

L'infertilité inexplicquée

Approche actuelle selon
« l'Evidence Base Medicine »




GynAzur



Antibes
28-30 juin 2017



Khaled Mahmoud

Centre de Médecine de la Reproduction et de Diagnostic Prénatal

Clinique la ROSE Tunis-Tunisie

Absence de conflits d'intérêt



L'infertilité est dite inexpliquée lorsque aucune étiologie n'a pu être identifiée



Situation inconfortable ... *Pour le Médecin*



- **Mal ou sous diagnostiquée ?**
*Nécessite de meilleurs tests
ou plus de tests*
- **Indétectable?**
Impossible à comprendre
- **Subfertilité ?**
Attendre plus



Pour le couple

- ***Compétence médecin ?***
- ***Malchance, Fatalité***
- ***Frustration***

Situation Mal vécue et génératrice de désespoir

Pas de causes = pas de traitement ?

Définition: la plus communément utilisée:

Practice Committee of the ASRM, 2006 & ESHRE guidelines

- **Absence de conception après 1 an de rapports sexuels non protégés**
- **Après 6 mois si femme âgée > 35 ans.**

- **Et si les investigations standards**
 - Tests d'ovulation
 - Evaluation des trompes
 - Analyse du sperme

..... **Sont normales**

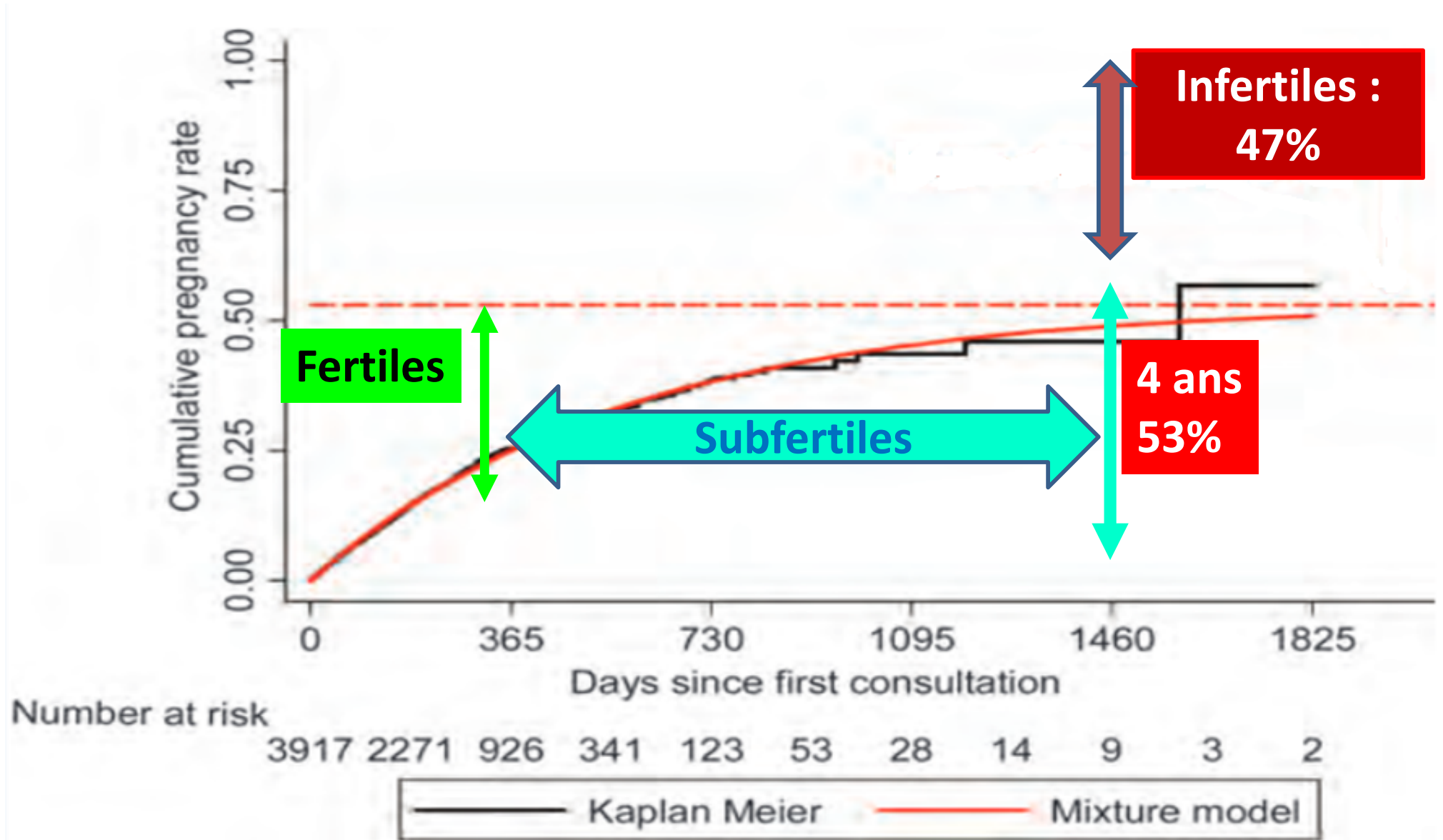


25 – 30 %

Mais cette définition suscite beaucoup de commentaires !!??

Délai de 1 an ?

Van Geloven HR 2012: suivi de 7860 couples , 38 centres - 2002 à 2004 : conception naturelle



Limites des investigations standards:

Plusieurs étapes importantes qui interviennent dans le processus de la fertilité ne sont pas évaluées

