

# L'infertilité inexpliquée

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**

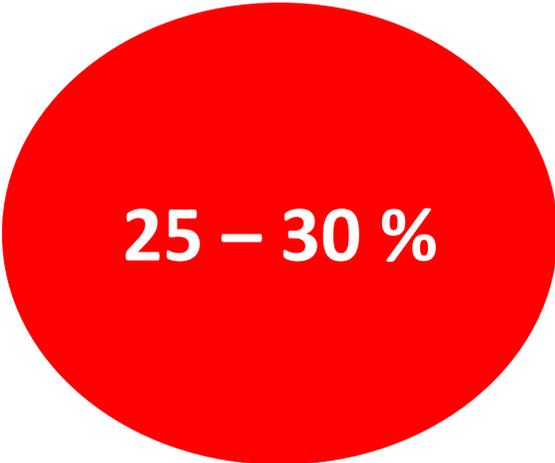
**Pas de causes = pas de traitement ?**

## **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**

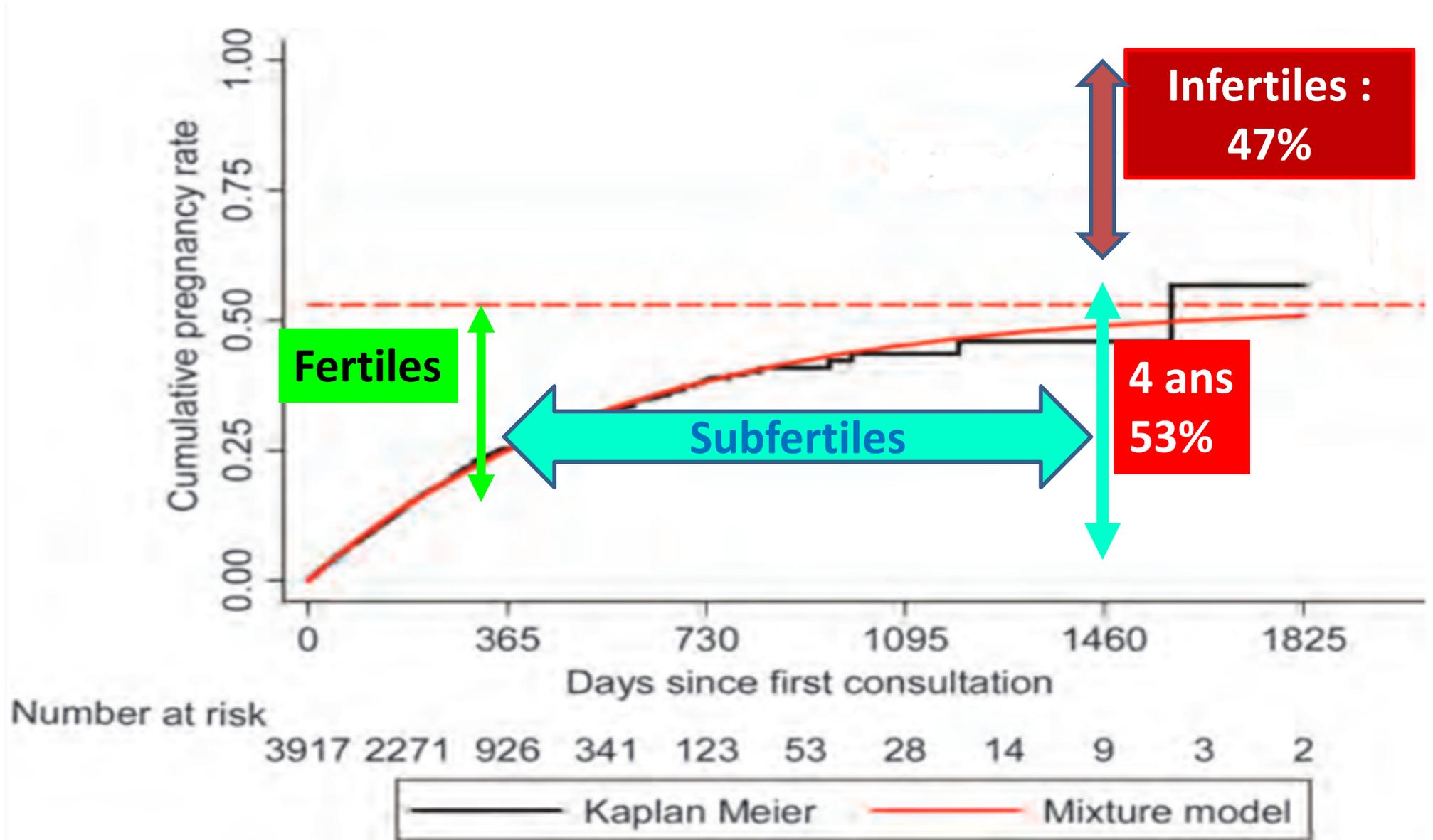


**25 – 30 %**

*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??**

423 patientes avec infertilité inexplicée

205  
↓  
3 x IAC  
↓  
ICSI

218  
↓  
Cœlioscopie

**Tx Cum de GClIn  
Après 1 an**

<p>86/205 <b>41.9%</b> IAC: 12.6% ICSI: 29.26%</p>	<p>84/218 <b>38.53%</b></p>
--	---------------------------------

<p>OHSS : 3 G multiples: 13 FC : 6</p>	<p>GEU : 2</p>
--	----------------

<p>164 : expliquée: 75,3% 54 Demeurent inexplicée: 24,7%</p>		
	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%) : <b>Inexpliquées</b>

**49,4% expliquées: lésions +**

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



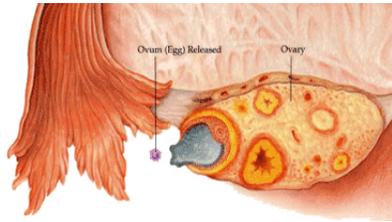
- *L'infertilité est qualifiée d'**inexpliquée** lorsque aucune cause n'a été mise en évidence par le bilan initial. Pour plusieurs auteurs l'hystérocopie couplée à la cœlioscopie sont utiles et l'infertilité serait alors qualifiée d'**idiopathique** lorsque celles ci ne découvrent aucune pathologie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

