



**HAL**  
open science

# Faut-il transformer les FIV en IIU lors d'une mauvaise réponse à la stimulation ?

Chloé Bughin

► **To cite this version:**

Chloé Bughin. Faut-il transformer les FIV en IIU lors d'une mauvaise réponse à la stimulation ?. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297454

**HAL Id: hal-03297454**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297454v1>**

Submitted on 23 Jul 2021

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

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



## AVERTISSEMENT

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

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

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

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

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

UNIVERSITE DE LORRAINE  
2018

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

**THESE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

**Chloé BUGHIN**

Le 18 Octobre 2018

**Faut-il transformer les FIV en IUI lors d'une  
mauvaise réponse à la stimulation ?**

**Examineurs de la thèse :**

M. le Professeur WERYHA Georges

Président du Jury

M. le Professeur MOREL Olivier

Juge

Mme le Professeur BOITRELLE Florence

Juge

M. le Docteur AGOPIANTZ Mikaël

Juge

Mme le Docteur SWIERKOWSKI BLANCHARD Nelly

Juge et Directrice de Thèse

**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

**Asseseurs :**

**Premier cycle :** Dr Julien SCALA-BERTOLA

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Président de Conseil Pédagogique :* Pr Bruno CHENUÉL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*CUESIM :* Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

*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 - 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 - 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 - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - 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 Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE<sup>17</sup> Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER  
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - 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<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

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

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

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

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

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

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

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

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie 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<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

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

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

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

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

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

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

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

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

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

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

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

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

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

Professeur Pierre FEUGIER

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

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

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

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

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

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

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

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

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

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

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

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

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

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

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

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

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

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

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

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

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

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

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

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

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

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

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

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

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

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

Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

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

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

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

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

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

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

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

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

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

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

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

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

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

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

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

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

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

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

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

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

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

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

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

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

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

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

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

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

Professeur Walter BLONDEL

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

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

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

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

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

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

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

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

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

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

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

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

Docteur Damien MANDRY

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

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

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

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

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

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

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

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

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

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

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

Docteure Anne DEBOURGOGNE

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

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

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

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

Docteure Isabelle THAON

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

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

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

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

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

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

Docteure Céline BONNET

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

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

Docteur Antoine KIMMOUN

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

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

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

Docteur Nicolas GIRERD

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

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

Docteure Anne-Christine RAT

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

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

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

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

Docteur Fabrice VANHUYSE

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

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

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

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

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

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

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

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

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

Docteure Isabelle KOSCINSKI

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

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)**

Docteur Patrice GALLET



=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

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

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

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

Madame Joëlle KIVITS

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

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

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

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

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

Monsieur Nguyen TRAN

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - 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 (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

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

## REMERCIEMENTS

**A notre Maître et Président du Jury,**

**Monsieur le Professeur Georges WERYHA,  
Professeur d'endocrinologie.**

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail et nous vous en remercions.

Merci pour le riche enseignement dont vous nous faites bénéficier pendant ces années d'internat. Vous avez joué votre rôle de coordonnateur à la perfection. J'ai pu frapper à votre porte lorsque j'en avais besoin et vous m'avez apporté des solutions immédiates et rassurantes. Vous m'avez toujours accompagnée tout en me laissant libre de mes choix de parcours. Merci pour la rigueur que vous m'avez imposée.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre considération et de notre profond respect.

**A notre Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur Olivier MOREL,  
Professeur de gynécologie-obstétrique.**

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse.

Nous vous remercions pour votre bienveillance et vos enseignements au cours de notre internat.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

**A notre Maître et Juge,**

**Madame le Professeur Florence BOITRELLE,  
Professeur de biologie.**

Nous te remercions de nous avoir fait l'honneur de participer à notre jury et de juger notre travail. Je te remercie de tout cœur pour ta participation à cette thèse, pour tes précieux conseils, ta disponibilité, ton implication à un moment crucial. Grâce à toi on peut croire à une jolie publication. Je te remercie de ta générosité aussi bien dans le partage de ton expertise que de ton temps. Merci aussi pour tes cours, que ce soit dans le service ou en DESC. Je suis très fière de t'avoir dans mon jury et encore plus d'avoir la chance de travailler à tes côtés par la suite.

Nous espérons que tu trouveras dans ce travail le témoignage de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

**A notre Juge,**

**Monsieur le Docteur Mikaël AGOPIANTZ,  
MD PhD en gynécologie médicale.**

Tu m'as fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. J'espère qu'il sera à la hauteur de tes attentes.

Je te remercie pour l'enseignement que tu nous as prodigué et tes précieux conseils. Tu mets beaucoup de cœur dans tout ce que tu fais, ta fougue est inspirante pour nous tous. Merci de ce que tu as fait pour moi, tu m'as donné le coup de pouce qu'il fallait quand il fallait, et merci pour ce que tu fais pour tous les internes de gynécologie médicale de Nancy.

Nous espérons que tu trouveras dans ce travail le témoignage de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

**A notre Juge et Directrice de Thèse,**

**Madame le Docteur Nelly SWIERKOWSKI BLANCHARD,  
Docteur en Gynécologie médicale,**

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de diriger ce travail.

Merci pour ton encadrement, tes précieux conseils et l'inspiration que tu m'as donné dans la réalisation de cet article et de cette thèse.

Merci pour ta bienveillance, ta douceur et tes corrections.

Tu as été là de mon externat à la fin de mon internat tout en passant par un volcan islandais et pour je l'espère encore de belles aventures à venir.

Que cette thèse soit le témoignage de ma sincère admiration et de ma profonde reconnaissance.

**Aux autres personnes qui ont contribué à ce travail,**

**A Madame le Docteur Marion BENDAYAN,**

Pour ta patience et ta rigueur dans la réalisation des statistiques de cette étude. Merci pour tes explications, tes relectures, tes encouragements et ton dynamisme. Tu as ma sincère reconnaissance. J'espère que nous pourrons mener d'autres projets ensemble. Je te témoigne tout mon respect et ma gratitude.

**A Madame le Docteur Khadija FATHALLAH,**

C'est grâce à toi qu'a germé l'idée de cette thèse. Merci pour cette petite idée devenue une grande aventure.

**A toutes les personnes rencontrées au cours de notre internat et qui ont participé à notre formation,**

**A l'ensemble des professeurs, Praticiens Hospitaliers et Chefs de clinique,**

Avec toute ma reconnaissance et mon profond respect.

Et notamment :

**A l'équipe de la maternité régionale de Nancy,**

Merci pour ce que j'ai pu apprendre à vos côtés. Merci à l'équipe d'AMP biologique et clinique pour m'avoir appris les bases de la biologie de la reproduction et permis de voir différentes pratiques. L'ambition de constante amélioration du centre est un modèle à suivre pour moi.

**A l'équipe de la maternité de Thionville,**

Merci pour cet encadrement bienveillant et ces bases précieuses que vous m'avez enseignées.

Dr Olieric : une femme inspirante, d'un dynamisme hors pair qui nous forme et nous responsabilise sans même que l'on s'en rende compte.

Merci aussi aux Dr Collin, Dr Roesch, Dr Ferdilius et Dr Moza d'avoir participé activement à notre formation.

**A l'équipe de la maternité de Briey,**

Vous m'avez accueillie à bras ouverts et couvée (bébé que j'étais !). Merci au Dr Perrin sans qui cette belle maternité ne serait pas ce qu'elle est. Et merci à toutes les sages femmes qui m'ont permis de commencer l'obstétrique en douceur.

**A l'équipe de la maternité de Metz, et tout particulièrement le service d'AMP,**

Merci de m'avoir appris les bases, mais pas que, de l'AMP. Avoir pu bénéficier de vos connaissances et de votre expertise fût une chance rare et inoubliable.

Merci au Dr Schweitzer, au Dr Lestrade, au Dr Lechatton et au Dr Ragage ; vous avez confirmé mon envie de poursuivre ma spécialisation. J'espère un jour arriver à votre niveau.



**A l'équipe de la maternité de Poissy, et tout particulièrement le service d'AMP,**

Merci de m'avoir permis d'approfondir mes connaissances en AMP, de m'avoir laissé faire de nombreux gestes et d'avoir répondu à mes nombreuses questions. Je suis honorée de vous rejoindre prochainement, j'essaierai toujours d'être à la hauteur des exigences de qualité de votre service.

Merci au Dr Paillusson, au Dr Meynant, au Dr Mbeutcha, au Dr Kasbaoui, au Dr Wainer et à tout le reste de l'équipe clinique, biologique ainsi qu'aux secrétaires, quel plaisir de travailler avec vous !

**A tous mes co-internes,**

Merci pour tous ces moments passés ensemble.

Et en particulier,

**Aux internes de gynécologie médicale :** Olivia, Juliette, Tania, Morgane, Louise, Anissa, Perle, Julien, Floriane, Mathilde, Asma, Marine, Pauline et Elena. J'ai eu beaucoup de chance d'avoir votre soutien au cours de mon internat, je vous souhaite le meilleur.

**A Jocelyn, Claire et Anne-Laure** mes chouchous de Thionville, merci pour ces moments partagés de travail et de détente.

**A Jocelyn** encore pour m'avoir soutenue et hébergée ces derniers mois : ton soutien n'a pas de prix. Mille fois merci !

**A Bérénice** pour ces précieux conseils, une dernière rencontre lorraine qui m'a aidé à passer ce cap, vive les briques de jus d'orange de fin de journée !

**A Anaïs, Delphine et Tania** mes collègues de DESC , nous avons passé d'excellents moments ensemble à apprendre cette belle spécialité qu'est l'AMP et qui nous passionne tant...

**A Nicolas, Lucile, Laëtitia, Cécile, Rithy, Sarah, Haïfa,** les internes des urgences de Thionville, merci pour tous ces bons moments partagés.

**A mes amis,**

Merci pour votre soutien, les soirées et vacances passées ensemble (vive la Bretagne !)

**A Chloé, Sonia, Claire, Nico, Laure, Sofia, Sarah et Marie** vous m'avez rassurée et aidée dans ce processus long et fastidieux qu'a été cette thèse, notamment les bretons 2018 qui m'ont réconfortée et aidée à donner les derniers coups de boost. Vous êtes devenus ma famille, désolée mais vous allez devoir me supporter encore longtemps...

Merci aux autres amis chers à mon cœur: **JB, Zoltan, Marion, Ludivine, Thibault et Estelle, Mélanie...**

Merci aussi à tous les copains du lycée et attachés qui m'ont aidé à penser à autre chose : **Mayam, Gauthier et Perrine, Wided, Nicolas et Betty, Iris et Jean-Mi, Jérôme et Aurélia, Antoine et Manu...**

*A toi Mathieu, encore et toujours. Tu as voulu partir mais tu resteras dans mon cœur à jamais. J'espère que tu es heureux là où tu es ...*

## **A ma famille,**

**A mes parents :** pour tout. Vous êtes des exemples extraordinaires, des parents parfaits mais aussi des personnes hors pairs. Merci papa de m'avoir toujours poussée à faire mieux, à faire ce que j'aimais en engageant toutes mes capacités. Merci maman pour l'extraordinaire force et amour que tu dégages. Merci d'être des gens bons qui m'ont donné l'amour des gens tout simplement. Merci pour les relectures et de m'avoir soutenu ces derniers mois malgré mon caractère plus que grognon.

**A ma sœur chérie :** merci d'être là. On s'est vraiment trouvées à l'âge adulte et je ne te lâcherai plus. Tu es devenue une femme pleine de qualités. Je te souhaite le meilleur pour les années à venir.

**A Germain :** Je te remercie mon cœur, mon pacset, mon ange gardien. Tu m'as soutenue, tu m'as écoutée, tu m'as relue et surtout tu m'as supportée ! Ta présence constante malgré les kilomètres, ta patience et ton amour m'ont aidée à finir enfin ce long parcours. Tu as dû supporter mon choix de partir, dû m'attendre encore et encore. Je reviens avec hâte de savoir ce que la vie nous réserve, quoi qu'il arrive maintenant ça sera ensemble je te le promets.

## SERMENT

« Au 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 MATIERES

<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>20</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>20</b>
<b>ABBREVIATIONS</b> .....	<b>21</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>22</b>
<b>I. Infertilité et AMP</b> .....	<b>22</b>
1) Contexte .....	22
2) Indications et techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) .....	22
3) La stimulation ovarienne.....	24
4) Déroulement d'une FIV et d'une IIU.....	25
5) Les risques de l'IIU et de la FIV .....	28
6) Monitoring de l'ovulation.....	29
<b>II. Réponses inadéquates à la stimulation</b> .....	<b>31</b>
1) Hyperstimulation ovarienne .....	31
2) Réponse insuffisante à la stimulation .....	31
<b>III. Conversion des cycles de FIV en IIU</b> .....	<b>32</b>
1) Alternatives en cas de réponse insuffisante à la stimulation .....	32
2) Comparaison entre IIU « classiques » et FIV converties en IIU dans la littérature.....	33
3) Comparaison entre FIV « classiques » et FIV transformées en IIU dans la littérature .....	34
<b>IV. Objectifs de l'étude</b> .....	<b>35</b>
<b>ARTICLE</b> .....	<b>37</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>40</b>
<b>MATERIAL AND METHODS</b> .....	<b>41</b>
Study design .....	41
Participants .....	41
Methods .....	41
Statistical analysis.....	42
<b>RESULTS</b> .....	<b>43</b>
Ongoing pregnancy rates in poor ovarian responders .....	43
Ongoing pregnancy rates according to follicles number .....	45
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>46</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>48</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>54</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>61</b>

## **LISTE DES TABLEAUX**

Table I : Population characteristics in cycles included in logistic regression .....	43
Table II: Population characteristics in group A (IVF-ICSI) and group B (IUI).....	44

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Déroulement d'une insémination intra utérine. ....	26
Figure 2 : Déroulement d'une ponction ovocytaire écho guidée.....	27
Figure 3 : Etapes de la FIV.....	27
Figure 4 : Echographie avec mesure et compte des follicules en croissance .....	30

## **ABBREVIATIONS**

ABM : Agence de la BioMédecine  
AFC : Antral Follicle Count  
AMH : AntiMüllerian Hormone  
AMP : Assistance Médicale à la Procréation  
ART : Assisted Reproducted Technology  
BMI : Body Mass Index  
CFA : Compte des Follicules Antraux  
CHI : Centre Hospitalier Intercommunal  
CNGOF : Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français  
COS : Controlled Ovarian Stimulation  
CPR : Clinical Pregnancy Rate  
E2 : Estradiol  
ET : Embryo Transfer  
FIV : Fécondation In Vitro  
FSH : Follicle Stimulating Hormone  
GNRH : Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires  
HCG : Human Chorionic Gonadotropin  
ICSI : IntraCytoplasmic Sperm Injection  
IIU : Insémination Intra Utérine  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques  
IS : Induction Simple  
IUI : IntraUterine Insemination  
IVF : In Vitro Fertilization  
LBR : Live Birth Rate  
LH : Luteinizing Hormone  
NSMI : Nombre de Spermatozoïdes Mobiles Inséminés  
OPR : Ongoing Pregnancy Rate  
POR : Poor Ovarian Response  
VEC : Vaginal Egg Collection

## INTRODUCTION

### I. Infertilité et AMP

#### 1) Contexte

En 2015, selon l'Agence de Biomédecine Française (ABM) (1), 145255 tentatives d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) ont été enregistrées, regroupant les inséminations intra-utérines, les fécondations in vitro avec transferts d'embryons frais et congelés. En 2000, le CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français) (2) estimait qu'une femme sur sept, soit 14 % des femmes en âge de procréer (de 19 à 44 ans), consultait pour infertilité. Cela représente 60 000 consultations en couple chaque année pour un problème d'infertilité. L'infertilité est donc un réel problème de société, et est devenu un motif fréquent de consultation.

