

REVUES GÉNÉRALES

Fertilité

Infertilité inexpliquée : quelle stratégie de prise en charge ?

RÉSUMÉ : L'infertilité inexpliquée est définie par l'absence de conception spontanée après un certain délai de rapports sexuels réguliers, malgré un bilan normal des facteurs de fertilité du couple.

Il est recommandé de mettre en route un bilan après 1 an de rapports réguliers avant 35 ans, plus rapidement au-delà.

L'*expectant management* est surtout recommandé avant 35 ans. Tout traitement est par définition empirique. La stimulation ovarienne orale a une efficacité incertaine. La stimulation par FSH et insémination intra-utérine est plus courte, plus simple et moins artificielle que la FIV, mais n'apporte pas d'informations sur la cause de l'infertilité en cas d'échec.

La fécondation *in vitro* est recommandée d'emblée à partir de 38 ans, et même avant cet âge pour le NICE. Les éléments de preuve sont cependant faibles et il reste à ce stade une place pour l'insémination en première intention avant 38 ans. L'arbre de décision est donc essentiellement basé sur l'âge de la femme et la durée d'infertilité.



→ J.-M. ANTOINE

Service de Gynécologie-Obstétrique
et Médecine de la Reproduction,
Hôpital Tenon, PARIS.

L'infertilité inexpliquée est un diagnostic d'exclusion : c'est l'absence de conception spontanée après un certain délai de rapports sexuels réguliers, malgré un bilan normal des facteurs de fertilité du couple : cavité utérine normale, trompes perméables, ovulation régulière et paramètres du sperme satisfaisants.

On peut en rapprocher l'infertilité mal expliquée, lorsque les examens ne montrent qu'une cause minime, dont la responsabilité à l'origine de l'infertilité est discutable : endométriose minime, polypes utérins de petite taille, endométrite purement hystéroscopique, anomalies légères et variables du spermogramme, excès de poids ou tabagisme modéré, cause psychogène supposée. Une situation fréquente est l'infertilité sans autre explication que l'âge de la femme,

associée à une insuffisance ovarienne débutante habituelle pour l'âge [1].

[Quelle est son incidence ?

Estimée autour de 15 % des couples infertiles (de 10 à 30 %), elle dépend de l'âge des deux partenaires, du délai d'infertilité, de la définition de rapports sexuels réguliers, de l'étendue du bilan réalisé et des critères de normalité retenus.

[Quand commencer le bilan ?

L'infertilité est classiquement définie par l'absence de grossesse après 2 ans de rapports réguliers sans contraception. Il est cependant recommandé actuellement de mettre en route le bilan d'infertilité :

REVUES GÉNÉRALES

Fertilité

POINTS FORTS

- ➞ Avant 35 ans, le bilan doit être mis en route après 1 an d'infertilité. S'il est normal, l'*expectant management* est poursuivi une année supplémentaire.
- ➞ Entre 35 et 38 ans, certains recommandent la FIV d'emblée, mais avec de faibles éléments de preuve. Une stimulation avec insémination peut être proposée en 1^{re} intention.
- ➞ À partir de 38 ans, la FIV voire l'ICSI d'emblée s'imposent du fait de l'urgence thérapeutique.

– avant 35 ans après 1 an de rapports réguliers, la majorité des grossesses surviennent dans les 6 premiers mois;
 – dès 6 mois d'essais à partir de 35 ans;
 – immédiatement à partir de 38 ans ou si l'homme approche de 60 ans.

Jusqu'à où pousser le bilan initial ?

Il doit comprendre au moins une hystérosalpingographie, des dosages hormonaux et une échographie pelvienne au 3^e jour du cycle avec compte des follicules antraux et un spermogramme.

L'hystérocopie systématique ne fait pas partie des recommandations en 1^{re} intention. Elle comporte un faible risque de perforation. Son interprétation est opérateur-dépendante. L'éventuel effet bénéfique sur le taux de grossesse d'un microtraumatisme endométrial reste controversé [2, 3].

La cœlioscopie systématique, à la recherche d'une endométriose ou d'adhérences pelviennes méconnues par l'hystérosalpingographie, est également discutée [4]. Des alternatives moins invasives (fertiloscopie, microcœlioscopie) ont été proposées mais sont peu utilisées [5].

Jusqu'à où prolonger la période d'essai de grossesse spontanée ?

En cas d'infertilité inexplicée, les chances de grossesse spontanée ne sont pas nulles. L'ancienneté de l'infertilité et l'âge de la femme constituent les principaux facteurs prédictifs de la probabilité de grossesse spontanée : 15 % des couples conçoivent spontanément en 1 an et 35 % en 2 ans. L'*expectant management* (prise en charge non interventionniste) est surtout recommandé chez les femmes avant 35 ans. Une étude rétrospective portant sur 25 cliniques aux Pays-Bas et 9918 couples avec infertilité inexplicée a évalué à 36 % la proportion de surtraitement par recours prématuré à la fécondation *in vitro* [6].

Quelle prise en charge médicale donne le plus de chances de grossesse ?