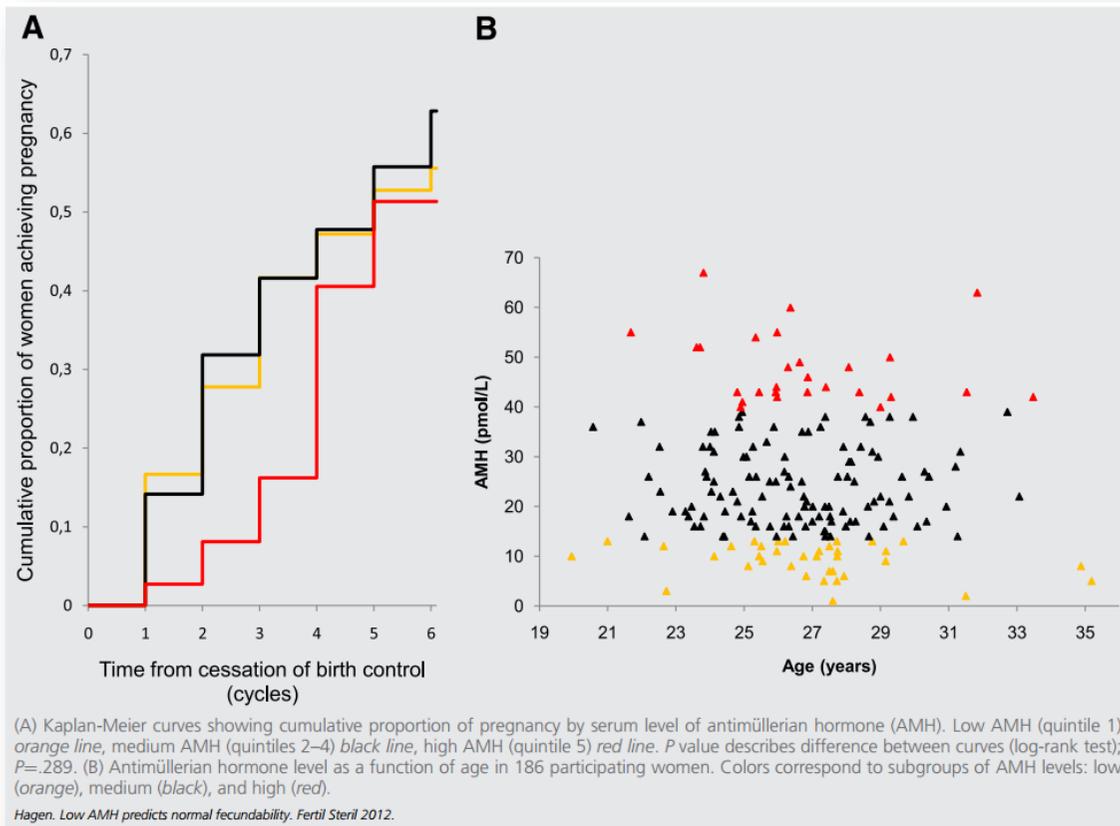


**Fonction ovarienne: Ovulation ..... DQ Clinique, Echographie, Hormones ?**

**Évaluation de la RO par AMH**

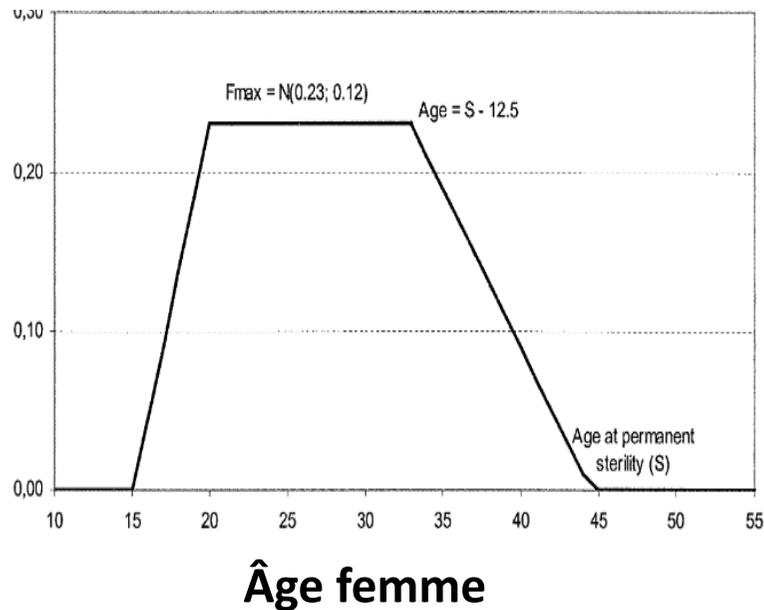