Selon l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques) (3), en France en 2015, les femmes donnaient naissance à leur premier enfant à 28.5 ans en moyenne, soit quatre ans et demi plus tard qu'en 1974. L'âge moyen des mères à la naissance de leur premier enfant ne cesse de progresser depuis cette date. Ce phénomène peut s'expliquer par des raisons sociétales avec la diffusion de la contraception ou l'augmentation du nombre de femmes poursuivant de longues études. Les femmes médecins en sont un bon exemple, de plus en plus nombreuses, représentant 62% des étudiants en médecine en 2011 (4). En 1998 l'âge moyen à la naissance du premier enfant des femmes cardiologues était de 32 ans (5). L'âge étant le principal facteur d'infertilité, le recul de l'âge maternel à la naissance du premier enfant participe ainsi au nombre important de consultations pour infertilité (6). Par ailleurs, l'incidence de l'obésité et du surpoids ne cesse d'augmenter selon l'INSEE (7). En 1981 en France, 5.3% des femmes étaient obèses contre 10.2% en 2003. Un indice de masse corporelle (IMC) élevé est également un facteur de moins bon pronostic en terme de fertilité (8).

#### 2) Indications et techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP)

Afin d'augmenter les chances de conception des couples infertiles, différentes techniques existent : les Inductions Simples (IS) (traitement hors technique d'AMP stricto sensu), les Inséminations Intra-Utérines (IIU), la Fécondation *In Vitro* (FIV) et l'Injection



Intracytoplasmique de Spermatozoïde (ICSI). En France en 2018, 6 tentatives d'IIU et 4 tentatives de FIV avec transfert embryonnaire sont remboursées par la sécurité sociale pour chaque couple. Le choix de la technique sera adapté en fonction de la durée et du bilan d'infertilité. On essaie toujours de privilégier la technique la moins invasive et donnant les meilleures chances de grossesse.

Dans 30% des cas l'infertilité est d'origine féminine, dans 30% des cas d'origine masculine, dans 20% des cas d'origine mixte et dans 20% des cas l'infertilité est inexplicée. Concernant les étiologies féminines, on retrouve majoritairement des dysovulations, des pathologies tubaires ou endométriosiques, des causes inexplicées et enfin des causes utérines et cervicales (9).

En ce qui concerne les indications des IIU, selon Cohlen et *al* en 2018 (10), l'indication principale est l'infertilité idiopathique chez un couple ayant des chances de grossesse spontanée inférieures à 30%. Les infertilités pour causes cervicales seront également orientées vers les IIU en première intention. Les IIU pour causes spermatiques sont discutées car aucun consensus n'a déterminé les valeurs limites des paramètres spermatiques acceptables pour réaliser une IIU (10).

Pour certains couples de patients, le passage en FIV est proposé en première intention en cas d'infertilité tubaire bilatérale ou en cas d'altération des paramètres spermatiques sévère par exemple. Les patientes atteintes d'endométriose sont souvent orientées directement en FIV (11). Cependant les taux de grossesse obtenus en IIU chez des patientes endométriosiques n'est pas négligeable et peut atteindre 40% dans certaines études (12). Les principales indications de FIV sont donc l'infertilité tubaire, les altérations spermatiques, l'endométriose sévère, les dysovulations majeures ou l'échec d'un ou plusieurs cycles d'inséminations intra-utérines. Les données de la littérature concernant le nombre optimal d'IIU avant décision de passage en FIV ne sont pas claires. Certains auteurs conseillent de réaliser 6 tentatives maximum (13) et d'autres préconisent de s'arrêter au-delà de trois tentatives (14). En 2001, Aboulghar et *al* (14) ont mis en évidence que les cycles d'IIU numéro 3 à 6 aboutissaient à significativement moins de grossesses que les cycles numéro 1 à 3. Les taux de grossesses par cycle étaient de 16.4% pour les 3 premiers cycles contre 5.6% pour les 3 derniers, soit un taux cumulé de grossesse de 39.2% pour les trois premiers cycles contre 48.5% après 6 cycles ( $p < 0.001$ ).

Le choix de la technique d'AMP prend en considération les résultats du bilan d'infertilité du couple ainsi que la durée d'infertilité, l'âge et l'IMC de la patiente. La décision est validée par l'équipe clinico-biologique de médecine de la reproduction en staff, l'objectif étant de permettre l'obtention d'une grossesse dans les meilleurs délais, en étant le moins invasif.

### **3) La stimulation ovarienne**

Que ce soit en vue d'une FIV ou d'une IIU, ces deux techniques nécessitent habituellement une stimulation ovarienne.

Le principal objectif d'une stimulation ovarienne réalisée dans le cadre d'une FIV réside en l'obtention d'un nombre « important » d'ovocytes matures (en métaphase II). Ces derniers sont recueillis en réalisant une ponction d'ovocytes par voie vaginale avant la rupture folliculaire. Dans le cadre des IIU le but de la stimulation est d'obtenir un à deux follicules matures et de synchroniser au mieux la rencontre des gamètes pour favoriser la fécondation.

Des gonadotrophines sont utilisées afin d'obtenir une hyperstimulation ovarienne contrôlée permettant la croissance et la maturation folliculaire et ovocytaire. Le but est de faire entrer en croissance une dizaine de follicules antraux grâce aux injections sous cutanées quotidiennes de FSH « recombinante » ou « urinaire », seule ou associée à de la LH, à partir du 2<sup>ème</sup> jour du cycle jusqu'au jour du déclenchement de l'ovulation. Les follicules primordiaux, primaires et secondaires, ayant une croissance indépendante de la FSH, ne sont pas stimulés par les gonadotrophines. La stimulation ovarienne doit être adaptée à la réserve ovarienne, à l'âge de la patiente et aux résultats de ses éventuelles précédentes stimulations. Un protocole de stimulation ovarienne et une dose de départ de gonadotrophines seront choisis à partir de l'ensemble de ces paramètres.

Afin d'empêcher une ovulation spontanée avant le recueil ovocytaire plusieurs protocoles existent. Les protocoles agonistes utilisent une désensibilisation hypophysaire par agoniste de la GnRH, qui est initiée soit en phase lutéale du cycle précédent soit le 1er jour du cycle. Cette désensibilisation est réalisée sur 2-3 mois en amont de la stimulation en cas de protocole retard pour les patientes endométriosiques. Les protocoles antagonistes qui sont les plus fréquemment utilisés en vue d'une FIV, font intervenir un système de désensibilisation très rapide via un antagoniste de la GnRH qui est introduit au cours du cycle de stimulation lorsqu'un risque d'ovulation spontané apparaît. Ce risque est apprécié par la taille des

follicules et l'oestradiolémie. Le traitement est poursuivi jusqu'au déclenchement de l'ovulation.

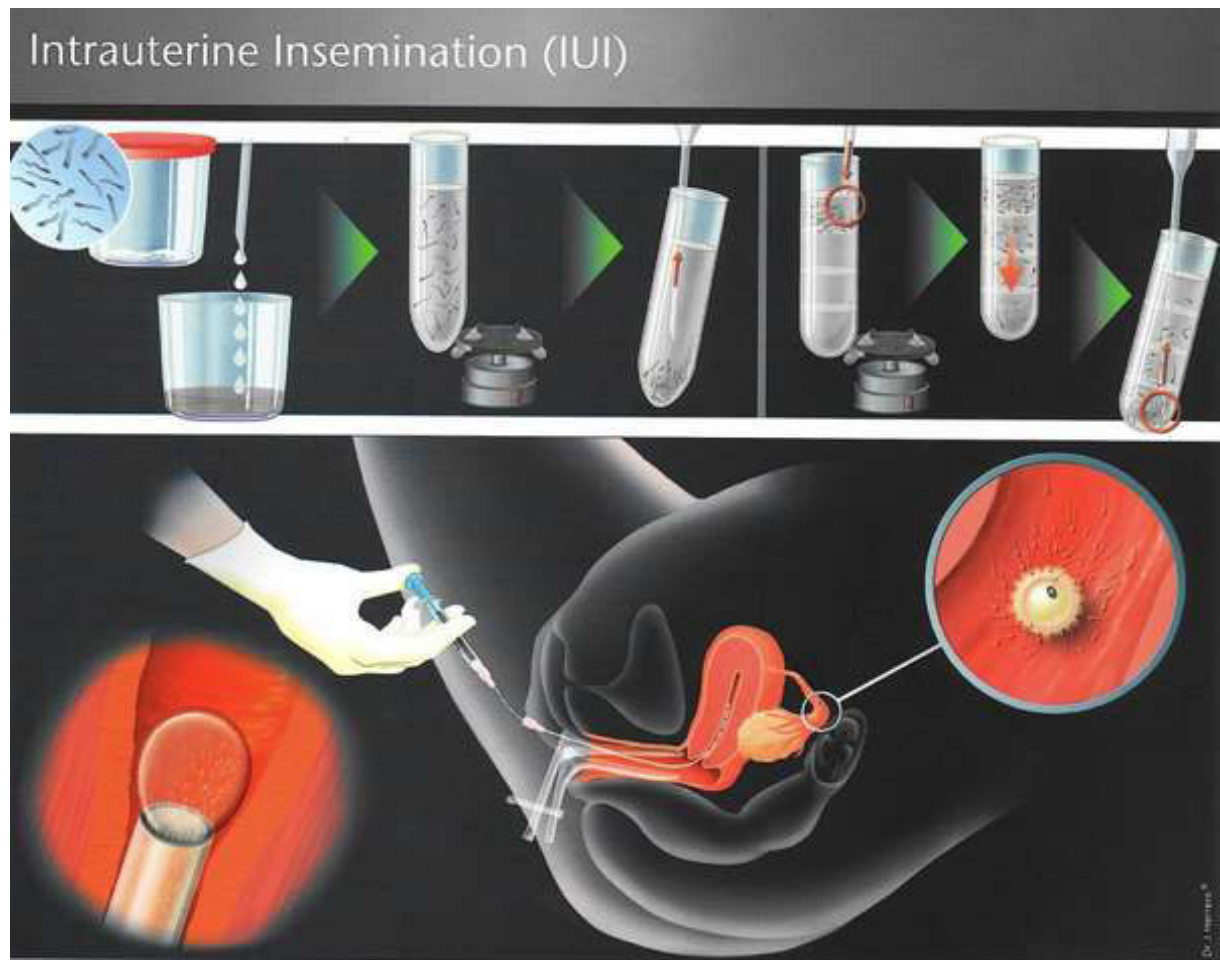
Dans la littérature, les critères de déclenchement de l'ovulation en vue d'une FIV reposent sur l'obtention de trois follicules ou plus de 17 mm minimum à l'échographie (15–17). Le choix du jour et de l'heure du déclenchement de l'ovulation doit prendre en compte l'ensemble de la cohorte folliculaire visualisée à l'échographie afin d'obtenir le maximum de follicules de 17 mm ou plus et ainsi d'obtenir un maximum d'ovocytes matures.

Le déclenchement de l'ovulation consiste en une injection d'hCG, mimant le pic de LH lors des cycles spontanés. Les récepteurs de la LH au niveau des cellules de la granulosa et de la thèque interne sont sensibles à l'hCG. La liaison hCG/récepteur de la LH permet la reprise de la méiose ovocytaire jusqu'en métaphase II et la rupture folliculaire contribuant à la libération de l'ovocyte dans la cavité pelvienne.

La stimulation ovarienne pour IIU débute plus tard (autour de J4/J5 du cycle) afin de limiter le recrutement folliculaire. Des protocoles antagonistes sont également utilisés en IIU (18). Le déclenchement de l'ovulation sera similaire à celui des protocoles de FIV.

#### **4) Déroulement d'une FIV et d'une IIU**

Dans le cadre d'une insémination intra-utérine, un recueil de sperme du conjoint effectué au laboratoire est nécessaire le jour de l'IIU. Une préparation spermatique est ainsi réalisée par l'intermédiaire de gradients de densité afin d'obtenir un Nombre de Spermatozoïdes Mobiles Inséminés (NSMI) compatible avec une IIU. Cette préparation est ensuite inséminée dans la cavité utérine via le col utérin à l'aide d'un cathéter entre 24 et 40 heures après le déclenchement de l'ovulation (Figure 1).



**Figure 1 : Déroulement d'une insémination intra utérine.**

*J. Herrero, Merck*

En FIV, l'aspiration des ovocytes dans les follicules doit avoir lieu après maturation ovocytaire (expulsion du premier globule polaire) mais avant la rupture folliculaire. Le délai optimal pour réaliser une ponction ovocytaire écho guidée par voie transvaginale est estimée entre 35 et 38h après l'injection d'hCG (19). Seuls les ovocytes en métaphase II ainsi recueillis (donc matures) sont mis en fécondation avec la préparation spermatique du conjoint dans le cadre d'une FIV. Lors d'une ICSI, un spermatozoïde est microinjecté dans chaque ovocyte mature. La fécondation et le développement embryonnaire sont analysés. Les embryons au stade de développement J2, J3 ou J5 sont ensuite soit transférés dans la cavité utérine (transfert frais de 2 embryons maximum) soit vitrifiés pour un transfert embryonnaire ultérieur. Le déroulement d'une ponction ovocytaire est décrit dans la Figure 2 et les étapes d'une FIV sont résumées dans la Figure 3.

