauss JF, Dunaif A. Molecular mysteries of polycystic ovary syndrome. *Molecular Endocrinology*. 1999; 13(6): 800-805.
15. Rajashekar L, Krishna D, Patil M. Polycystic ovaries and infertility: Our experience. *J Hum Reprod Sci* 2008; 1: 65-72.
16. Benamins LJ, Barratt MS. Evaluation and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Pediatric Health Care*. 2009 Sep; 23(5): 337-343.
17. Wendy A. March, Vivienne M. Moore, Kristyn J. Willson, David I.W. Phillips, Robert J. Norman, Michael J. Davies. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria, *Hum Reprod*, 2010 Feb ; 25(2) : 544-551.
18. Cochet T, Gatimel N, Moreau J, Cohade C, Fajau C, Lesourd F, Parinaud J, Léandri R. Effect of unilateral tubal abnormalities on the results of intrauterine inseminations. *Reprod Biomed Online*. 2017 Sep; 35(3): 314-317.
19. Evaluation des résultats des laboratoires d'assistance médicale à la procréation pratiquant l'insémination artificielle intra-utérine *in vitro* en France-Rapport national des résultats 2010. Agence de la biomédecine.

20. Hughes S. The effectiveness of ovulation induction and intra uterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum reprod* 1997; 12: 1865-72.
21. Guzick D, Sullivan M, Adamson G, Cedars M, Falk R, Peterson E, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998; 70: 207-13.
22. Zeyneloglu H, Arici A, Olive D, Duleba A. Comparison of intra uterine insemination with timed intercourse superovulation cycles with gonadotrophins: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; 69: 486-91.
23. Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Heineman MJ, Te Velde E. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD001838.
24. Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman M. Ovarian stimulation protocols (anti-estrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination in women with subfertility. *Cochrane Database of Systematic reviews* 2007, issue 2. art. No.:CD005356.
25. Lunenfeld B., Menzi A, Volet B. Clinical effect of human post-menopausal gonadotrophin. *Advance Abstracts of Short Communication, First International Congress of Endocrinology*. Copenhagen, 1960.
26. Beresniak A. Avantages pharmaco-économiques de la FSH d'origine recombinante par rapport à la FSH d'origine urinaire. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*, 2004 Sep; 32(9): 756-759.
27. Daya S., Gunby J. Recombinant vs urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction *Hum Reprod* 1999; 14: 2207-2215.
28. Matorras R, Osuna C, Exposito A, Crisol L, Pijoan J I. Recombinant FSH versus highly purified FSH in intrauterine insemination: systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility* 2011; 95(6): 1937-1942.e3.

29. Van Wely M., Kwan I., Burt AL., Thomas J., Vail A., Van der Veen F., Al-Inany HG. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD005354.
30. Théron-Gérard L., Cédric-Durnerin I., Poncelet C., Hugues J-N. . Protocoles de stimulation ovarienne avant insémination intra-utérine : quels objectifs ? *Médecine Thérapeutique / médecine de la reproduction*. 2005; 7(3): 183-188.
31. Wainer R, Albert 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. Epub 2004 Jul 8.
32. 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.
33. Maher MA. Luteal phase support may improve pregnancy outcomes during intrauterine insemination cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011-157(1): 57-62.
34. Rashidi M, Aaleysin A, Aghahosseini M, Loloï S, Kokab A, Najmi Z. Advantages of recombinant follicle-stimulating hormone over human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in intrauterine insemination: a randomized clinical trial in unexplained infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Jul; 169(2) : 244-7.
35. Agha-Hosseini M, Rahmani M, Alleyassin A, Safdarian L, Sarvi F. The effect of progesterone supplementation on pregnancy rates in controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination cycles: a randomized prospective trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012 Dec; 165(2) : 249-53.