La cause de l'infertilité étant inconnue, tout traitement est par définition empirique :
 – *flushing* tubaire par insufflation, hydrotubation, hystérosalpingographie, cœlioscopie avec épreuve au bleu ;
 – cycle spontané avec rapports pro-

grammés ou insémination intra-utérine ;

- cycle stimulé avec rapports programmés ou insémination intra-utérine ;
- perfusion des trompes par une suspension de spermatozoïdes ;
- *Gamete intrafallopian transfer* (GIFT) ;
- FIV classique ;
- ICSI (*Intracytoplasmic sperm injection*)/IMSI (*Intracytoplasmic morphological selected sperm injection*).

La stimulation ovarienne orale

Elle est paradoxale chez une femme supposée ovuler normalement. Son but serait d'augmenter le nombre d'ovocytes disponibles pour la fécondation (et donc le risque de grossesse multiple) et/ou de corriger des dysfonctions ovulatoires infracliniques. Pour le NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [7], la stimulation ovarienne par des agents oraux n'augmente pas les chances de grossesse ni de naissance vivante.

La stimulation par FSH et l'insémination intra-utérine

Elle constitue un traitement plus court, plus simple et moins artificiel que la FIV. Toutefois, le taux de succès par tentative est plus faible (10 % d'accouchements par tentative d'après l'Agence de la biomédecine), l'insémination contrôle moins bien le risque de grossesse hypermultiple et n'apporte pas d'informations sur la cause de l'infertilité en cas d'échec. La dernière revue *Cochrane* [8], qui porte sur 14 essais et 1 867 femmes, ne fournit pas de preuve concluante d'une augmentation des naissances vivantes chez les couples avec infertilité inexplicée traités par insémination intra-utérine par rapport aux rapports programmés avec ou sans hyperstimulation ovarienne.

La fécondation *in vitro*

Même en cas d'échec, seule la FIV apporte des éléments diagnostiques sur la cause d'une infertilité jusque-là inexpliquée : qualité ovocytaire, fixation des spermatozoïdes sur la zone pellucide (ZP), fécondation, développement embryonnaire précoce.

>>> À partir de 38 ans, les données sont unanimes en faveur d'un recours direct à la FIV : l'essentiel est de ne pas faire perdre de temps à ces patientes. Une randomisation de 154 femmes de 38 à 42 ans avec infertilité sans autre cause que l'âge entre deux cycles de Clomid et insémination puis FIV, deux cycles de FSH et insémination puis FIV, ou FIV d'emblée a montré, après deux cycles de traitement, 49 % de grossesses dans le dernier groupe contre respectivement 21,6 % et 17,3 %. À la fin de l'étude, 84 % des grossesses provenaient de la FIV [9].

>>> Avant 38 ans, la recommandation du NICE [7] est également de ne pas réaliser d'inséminations et de passer directement à la FIV après 2 ans de rapports sexuels réguliers. Cependant, les éléments de preuve sur lesquels elle repose sont faibles. Il manque un essai clinique robuste pour déterminer si une approche thérapeutique est plus appropriée qu'une autre. Jusqu'à ce que ces données soient disponibles, l'insémination reste indiquée dans les centres obtenant des résultats satisfaisants, car elle réduit de façon importante le coût et les risques [10].

L'ICSI

Un échec total de fécondation est observé dans 5 à 25 % des cycles de FIV classique pour infertilité inexpliquée. Ce risque est réduit par l'ICSI systématique, qui assure également un meilleur taux de fécondation des ovocytes matures [11]. Les auteurs recom-