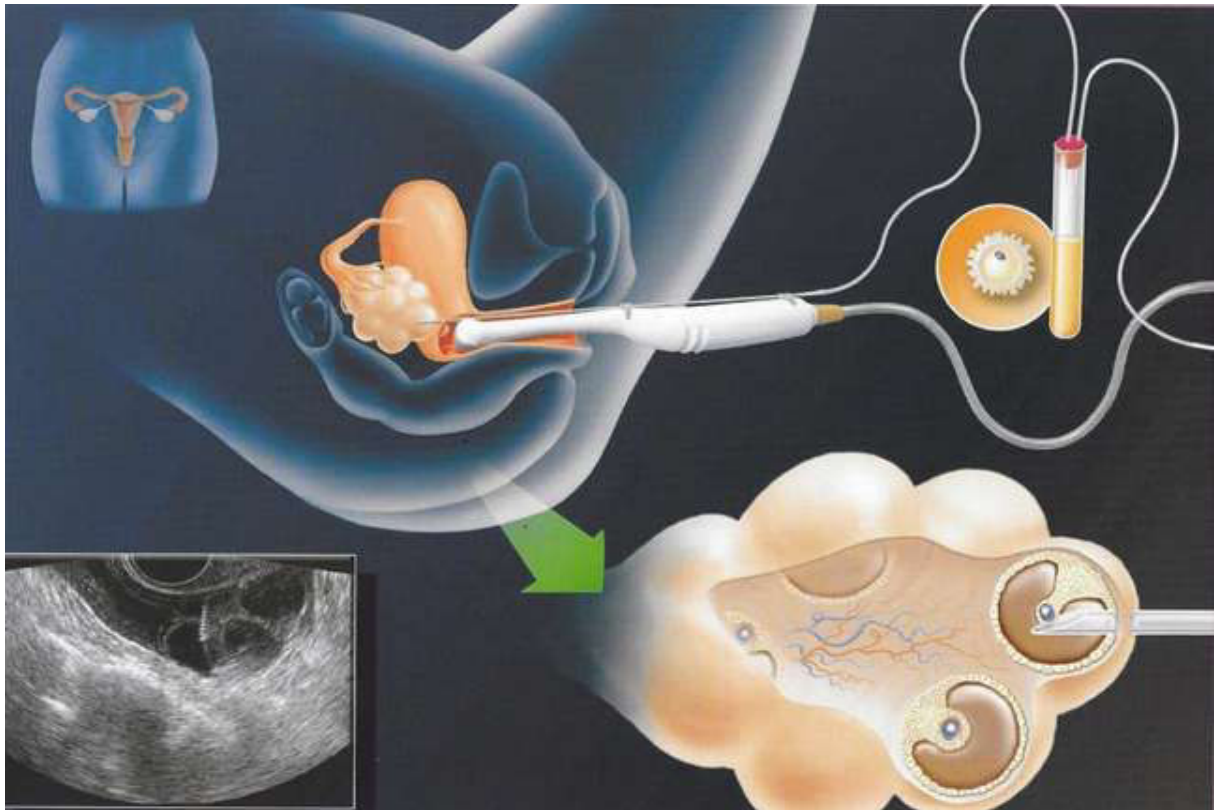


Figure 2 : Déroulement d'une ponction ovocytaire écho guidée.

J. Herrero, Merck

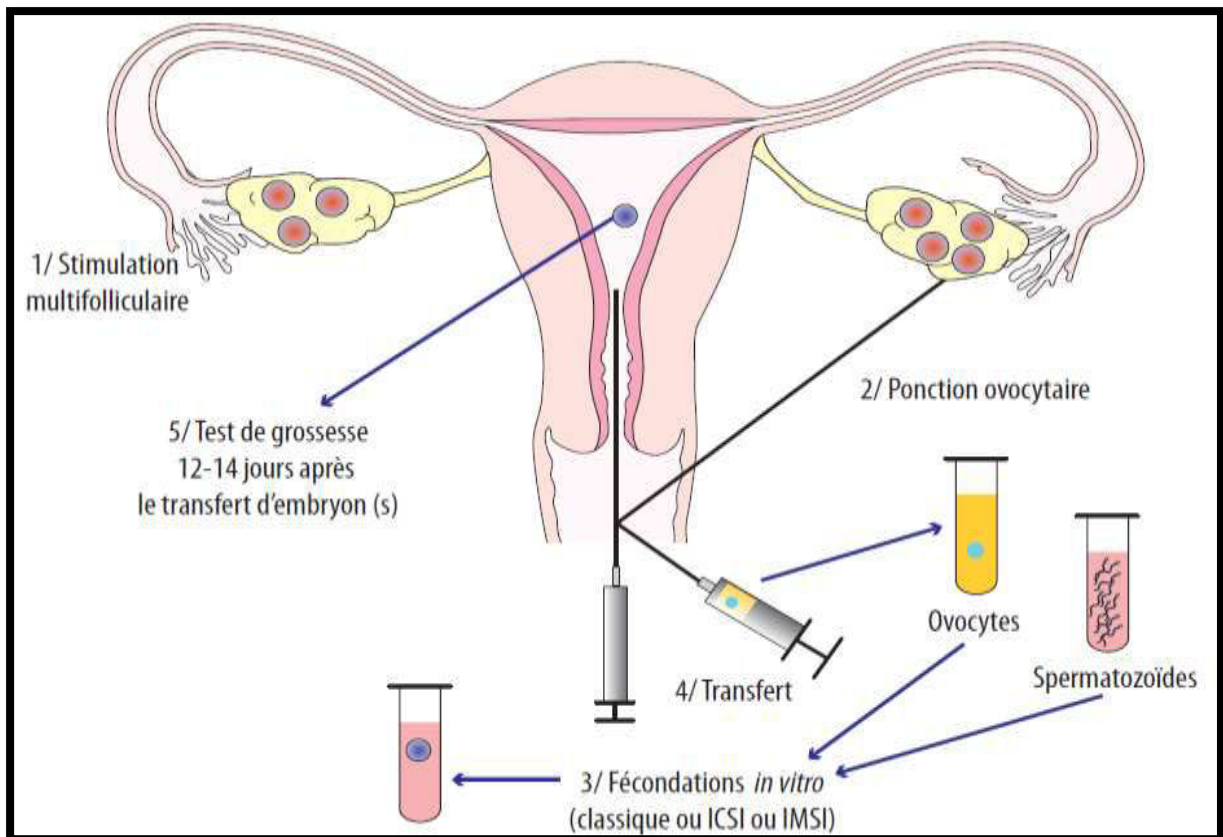


Figure 3 : Etapes de la FIV

Robin et Catteau-Jonard. Med Clin Endoc Metabol 2013

On essaiera toujours de choisir la technique la moins invasive, la moins coûteuse et permettant d'obtenir des chances de grossesse optimales dans les plus courts délais.

Lorsque l'on décide de réaliser une FIV, le but est d'avoir le plus de follicules possible pour ensuite récupérer un maximum d'ovocytes matures et ainsi obtenir un maximum d'embryons, tout en limitant le risque d'hyperstimulation ovarienne. Les embryons surnuméraires obtenus peuvent être transférés ultérieurement après décongélation en l'absence de grossesse après transfert frais ou en cas de désir de deuxième enfant.

Rappelons que la Sécurité Sociale française rembourse 4 tentatives de FIV. Une tentative est décomptée si la ponction ovocytaire est suivie d'au moins un transfert d'embryon. Tous les transferts d'embryons surnuméraires après une seule et même ponction sont donc inclus dans cette tentative.

#### **5) Les risques de l'IIU et de la FIV**

Le principal risque d'une IIU chez une patiente avec un recrutement bi ou trifolliculaire est la grossesse multiple. Peu d'études comparant FIV et IIU ont indiqué le nombre de grossesses multiples obtenues. De plus dans ces études le nombre moyen de follicules matures était souvent inférieur dans le groupe IIU à ceux du groupe FIV. Pour les études où les cycles étaient stratifiés en fonction du nombre de follicules recrutés, très peu de cycles avec un recrutement trifolliculaire étaient orientés en IIU comparativement aux groupes avec un seul ou deux follicules. Les risques de grossesses multiples augmentent si on pratique une IIU (avec ou sans stimulation ovarienne) comparativement aux cycles spontanés, avec un risque relatif de 9.73 [IC 95% (7.52-12.60)  $p < 0.0001$ ] selon la revue de la littérature effectuée par Chaabane et *al* (20). C'est avec les IIU que les risques de grossesses multiples sont le moins maîtrisés.

Lors d'une tentative de FIV, l'équipe d'AMP décide avec le couple du nombre d'embryons à transférer. La tendance est de plus en plus au transfert mono embryonnaire depuis que les techniques de congélation se sont améliorées. La vitrification est en effet autorisée en France depuis 2011. Les transferts de trois embryons sont peu fréquents puisqu'il existe un risque de grossesse triple voire plus (21), et ce d'autant plus si des follicules de taille dite intermédiaire (12-15 mm) sont présents (22). Le risque de grossesses multiples par cycle de FIV est de

5.4% selon Geisler et *al* (23). Le risque de grossesses multiples est probablement plus faible chez les patientes mauvaises répondeuses.

Lorsque l'on choisit de réaliser une FIV, les risques de grossesses multiples sont un peu plus maîtrisés qu'en IUI mais le risque de grossesses extra utérines est augmenté (24). Dans l'étude de Santos Ribeiro et *al*, menée sur 12 ans au Royaume-Uni, parmi 153115 grossesses issues de FIV ou FIV/ICSI, 1.4% soit 2244 grossesses se sont révélées ectopiques. Le taux de grossesses ectopiques en FIV ou en FIV/ICSI était significativement plus élevé que celui retrouvé parmi les 8852 grossesses issues d'IUI avec un taux de 1.1% ( $p=0.043$ ).

Concernant les autres risques de la FIV, il faut également prendre en compte les risques de la ponction ovocytaire. Ces risques sont d'une part les risques anesthésiques et d'autre part les risques secondaires à la ponction transvaginale tels que les infections et les saignements (25). Dans l'étude de Ludwig et *al.*, (25) aucune complication anesthésique n'a été mise en évidence mais 2.8% de saignements vaginaux ont été observés ainsi qu'une lésion de structure adjacente. Il n'y a pas eu d'infection post ponction, 2% des patientes présentaient des douleurs importantes à très importantes persistantes deux jours après la ponction et 0.7% ont été hospitalisées pour hyperalgie. Dans l'étude de Turek et *al.* (26), sur 674 ponctions, 10 ont nécessité une hospitalisation : 9 pour une infection post opératoire nécessitant un traitement antibiotique intra-veineux et 1 pour un hématome secondaire à la ponction. Les risques anesthésiques semblent donc très faibles. Les saignements, la douleur et les infections post ponction sont également faibles mais non négligeables lorsqu'on choisit cette méthode plutôt qu'une IUI dont les risques techniques sont quasiment nuls pour la patiente. La morbidité potentielle d'une FIV est donc supérieure à celle des IUI.

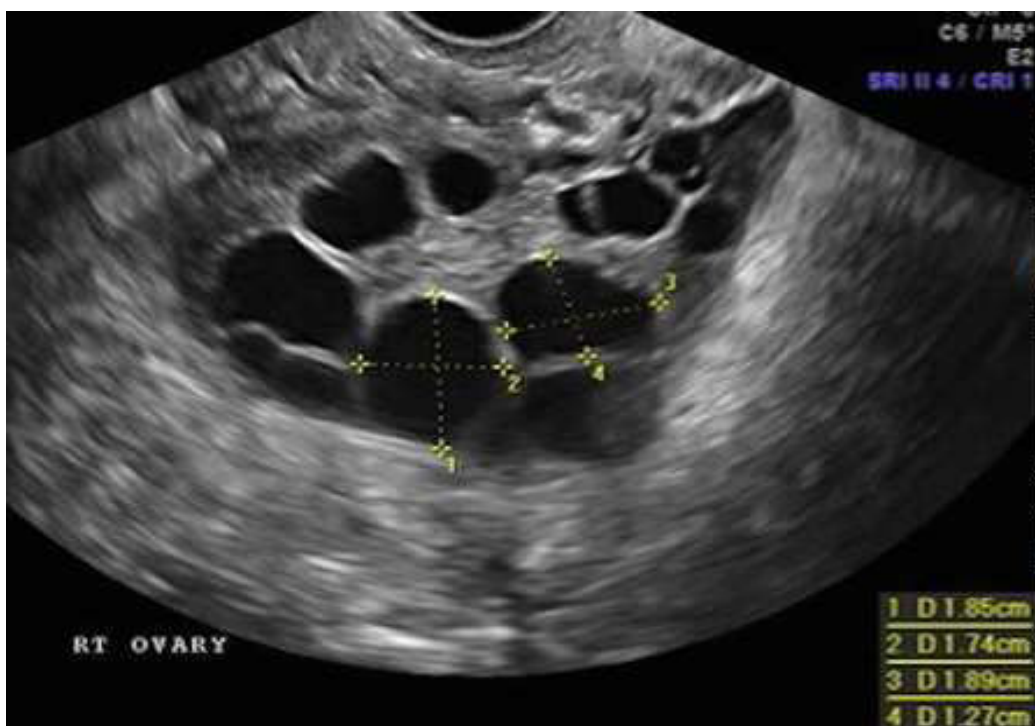
Concernant le coût de chaque méthode, en France, l'IUI reste moins chère que la FIV. Une IUI coûte 1500 euros environ contre 4100 euros pour une FIV.

## **6)     Monitoring de l'ovulation**

Après le début de la stimulation, classiquement à partir du cinquième jour d'injection de gonadotrophines, un monitoring est débuté. Ce suivi permet de surveiller la réponse ovarienne à la stimulation, d'introduire les injections d'antagonistes de la GnRH et d'essayer de prédire le meilleur moment pour déclencher l'ovulation. Ce monitoring consiste en une échographie pelvienne endovaginale associée à des dosages hormonaux. L'échographie

permet le compte et la mesure de tous les follicules ovariens en croissance ainsi que la mesure de l'épaisseur endométriale (Figure 4). Une prise de sang est réalisée le même jour que l'échographie et permet de doser l'œstradiol, la LH et la progestérone. L'œstradiolémie est un reflet de la maturation folliculaire, l'œstradiol étant sécrété par les follicules recrutés. Cependant la taille des follicules est plus fiable que l'œstradiolémie qui peut être modifiée par le type de protocole utilisé (27). Le taux de LH nous permet de savoir si le freinage de la sécrétion hypophysaire est efficace. Si la LH augmente cela témoigne du risque d'échappement avec risque d'ovulation spontanée. La progestéronémie est quant à elle un reflet de la maturation endométriale. Si elle augmente elle peut témoigner d'une avance de la fenêtre d'implantation endométriale par rapport à la maturation folliculaire et ovocytaire. Dans ce cas, il convient de congeler les embryons obtenus pour différer le transfert embryonnaire lors d'un prochain cycle, au bon moment de la fenêtre d'implantation, afin d'optimiser les chances de grossesses.