**RO élevée = hyperfertilité ???**

**RO faible = baisse de la fertilité ???**



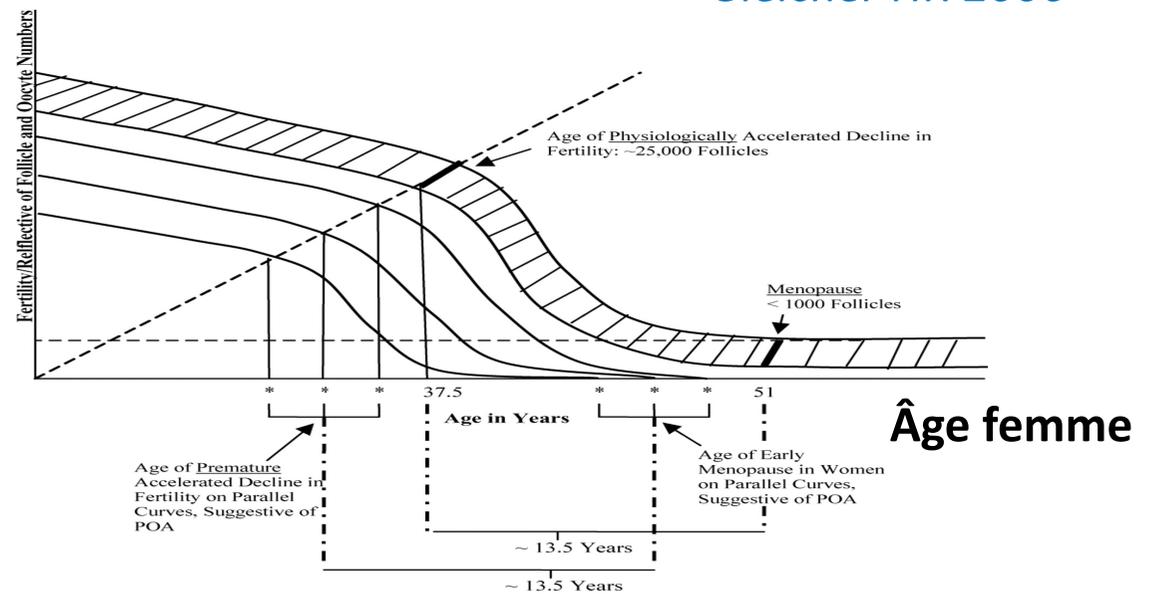
- **Patientes OPK**  
**RO élevée mais hypofertiles**
- **Chez les patientes jeunes**  
**AMH basse**  
**≠**  
**Fécondité basse**

## 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*

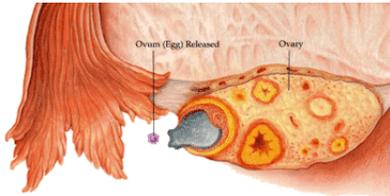
- 1. Puisque **expliqué physiologiquement** on ne devrait pas le considérer comme infertilité inexpliquée*
- 2. Mathématiquement il faudrait attendre une longue période pour l'inclure dans les infertilités inexpliquées si pas de grossesse*
- 3. Or dans la pratique il est recommandé de **débuter le traitement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



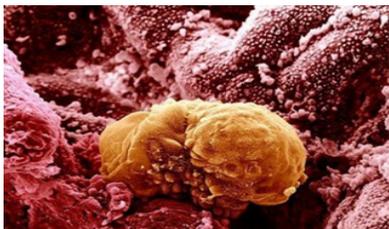
**Fonction ovarienne .... Clinique, Echographie,  
Hormones ?**



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



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

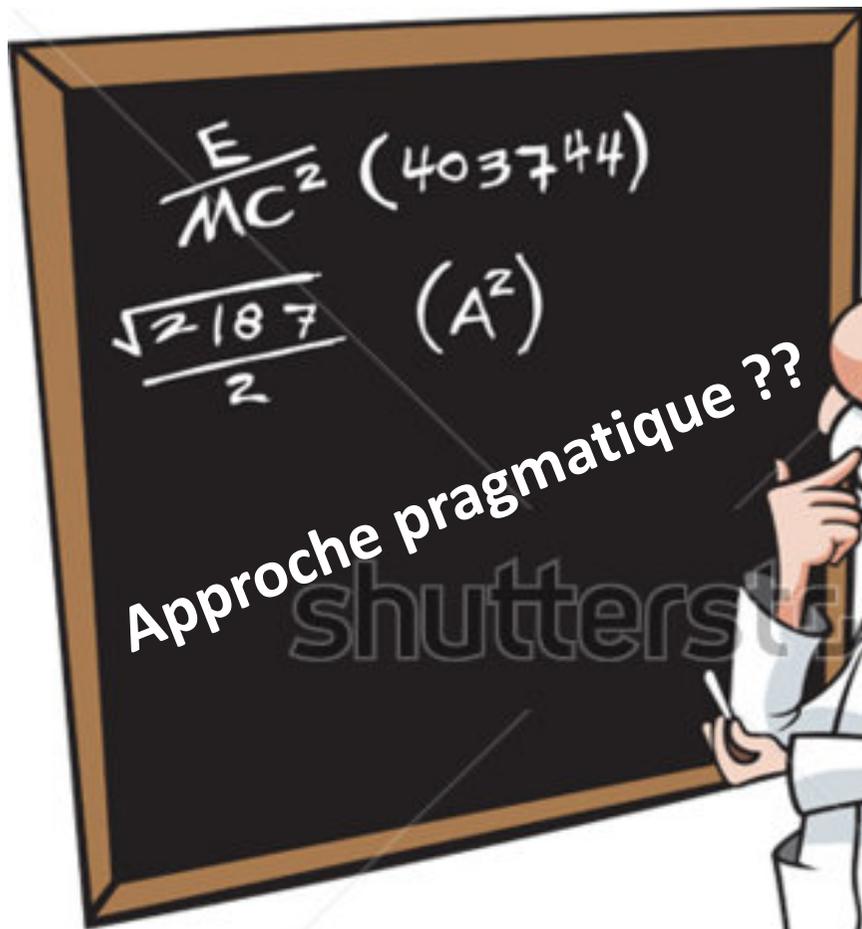


**Implantation embryonnaire: absence de test valide**

***Faut il inclure les échecs répétés après FIV/ICSI?***

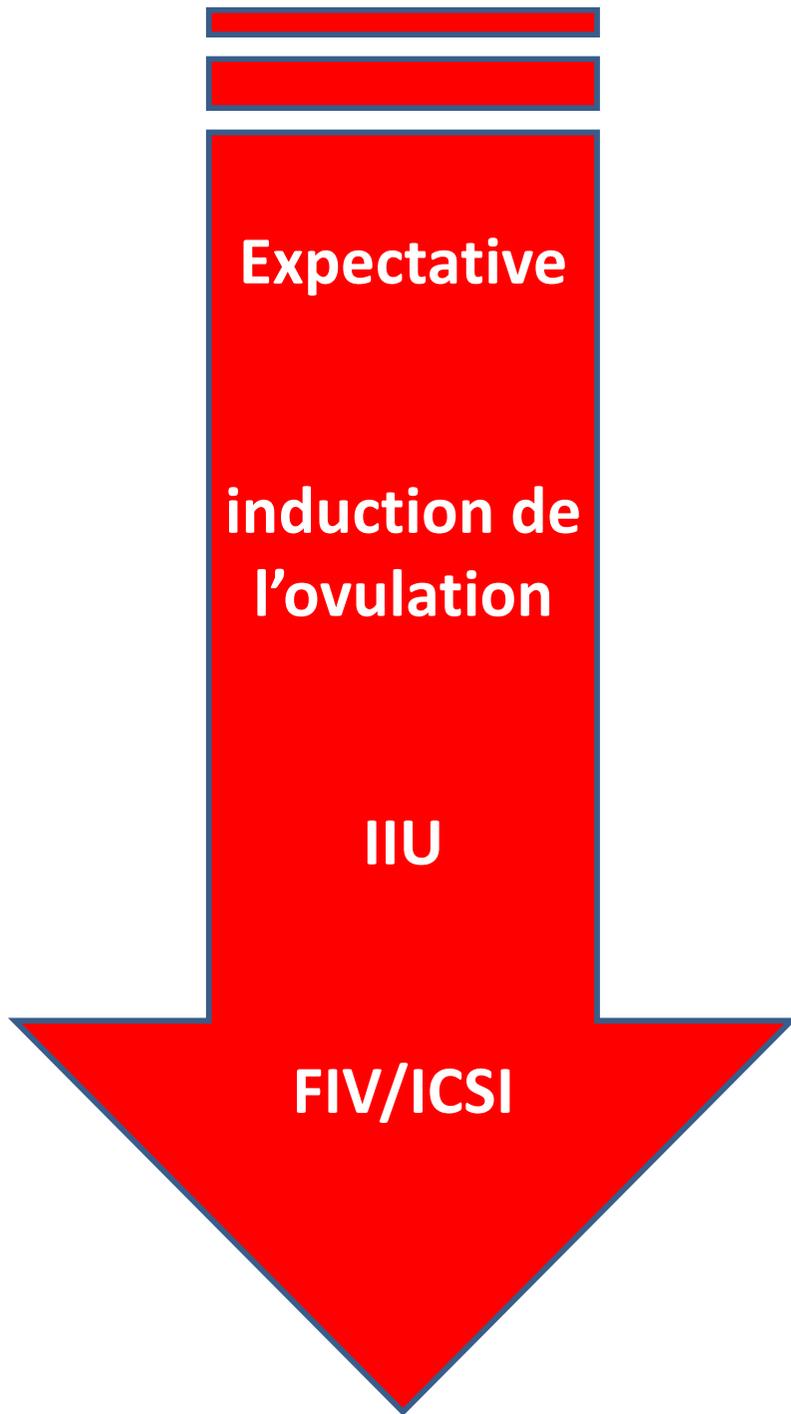
**L'infertilité inexplicquée : entité très hétérogène qui englobe tout ce qui reste  
comme causes cachées quand le bilan de première intention n'a rien détecté**





Approche pragmatique ??