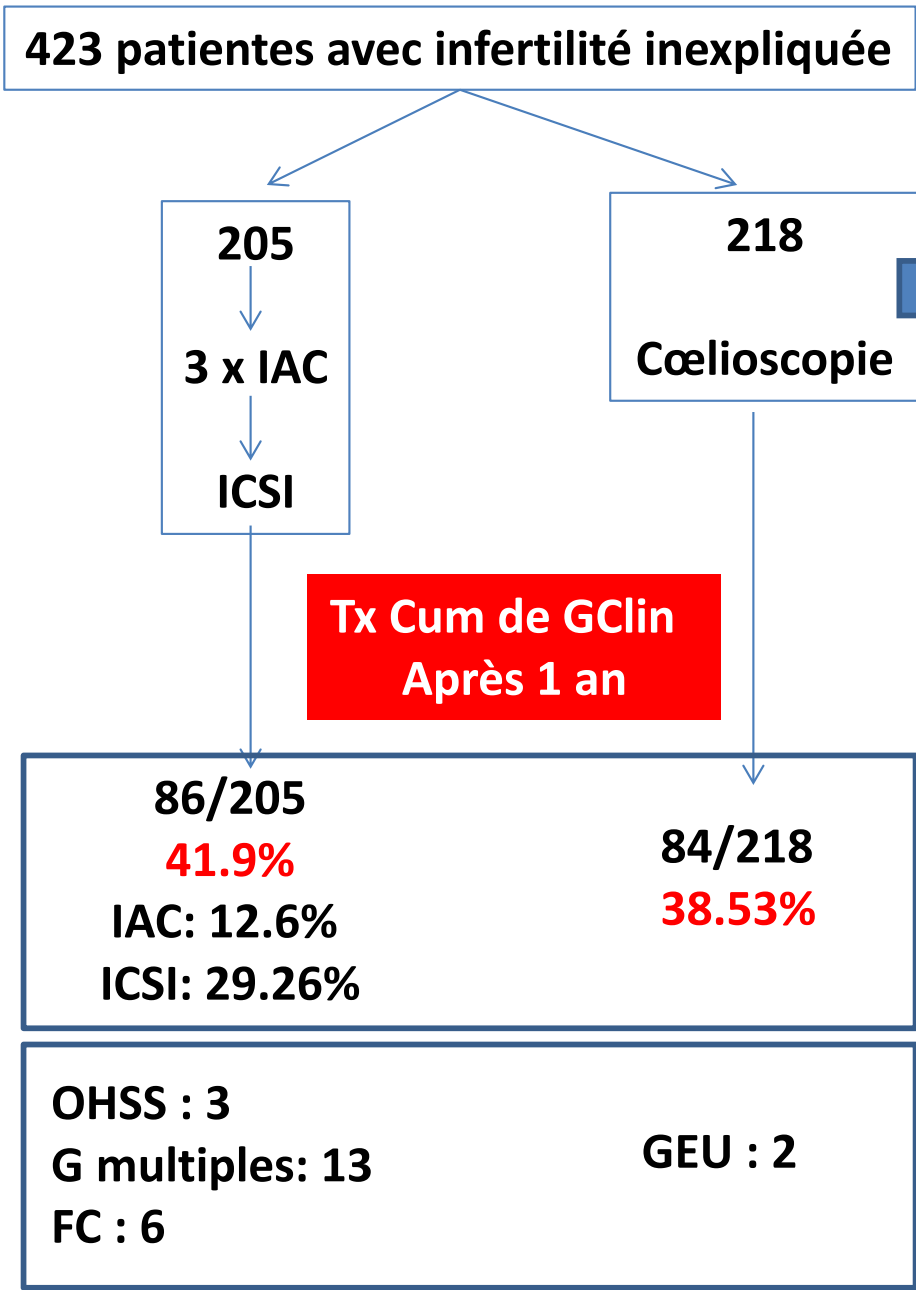


- Une HSG normale \neq absence d'anomalies pelviennes : ***10 à 56% de Fx Positifs et Fx Négatifs***

- Trompes perméables \neq Trompes fonctionnelles

- Absence de manifestations cliniques et radiologiques si Endométriose 1-2 ou adhérences +

Place de l'exploration endoscopique??



164 : expliquée: 75,3%
54 Demeurent inexplicée: 24,7%

	nG	TG
Endométriose Minime ou légère /68 cas	38	55.8%
Endométriose modérée ou sévère / 36 cas	14	38.9%
Adhérences /33 cas	18	54.5%
Atteintes tubaires /27 cas	6	22.2%
Inexpliquées / 54 cas	8	14.8%

Table 2 Main pathological conditions diagnosed during hystero-laparoscopy in the surgery group ($n = 170$)

Pathology	Number of patients (%)
Endometriosis	36 (21%)
Superficial	28
Ovarian	4
Deep	4
Adhesions	37 (21.7%)
Pelvic	15
Peritubal	22
Infections	0 (0%)
Endometrial polyp	14 (8%)
Uterine sub septum	9 (5%)
Submucous myoma	4 (2%)
No pathologies	86 (50.6%) : Inexpliquées

49,4% expliquées: lésions +

**chance de Grossesse
spontanée x 2.96
OR: 2.96 (95% 1.43-6.11)
P < 0.01**



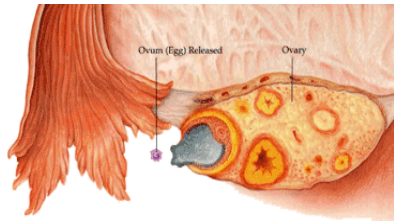
- *L'infertilité est qualifiée d'**inexpliquée** lorsque aucune cause n'a été mise en évidence par le bilan initial. Pour plusieurs auteurs l'hystéroscopie couplée à la cœlioscopie sont utiles et l'infertilité serait alors qualifiée d'**idiopathique** lorsque celles ci ne découvrent aucune pathologie significative*

Ce « distingo » subtile qui permettrait d'avoir une définition plus homogène pour les études ne fait pas l'objet d'un consensus

ASRM, ESHRE, CNGOF: ne recommandent pas l'hystéro-cœlioscopie si HSG normale dans le cadre d'une infertilité inexpliquée

!!!???

Limites des investigations standards: ?? ...

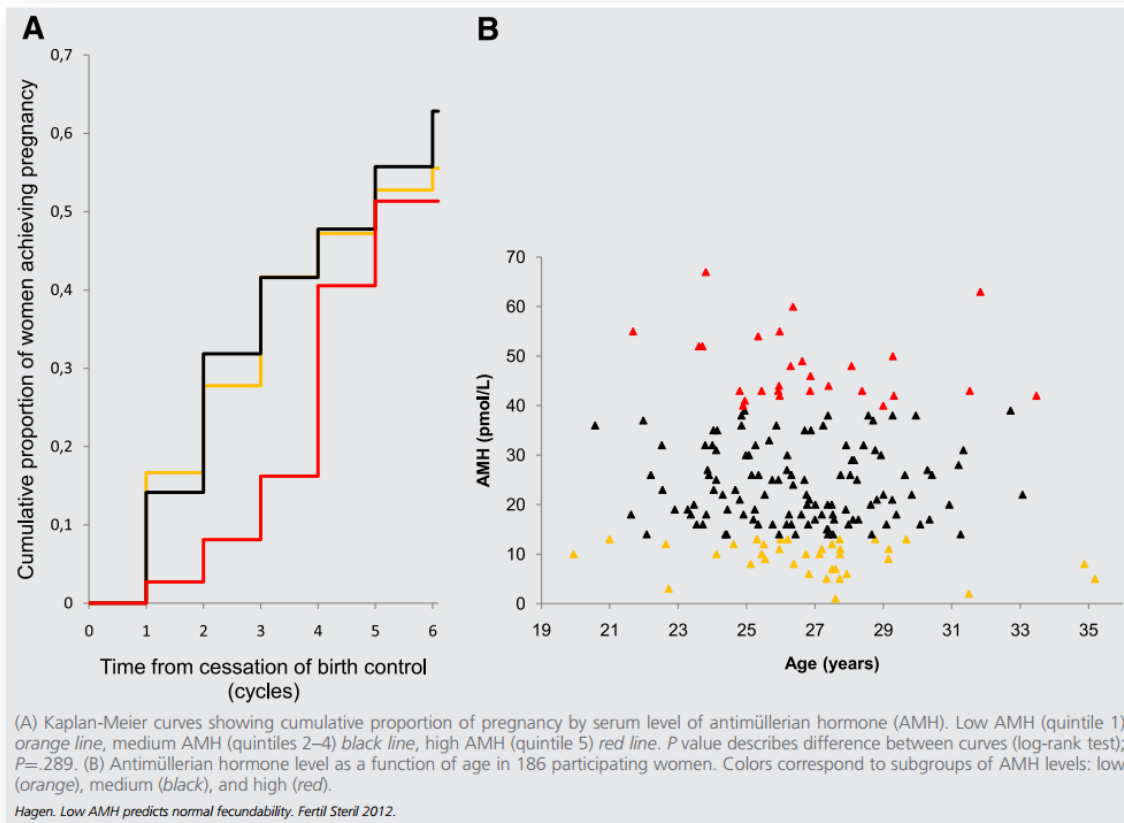


Fonction ovarienne: Ovulation DQ Clinique, Echographie, Hormones ?

Évaluation de la RO par AMH

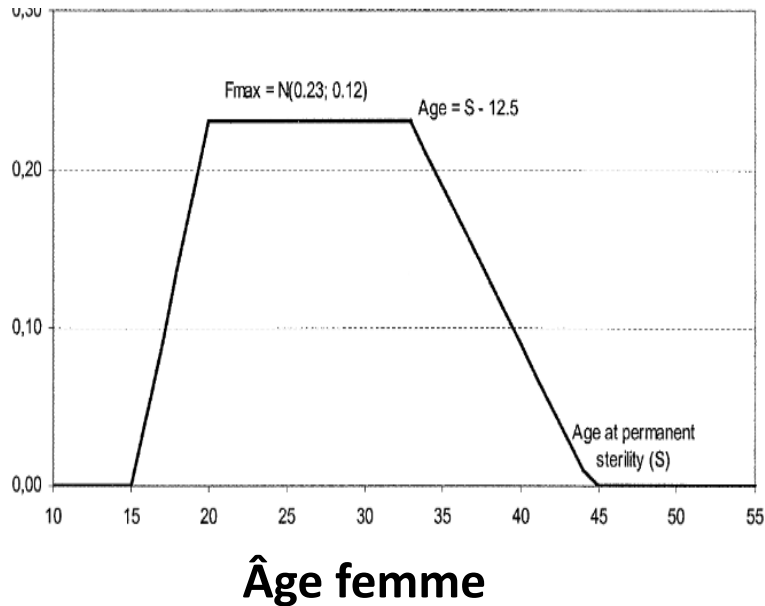
RO élevée = hyperfertilité ???

RO faible = baisse de la fertilité ???



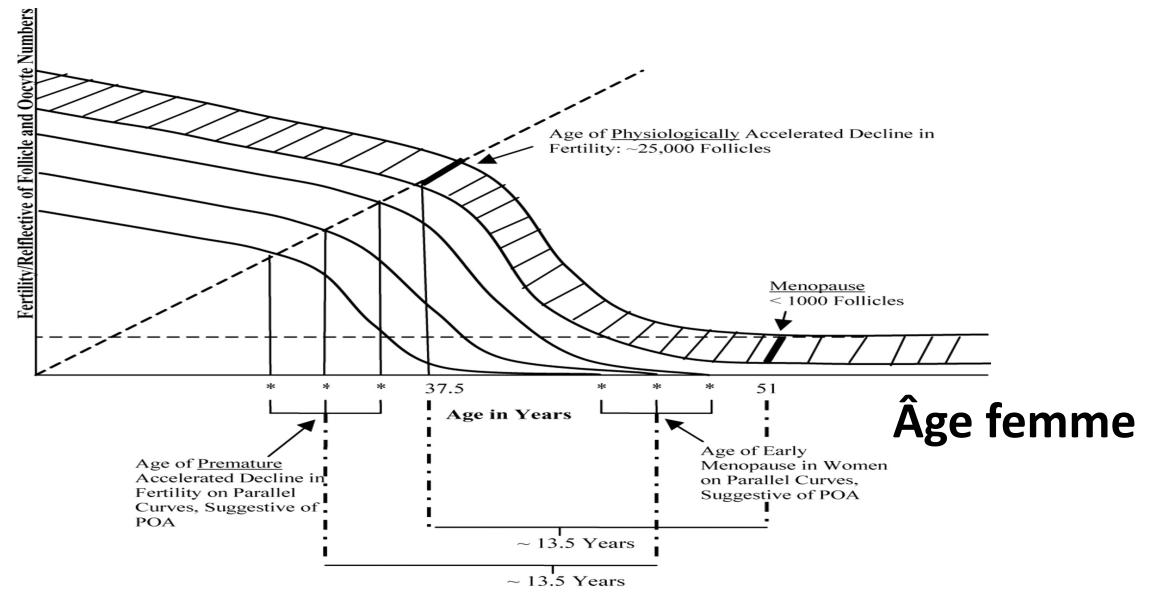
- **Patientes OPK**
RO élevée mais hypofertiles
- **Chez les patientes jeunes**
AMH basse
≠
Fécondité basse

Fécondité *Leridon HR 2004*



Nbre Follicules/Ovocytes

Gleicher HR 2006



Déclin de la fécondité avec l'âge de la femme

Le déclin de la fécondité lié à l'âge de la femme pose un vrai dilemme

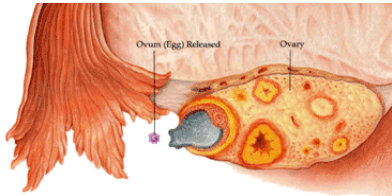
- 1. Puisque **expliqué physiologiquement** on ne devrait pas le considérer comme infertilité inexpliquée*
- 2. Mathématiquement il faudrait attendre une longue période pour l'inclure dans les infertilités inexpliquées si pas de grossesse*
- 3. Or dans la pratique il est recommandé de **débuter le traitement assez rapidement et de ne pas attendre longtemps.***

La subfertilité liée à l'âge constituerait un groupe particulier ???

Limites des investigations standards:?? ...



**L'HSG (Faux positifs et faux négatifs)
Trompes perméables ≠ Trompes fonctionnelles**



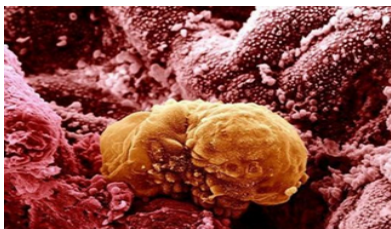
**Fonction ovarienne Clinique, Echographie,
Hormones ?**



Spermogramme: valeur prédictive faible *Wangand, 2014*
Anomalies génétiques, épigénétiques



**Anomalies de fécondation, de clivage
embryonnaire, inconnues ???**



Implantation embryonnaire: absence de test valide

Faut il inclure les échecs répétés après FIV/ICSI?

**L'infertilité inexplicquée : entité très hétérogène qui englobe tout ce qui reste
comme causes cachées quand le bilan de première intention n'a rien détecté**



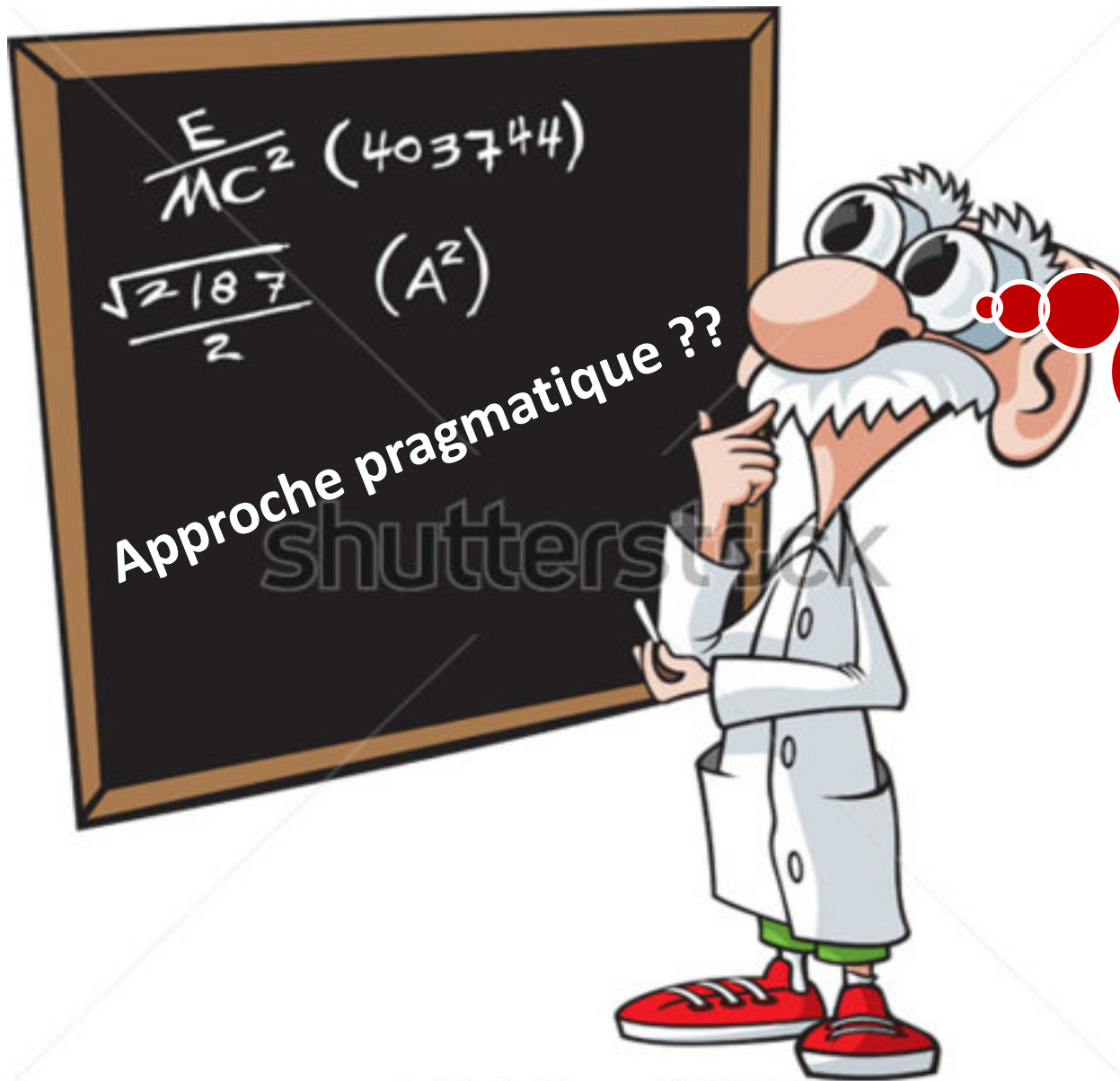
Causes inconnues

Non détectables par examens de première intention

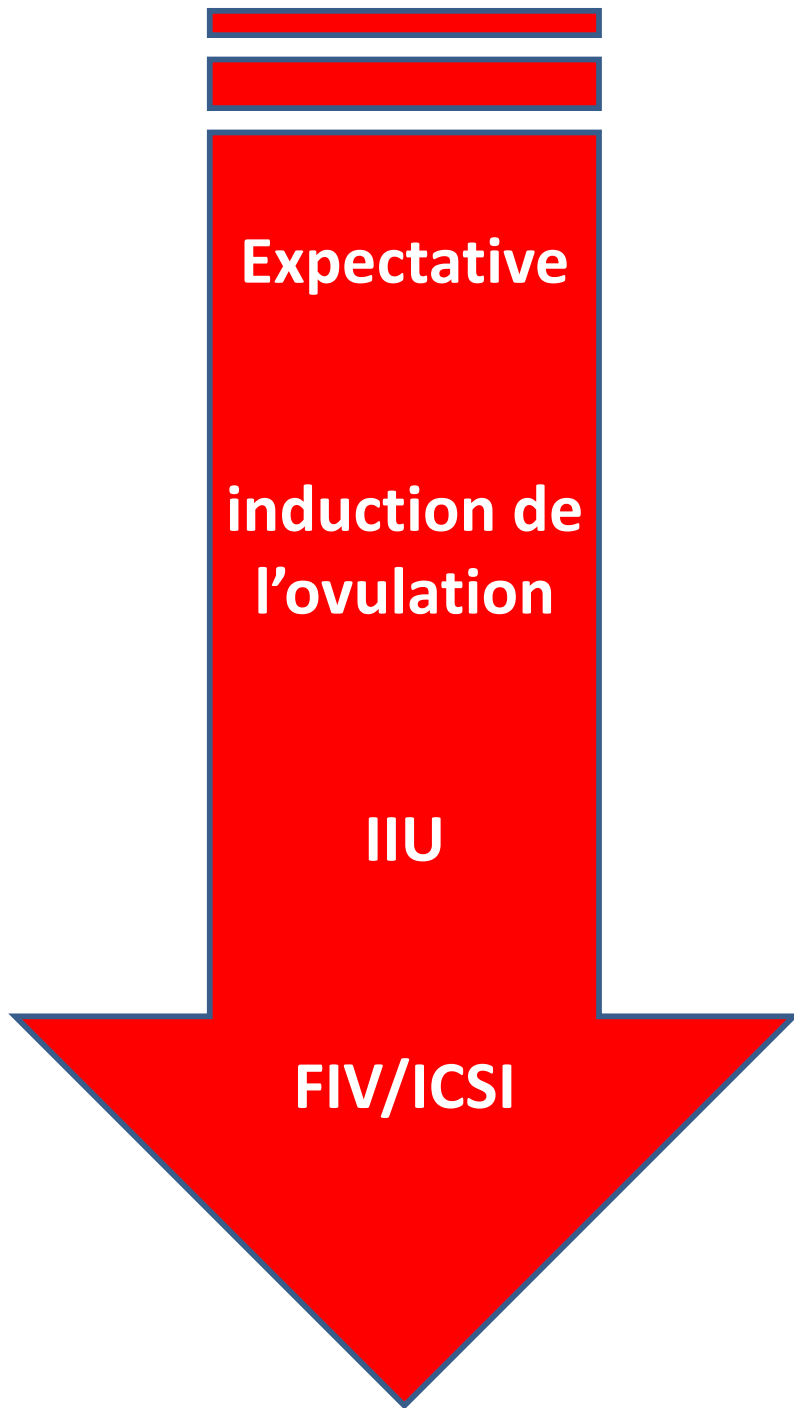
Faux négatifs après examens de première intention

Subfertiles

Subfertiles liées à l'âge de la femme



Quel
traitement ?
Si
Pas de cause

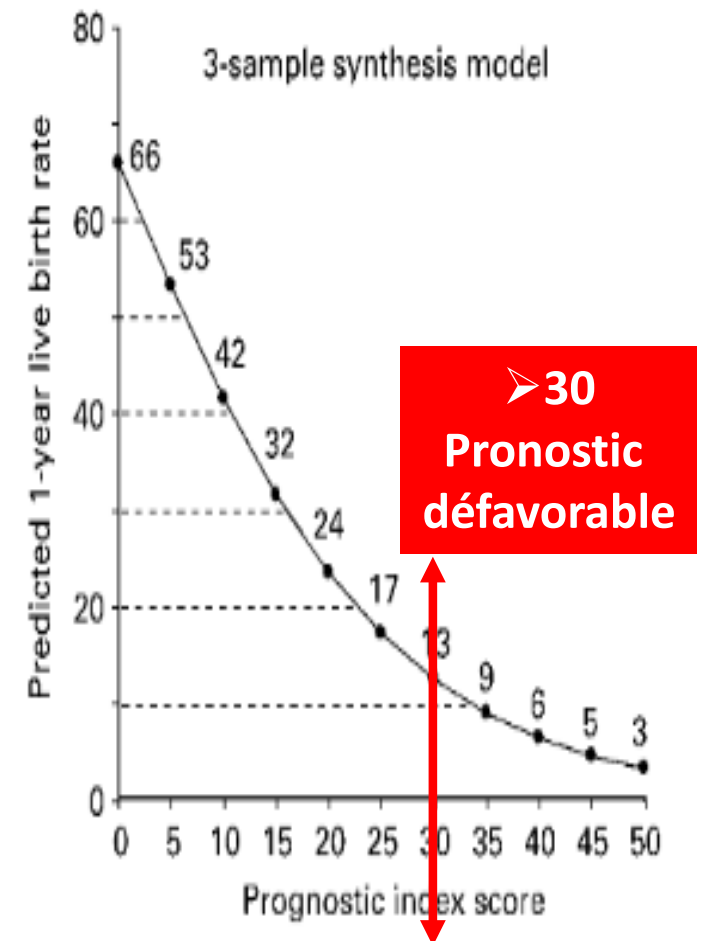


Sur quels facteurs on se base ?

Modèles de prédiction de conception

	21-25	26-31	32-35	36-37	38-39	40-41
Âge de la femme	0	3	7	10	13	15
	0	2	6	9	11	12
Durée infertilité	1	2	3-4	5-6	7-8	
	0	3	7	12	18	
	0	2	5	9	13	
Type infertilité		Secondary	Primary			
		0	8			
		0	6			
Motility (%)	≥ 60	40-59	20-39	0-19		
3-sample model	0	2	4	6		
2-sample model	0	2	4	6		
Referral status	Secondary-care couple		Tertiary-care couple			
3-sample model	0		4			
2-sample model	0		4			
Post-Coital-Test	Normal		Abnormal			
2-sample model	0		14			

Prognostic Index Score (Sum)



Modèle de Hunault, HR 2004

www.freya.nl

Autres modèles de prédiction

1. Van Der Steeg , HR 2007 (<http://www.freya.nl/probability.php>)
2. Johannes Lancet 2002
3. Van Geloven Hum Reprod 2012
4. Hansen FS 2016

3 facteurs pronostiques

1. Âge de la femme
2. Durée infertilité
3. Antécédent de conception

Hansen K.R Fertil Steril; June 2017 - étude sur 900 couples/ 12 sites cliniques

Variables	Conception [^] OR (95% CL)	P-value	Pregnancy [#] OR (95% CL)	P-value	Live Birth ^{\$} OR (95% CL)	P-value
Treatment Group						
Letrozole	1		1		1	
Clomiphene	1.43 (1.00, 2.04)	0.050	1.36 (0.93, 1.98)	0.111	1.30 (0.87, 1.95)	0.197
Gonadotropin	2.46 (1.73, 3.51)	<.001	1.99 (1.38, 2.88)	<.001	2.20 (1.49, 3.24)	<.001
Age	0.96 (0.92, 0.99)	0.011	0.95 (0.92, 0.98)	0.005	0.93 (0.90, 0.97)	<.001
Waist Circumference (cm) *						
<=88	1					
>88	1.54 (1.15, 2.06)	0.004				
Income						
<\$50,000	1				1	
>=\$50,000	1.66 (1.10, 2.49)	0.015			2.02 (1.24, 3.29)	0.005
Wish not to answer	1.40 (0.85, 2.32)	0.186			1.91 (1.07, 3.41)	0.028
Duration of Infertility (months)	0.988 (0.982, 0.995)	<0.001	0.990 (0.983, 0.997)	0.003	0.991 (0.984, 0.999)	0.020
Prior Loss (N = 900)						
No	1		1		1	
Yes	1.76 (1.29, 2.42)	<0.001	1.75 (1.26, 2.43)	<0.001	1.58 (1.11, 2.23)	0.010

Tous les autres paramètres : AMH, style de vie, BMI etc...: pas de valeur prédictive

Sélection des patientes

1.

**Bon pronostic
Score favorable**

- **Infertilité
< 2 ans**
- **Âge < 35 ans**
- **ATCD de
conception**

2.

**Pronostic
Défavorable
Score défavorable**

- **Infertilité
>2-3 ans**
- **Âge :
35-38 ans**

3.

Femme > 38 ans

**infertilité
Inexpliquée
avec souvent
diminution
de la RO**

Sélection des patientes

1.

**Bon pronostic
Score favorable**

- **Infertilité
< 2 ans**
- **Âge < 35 ans**
- **ATCD de
conception**

Couples avec bon pronostic

Infertilité < 2 ans, Âge F < 35 ans, ATCD de conception F

Modèle de prédiction de Hunault < 30% à 1 an

	Expectative	IO	IIU	FIV
<i>Bhattacharya BMJ 2008</i> après 6 mois	16%	13%		
Steures Lancet 2006 après 6 mois	27%		23%	
Brandes HR 2011	55.9%		42.3%	62.8%
Kersten HR 2015 après 6 mois après 1 an	31.2% 40.5%		27.8% 42.4%	

Couples avec bon pronostic

Infertilité < 2 ans, Âge F < 35 ans, ATCD de conception F

**Bon pronostic
In vivo**



L'expectative

- **Permet de sélectionner les vraies infertilités et épargne un traitement à une bonne proportion de patientes**
- **Mais il faut savoir faire patienter les impatientes**



Bon pronostic

Infertilité < 2 ans, Âge F < 35 ans,
ATCD de conception F



ASRM + Certains pays européens

1. Expectative pdt 6 mois à 1 an + conseils
(augmenter la fréquence des rapports sexuels + bonne hygiène de vie)
2. 3 x IIU → FIV

NICE 2013

Expectative pdt 2 ans → FIV ???????? --- Révision vers IIU puis FIV

Sélection des patientes

2.