36. Schally A.V., Nair R.M., Redding T.W., Arimura A. Isolation of the luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone-releasing hormone from porcine hypothalami J Biol Chem 1971; 23 : 7230-7236.
37. Behre H.M., Klein B., Steinmeyer E., McGregor G.P., Voigt K., Nieschlag E. Effective suppression of luteinizing hormone and testosterone by single doses of the new gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix (SB-75) in normal men J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992; 75 : 393-398.
38. Cédric-Durnerin I. Antagonistes de la «gonadotrophin-releasing hormone» en aide médicale à la procréation. EMC – Gynécologie 2017; 12(2):1-10 [Article 91-A-50].
39. Diedrich K., Diedrich C., Santos E., Zoll C., al-Hasani S., Reissmann T., et al. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation Hum. Reprod. 1994; 9 : 788-791.
40. Olivennes F., Fanchin R., Bouchard P., de Ziegler D., Taieb J., Selva J., et al. The single or dual administration of the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in an in vitro fertilization-embryo transfer program Fertil. Steril. 1994; 62 : 468-476.
41. Matorras R., Ramon O., Exposito A., Corcostegui B., Ocerin I., Gonzalez-Lopera S., et al. GnRH antagonists in intrauterine insemination: the weekend-free protocol J. Assist. Reprod. Genet. 2006; 23 : 51-54.
42. Checa M.A., Prat M., Robles A., Carreras R. Use of gonadotropin-releasing hormone antagonists to overcome the drawbacks of intrauterine insemination on weekends Fertil. Steril. 2006; 85 : 573-577.
43. The North American Ganirelix Study Group Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation Fertil. Steril. 2001; 75 : 38-45.

44. The European Orgalutran Study Group Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women ovarian stimulation with the recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial Hum. Reprod. 2000; 15 : 1490-1498.
45. The European and Middle East Orgalutran Study Group Comparable clinical outcomes using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation Hum. Reprod. 2001; 16 : 644-651.
46. Albano C., Felberbaum R.E., Smits J., Riethmuller-Winzen H., Engel J., Diedrich K., et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. European Cetrorelix Study Group Hum. Reprod. 2000; 15 : 526-531.
47. Olivennes F., Belaisch-Allart J., Emperaire J.C., Dechaud H., Alvarez S., Moreau L., et al. Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetrorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin) Fertil. Steril. 2000; 73 : 314-320.
48. Felberbaum R.E., Albano C., Ludwig M., Riethmuller-Winzen H., Grigat M., Devroey P., et al. Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist cetrorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study Hum. Reprod. 2000; 15 : 1015-1020.
49. Kamath MS, Ramya R, Bhav P, Muthukumar K, Aleyamma TK, et al. Effectiveness of GnRH antagonist in intrauterine insemination cycles. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013, 166: 168-172.

50. Graziano A, Caserta D, Piva I, Lo Monte G, Bordi G, et al. The addition of GnRH antagonists in intrauterine insemination cycles: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013, 17: 1604–1610.
51. Cohlen BJ, te Velde ER, van Kooij RJ, Looman CWN, Habbema JDF. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treating male subfertility: a controlled study. *Hum Reprod* 1998; 13: 1553–1558.
52. Olivennes F., Alvarez S., Bouchard P., Fanchin R., Salat-Baroux J., Frydman R. The use of a GnRH antagonist (Cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg *Hum Reprod.* 1998; 13: 2411-2414.
53. Dossier FIVNAT 2003. Bilan de l'année 2002. Comparaison Agonistes-Antagonistes dans les stimulations pour FIV ou pour ICSI. 2003. p. 45-58.
54. Bensdorp A, Cohlen BJ, Heineman MJ, Vanderkerchove P. Intrauterine insemination for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. Art. No.: CD000360
55. Andersen AN, Goossens V, Ferraretti AP, Bhattacharya S, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG, The European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2008; 23: 756–771.
56. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med* 1999 ; 340: 177–183.