Ce monitoring permet de dépister les patientes ayant une réponse inadaptée au traitement de stimulation ovarienne. Il peut y avoir une hyper réponse aboutissant à un risque d'hyperstimulation ovarienne mais également une réponse ovarienne insuffisante.



**Figure 4 : Echographie avec mesure et compte des follicules en croissance**



## **II. Réponses inadéquates à la stimulation**

### **1) Hyperstimulation ovarienne**

L'hyperstimulation ovarienne se présente comme l'association d'une augmentation du volume ovarien avec distension abdominale, nausées, et potentiellement un épanchement des séreuses. La stimulation ovarienne doit permettre d'obtenir un maximum d'ovocytes tout en limitant les risques d'hyperstimulation ovarienne pouvant entraîner des complications graves telles que les thromboses veineuses profondes, les épanchements pleuraux, voire même une défaillance multiviscérale (25,28–30). L'hyperstimulation est peu fréquente (0.7% d'hyperstimulation sévère dans l'étude de Roest et *al* (29) ; 2.7% dans celle de Ludwig et *al*(25)) mais sa potentielle gravité justifie que des moyens de prévention efficaces soient mis en place. Afin de limiter les risques liés à l'hyperstimulation, il est préférable de recueillir un nombre limité d'ovocytes (31,32). Steward et *al* (31) ont mis en évidence que les taux de grossesse stagnaient au-delà de 15 ovocytes recueillis alors que les risques d'hyperstimulation augmentaient significativement. De plus, en 2015, Chen et *al* (32) ont défini une fourchette optimale comprise entre 10 et 12 ovocytes pour les femmes de moins de 35 ans ayant une bonne réserve ovarienne afin d'obtenir des chances de grossesse optimales. Les risques d'hyperstimulation augmentaient significativement à partir de 16 ovocytes recueillis passant de 11.53% pour 10-12 ovocytes à 73.3% pour  $\geq 16$  ovocytes recueillis ( $p < 0.05$ ). Par ailleurs, le fait d'obtenir plus de quatre ovocytes à la ponction ovocytaire diminuerait le risque de fausses couches spontanées (33).

### **2) Réponse insuffisante à la stimulation**

En 2011, lors de l'ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology), un comité a été désigné pour définir le terme de réponse ovarienne insuffisante (POR : poor ovarian response) (34). En effet, il existait jusqu'alors différentes définitions de réponse insuffisante à la stimulation rendant l'interprétation des résultats difficiles. Les principaux critères de réponse ovarienne insuffisante tels que l'âge de la femme, les marqueurs de la réserve ovarienne, la réponse aux stimulations antérieures avec le nombre d'ovocytes ponctionnés et/ou le nombre de follicules vus à l'échographie au cours de la stimulation ont été pris en compte. L'objectif était de prédire le risque de réponse ovarienne insuffisante afin d'adapter au mieux la prise en charge et de pouvoir prévenir les patients du risque d'échec de la tentative. A cet effet, les principaux marqueurs de la réserve ovarienne doivent être pris en

compte à savoir le taux de FSH, le dosage de l'hormone antimüllérienne (AMH) ou le Compte des Follicules Antraux (CFA) réalisés au troisième jour du cycle. Les marqueurs les plus prédictifs de la réponse ovarienne avec la meilleure sensibilité et spécificité sont l'AMH et le CFA (35) (36).

En 2011, les critères de Bologne (34) ont ainsi été suggérés pour prédire une mauvaise réponse ovarienne. Selon ces critères, une mauvaise réponse à la stimulation est attendue si au moins 2 des 3 critères suivants sont présents :

- Patiente de 40 ans ou plus, ou bien ayant un autre facteur de risque de mauvaise réponse ovarienne (génétique ou acquis),
- Un antécédent de mauvaise réponse à une stimulation ovarienne adaptée (définie comme le fait d'observer moins de 3 follicules à l'échographie ou d'obtenir moins de 4 ovocytes à la ponction ovocytaire après une stimulation à une dose minimale de 150UI/j de gonadotrophines).
- Altération d'un test de la réserve ovarienne, soit un compte des follicules antraux inférieur à 5-7 follicules ou une AMH inférieure à 0,5-1,1ng/ml.

Selon ces critères, un antécédent de deux cycles de réponse insuffisante à la stimulation permet également de définir une patiente comme mauvaise répondeuse.

Le risque de réponse insuffisante à la stimulation est estimé entre 9% à 24% (37). Les patientes mauvaises répondeuses ont un taux de naissances vivantes par cycle relativement faible, autour de 6% (38) (40).

### **III. Conversion des cycles de FIV en IIU**

#### **1) Alternatives en cas de réponse insuffisante à la stimulation**

Face à une réponse insuffisante à la stimulation ovarienne initialement prévue pour FIV, trois solutions sont envisageables : poursuivre la tentative de FIV avec réalisation de la ponction ovocytaire, transformer la tentative de FIV en IIU, ou arrêter le cycle de FIV.

La première solution est de continuer la FIV et donc de procéder à la ponction ovocytaire transvaginale puis de mettre les ovocytes ainsi recueillis en présence du sperme préparé du conjoint s'il s'agit d'une FIV ou bien d'injecter un spermatozoïde dans le cytoplasme de chaque ovocyte s'il s'agit d'une ICSI. La ponction ovocytaire nécessite une anesthésie locale ou générale.

La deuxième option est de convertir le cycle de FIV en IIU en injectant le sperme préparé du conjoint dans la cavité utérine environ 36 heures après le déclenchement de l'ovulation. Il n'y aura pas d'anesthésie locale ou générale, c'est un geste simple, indolore et non invasif.

La troisième possibilité est de stopper le cycle, de ne pas déclencher l'ovulation. Dans ce cas soit une autre stimulation sera tentée sur le cycle suivant soit on orientera les patients vers une autre technique telle que le don d'ovocytes par exemple.

## **2) Comparaison entre IIU « classiques » et FIV converties en IIU dans la littérature**

Les premières études retrouvées dans la littérature sur la conversion de cycle de FIV en IIU remontent au début des années 2000. Plusieurs équipes ont voulu savoir si les FIV converties en IIU avaient des résultats comparables aux IIU prévues initialement comme telles, dites « classiques ».

Matorras et *al* en 2003 (41) ont comparé les patientes avec quatre follicules ou moins (supérieurs à 14mm) dont le cycle était converti en IIU, aux patientes ayant des stimulations pour des IIU « classiques ». Les taux de grossesses cliniques étaient de 14% pour le groupe des cycles convertis (n=8/57) contre 17.3% pour les IIU « classiques » (n=240/1389), sans différence statistiquement significative (p>0.05). Cependant cette étude présente de nombreuses limites, notamment concernant les doses de gonadotrophines utilisées, qui paraissent élevées pour des IIU. Le taux de grossesses multiples n'est d'ailleurs pas précisé. De plus les effectifs étaient faibles et les patientes de 40 ans ou plus étaient exclues. Cela pourrait expliquer les bons taux de grossesse obtenus pour les cycles convertis. Les taux de grossesses retrouvés après conversion d'un cycle de FIV en IIU sont globalement plus faibles dans le reste de la littérature où les taux de grossesses cliniques avoisinent 7% (Tableau 1), notamment dans l'étude d'Abusheikha et *al* en 2001 (42) qui ont également comparé les cycles de FIV convertis à des IIU « classiques ». Dans cette étude seulement une naissance vivante a été observée dans le groupe des cycles convertis (2.4%) alors que 34 naissances vivantes ont été obtenues dans le groupe IIU « classiques » sur 264 cycles (12.9%, p<0.05). Des résultats similaires sont retrouvés dans les études comparant des cycles de FIV converties en IIU aux cycles poursuivant la FIV: 5.1% et 1.6% de naissances vivantes chez Quinquin et *al* (43) respectivement pour un et deux follicules ; 4.8% de grossesses cliniques et 3.4% de naissances vivantes chez Reichmann et *al* (44) ; 5% et 1.6% de grossesses évolutives chez Nicopoullos et *al* (45) pour un et deux follicules ; 6% de naissances vivantes chez Shahine et *al* (46). En revanche, Freour et *al* (47) retrouvaient un taux de 15% de grossesses cliniques.

Les taux de grossesses cliniques en FIV converties en IIU sont donc globalement faibles, autour de 5-6% ce qui correspond aux taux de naissances vivantes des patientes mauvaises répondeuses (40).

### **3) Comparaison entre FIV « classiques » et FIV transformées en IIU dans la littérature**

Les principales études comparant les cycles de FIV convertis en IIU à la FIV « classique » dans le cadre d'une hypo réponse à la stimulation ovarienne sont résumées dans le Tableau 1 en annexes.

Les résultats de ces études sont contradictoires. Certaines ont obtenu des résultats en faveur de la FIV « classique » (43–45,48). D'autres ont retrouvé des résultats en faveur de la conversion des FIV en IIU même si ces résultats n'étaient pas significatifs (47,49). D'autres études retrouvaient des résultats équivalents entre FIV transformées en IIU et FIV « classiques » (46).

Plusieurs auteurs ont effectué des analyses en sous-groupes en fonction du nombre de follicules repérés lors du monitoring de la stimulation (43–45,48). Pour les stimulations retrouvant un seul follicule supposé mature, aucune étude n'a retrouvé de résultats significatifs et les taux de grossesses étaient globalement équivalents (43–45,48). Pour les stimulations avec un recrutement bifolliculaire, trois études ont retrouvé des taux de grossesses significativement supérieurs avec l'utilisation de la FIV « classique » plutôt que la conversion des cycles de FIV en IIU (43–45). Concernant les stimulations trifolliculaires, les résultats n'étaient significatifs dans aucune étude même s'il existait une tendance en faveur de la FIV « classique » (44,48).

Dans une partie des études, on retrouve des résultats en faveur de la FIV « classique » plutôt que la conversion en IIU (43–45,48) malgré des taux de grossesses faibles, globalement en dessous de 10%, correspondant à la population concernée (38).

Toutes ces études étaient rétrospectives et comportaient de nombreux biais, que ce soit sur les critères d'inclusion, les protocoles utilisés et les différences entre les groupes comparés. Globalement, les effectifs étaient faibles.

Une seule étude prospective a comparé les résultats de FIV « classique » avec ponction ovocytaire aux résultats de cycles convertis en IIU (50). Cependant la méthodologie utilisée ne convient pas pour répondre à notre question car les patientes n'étaient pas de potentielles mauvaises répondeuses. En effet, de faibles doses de gonadotrophines ont été utilisées (112.5 UI/jour de FSH recombinante à partir de J3). Ainsi certaines patientes pouvaient avoir une réponse faible à la stimulation (avec deux ou trois follicules) uniquement à cause d'un trop faible dosage initial en gonadotrophines. La population étudiée n'est donc pas une population de mauvaises répondeuses potentielles, les patientes ne correspondaient pas à celles des critères de Bologne (34). De plus, seules les patientes avec une infertilité idiopathique ou d'origine spermatique modérée ont été incluses. Ainsi, cette étude n'a pas pris en compte les patientes ayant des facteurs de risque de mauvaise réponse à la stimulation comme les infertilités avec altération de la réserve ovarienne. L'étude a été menée pour savoir si une dose moyenne de gonadotrophines (c'est à dire une dose comprise entre les doses habituellement données pour les IIU et les FIV) permettait d'obtenir de meilleures chances de grossesses en FIV en première intention ou en IIU pour des patientes supposées normo répondeuses. Les résultats étaient significativement en faveur de la FIV avec des taux de naissances vivantes de 40% en FIV (n=4/10) contre 6% en IIU (n=2/33), (p=0.01).

#### **IV. Objectifs de l'étude**

Dans la mesure où le risque de réponse ovarienne considérée comme faible est fréquente au cours d'une stimulation pour FIV, il importe d'avoir une conduite à tenir permettant de choisir la technique d'AMP la plus appropriée.

La décision de poursuivre la tentative de FIV, de convertir le cycle de FIV en IIU ou de stopper le cycle de FIV requière des arguments scientifiques solides. En effet, il faut choisir la méthode permettant d'obtenir les meilleurs taux de grossesses tout en limitant les risques pour la patiente. Même si selon la bibliographie les taux de grossesses semblent meilleurs en cas de poursuite de la FIV si deux follicules sont observés, pour un seul ou trois follicules la meilleure décision semble moins claire. Les études n'utilisaient pas toutes les critères de Bologne pour définir les mauvaises répondeuses, les populations n'étaient donc pas toutes comparables. De plus les études réalisées n'intégraient pas les principaux facteurs de risques d'infertilité de chaque patiente.

Il semble donc intéressant de réaliser une étude avec un effectif conséquent pour vérifier les résultats précédemment observés et la pertinence des conclusions qui en sont tirées. Par ailleurs une analyse par régression logistique multivariée intégrant certains des principaux facteurs d'infertilité semble plus appropriée en terme d'analyse statistique.

Nous avons donc décidé de mener une étude rétrospective uni centrique sur 10 ans, du 01 janvier 2007 au 31 décembre 2017, dans le service de médecine de la reproduction du CHI Poissy-St-Germain-en-Laye. Nous avons ainsi comparé les taux de grossesses évolutives en fonction de la technique choisie (IIU ou FIV) chez les patientes mauvaises répondeuses qui correspondaient aux critères de Bologne et qui répondaient insuffisamment à la stimulation avec seulement 1, 2 ou 3 follicules de plus de 14 mm tout en prenant en compte l'âge, l'IMC et les principaux marqueurs de la réserve ovarienne (le CFA et l'AMH).

## ARTICLE

Title: In vitro fertilization or intrauterine insemination in case of poor ovarian response?

Running title: Should we turn IVF into IUI in case of poor ovarian response?