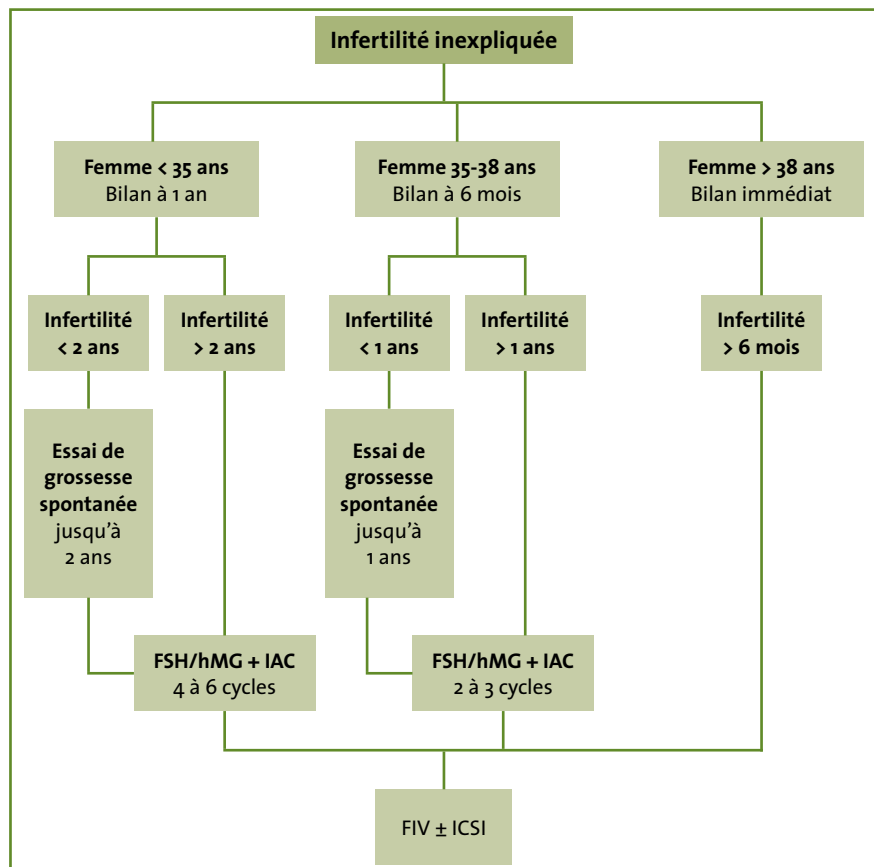


TABLEAU 1 : Arbre décisionnel. IAC : insémination artificielle avec sperme du conjoint ; hMG : gonadotrophine postménopausique humaine.

mandent d'informer les couples sur les risques potentiels de l'ICSI, en particulier épigénétiques.

Conclusion

On manque encore d'un essai prospectif randomisé optimal comparant les différentes modalités de prise en charge de l'infertilité inexpliquée [12]. Elle constitue à l'évidence un groupe hétérogène, conduisant à une proposition d'arbre de décision basé sur l'âge de la femme et la durée de l'infertilité (**tableau 1**) :

>>> Avant 35 ans, la situation est frontière avec une fertilité normale : les chances de grossesse spontanée restent réelles, un traitement n'est pas

envisagé avant 2 ans si l'ensemble du bilan est satisfaisant.

>>> Entre 35 et 38 ans, une stimulation par FSH avec insémination intra-utérine est mise en route après 1 an d'infertilité.

>>> Après 38 ans et sans autre cause d'infertilité connue que l'âge, la FIV ou l'ICSI sont proposées d'emblée.

Bibliographie

1. SOMIGLIANA E, PAFFONI A, BUSNELLI A *et al.* Age-related infertility and unexplained infertility: an intricate clinical dilemma. *Hum Reprod*, 2016;31:1390-1396.
2. SHOKER T, EBRAHIM M, EL-MOGY H. Hysteroscopic-guided local endometrial injury does not improve natural cycle pregnancy rate in women with unexplained infertility: Randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*, 2016. doi: 10.1111/jog.13077. [Epub ahead of print]

REVUES GÉNÉRALES

Fertilité

3. MAGED AM, AL-INANY H, SALAMA KM *et al.* Endometrial Scratch Injury Induces Higher Pregnancy Rate for Women With Unexplained Infertility Undergoing IUI With Ovarian Stimulation: A Randomized Controlled Trial. *Reprod Sci*, 2016;23:239-243.
4. BOUJENAH J, MONTFORT M, HUGUES JN *et al.* Y a-t-il une place pour la coelioscopie dans le parcours en assistance médicale à la procréation ? *Gynecol Obstet Fertil*, 2015;43:604-611.
5. ABERGEL A, RUBOD C, MERLOT B *et al.* Intérêt de la fertioscopie dans la prise en charge de l'infertilité : étude rétrospective, à propos de 262 cas. *Gynecol Obstet Fertil*, 2014;42:97-103.
6. KERSTEN FA, HERMENS RP, BRAAT DD *et al.* Improvement Study Group. Overtreatment in couples with unexplained infertility. *Hum Reprod*, 2015;30:71-80.
7. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2013 Feb. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems.
8. VELTMAN-VERHULST SM, HUGHES E, AYELEKE RO *et al.* Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016;2:CD001838.
9. GOLDMAN MB, THORNTON KL, RYLEY D *et al.* A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the Forty and Over Treatment Trial (FORT-T). *Fertil Steril*, 2014;101:1574-1581.
10. WOODWARD B, TOMLINSON M, KIRKMAN-BROWN J. Replacing IUI with IVF for initial treatment of unexplained infertility: why this NICE recommendation is cause for concern. *Hum Fertil (Camb)*, 2016;19:80-84.
11. JOHNSON LN, SASSON IE, SAMMEL MD *et al.* Does intracytoplasmic sperm injection improve the fertilization rate and decrease the total fertilization failure rate in couples with well-defined unexplained infertility? A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2013;100:704-711.
12. GUNN DD, BATES GW. Evidence-based approach to unexplained infertility: a systematic review. *Fertil Steril*, 2016;105:1566-1574.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

réalités

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

☐ oui, je m'abonne à *Réalités en Gynécologie-Obstétrique*

Médecin : ☐ 1 an : 35 € ☐ 2 ans : 60 €

Étudiant/Interne : ☐ 1 an : 25 € ☐ 2 ans : 45 €
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ 1 an : 45 € ☐ 2 ans : 80 €
(DDM-TDM compris)

Bulletin à retourner à : Performances Médicales
91, avenue de la République - 75011 Paris Déductible des frais professionnels

[Bulletin d'abonnement]

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

■ Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :