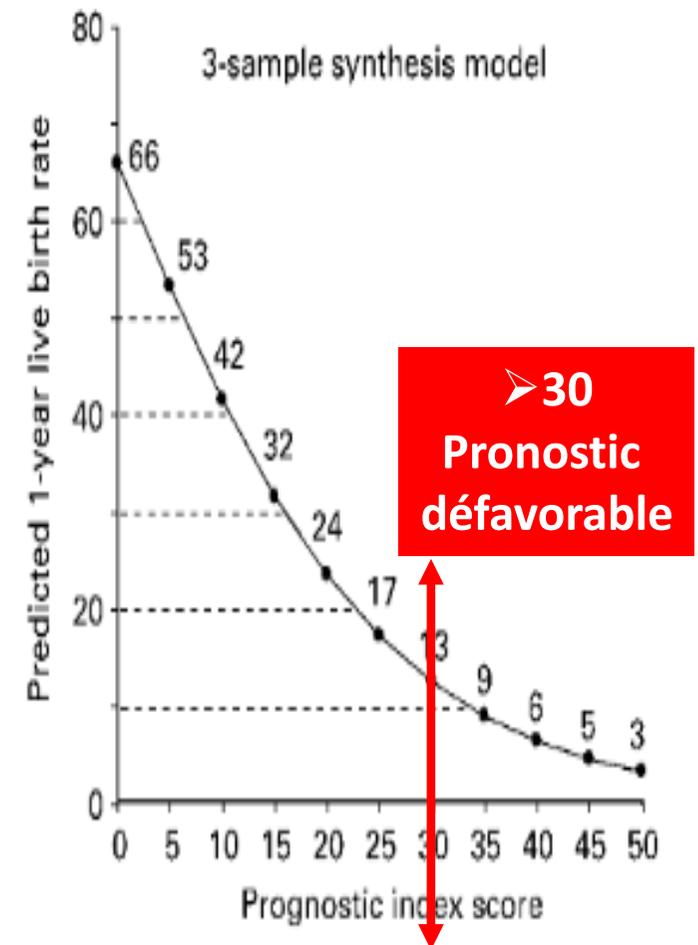
Quel  
traitement ?  
Si  
Pas de cause



# Sur quels facteurs on se base ?

## Modèles de prédiction de conception

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



Modèle de Hunault, HR 2004

[www.freya.nl](http://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 <sup>^</sup> OR (95% CL)	P-value	Pregnancy <sup>#</sup> OR (95% CL)	P-value	Live Birth <sup>\$</sup> 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*

	<b>Expectative</b>	<b>IO</b>	<b>IIU</b>	<b>FIV</b>
<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.**

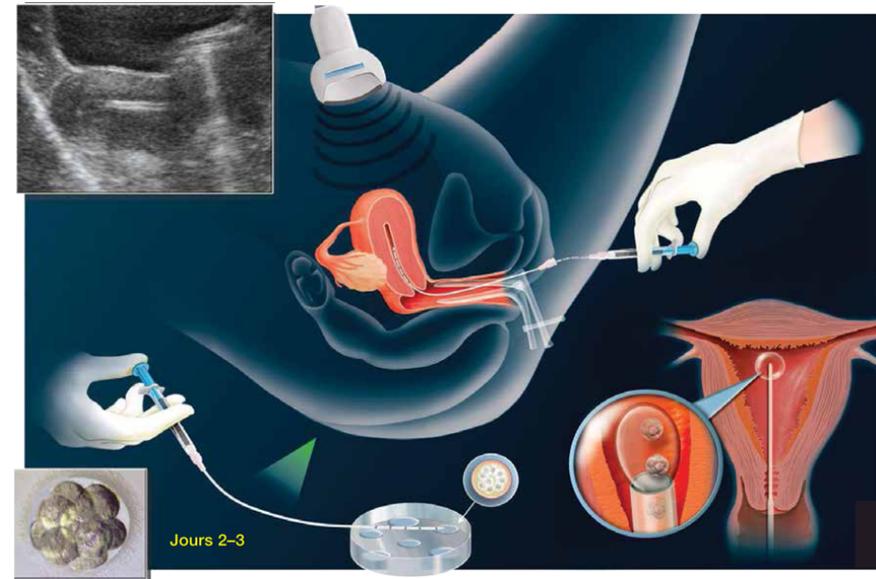
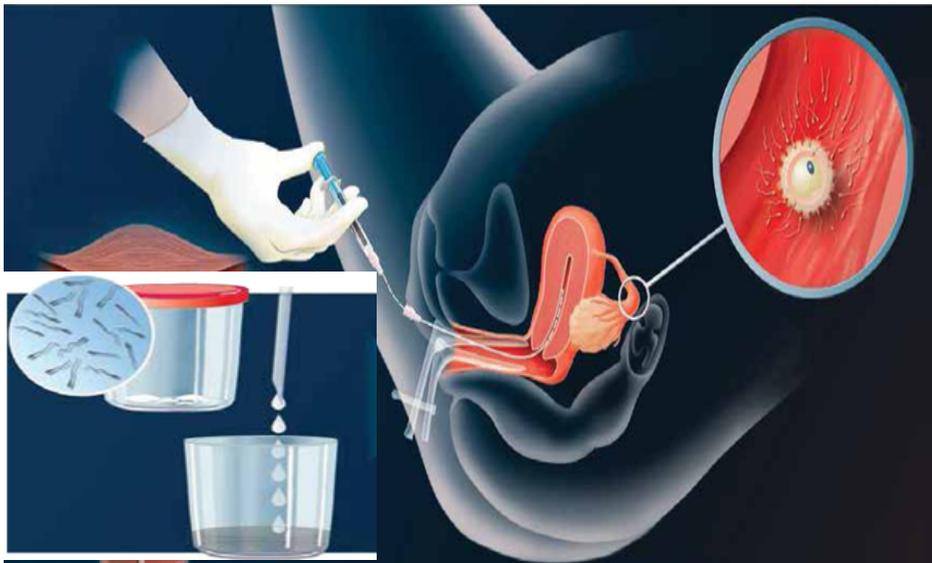
**Pronostic  
Défavorable  
Score défavorable**