Authors: C. BUGHIN<sup>1,2\*</sup>, M. BENDAYAN<sup>2,3</sup>, K. FATHALLAH<sup>2</sup>, L. ALTER<sup>2</sup>, B. PAILLUSSON<sup>2</sup>, R. WAINER<sup>2,3</sup>, J. SELVA<sup>2,3</sup>, N. SWIERKOWSKI-BLANCHARD<sup>2,3</sup>, F. BOITRELLE<sup>2,3</sup>

1: Department of Medical Gynecology, CHRU de Nancy, Université de Lorraine, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

2: Fertility Unit, Poissy-Saint-Germain-en-Laye General Hospital, 78303 Poissy, France

3 : EA7404 Gametes, Implantation, Gestation, Research Unit, University of Versailles Saint Quentin en Yvelines - Paris Saclay, 78180 Montigny-le-Bretonneux, France

## Abstract

Study question: Should we turn IVF into IUI when three follicles or less are recruited taking into account major infertility factors in poor ovarian responders?

Summary answer: When taking into account personal major factors of infertility and two ovarian reserve tests there is no improvement of in vitro fertilization (IVF) compared to intrauterine insemination (IUI) for poor responders.

What is known already: When a poor ovarian response (POR) appears during controlled ovarian stimulation (COS) the choice between (i) trigger ovulation to perform vaginal egg collection (VEC) as expected for IVF or intracytoplasmic sperm injection (ICSI); (ii) transform the IVF or ICSI attempt into IUI; or (iii) stop is difficult. Literature on IVF transformation into an IUI is conflicting.

Study design, size, duration: We made a retrospective cohort study in a single French fertility center, 1201 cycles of POR according to the Bologna criteria were selected over a period of ten years from January 2007 to December 2017.

Participants/materials, setting, methods: A total of 1201 cycles, fitting the Bologna criteria, were selected. We included 800 cycles with one to three follicles detected on ultrasound on trigger day if respectively there were only one, two or three follicles > 14 mm with no extra follicles > 11 mm. Patients with stopped cycle (n=301) were excluded of the statistical data analyses. 499 assisted reproductive technology (ART) attempts were done. Group A (IVF or ICSI) was composed of 273 patients with VEC performed as expected and Group B (IUI) was composed of 226 patients with IUI. In group A only cycles with at least one oocyte retrieved were finally included in the statistical analysis. We realized a logistic regression with ongoing pregnancy rate (OPR) as primary outcome and technique (group A or B), female age, female body mass index (BMI), antimüllerian hormone (AMH) and antral follicle count (AFC) as study parameters. A secondary analysis compared OPR results according to the follicle(s) number count during COS.

Main results and the role of chance: A total of 469 cycles were included in logistic regression. According to multivariate logistic regression, independently of age, BMI, AMH, AFC, pregnancy rates were not statistically different in function of the ART technique (IVF or IUI) (p=0.23). There were no statistically significant differences between groups in terms of women age, BMI, basic hormone (day 3 FSH, AMH), AFC. For 2 follicles cycles OPR was 8.0% n=6/75 in group A versus 3.9% n=4/103 in group B, p=0.33. Whatever number of



follicles present at ultrasound there was no statistical difference between group A and group B (respectively  $p=0.42$ ,  $p=0.33$  and  $p=1$  for one, two and three follicles).

Limitations, reasons for caution: we could criticize the effective population size even if it's one of the most important ones about this subject.

Wider implications of the findings: In view of the results of our study, we will mostly advise patients responding to the stimulation of 1, 2 or 3 follicles to convert cycle in IUI. However, if IVF/ICSI is pursued it is essential to inform patients about (i) the risks of absence of oocyte retrieved at vaginal egg collection, (ii) the weak chances of pregnancy and (iii) the disadvantages of IVF such as cost, pain and morbidity.

Study funding/competing interest(s): none

Trial registration number: none

**KEY WORDS:** infertility - poor responder – Bologna criteria - IUI conversion – POR

## INTRODUCTION

Although controlled ovarian stimulation (COS) protocols have been proved effective in most cases, resulting in acceptable take-home baby rates, not all patients respond favourably to these treatments. Indeed, some patients don't have an optimal response to COS, in particular elder women and those with a reduced ovarian reserve. Several methods have been proposed to better predict the ovarian response to ovarian stimulation. Previous cycle serologic markers such as antimüllerian hormone (AMH), FSH, LH, estradiol on day 3 and antral follicle count (AFC) are the most common information taken into account to evaluate the ovarian reserve. Those can help predict a possible poor ovarian response (POR) to treatments which can lead to cancellation cycle or failure to get embryo(s) to transfer (51). In 2011, an ESHRE Campus Workshop have defined POR (34) as having at least two of the following three features: (i) advanced maternal age or any other risk factor for POR; (ii) a previous POR (defined by one cancelation of cycle after development of less than 3 follicles at ultrasound or by collection of less than 4 oocytes with conventional stimulation); and (iii) an abnormal ovarian reserve test (ORT) (AFC <5-7 follicles or AMH <0.5-1.1ng/ml). Two episodes of POR after maximal stimulation are sufficient to define a patient as poor responder in the absence of advanced maternal age or abnormal ORT. By definition, the term POR refers to the ovarian response, and therefore, one IVF cycle is considered essential for the diagnosis of POR (34).

Expected or not, when a poor response appears during COS the choice between (i) trigger ovulation to perform vaginal egg collection (VEC) for in vitro fertilization (IVF) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI); (ii) transform the IVF or ICSI attempt into intra uterine insemination (IUI); or (iii) stop cycle remains difficult. For these patients, in literature data, the best assisted reproductive technique (ART) is still unknown (46,47). The best procedure should enable pregnancy in the shortest time with the least morbidity and the lowest cost. IVF is known to be more expensive and to provide more complications like infections or bleedings than IUI (25,26). Several studies tried to answer this question but results are unclear. Some authors are in favour of IVF rather than IUI conversion (43–45). Some others are in favour of IUI with or without significance of their results (47,49). Finally, some didn't find any difference between IVF and IUI (46).

Here, we present the results of a retrospective study in a French center over the last 10 years. We collected all ART attempts fitting the Bologna criteria and having one to three follicles at the time of trigger decision. We reported pregnancy rates in IVF and IUI groups to determine the best technique for poor responders.

## **MATERIAL AND METHODS**

### **Study design**

We performed a retrospective single center study including, in a French fertility unit in Poissy-St-Germain-en-Laye hospital, all patients with a poor response defined by the Bologna criteria (34) from January 2007 to December 2017.

### **Participants**

A total of 1201 patients, fitting the Bologna criteria, were selected. Among these patients, 301 cycles were stopped because of non-response. We selected cycles with one to three follicles detected on ultrasound on trigger day if respectively there were only one, two or three follicles > 14 mm with no extra follicles > 11 mm. Patients with stopped cycle were excluded of the statistical data analyses. 499 ART attempts were done. Group A (IVF or ICSI) was composed of 273 patients with VEC performed as expected and Group B (IUI) was composed of 226 patients with IUI.

### **Methods**

Ovarian stimulation was performed using either recombinant FSH, hMG, or urinary FSH. Starting doses were chosen according to evaluation of the ovarian reserve (women age, AMH, AFC, FSH day 3) or previous response to ovarian stimulation. Several protocols were possible: antagonist, agonist, long or short protocols. Protocols for stimulation, ovarian retrieval, IVF or ICSI, embryo culture, and embryo transfer were conducted according to standard protocols. For the GnRH agonist protocols, gonadotropins were associated with a GnRH agonist after pituitary desensitization assessed. For the GnRH antagonist protocols, gonadotropins were initiated after oral oestrogen pre-treatment in the late luteal phase of the previous menstrual cycle. A GnRH antagonist was started when a follicle measured 12 mm and/or estradiol (E2) level was >300 pg/mL and continued until trigger. Standard regular monitoring consisted in endovaginal ultrasound (to evaluate follicular development) and blood hormone assays (including estradiol, progesterone and LH plasma levels). The first monitoring was performed after 5 to 6 days of stimulation and every 24–72 hours thereafter, as required aiming for at least three follicles >17 mm. E2 levels were measured on every stimulation scan day to help determine appropriateness of stimulation dose and, in association with follicular response, to determine the need for a dose adjustment. Ovulation was triggered with a subcutaneous injection of urinary hCG (5000 IU) or recombinant hCG (250µg)

(Ovitrelle®; Merck Serono). Patients were allocated to sustained IVF-ICSI group (group A) or to converting IUI group (group B) according to sperm criteria and number of follicles. Couples for which IUI seemed to be unnecessary (bilateral tubal occlusion or male intracytoplasmic sperm injection [ICSI] indication) were oriented toward IVF or ICSI continuation or cycle cancellation.

For both group, semen specimens were prepared with density-gradient isolation of motile spermatozoa. In group A, oocytes were aspirated using transvaginal ultrasound guidance 35 hours after hCG administration. Cycles with VEC were followed by a conventional IVF or an ICSI according to sperm parameters and clinical history as usual practice. Embryo transfer was performed on day 2, 3, or 5, depending on embryo quality and quantity (guided by unit practices) using a soft catheter with transabdominal ultrasound guidance. They received progesterone (600 mg per day) as supplement throughout luteal phase from the evening after oocyte retrieval and continued until 12 weeks of pregnancy with a positive outcome. In group B, insemination was performed 35-39 hours after hCG administration. Pregnancy test was performed 14 days after embryo transfer or IUI. In case of positive test, a transvaginal ultrasound examination was performed 3-4 weeks after the pregnancy test to confirm clinical pregnancy. Ongoing pregnancy was defined as the presence of at least one fetal heart pulsation on ultrasound beyond 20 weeks. Live birth was defined as the delivery of a live infant after 24 weeks of gestation.

For all patients, baseline characteristics (including age, BMI, AMH, FSH, AFC, spermatoc parameters) were recorded. Vitrified and transferred embryos were also recorded.

### **Statistical analysis**

The demographic characteristics of patients were compared using Student's test. Primary outcome analysed was ongoing pregnancy rates (OPR) determined as live birth or viable intrauterine pregnancy (beyond 20 weeks). Miscarriages before 12 weeks of pregnancy were excluded. We realized a logistic regression with OPR as primary outcome and technique (group A or B), female age, female BMI, AMH and AFC as study parameters. We excluded cycles with no oocyte retrieved in the logistic regression. The threshold for statistical significance was set to  $p < 0.05$ . Statistical analysis was performed using R software version 3.4.1.

A secondary analysis compared OPR results according to the follicle(s) number count during COS. A Fisher's test was used for qualitative comparisons between groups divided by number

of follicles. This statistical analysis was performed using Statview (SAS, Cary, North Carolina, USA). The threshold for statistical significance was set to  $p < 0.05$ .

## RESULTS

### Ongoing pregnancy rates in poor ovarian responders

The demographic characteristics of the 469 cycles included in logistic regression are presented in Table I and of patients continuing IVF or ICSI (group A) versus IUI conversion (group B) in Table II. Only IVF or ICSI with at least one oocyte retrieved were included in the logistic regression ( $n=243$ ). Hence, we excluded 30 cycles with no oocyte retrieved (11.0 %). There were no statistically significant differences between groups in terms of women age, BMI, basic hormone (day 3 FSH, AMH), AFC. In contrast, both number of follicles and estradiol at last blood test were significantly higher in group A and sperm survival test was significantly higher in group B.

**Table I : Population characteristics in cycles included in logistic regression**

Population : n = 469 cycles	Median (25 <sup>e</sup> -75 <sup>e</sup> ); min-max
Age	36.5 – (33.5 ; 38.7) 24.5 – 42.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.8 – (20.8 ; 26.2) 15.6 – 44.5
AMH (ng/ml)	1.1 (0.7 ; 2.2) 0.01 – 9.3
AFC	7 (5 ; 10) 1 - 20

**Table II: Population characteristics in group A (IVF-ICSI) and group B (IUI)**

	<b>GROUP A (IVF-ICSI)</b> Average ; median (25 <sup>e</sup> -75 <sup>e</sup> ); min-max	<b>GROUP B (IUI)</b> Average ; median (25 <sup>e</sup> -75 <sup>e</sup> ); min-max	<b>P value</b>
<b>Women Age</b>	36.3 ; 37 (34 - 39) 26 - 43	36.3 ; 37 (34 - 39) 25 - 43	0.80
<b>Women BMI</b>	23.9 ; 23 (20.8 - 26.1) 17 - 39.6	24.6 ; 24 (21.2 - 27.7) 15.6 - 39	0.11
<b>AMH (ng/ml)</b>	1.7 1.3 (0.59 - 2.2) 0.01 - 15	1.9 1.4 (0.7 - 2.3) 0.1 - 10.7	0.40
<b>Day 3 FSH (UI/l)</b>	8.2 7.5 (5.5 - 10.05) 0.1 - 27.99	7.8 7.2 (5.9 - 9.4) 1.5 - 23.4	0.36
<b>AFC</b>	7.23 7 (4 - 9) 1 - 35	8.7 8 (5 - 10) 1 - 40	0.30
<b>Sperm survival test (millions)</b>	34.9 15.5 (2.5 - 50) 0.001 - 227	49.2 25 (6 - 73.5) 1 - 357	0.01*
<b>Number of follicles at last ultrasound</b>	2.4 3 (2 - 3) 1 - 3	1.7 2 (1 - 2) 1 - 3	<0.01*
<b>Estradiol at last blood test (pg/ml)</b>	655.4 608 (387 - 810) 80 - 2399	439.5 385 (265.5 - 537.5) 95 - 1518	<0.01*

In group A, 2.4 eggs were collected in average. An embryo transfer (ET) was performed in 63.4% with single embryo transfer (55.8%), double embryo transfer (41.8%) or triple embryo transfer (2.4%). Clinical pregnancy rate (CPR) was 11.7% but 4.8% miscarriages were noticed leading to 7.0% of ongoing pregnancy.

In group B, CPR was 5.8% and OPR was 3.9%. 12.8 millions of motile spermatozoa were inseminated in average (median 12.6 [4.5 - 14.7] millions). There were 9 (3.9%) live birth and 4 (1.8%) miscarriages, 8 (3.5%) cycles of IUI were cancelled.

According to multivariate logistic regression, independently of age, BMI, AMH, AFC, pregnancy rates were not statistically different in function of the ART technique (IVF or IUI) ( $p=0.23$ ).