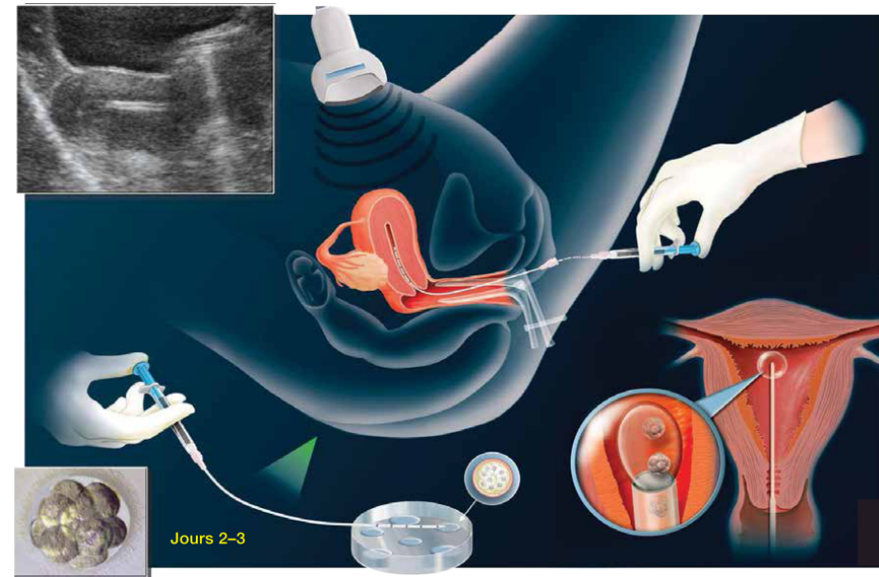
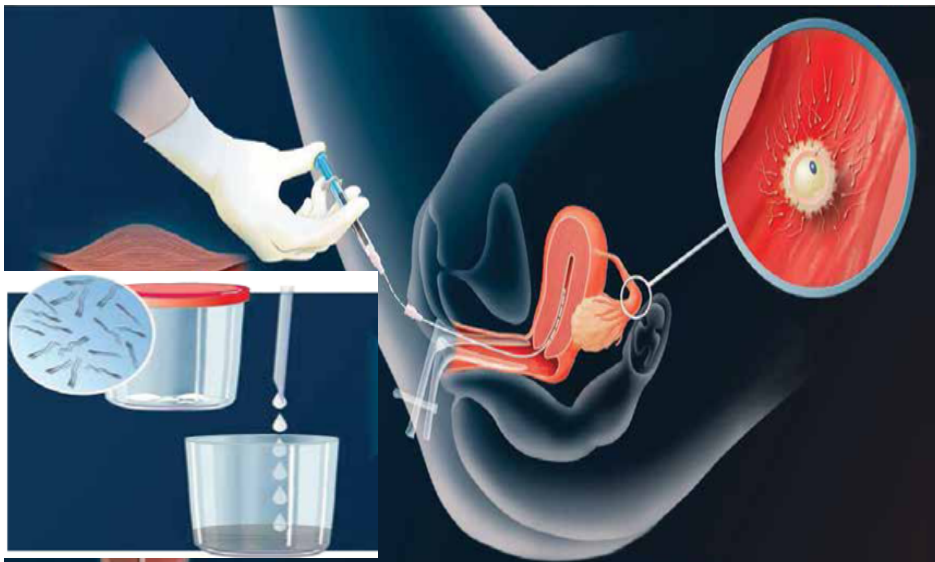
**Pronostic
Défavorable
Score défavorable**