57. Houmard BS, Juang MP, Soules MR, Fujimoto VY. Factors influencing pregnancy rates with a combined clomiphene citrate-gonadotropin protocol for nonassisted reproductive technology fertility treatment. *Fertil Steril* 2002; 77: 384–386.
58. Matorras R, Diaz T, Corcostegui B, Ramon Opijoan JL, Rodriguez-Escudero FJ. Ovarian stimulation in intrauterine insemination with donor sperm: a randomized study comparing clomiphene in fixed protocol versus highly purified urinary FSH. *Hum Reprod* 2002 ; 17: 2107–2111.
59. Ragni G, Somigliana E, Vegetti W. Timing of intrauterine insemination: where are we? *Fertil Steril* 2004; 19: 25–26.
60. Ragni G, Vegetti W, Baroni E, Colombo M, Arnoldi M, et al. Comparison of luteal phase profile in gonadotrophin stimulated cycles with or without a gonadotrophin-releasing hormone antagonist. *Hum Reprod* 2001; 16: 2258–2262.
61. Cunha-Filho JS, Kadoch J, Righini C, Fanchin R, Frydman R, Olivennes F. Premature LH and progesterone rise in intrauterine insemination cycles: analysis of related factors. *Reprod Biomed Online* 2003; 7: 194–199.
62. Loumaye E, Vankrieken L, Depreester S, Psalti I, de Cooman S, et al. Hormonal changes induced by short-term administration of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and their consequences for embryo development. *Fertil Steril* 1989; 51: 105–111.
63. Homburg R, Armar NA, Eshel A, Adams J, Jacobs HS. Influence of serum luteinizing hormone concentration on ovulation, conception and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *Br Med J* 1988; 297: 1024–1026.

64. Allegra A, Marino A, Coffaro F, et al. GnRH antagonist-induced inhibition of the premature LH surge increases pregnancy rates in IUI-stimulated cycles. A prospective randomized trial. *Human Reproduction* 2007; 22: 101–8.
65. Olivennes F, Diedrich K, Frydman R, Felberbaum RE, Howles CM. Safety and efficacy of a 3 mg dose of the GnRH antagonist cetrorelix in preventing premature LH surges: report of two large multicentre, multinational, phase IIIb clinical experiences. *Reprod Biomed Online* 2003; 6: 432–438.
66. Alisch A, Roiha K, Finas D, Felberbaum R. Extreme suppression of LH within 3 h after GnRH-antagonist administration in COH: results of pulsatility pattern analysis. *Hum Reprod* 2004; 19(suppl):i61.
67. Gomez-Palomares JL, Acevedo-Martin B, Chavez M, Manzanares MA, Ricciarelli E, Hernandez ER. Multifollicular recruitment in combination with gonadotropin-releasing hormone antagonist increased pregnancy rates in intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 2008; 89: 620–624.
68. Gomez-Palomares JL, Julia B, Acevedo-Martin B, Martinez-Burgos M, Hernandez ER, et al. Timing ovulation for intrauterine insemination with a GnRH antagonist. *Hum Reprod* 2005; 20: 368–372.
69. Cantineau AE, Cohlen BJ, Klip H, Heineman M, Dutch IUI Study Group Collaborators (2011). The addition of GnRH antagonists in intrauterine insemination cycles with mild ovarian hyperstimulation does not increase live birth rates—a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2011; 26: 1104–1111.
70. Monraisin, O. Chansel-Debordeaux L, Chiron A, Floret S, Cens S, Bourrinet S, Paulhac S, Jimenez C, Parinaud J, Leandri R. Evaluation of intrauterine insemination practices: a 1-year prospective study in seven French assisted reproduction technology centers. *Fertil Steril*. 2016 Jun; 105(6): 1589-93.

71. Kosmas IP, Tatsioni A, Kolibianakis EM, Verpoest W, Tournaye H, et al. Effects and clinical significance of GnRH antagonist administration for IUI timing in FSH superovulated cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2008; 90: 367–372.
72. Luo S, Li S, Jin S, Li Y, Zhang Y. Effectiveness of GnRH antagonist in the management of subfertile couples undergoing controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination: a meta-analysis. *PLOS ONE* 2014; 9(10): e109133.
73. Lambalk CB, Leader A, Olivennes F, Fluker MR, Andersen AN, Ingerslev J, Khalaf Y, Avril C, Belaisch-Allart J, Roulier R et al. 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; 21: 632–639.
74. Lee TH, Lin YH, Seow KM, Hwang JL, Tzeng CR, et al. Effectiveness of cetrorelix for the prevention of premature luteinizing hormone surge during controlled ovarian stimulation using letrozole and gonadotropins: a randomized trial. *Fertil Steril* 2008; 90: 113–120
75. Williams RS, Hillard JB, De Vane G, Yeko T, Kipersztok S, et al. A randomized, multicenter study comparing the efficacy of recombinant FSH vs recombinant FSH with Ganirelix during superovulation/IUI therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 648–651.
76. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P and Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2002; Update 8, 279–290.
77. Shapiro DB and Mitchell-Leef. GnRH antagonist in in vitro fertilization: where we are now. *Minerva Ginecol* 2003; 55,373–388.