### **Ongoing pregnancy rates according to follicles number**

OPR were then analysed according to follicles number (1, 2 or 3). OPR was twice better in group A compared with group B for 2 follicles cycles but didn't reach statistical significance (8.0%  $n=6/75$  in group A versus 3.9%  $n=4/103$  in group B,  $p=0.33$ ). For one and three follicles OPR was also slightly higher in group A than in group B (7.1%  $n=3/42$  and 6.4%  $n=10/156$  in group A versus 4.0%  $n=4/101$  and 4.5%  $n=1/22$  in group B respectively for one and three follicles). Whatever number of follicles present at ultrasound there was no statistical difference between group A and group B (respectively  $p=0.42$ ,  $p=0.33$  and  $p=1$  for one, two and three follicles).

## DISCUSSION

According to our results, when a poor response to controlled ovarian stimulation occurred, taking into account female age and BMI, and ovarian reserve tests, IVF and IUI led to similar pregnancy rates. Moreover, when we divided groups between techniques and number of follicles spotted the day of decision to trigger ovulation and compared OPR, we didn't highlight a significantly better technique.

In literature results about IVF conversion into IUI are conflicting (43–45,47,49,52,53) no recommendation can be enunciated based on these studies. We can notice some weak points in those different studies as the low number of patients recruited (46,47,49,54), the choice of 16mm for the limit minimum size of follicle (43,49), the unexplained high number of miscarriages (43), the lack of significance for 3 follicles (44,46), or larger sample of IVF/ICSI group than in the IUI group (45). Our study included a large sample of patients compared to other studies with similar proportions of IVF and IUI (42,43,47–49). In our study, the choice of 14 mm for the limit minimum size was done according to literature data. In fact, follicles of 14mm have a probability of 93% to contain a mature oocyte (55).

Concerning pregnancy rates, our results are quite conflicting with those found in the literature. Some authors (43–45) found an increase in pregnancy rates when IVF/ICSI was promoted rather than IUI. In those studies results were significant only when 2 follicles were present at ultrasound the day of trigger. In bifollicular recruitment Quinquin et al (2014) (43) found that IVF was significantly better than conversion to IUI only on live birth rates (LBR) but not on CPR. In their articles, Reichmann et al (2013) and Nicopoullou JDM and Abdalla H (2011) (44,45), when 2 follicles were observed only CPR were significantly higher with IVF but not LBR. Pregnancy rates were comparable to ours. LBR was a little higher in Quinquin et al's article (11.6%) but stayed low. The lack of significance between our two groups observed exhort us to consider the IVF to IUI conversion as the best option. There will indeed be less risk of morbidity and lower cost. Especially when taking into account that we excluded cycles with no oocyte retrieved in the logistic regression. Indeed, if we had kept these cycles it would have reduced pregnancy rates. We have to notice that in this population of low responders with three follicles or less, none of previous study used a multivariate logistic regression. Even when groups are comparable it's preferable to use this statistic tool rather than chi square or student's tests. The use of this statistic method permits us to



conclude that when taking into account personal major factors of infertility and two ovarian reserve tests there is no improvement of IVF compared to IUI for poor responders. Some authors didn't describe hormonal status of patients (41,42) or had significant differences between groups (44,47,49). Only Quinquin *et al*, and Nicopoullos JM and Abdalla H (43,45), as us, described patient's AMH and FSH day 3 of the cycle. Those data are essential to compare pregnancy rates in different groups.

Finally, it's essential to notice the disadvantages of IVF compared to IUI. IVF raises risks of ectopic pregnancy, more than IUI (24). The most common complications of oocyte retrieval are infections, bleedings and pain (25,26). Surprisingly almost all authors promote IVF rather than IUI conversion. Some of their results were significant especially for the groups of two follicles but LBR were very low, under 10% (43–45). LBR after spontaneous pregnancy is unclear in the literature (56,57). We can rationally imagine that this rate is getting closer to the rate obtained after an IVF or a converted IUI. Stopping the cycle is an option that has to be considered but it must take into account the risk of relapse. Moreover, in this case, patients have already been through ovarian stimulation, stopping the cycle at this point could seem hopeless for them. Converting the cycle in IUI is a reasonable option, safe and that allow to limit expenses when a low response appears during monitoring.

In view of the results of our study, we will mostly advise patients responding to the stimulation of 1, 2 or 3 follicles to convert cycle in IUI. However, if IVF/ICSI is pursued it is essential to inform patients about (i) the risks of absence of oocyte retrieved at vaginal egg collection, (ii) the weak chances of pregnancy and (iii) the disadvantages of IVF such as cost, pain and morbidity. It would be interesting to conduct a prospective comparative randomised study to confirm our results.

Conflicts of interest: none.

Funding: none.

## DISCUSSION

En prenant en compte l'âge et l'IMC de la patiente ainsi que le CFA et l'AMH, que la tentative de FIV soit poursuivie ou convertie en IIU, les taux de grossesses évolutives étaient comparables chez les patientes avec une réponse insuffisante à la stimulation selon les critères de Bologne et ayant 1 à 3 follicules de plus de 14 mm au cours d'une stimulation pour FIV.

De plus, lors de l'analyse secondaire par nombre de follicules présents lors de la stimulation, nous n'avons pas retrouvé de différences significatives en terme de grossesses évolutives entre la FIV « classique » et la conversion en IIU, que ce soit pour un, deux ou trois follicules. Il est important de rapporter le nombre élevé de ponctions blanches évalué à 11% (n=30/273) dans notre étude. Seulement 63.4% des couples ont pu bénéficier d'un transfert d'embryon frais. Ce taux se rapproche de ceux retrouvés dans la littérature (43).

Dans la littérature, les résultats concernant les cycles de FIV convertis en IIU sont contradictoires (43–45,47,49). Certains n'ont pas trouvé de différences significatives entre les deux techniques (47,49). D'autres ont trouvé qu'en FIV les résultats étaient significativement supérieurs à ceux de la conversion en IIU pour les stimulations bifolliculaires (43–45). Dans l'analyse secondaire que nous avons effectuée, les taux de grossesses évolutives étaient deux fois plus élevés en FIV en comparaison aux IIU mais les résultats n'étaient pas significatifs pour les stimulations bifolliculaires. Nos résultats restent donc proches de ceux retrouvés dans la littérature même si nos conclusions sont différentes.

On peut noter quelques limites aux études précédentes.

Dans l'étude de Nicopoulos et *al* (45) par exemple, les cycles avec une réponse trifolliculaire étaient exclus. De plus les patientes n'étaient pas incluses selon les critères de Bologne, tout comme dans d'autres études (44) même après la parution de l'article de Ferraretti et *al* (34). Par ailleurs, chez Nicopoulos et *al* (45) les critères d'inclusion reposaient sur le fait d'avoir 1 ou 2 follicules supérieurs à 12 mm. Cette taille de follicule est critiquable car on s'éloigne des critères de déclenchement de 17-18mm et on peut imaginer qu'une partie des follicules ne contenaient pas d'ovocyte mature. Les conclusions de cette étude ne sont donc pas généralisables à toutes les patientes mauvaises répondeuses. Concernant l'étude de Freour et *al* en 2010 (47) les critiques que l'on peut émettre sont d'une part que la taille des follicules n'est pas décrite, d'autre part que le nombre moyen de follicules était de 4.8 ce qui ne correspond pas à une réponse insuffisante selon les critères de Bologne. Par ailleurs, l'effectif

était faible, ce qui était également le cas dans d'autres articles (43,49). Plusieurs études avaient des effectifs disproportionnés entre les groupes FIV et IIU notamment pour les groupes d'un et de 3 follicules (44,45,48). On peut noter qu'aucune étude n'a mis en évidence de résultats significatifs pour un ou trois follicules. De plus, aucune étude n'intégrait de facteurs de risque d'infertilité dans leur méthode statistique. Dans la littérature, les taux de grossesses étaient globalement comparables à ceux retrouvés dans notre étude (Tableau 1 en annexes). Les taux de naissances vivantes ou de grossesses évolutives retrouvés dans la littérature pour les cycles de FIV converties en IIU sont faibles, inférieurs à 10% comme attendus chez les mauvaises répondeuses (38,40).

Une des forces de notre étude est l'utilisation d'une régression logistique multivariée. Aucune autre étude antérieure n'a réalisé ce type d'analyse pour les stimulations avec trois follicules ou moins (43,44,47).

On remarque que les marqueurs de la réserve ovarienne n'étaient pas effondrés mais plutôt dans la limite basse, ce qui est concordant avec la population étudiée.

Dans notre étude, les groupes FIV et IIU étaient comparables sur tous les principaux critères tels que l'âge, l'AMH, le CFA et l'IMC contrairement à d'autres études (44,48). Cependant, on peut noter que l'IMC moyen des patientes était un peu élevé (23,9 kg/m<sup>2</sup> et 24,6 kg/m<sup>2</sup> respectivement pour les groupes FIV et IIU), ce qui correspond à la population retrouvée dans le centre.

Une limite de notre étude est l'effectif, même si celui-ci était supérieur à la plupart des autres études (43,47–49).

Nous avons également des groupes disproportionnés entre les groupes 1 et 3 follicules. Il y avait plus de patientes dans le groupe FIV si 3 follicules étaient présents et dans le groupe IIU pour les recrutements monofolliculaires. En effet, dans le groupe 3 follicules, les praticiens ont plus souvent choisi de poursuivre la FIV, probablement parce que les critères de déclenchements étaient souvent atteints ( $\geq 3$  follicules  $\geq 17$  mm). La crainte d'une grossesse multiple en IIU a également dû pousser au choix de la FIV pour ces patientes. Au contraire, pour les patientes ayant un recrutement monofolliculaire, les praticiens ont voulu éviter les risques d'une ponction ovocytaire et ont plus facilement convertis les cycles en IIU. Cette répartition inégale est due au caractère rétrospectif de l'étude.

On pourrait critiquer le choix d'avoir inclus les couples de patients ayant une infertilité tubaire ou d'origine spermatique qui auront naturellement été orientés dans le groupe FIV. Les patientes avec une infertilité d'origine idiopathique ont quant à elles plus souvent été converties en IIU. Ces trois types d'infertilités ayant tendance à avoir de meilleurs résultats en AMP, le fait d'avoir plus d'infertilité tubaire et spermatique dans le groupe FIV mais plus d'infertilité idiopathique dans le groupe IIU a pu compenser les résultats des deux groupes.

On pourrait également critiquer l'utilisation des critères de Bologne. En effet, ceux-ci sont discutés, notamment en 2016 par le groupe Poseidon (58) qui donne une autre définition des mauvaises répondeuses et introduit un nouveau concept de mauvais pronostic avec réponse suboptimale. Les auteurs ont défini 4 groupes tenant compte de l'âge, du nombre d'ovocytes (moins de 4 ou de 4 à 9) et des marqueurs de la réserve ovarienne. Cependant l'étude de Busnelli et *al* en 2015 (38) retrouvait des taux de grossesses en FIV comparables pour tous les sous-groupes équivalents à ceux proposés par le groupe Poseidon. Les groupes proposés par cette étude semblent néanmoins intéressants pour adapter au mieux la prise en charge au cycle suivant.

Par ailleurs, nous avons choisi d'écarter les cycles stoppés pour réponse insuffisante car ceux-ci étaient souvent interrompus avant d'arriver jusqu'au stade de déclenchement de l'ovulation. Nous n'aurions donc pas pu comparer ce groupe de patients avec les autres sans prendre un risque de biais et ce d'autant plus que notre étude était rétrospective. Nicopoullos et *al* (45) ont comparé les groupes FIV et FIV transformées en IIU à un 3ème groupe où la stimulation était stoppée. Sur les 295 cycles abandonnés étudiés, 42.3% ont eu un nouveau cycle après abandon. Lors de la tentative suivant cet échec, le taux de grossesses évolutives obtenu était de 10.3%. Les taux cumulés de grossesses cliniques de l'ensemble des tentatives suivant l'échec initial étaient de 12.5% par cycle abandonné. Il n'y avait ainsi pas de différences significatives entre les groupes « abandon du cycle » et « ponction ovocytaire ». Cette option pourrait être intéressante et ainsi permettre d'obtenir des taux de grossesses supérieurs à 10%. De plus, cela peut permettre d'« économiser » une tentative remboursée par la sécurité sociale si celle-ci a peu de chance d'aboutir à une grossesse. Afin de faire un choix éclairé, il faudrait intégrer un groupe supplémentaire dans une étude prospective, celui de l'« arrêt de la stimulation ».

Chez les patientes définies comme potentielles mauvaises répondeuses, on peut se demander quelle stratégie thérapeutique appliquer au prochain cycle pour augmenter les chances de grossesses. La prise en charge de ces patientes est difficile (59–61), elle a été le sujet de nombreuses publications et semble un enjeu des années à venir.

La logique nous pousse à augmenter les doses de gonadotrophines afin d'augmenter le recrutement folliculaire. Dans l'étude de Bastu et *al* en 2016 (62), pour les patientes mauvaises répondeuses (selon les critères de Bologne), trois doses de gonadotrophines ont été comparées : 150 UI, 300 UI et 450 UI. Aucune différence significative n'a été observée que ce soit sur le nombre d'ovocytes, le nombre d'embryons ou bien les taux de grossesses. La seule différence significative concernait l'épaisseur endométriale qui était plus importante dans le groupe 450 UI. D'autres publications exposent des résultats similaires, ne retrouvant pas d'intérêt à l'augmentation des doses des gonadotrophines (63–65).

D'autres ont voulu tester l'intérêt des FIV en cycle spontané chez les mauvaises répondeuses. Lainas et *al* (66) ont comparé les taux de grossesses chez les patientes mauvaises répondeuses selon les critères de Bologne entre les FIV sur cycle naturel modifié et les FIV selon un protocole antagoniste avec de fortes doses de FSH (300 à 450 UI de FSH recombinante par jour). Les taux de naissances vivantes dans le groupe cycle spontané étaient significativement supérieurs en comparaison au groupe avec les fortes doses de gonadotrophines [7.5%, IC 95% (3.1–11.8) versus 3.1%, IC 95% (0.4–5.7)] alors qu'il y avait moins d'ovocytes et moins d'embryons dans le groupe cycle spontané. Les taux de grossesses restaient cependant très bas. En 2012, Polyzos et *al* (39) ont retrouvé des résultats inverses avec des taux de naissances vivantes significativement inférieurs en FIV sur cycle spontané en comparaison aux taux des FIV avec stimulation ovarienne classique (2.6% versus 8.9%,  $p=0.006$ ).