- **Infertilité
>2-3 ans**
- **Âge :
35-38 ans**

Couple avec pronostic défavorable

Infertilité > 2 ans , âge: 35 – 38 ans

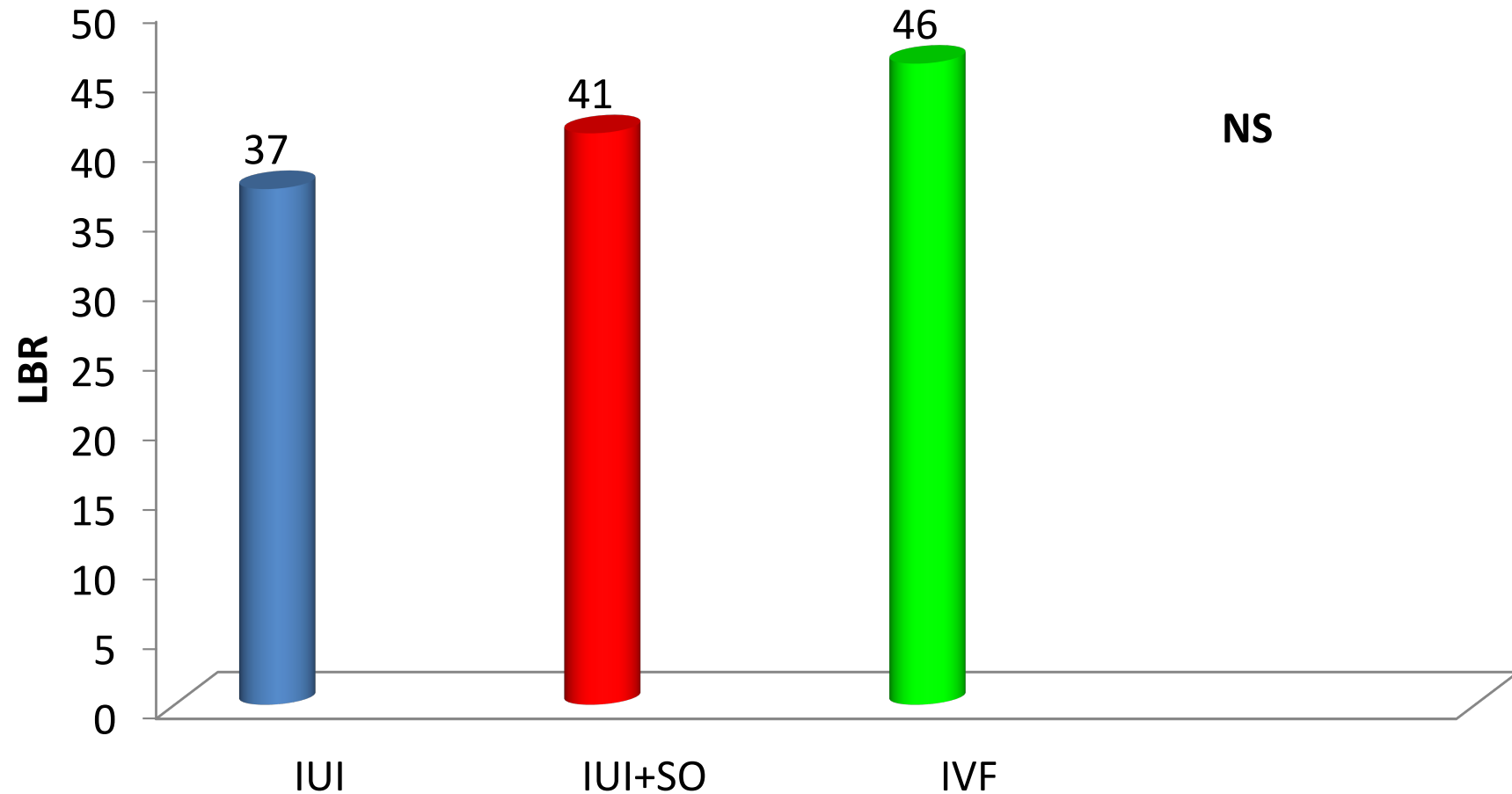
IUI ou FIV



Couple avec pronostic défavorable

Score de *Hunault* >30

Infertilité > 2 ans, âge: 35 – 38 ans



Couple avec pronostic défavorable

Infertilité > 2 ans, âge: 35 – 38 ans

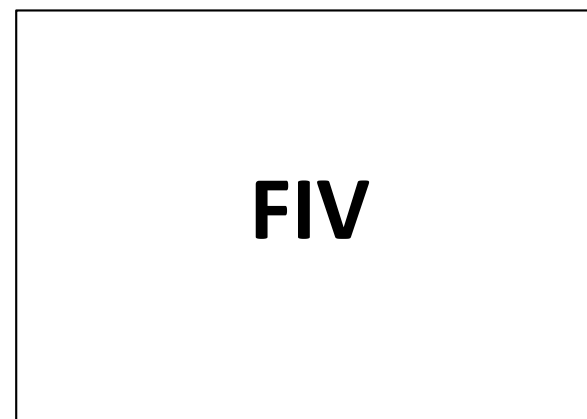
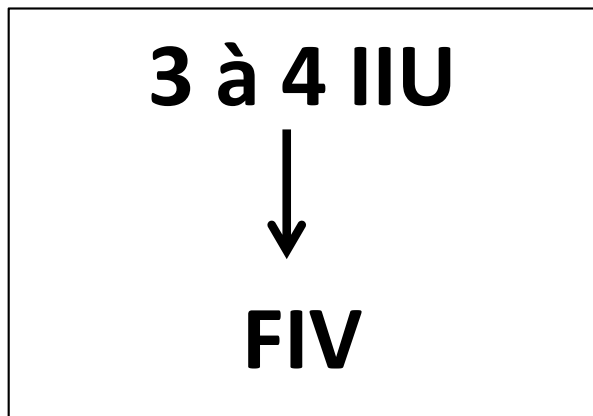
	3 cycles IIU + COS	1 cycle FIV	OR
Goverde; 2000	24.4%	24.2%	NS
Custers; 2011	21%	24% SET	NS
Nandi; 2017			
SLB	24.7	31.1	1.3
LB	28.7	33.9	1.3
OHSS	0	3.7	

3 cycles d'IIU + OS = 1 cycle de FIV



Pronostic défavorable
Infertilité > 2 ans, âge: 35 – 38 ans

Absence de consensus



Absence de preuve en faveur de l'une ou l'autre approche

Hansen K.R Fertil Steril; June 2017 - étude sur 900 couples/ 12 sites cliniques

Variables	Conception [^] OR (95% CL)	P-value	Pregnancy [#] OR (95% CL)	P-value	Live Birth ^{\$} OR (95% CL)	P-value
Treatment Group						
Letrozole	1		1		1	
Clomiphene	1.43 (1.00, 2.04)	0.050	1.36 (0.93, 1.98)	0.111	1.30 (0.87, 1.95)	0.197
Gonadotropin	2.46 (1.73, 3.51)	<.001	1.99 (1.38, 2.88)	<.001	2.20 (1.49, 3.24)	<.001
Age	0.96 (0.92, 0.99)	0.011	0.95 (0.92, 0.98)	0.005	0.93 (0.90, 0.97)	<.001
Waist Circumference (cm) *						
<=88	1					
>88	1.54 (1.15, 2.06)	0.004				
Income						
<\$50,000	1				1	
>=\$50,000	1.66 (1.10, 2.49)	0.015			2.02 (1.24, 3.29)	0.005
Wish not to answer	1.40 (0.85, 2.32)	0.186			1.91 (1.07, 3.41)	0.028
Duration of Infertility (months)	0.988 (0.982, 0.995)	<0.001	0.990 (0.983, 0.997)	0.003	0.991 (0.984, 0.999)	0.020
Prior Loss (N = 900)						
No	1		1		1	
Yes	1.76 (1.29, 2.42)	<0.001	1.75 (1.26, 2.43)	<0.001	1.58 (1.11, 2.23)	0.010

Tous les autres paramètres : AMH, style de vie, BMI etc...: pas de valeur prédictive

Analyse du coût/ Enfant né vivant

	IIU+SO	FIV
Coût /cycle	700 \$	3200 \$
Nbre de cycles	210	99
Coût total	147000 \$	316000 \$
Nbre d'enfants nés	18	30
coût:/ enfant né	8.166,66 \$	10.560,00 \$
Ratio	1 : 1.3	NS

Nandi et al; Fertil Steril. June 2017

Analyse du coût/ Patiente (Tunisie)

	IIU + SO	FIV
1 cycle TGC Coût	10,2% 200 Euros	32,3 % 1200 Euros
3 cycles TGC Coût	26,7 % 600 Euros	
Ratio: 1: 2		

Sélection des patientes



3.
Femme > 38 ans

**infertilité
Inexpliquée
avec souvent
diminution
de la RO**

Femmes de plus que 38 ans

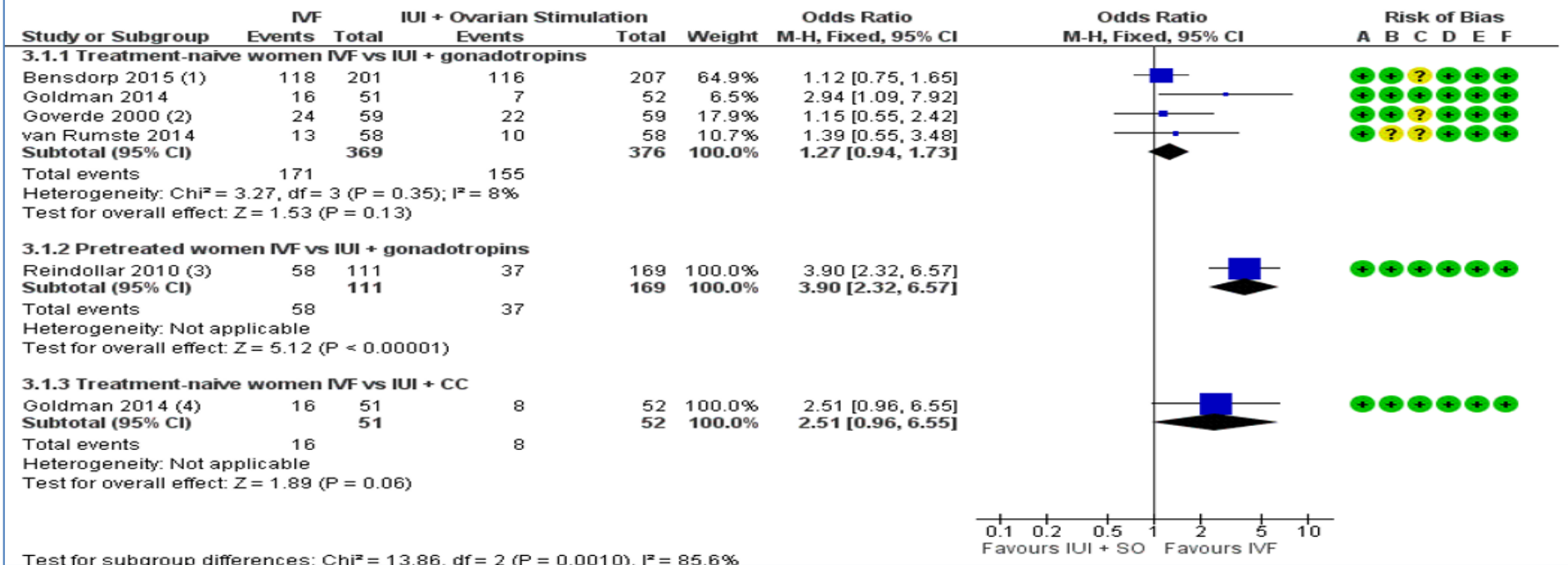
A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the Forty and Over Treatment Trial (FORT-T)
Goldman, M and al Fertil Steril 2014

Clinical pregnancy and live birth rates per couple, by randomization assignment for the first two treatment cycles

	TGC	TN
CC/IUI	21.5	15.7
FSH/IUI	17.3	13.5
FIV immédiate	49	31.4

Pour les femmes âgées avec infertilité inexpliquée la meilleure attitude est la FIV immédiate

Figure 7. Forest plot of comparison: 3 IVF versus IUI + ovarian stimulation with gonadotropins or clomiphene (CC), outcome: 3.1 Live birth rate per woman.