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

# Couple avec pronostic défavorable

*Infertilité > 2 ans , âge: 35 – 38 ans*

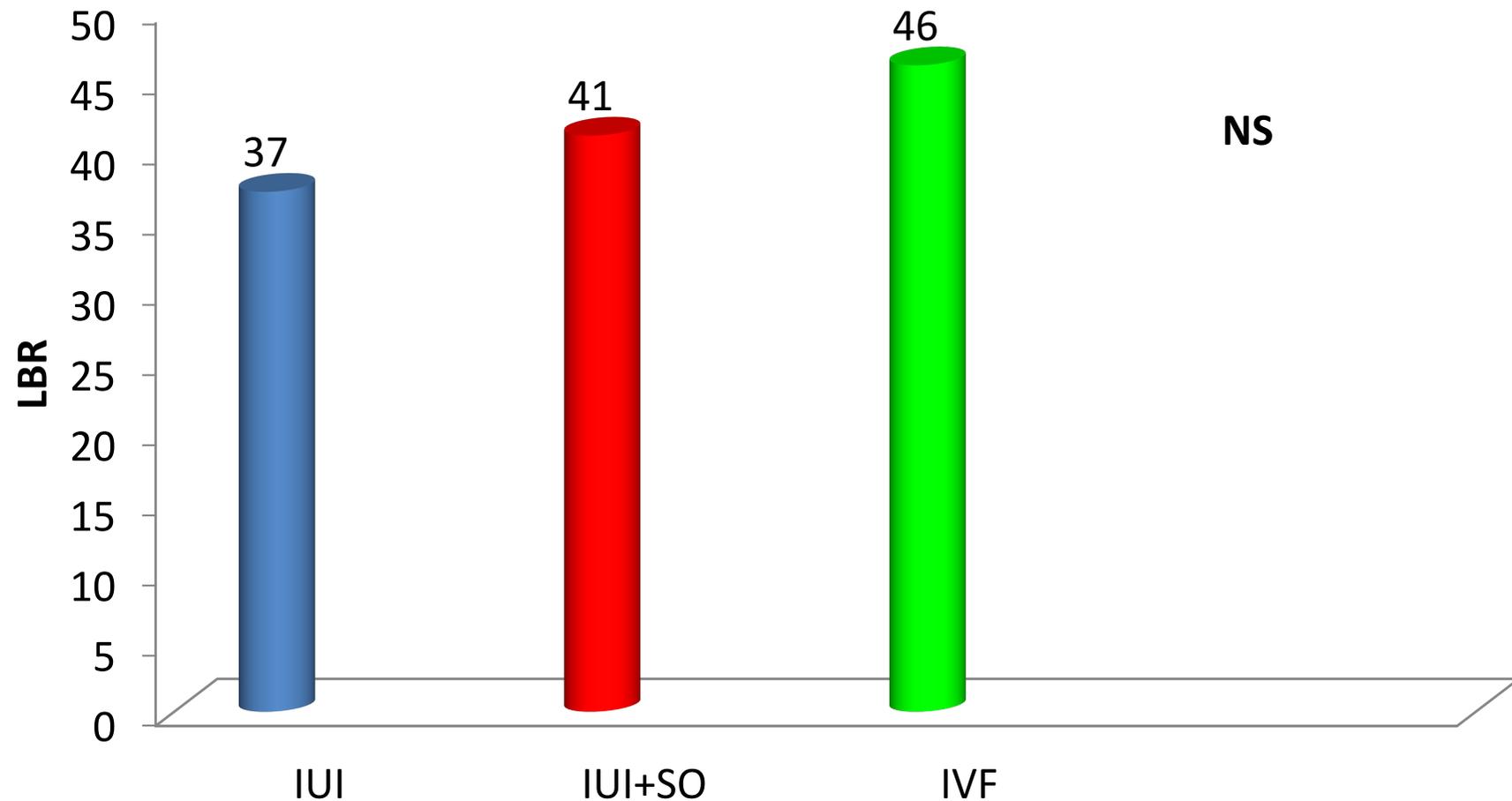
**IUI ou FIV**



# 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*

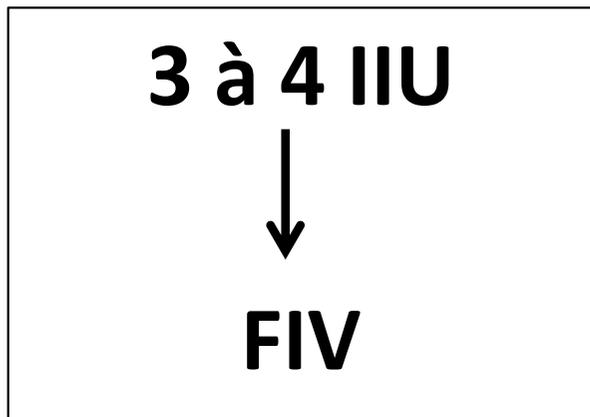
	<b>3 cycles IIU + COS</b>	<b>1 cycle FIV</b>	<b>OR</b>
<b>Goverde; 2000</b>	<b>24.4%</b>	<b>24.2%</b>	<b>NS</b>
<b>Custers; 2011</b>	<b>21%</b>	<b>24% SET</b>	<b>NS</b>
<b>Nandi; 2017</b>			
<b>SLB</b>	<b>24.7</b>	<b>31.1</b>	<b>1.3</b>