Une autre idée souvent proposée pour améliorer le recrutement folliculaire est de changer de protocole de stimulation. Les protocoles de stimulation ont été comparés en 2010 par Pandian et *al* dans une métaanalyse de la Cochrane (67) incluant 10 études prospectives. Le nombre d'ovocytes recueillis étaient significativement moins importants avec les protocoles GnRH agonistes classiques qu'avec les protocoles antagonistes. Les taux d'annulation de cycle étaient significativement plus importants avec les protocoles agonistes courts comparés aux protocoles agonistes longs. Cependant, ils ne concluaient pas en faveur d'un protocole particulier pour les patientes mauvaises répondeuses car les différences observées étaient

faibles et non retrouvées dans toutes les études. Cette conclusion est partagée par d'autres auteurs (68–70). Vaiarelli et *al* (71) ont proposé un protocole « Duostim » qui consiste en une double stimulation sur un même cycle, une en phase folliculaire classique et une deuxième en phase lutéale. La deuxième stimulation initiée en phase lutéale n'apportait pas d'avantages de grossesse par rapport à la première stimulation (classique) du cycle. Des protocoles antagonistes anticipés ont également été étudiés sans résultats significatifs en terme de grossesses (72–74). Certains auteurs ont aussi étudié l'association du létrozole sans en démontrer l'intérêt (74,75). Les taux de naissances vivantes ne semblent pas non plus être améliorés par l'adjonction d'androgènes lors de la stimulation ovarienne (76,77).

Certaines équipes ont tenté d'améliorer l'implantation embryonnaire en différant le transfert d'embryon. Celik et *al* (78) ont comparé les taux de grossesses après transfert frais aux taux après congélation totale et transfert ultérieur. Les taux de grossesses cliniques étaient équivalents mais les taux de naissances vivantes étaient significativement plus importants après transfert frais (14% 15/110, vs 25% 36/145;  $p=0.04$ ). En effet, les taux de fausses couches étaient plus importants dans le groupe avec congélation et transfert ultérieur (52% 16/31, vs 27% 13/49 ;  $p=0.04$ ). Les auteurs recommandent par conséquent de réaliser, si cela est possible, un transfert frais chez les patientes mauvaises répondeuses.

Certains auteurs se sont demandés si l'ICSI pouvait améliorer les taux de grossesses comparativement à la FIV classique. Sfontouris et *al* (79) ont comparé les résultats de la FIV classique (groupe 1) à ceux de l'ICSI en prenant en compte les ICSI réalisées pour cause spermatique (groupe 3) et celles sans cause spermatique (groupe 2). Le critère d'inclusion principal était l'obtention d'un seul ovocyte à la ponction ovocytaire. Les taux de naissances vivantes étaient similaires (5.0%, 3.3%, 4.0 %, respectivement dans les groupe 1, 2 et 3,  $p>0.05$ ) mais les taux de lyse ovocytaire suite à des dommages mécaniques étaient plus importants après ICSI (respectivement 0%, 6.5% et 8.0% dans les groupes 1, 2 et 3,  $p=0.02$ ). Les auteurs recommandent donc de ne pas réaliser d'ICSI à titre systématique lorsqu'un seul ovocyte est obtenu à la ponction ovocytaire mais uniquement si les paramètres spermatiques le requièrent. De même, dans le cadre d'une réponse insuffisante à la stimulation, l'IMSI n'a pas montré de bénéfices par rapport à l'ICSI (80).

Au total, ni le type de protocole ni l'augmentation des doses de gonadotrophines ne semblent influencer significativement les taux de grossesses. Les transferts d'embryons congelés en différé ou l'utilisation de l'ICSI ne sont pas non plus recommandés à titre systématique. Cependant le cycle suivant l'échec peut être différent en terme de réponse à la stimulation et permettre d'obtenir des taux de grossesses légèrement supérieurs (45). Le nombre de follicules antraux variant d'un cycle à l'autre (81), une stimulation sur un autre cycle pourrait donner de meilleurs résultats.

En prenant en compte les résultats de notre étude, les risques et le coût de la FIV, il semblerait judicieux de convertir les cycles de FIV en IIU chez les mauvaises répondeuses obtenant 1 à 3 follicules supérieurs à 14mm à la stimulation. Cependant l'arrêt de la stimulation pour optimisation des chances lors du cycle suivant reste à évaluer. Pour confirmer ces résultats il faudrait mener une étude prospective randomisée comparant i) la poursuite de la FIV ii) la conversion du cycle en IIU iii) l'arrêt de la stimulation avec l'analyse des résultats sur le(s) cycle(s) suivant(s).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique [Internet]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>
2. GYNÉCOLOGIE ET SANTÉ DES FEMMES. Infertilité [Internet]. Disponible sur: [http://www.cngof.asso.fr/d\\_cohen/coB\\_24.htm](http://www.cngof.asso.fr/d_cohen/coB_24.htm)
3. Un premier enfant à 28,5 ans en 2015 : 4,5 ans plus tard qu'en 1974 - Insee Première - 1642 [Internet]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2668280>
4. Erreur de chargement de la page [Internet]. Disponible sur: [https://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Charte\\_egalite\\_femmes\\_hommes/90/6/Chiffres\\_parite\\_couv\\_vdef\\_239906.pdf](https://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Charte_egalite_femmes_hommes/90/6/Chiffres_parite_couv_vdef_239906.pdf)
5. Limacher M, Zaher C, Walsh M, Wolf W, Douglas P, Schwartz J, et al. The ACC professional life survey: career decisions of women and men in cardiology. *J Am Coll Cardiol.* sept 1998;32(3):827-35.
6. Crawford NM, Steiner AZ. Age-related Infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* mars 2015;42(1):15-25.
7. L'obésité en France : les écarts entre catégories sociales s'accroissent - Insee Première - 1123 [Internet]. [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1280848>
8. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiol Camb Mass.* mars 1994;5(2):247-50.
9. Wilkes S, Chinn DJ, Murdoch A, Rubin G. Epidemiology and management of infertility: a population-based study in UK primary care. *Fam Pract.* 1 août 2009;26(4):269-74.
10. Cohlen B, Bijkerk A, Van der Poel S, Ombelet W. IUI: review and systematic assessment of the evidence that supports global recommendations. *Hum Reprod Update.* 1 mai 2018;24(3):300-19.
11. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 1 oct 2005;20(10):2698-704.
12. van der Houwen LEE, Schreurs AMF, Schats R, Heymans MW, Lambalk CB, Hompes PGA, et al. Efficacy and safety of intrauterine insemination in patients with moderate-to-severe endometriosis. *Reprod Biomed Online.* mai 2014;28(5):590-8.



13. Bendsdorp AJ, Tjon-Kon-Fat RI, Bossuyt PMM, Koks C a. M, Oosterhuis GJE, Hoek A, et al. Prevention of multiple pregnancies in couples with unexplained or mild male subfertility: randomised controlled trial of in vitro fertilisation with single embryo transfer or in vitro fertilisation in modified natural cycle compared with intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation. *BMJ*. 9 janv 2015;350:g7771.
14. Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Abdrazek A, Amin Y, Rhodes C. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertil Steril*. janv 2001;75(1):88-91.
15. Wittmaack FM, Kreger DO, Blasco L, Tureck RW, Mastroianni L, Lessey BA. Effect of follicular size on oocyte retrieval, fertilization, cleavage, and embryo quality in in vitro fertilization cycles: a 6-year data collection. *Fertil Steril*. déc 1994;62(6):1205-10.
16. Ectors FJ, Vanderzwalmen P, Van Hoeck J, Nijs M, Verhaegen G, Delvigne A, et al. Relationship of human follicular diameter with oocyte fertilization and development after in-vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod Oxf Engl*. sept 1997;12(9):2002-5.
17. Vandekerckhove F, Vansteelandt S, Gerris J, De Sutter P. Follicle measurements using sonography-based automated volume count accurately predict the yield of mature oocytes in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Gynecol Obstet Invest*. 2013;76(2):107-12.
18. Vitagliano A, Saccone G, Noventa M, Borini A, Coccia ME, Nardelli GB, et al. Pituitary block with gonadotrophin-releasing hormone antagonist during intrauterine insemination cycles: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 3 juin 2018;
19. Weiss A, Neril R, Geslevich J, Lavee M, Beck-Fruchter R, Golan J, et al. Lag time from ovulation trigger to oocyte aspiration and oocyte maturity in assisted reproductive technology cycles: a retrospective study. *Fertil Steril*. août 2014;102(2):419-23.
20. Chaabane S, Sheehy O, Monnier P, Fraser W, Bissonnette F, Trasler JM, et al. Ovarian Stimulation, Intrauterine Insemination, Multiple Pregnancy and Major Congenital Malformations: A Systematic Review and Meta- Analysis- The ART\_Rev Study. *Curr Drug Saf*. 2016;11(3):222-61.
21. Berkovitz A, Biron-Shental T, Pasternak Y, Sharony R, Hershko-Klement A, Wisner A. Predictors of twin pregnancy after ovarian stimulation and intrauterine insemination in women with unexplained infertility. *Hum Fertil Camb Engl*. sept 2017;20(3):200-3.
22. Scalici E, Bechoua S, Jimenez C, Astruc K, Sagot P, Hamamah S. Number of Intermediate Follicles. An Independent Risk Factor of Multiple Pregnancies in Intrauterine Insemination Cycles with Recombinant Follicle-Stimulating Hormone. *J Reprod Med*. août 2015;60(7-8):279-86.
23. Geisler ME, Ledwidge M, Bermingham M, McAuliffe M, McMenamain MB, Waterstone JJ. Intrauterine insemination-No more Mr. N.I.C.E. guy? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. mars 2017;210:342-7.

24. Santos-Ribeiro S, Tournaye H, Polyzos NP. Trends in ectopic pregnancy rates following assisted reproductive technologies in the UK: a 12-year nationwide analysis including 160 000 pregnancies. *Hum Reprod Oxf Engl.* févr 2016;31(2):393-402.
25. Ludwig AK, Glawatz M, Griesinger G, Diedrich K, Ludwig M. Perioperative and post-operative complications of transvaginal ultrasound-guided oocyte retrieval: prospective study of >1000 oocyte retrievals. *Hum Reprod Oxf Engl.* déc 2006;21(12):3235-40.
26. Tureck RW, García CR, Blasco L, Mastroianni L. Perioperative complications arising after transvaginal oocyte retrieval. *Obstet Gynecol.* avr 1993;81(4):590-3.
27. Kwan I, Bhattacharya S, McNeil A, van Rumste M. Monitoring of stimulated cycles in assisted reproduction (IVF and ICSI). In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005 [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005289>
28. Delvigne A. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update.* 1 janv 2003;9(1):77-96.
29. Roest J, Mous HV, Zeilmaker GH, Verhoeff A. The incidence of major clinical complications in a Dutch transport IVF programme. *Hum Reprod Update.* août 1996;2(4):345-53.
30. Klemetti R, Sevón T, Gissler M, Hemminki E. Complications of IVF and ovulation induction. *Hum Reprod Oxf Engl.* déc 2005;20(12):3293-300.
31. Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, Price TM, Goldfarb JM, et al. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* avr 2014;101(4):967-73.
32. Chen Y, Xu X, Wang Q, Zhang S, Jiang L, Zhang C, et al. Optimum oocyte retrieved and transfer strategy in young women with normal ovarian reserve undergoing a long treatment protocol: a retrospective cohort study. *J Assist Reprod Genet.* oct 2015;32(10):1459-67.
33. Sunkara SK, Khalaf Y, Maheshwari A, Seed P, Coomarasamy A. Association between response to ovarian stimulation and miscarriage following IVF: an analysis of 124 351 IVF pregnancies. *Hum Reprod Oxf Engl.* juin 2014;29(6):1218-24.
34. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of « poor response » to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 2011;26(7):1616-24.
35. Broer SL, Mol BWJ, Hendriks D, Broekmans FJM. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril.* mars 2009;91(3):705-14.

36. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Arsenio AC, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. avr 2010;16(2):113-30.
37. Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Br J Obstet Gynaecol*. mai 1997;104(5):521-7.
38. Busnelli A, Papaleo E, Del Prato D, La Vecchia I, Iachini E, Paffoni A, et al. A retrospective evaluation of prognosis and cost-effectiveness of IVF in poor responders according to the Bologna criteria. *Hum Reprod Oxf Engl*. févr 2015;30(2):315-22.
39. Polyzos NP, Blockeel C, Verpoest W, De Vos M, Stoop D, Vloeberghs V, et al. Live birth rates following natural cycle IVF in women with poor ovarian response according to the Bologna criteria. *Hum Reprod Oxf Engl*. déc 2012;27(12):3481-6.
40. Polyzos NP, Nwoye M, Corona R, Blockeel C, Stoop D, Haentjens P, et al. Live birth rates in Bologna poor responders treated with ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Reprod Biomed Online*. avr 2014;28(4):469-74.
41. Matorras R, Corcóstequi B, Mendoza R, Ramón O, Aparicio V, Uriarte MT, et al. Converting an IVF cycle to IUI in low responders with at least 2 follicles. *J Reprod Med*. oct 2003;48(10):789-91.
42. Abusheikha N, Lass A, Burnley A, Brinsden P. In vitro fertilization cycles converted to intrauterine insemination because of poor follicular response have low success rates. *Fertil Steril*. mars 2001;75(3):634-5.
43. Quinquin M, Mialon O, Isnard V, Massin N, Parinaud J, Delotte J, et al. In vitro fertilization versus conversion to intrauterine insemination in Bologna-criteria poor responders: how to decide which option? *Fertil Steril*. déc 2014;102(6):1596-601.
44. Reichman DE, Gunnala V, Meyer L, Spandorfer S, Schattman G, Davis OK, et al. In vitro fertilization versus conversion to intrauterine insemination in the setting of three or fewer follicles: how should patients proceed when follicular response falls short of expectation? *Fertil Steril*. juill 2013;100(1):94-9.
45. Nicopoullos JDM, Abdalla H. Poor response cycles: when should we cancel? Comparison of outcome between egg collection, intrauterine insemination conversion, and follow-up cycles after abandonment. *Fertil Steril*. janv 2011;95(1):68-71.
46. Shahine LK, Lathi RB, Baker VL. Oocyte retrieval versus conversion to intrauterine insemination in patients with poor response to gonadotropin therapy. *Fertil Steril*. oct 2009;92(4):1315-7.
47. Freour T, Dubourdieu S, Mirallie S, Langlois ML, Jean M, Barrière P. IVF conversion to IUI in poor responders: an observational study. *Arch Gynecol Obstet*. oct 2010;282(4):445-9.