78. Out HJ and Mannaerts BM. The gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix – history and introductory data. *Hum Fertil (Camb)* 2002; 5,G5–10
79. Crosignani PG, Somigliana E, Intrauterine Insemination Study Group. Effect of GnRH antagonists in FSH mildly stimulated intrauterine insemination cycles: a multicentre randomized trial. *Hum Reprod* 2007; 22: 500–505.
80. Dansuk R, Gonenc AI, Sudolmus S, Yucel O, Sevket O, Köroğlu N. Effect of GnRH antagonists on clinical pregnancy rates in ovulation induction protocols with gonadotropins and intrauterine insemination. *Singapore Med J.* 2015 Jun; 56(6): 353-6.
81. Dodson WC, Walmer DK, Hughes CL Jr, Yancy SE and Haney. Adjunctive leuprolide therapy does not improve cycle fecundity in controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination of subfertile women. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 187–190.
82. Cantineau AE, Cohlen BJ, Dutch IUI study group. The prevalence and influence of luteinizing hormone surges in stimulated cycles combined with intrauterine insemination during a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2007; 88: 107–112.

VU

NANCY, le **03 août 2017**
Le Président de Thèse

Professeur Olivier MOREL

NANCY, le **07 septembre 2017**
Pour le Doyen de la Faculté de Médecine
Le Vice-Doyen,

Professeur Marc DEBOUVERIE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10 003

NANCY, le **21 septembre 2017**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Pierre MUTZENHARDT

RESUMÉ DE LA THÈSE :

Introduction : L'objectif était d'évaluer si l'adjonction d'un antagoniste de la GnRH dans un cycle stimulé d'insémination intra-utérine (IIU) par des gonadotrophines augmenterait le taux de grossesses évolutives.

Matériels et Méthodes : Dans une étude prospective unicentrique menée du 1^{er} mai 2016 au 15 mai 2017, toutes les patientes âgées de 18 à 39 ans ayant un IMC < 35 kg/m² présentant une infertilité primaire ou secondaire, éligibles à la réalisation d'une IIU ont été incluses. Deux protocoles de stimulation étaient à disposition des praticiens : FSH recombinante seule (r-FSH) ou FSH recombinante et antagoniste de la GnRH. Le critère de jugement principal était le taux de grossesse évolutive. Le critère de jugement secondaire était le taux de pic de LH prématuré.

Résultats : Au total, 190 couples ont été inclus, 109 dans le groupe « r-FSH » ayant bénéficié d'un total de 158 tentatives et 81 dans le groupe « r-FSH+antagoniste de la GnRH » pour 111 tentatives. Le taux de grossesse clinique était significativement plus élevé dans le groupe avec antagoniste : 19,8% vs 8,3% (p=0,001). Il n'y a eu aucune élévation prématurée de la LH dans le groupe avec antagoniste de la GnRH alors qu'elle a été retrouvée dans 23,4% (n=37) des tentatives avec r-FSH seule.

Conclusion : L'adjonction d'un antagoniste de la GnRH lors d'une stimulation par r-FSH permet d'améliorer le taux de grossesse évolutive en IIU, probablement par le blocage de la hausse prématurée de la LH et des conséquences de la lutéinisation.

TITRE EN ANGLAIS : Effectiveness of GnRH Antagonist in the management of intra-uterine insemination.

THÈSE : GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE - ANNÉE 2017

MOTS CLÉS : Insémination intra-utérine, Antagoniste de la GnRH, pic de LH, Grossesse évolutive

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LÈS NANCY Cedex