- Dans tous les cas, FIV meilleure que Expectative ou IIU sans SO
- En terme de TG/TN FIV meilleure que IIU + CC ou IIU + Gonado
- En cas échec IIU+ CC : FIV meilleure que IIU + Gonado

L'infertilité inexpliquée est une Entité très hétérogène



Est difficile à analyser car les études comparatives sont très hétérogènes

hétérogènes , floues et parfois non appliquées

Ex: *NICE guidelines2012* (expectative x 2 ans puis FIV : 16% recommandent la FIV en 1^{ère} ligne, 30% ne suivent pas les guidelines et sont en attente de preuve

France : IUU recommandée (grade A) si Infertilité Inexp MAIS ????



Sur- traitement des femmes ???

2 approches En pratique

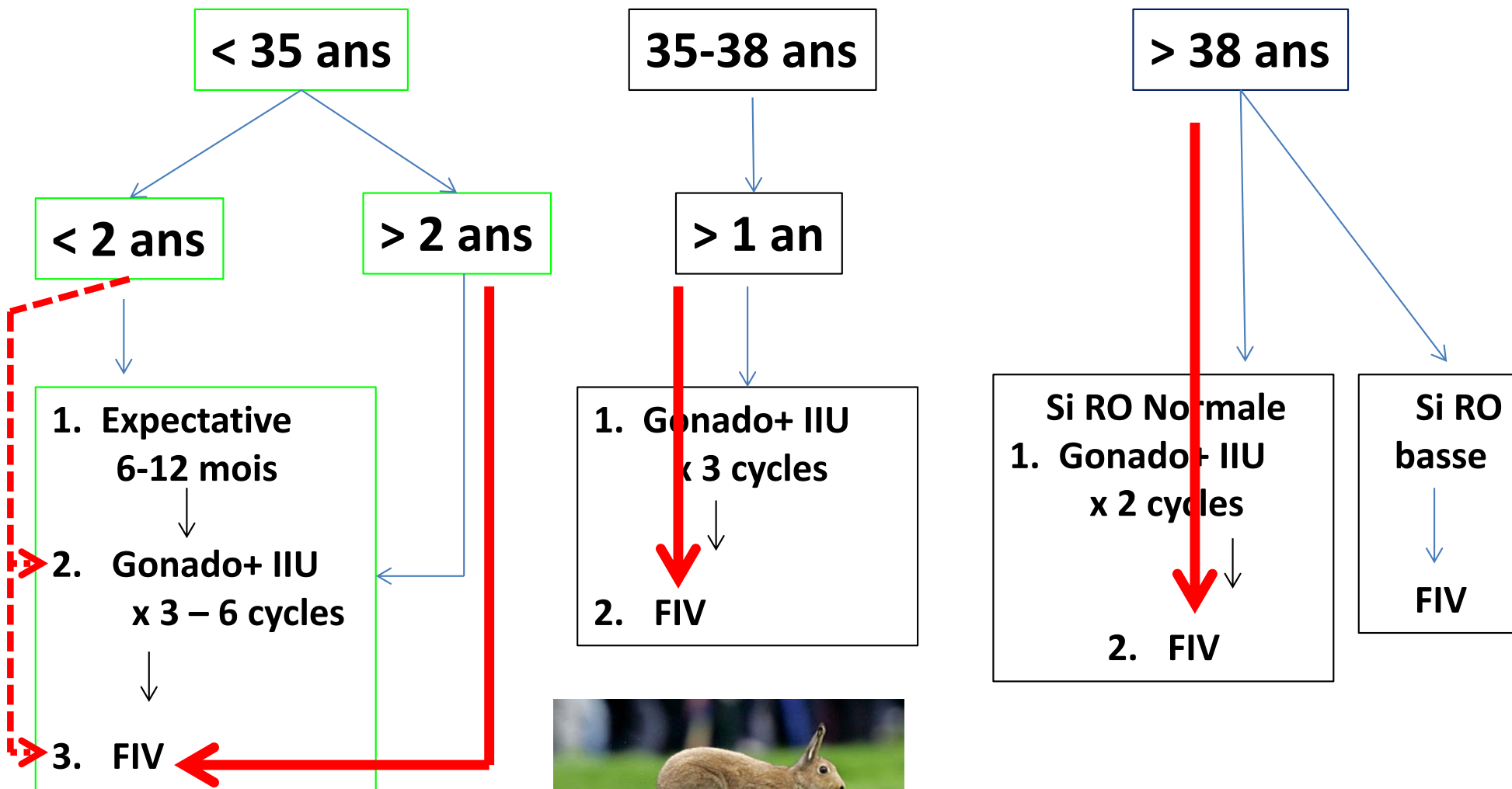


Approche graduelle



Approche accélérée

Infertilité inexplicquée: approche thérapeutique



Les Pro

Approche graduelle



- Moins agressive
- Moins de risques
 - Grossesses multiples
 - OHSS
 - Complications du recueil ovo
 - Aneuploidies
- Moins couteuse
- Plus de temps
- Poids des enfants /FIV

Les Pro

Approche accélérée



- Moins de stress
- Résultat plus rapide
- Moins de cycles de traitement
- Famille Nombreuse/
femme âgée

Approche graduelle



– Taux de fécondité/cycle

- CC/IIU : **3.4-8.8%** chez les jeunes femmes

Utile mais insuffisance de preuve

- Gonado/IIU : **9-18%**

Efficace mais

33% de GM (10% Triplets)

- Expectative : **3.8%**

ASRM Practice Fertil Steril 2006

Approche accélérée



– TN/Cycle : **37.5%**

- GG: 27.9
- GT: <1%

1. eSET : **12.8%** Risque de GM= 0

2. Antagoniste : risque d'OHSS

3. Vitrification :

- améliore les chances (cumulation)

OPR/fresh ET: 50.9% vs 78% frozenET

Shapiro et al FS 2011

- Faible poids N: OR: 1.46

SART US IVF database 2012

Conclusion: Stratégie Personnalisée

1. Evaluation minutieuse des chances de chaque couple

- Évaluer les chances de conception naturelle en utilisant un modèle de prédiction individuelle
- Tenir compte du pronostic: âge et durée d'infertilité
- Tenir compte des risques/ complications
- Tenir compte du couple Vécu , « Urgences psychologiques »
- Tenir compte du Coût
- les chance de grossesse devraient être exprimées non pas par cycle mais plutôt en terme de taux cumulé sur une période

2. Convenir d'un plan de traitement

- Expectative / Traitements « doux » pour les couples de bon pronostic
- PMA/ FIV pour les moins bon pronostic ou pour des résultats plus rapides



**Merci
pour
votre
attention**