48. Norian JM, Levens ED, Richter KS, Widra EA, Levy MJ. Conversion from assisted reproductive technology to intrauterine insemination in low responders: is it advantageous? *Fertil Steril*. nov 2010;94(6):2073-7.
49. Wood S, Rahim R, Searle T, Sajjad Y, Troup S, Lewis-Jones I, et al. Optimal treatment for poor responders to ovarian stimulation: does in vitro insemination offer any advantages to intrauterine insemination? *Hum Fertil Camb Engl*. févr 2003;6(1):13-8.
50. Elzeiny H, Garrett C, Toledo M, Stern K, McBain J, Baker HWG. A randomised controlled trial of intra-uterine insemination versus in vitro fertilisation in patients with idiopathic or mild male infertility. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. avr 2014;54(2):156-61.
51. Chai J, Lee VC-Y, Yeung TW-Y, Li RW-H, Ho P-C, Ng EH-Y. Live Birth and Cumulative Live Birth Rates in Expected Poor Ovarian Responders Defined by the Bologna Criteria Following IVF/ICSI Treatment. *PLoS ONE* [Internet]. 6 mars 2015 [cité 6 sept 2018];10(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4351960/>
52. Bouet P-E, Legendre G, Delbos L, Dreux C, Jeanneteau P, Ferré-L'Hotellier V, et al. [In vitro fertilization versus conversion to intrauterine insemination in patients with poor response to controlled ovarian hyperstimulation]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. févr 2018;46(2):118-23.
53. Fujii DT, Quesnell JL, Heitmann RJ. Conversion to IUI versus continuance with IVF in low responder patients: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. août 2018;227:35-40.
54. Biljan MM, Buckett WM, Dean N, Phillips SJ, Tan SL. The outcome of IVF-embryo transfer treatment in patients who develop three follicles or less. *Hum Reprod Oxf Engl*. oct 2000;15(10):2140-4.
55. Triwitayakorn A, Suwajanakorn S, Pruksananonda K, Sereepapong W, Ahnonkitpanit V. Correlation Between Human Follicular Diameter and Oocyte Outcomes in an ICSI Program. *J Assist Reprod Genet*. avr 2003;20(4):143-7.
56. Liu K, Case A, REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY AND INFERTILITY COMMITTEE. Advanced reproductive age and fertility. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. nov 2011;33(11):1165-75.
57. Troude P, Bailly E, Guibert J, Bouyer J, de la Rochebrochard E, DAIFI Group. Spontaneous pregnancies among couples previously treated by in vitro fertilization. *Fertil Steril*. juill 2012;98(1):63-8.
58. Poseidon Group (Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number), Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril*. juin 2016;105(6):1452-3.

59. Giovanale V, Pulcinelli FM, Ralli E, Primiero FM, Caserta D. Poor responders in IVF: an update in therapy. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* avr 2015;31(4):253-7.
60. Papathanasiou A, Searle BJ, King NMA, Bhattacharya S. Trends in 'poor responder' research: lessons learned from RCTs in assisted conception. *Hum Reprod Update.* avr 2016;22(3):306-19.
61. Patrizio P, Vaiarelli A, Levi Setti PE, Tobler KJ, Shoham G, Leong M, et al. How to define, diagnose and treat poor responders? Responses from a worldwide survey of IVF clinics. *Reprod Biomed Online.* juin 2015;30(6):581-92.
62. Bastu E, Buyru F, Ozsurmeli M, Demiral I, Dogan M, Yeh J. A randomized, single-blind, prospective trial comparing three different gonadotropin doses with or without addition of letrozole during ovulation stimulation in patients with poor ovarian response. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* août 2016;203:30-4.
63. van Tilborg TC, Torrance HL, Oudshoorn SC, Eijkemans MJC, Koks CAM, Verhoeve HR, et al. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 1: The predicted poor responder. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1 déc 2017;32(12):2496-505.
64. Lefebvre J, Antaki R, Kadoch I-J, Dean NL, Sylvestre C, Bissonnette F, et al. 450 IU versus 600 IU gonadotropin for controlled ovarian stimulation in poor responders: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* déc 2015;104(6):1419-25.
65. Sanverdi I, Kutlu HT, Bilgic BE, Incebiyik A. A comparison of treatment results of the different treatment protocols in patients with poor ovarian response. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* juin 2018;34(6):524-7.
66. Lainas TG, Sfontouris IA, Venetis CA, Lainas GT, Zorzovilis IZ, Tarlatzis BC, et al. Live birth rates after modified natural cycle compared with high-dose FSH stimulation using GnRH antagonists in poor responders. *Hum Reprod Oxf Engl.* oct 2015;30(10):2321-30.
67. Pandian Z, McTavish AR, Aucott L, Hamilton MP, Bhattacharya S. Interventions for « poor responders » to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev.* 20 janv 2010;(1):CD004379.
68. Şahin S, Selçuk S, Devranoğlu B, Kutlu T, Kuyucu M, Eroğlu M. Comparison of long GnRH agonist versus GnRH antagonist protocol in poor responders. *Turk J Obstet Gynecol.* déc 2014;11(4):203-6.
69. Hu L, Bu Z, Guo Y, Su Y, Zhai J, Sun Y. Comparison of different ovarian hyperstimulation protocols efficacy in poor ovarian responders according to the Bologna criteria. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(4):1128-34.
70. Davis OK. IVF stimulation: protocols for poor responders. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2014;1154:329-41.

71. Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, Vallefucio R, Buffo L, Dusi L, et al. Double Stimulation in the Same Ovarian Cycle (DuoStim) to Maximize the Number of Oocytes Retrieved From Poor Prognosis Patients: A Multicenter Experience and SWOT Analysis. *Front Endocrinol* [Internet]. 14 juin 2018 [cité 25 sept 2018];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6010525/>
72. Aflatoonian A, Hosseinisadat A, Baradaran R, Farid Mojtahedi M. Pregnancy outcome of « delayed start » GnRH antagonist protocol versus GnRH antagonist protocol in poor responders: A clinical trial study. *Int J Reprod Biomed Yazd Iran*. avr 2017;15(4):231-8.
73. Cakmak H, Tran ND, Zamah AM, Cedars MI, Rosen MP. A novel « delayed start » protocol with gonadotropin-releasing hormone antagonist improves outcomes in poor responders. *Fertil Steril*. mai 2014;101(5):1308-14.
74. Olgan S, Humaidan P. GnRH antagonist and letrozole co-treatment in diminished ovarian reserve patients: a proof-of-concept study. *Reprod Biol*. mars 2017;17(1):105-10.
75. Ebrahimi M, Akbari-Asbagh F, Ghalandar-Attar M. Letrozole+ GnRH antagonist stimulation protocol in poor ovarian responders undergoing intracytoplasmic sperm injection cycles: An RCT. *Int J Reprod Biomed Yazd Iran*. févr 2017;15(2):101-8.
76. Doan HT, Quan LH, Nguyen TT. The effectiveness of transdermal testosterone gel 1% (androgel) for poor responders undergoing in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. déc 2017;33(12):977-9.
77. Mitri F, Behan LA, Murphy CA, Hershko-Klement A, Casper RF, Bentov Y. Microdose flare protocol with interrupted follicle stimulating hormone and added androgen for poor responders--an observational pilot study. *Fertil Steril*. janv 2016;105(1):100-105.e1-6.
78. Çelik S, Turgut NE, Cengiz Çelik D, Boynukalın K, Abalı R, Purisa S, et al. The effect of the pooling method on the live birth rate in poor ovarian responders according to the Bologna criteria. *Turk J Obstet Gynecol*. mars 2018;15(1):39-45.
79. Sfontouris IA, Kolibianakis EM, Lainas GT, Navaratnarajah R, Tarlatzis BC, Lainas TG. Live birth rates using conventional in vitro fertilization compared to intracytoplasmic sperm injection in Bologna poor responders with a single oocyte retrieved. *J Assist Reprod Genet*. mai 2015;32(5):691-7.
80. Setti AS, Braga DPAF, Figueira RCS, Iaconelli A, Borges E. Poor-responder patients do not benefit from intracytoplasmic morphologically selected sperm injection. *J Assist Reprod Genet*. mars 2015;32(3):445-50.
81. van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, Looman CWN, Eijkemans MJC, Fauser BC, et al. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Mullerian hormone and antral follicle counts. *Hum Reprod Oxf Engl*. janv 2010;25(1):221-7.

## ANNEXE

Tableau 1 : Résumé des études publiées sur les cycles convertis en IUI avec ou sans comparaison aux FIV

Premier auteur, année	Critères d'inclusion	n FIV	Taux de grossesse clinique (FIV)	Taux de grossesse évolutive (FIV)	Taux de naissance vivante (FIV)	n IUI converties	Taux de grossesse clinique (IUI converties)	Taux de grossesse évolutive (IUI converties)	Taux de naissance vivante (IUI converties)	Biais, remarques importantes
Wood, 2003	1-3 follicules	79	7.7% (6/79)			48	12.5% (6/48)			Taille des follicules non décrite, faible effectif
Norian, 2010	1-4 follicules	167	25.7%* (43/167)		19.8%* (33/167)	269	5.2%* (14/269)		4.1%* (11/269)	Nombre moyen de follicules à 3.5 dans le groupe FIV, très peu de FIV pour 1 ou 2 follicules, différence entre les groupes sur les taux de FSH à J3, effectifs un peu limités surtout en divisant les groupes par nombre de follicules, taux de grossesse étonnamment élevés, seulement 2.4% de ponctions blanches
	1 follicule ≥ 14mm	2			0% (0/2)	67			0% (0/67)	
	2 follicules ≥ 14mm	16			6% (1/16)	98			2% (2/98)	
	3 follicules ≥ 14mm	40			20% (8/40)	70			7% (5/70)	
	4 follicules ≥ 14mm	109			22% (24/109)	34			12% (4/34)	
Freour, 2010	non décrit	44	7.0% (3/44)			47	14.9% (7/47)			Taille des follicules non décrite, faible effectif, nombre moyen de follicules à 4.8 dans le groupe FIV
Nicolopoulos, 2011	1-2 follicules > 12mm	800	8.1%* (65/800)	6.8%* (54/800)		247	3.6%* (9/247)	2.0%* (5/247)		Taille des follicules à 12 mm (probablement trop bas), cycles avec 3 follicules exclus
	1 follicule > 12mm	223	5.4% (12/223)	4.5% (10/223)		120	5.0% (6/120)	2.5% (3/120)		
	2 follicules > 12mm	577	9.2%* (53/577)	7.6%* (44/577)		127	2.4%* (3/127)	1.6% (2/127)		
Reichman, 2013	1 follicule ≥ 14mm	104	7.7% (8/104)		2.9% (3/104)	267	3.7% (10/267)		2.6% (7/267)	Différence entre les groupes sur les taux de FSH à J3, pas d'analyse du CFA ni de l'AMH, pas d'étude globale avec tous les follicules
	2 follicules ≥ 14mm	208	14.4%* (30/208)		8.7%* (18/208)	146	4.8%* (7/146)		3.4%* (5/146)	
	3 follicules ≥ 14mm	312	15.8% (49/312)		11.9% (37/312)	61	8.2% (5/61)		6.6% (4/61)	
Quinquin, 2014	1 follicule ≥ 16mm	63	7.9% (5/63)		4.8% (3/63)	78	10.2% (8/78)		5.1% (4/78)	Taille des follicules (14-15mm non pris en compte), effectif peu conséquent, résultats non significatifs en terme de grossesse clinique
	2 follicules ≥ 16mm	121	4.8% (3/63)		11.6%* (14/121)	63	7.9% (5/63)		1.6%* (1/63)	

VU

NANCY, le **18 septembre 2018**  
Le Président de Thèse

NANCY, le 19 septembre 2018  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Georges WERYHA**

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10444

NANCY, le **1<sup>er</sup> octobre 2018**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**



---

**RESUME DE LA THESE :**

**Introduction :** Dans 6% des tentatives de FIV survient une réponse insuffisante à la stimulation ovarienne. Trois choix sont alors possibles: procéder à la ponction ovocytaire, convertir le cycle en IIU ou stopper le cycle. Les résultats dans la littérature sont contradictoires. Nous avons comparé les taux de grossesses évolutives chez les mauvaises répondeuses en fonction de la technique utilisée (FIV ou IIU) en prenant en compte l'âge et l'IMC de la patiente et deux marqueurs de la réserve ovarienne : le CFA et l'AMH.

**Matériel et Méthodes :** Etude rétrospective incluant 499 cycles non stoppés de patientes mauvaises répondeuses selon les critères de Bologne, avec seulement un à trois follicules supérieurs à 14mm lors d'une stimulation pour FIV dans le centre de PMA de Poissy-St-Germain-en-Laye de janvier 2007 à décembre 2017. Régression logistique incluant la technique (FIV ou IIU), l'âge, l'IMC, le CFA et l'AMH avec comme critère principal la survenue d'une grossesse évolutive. Analyse secondaire comparant les taux de grossesses évolutives en fonction du groupe (A : FIV ou ICSI ; B : IIU) et du nombre de follicules.

**Résultats :** 469 cycles ont été inclus dans la régression logistique. Le taux de grossesses évolutives n'étaient pas significativement différents entre les deux techniques ( $p=0.232$ ) lorsque l'âge, l'IMC, le CFA et l'AMH étaient pris en compte. 273 cycles avec ponction ovocytaire (groupe A) et 226 cycles avec conversion en IIU (groupe B) ont été inclus dans l'analyse secondaire selon le nombre de follicules. Elle n'a pas mis en évidence de différence significative en faveur de la ponction ovocytaire ou de la conversion en IIU (1 follicule: 7.1% versus 4.0%,  $p=0.42$  ; 2 follicules: 8.0% versus 3.9%,  $p=0.33$  ; 3 follicules: 6.4% versus 4.5%,  $p=1$  respectivement pour le groupe A et le groupe B).

**Discussion :** Les résultats de notre étude, les risques et coût supérieurs de la FIV par rapport à l'IIU sont en faveur de la conversion des cycles de FIV en IIU chez les mauvaises répondeuses avec 1 à 3 follicules supérieurs à 14 mm. Une étude prospective intégrant un 3<sup>ème</sup> groupe avec arrêt de la tentative serait intéressant pour confirmer nos résultats.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Should we turn IVF into IUI in case of poor response to stimulation?

---

**THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2018**

---

**MOTS CLES :** conversion en IIU – Critères de Bologne – mauvaise répondeuse – infertilité – POR

---

**INTITULE ET ADRESSE :**

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

---