<b>LB</b>	<b>28.7</b>	<b>33.9</b>	<b>1.3</b>
<b>OHSS</b>	<b>0</b>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

**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 <sup>^</sup> OR (95% CL)	P-value	Pregnancy <sup>#</sup> OR (95% CL)	P-value	Live Birth <sup>\$</sup> 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

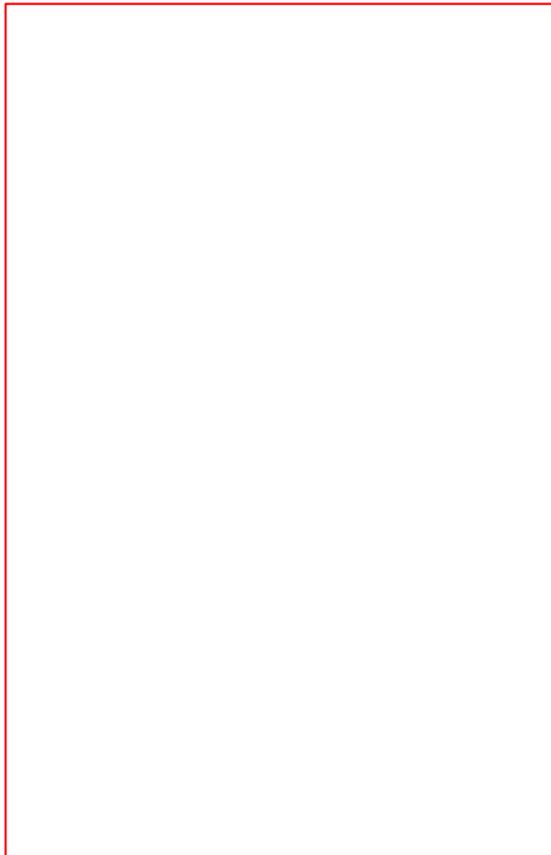
	IIU+SO	FIV
Coût /cycle	700 \$	3200 \$
Nbre de cycles	210	99
Coût total	147000 \$	316000 \$
Nbre d'enfants nés	18	30
coût:/ enfant né	8.166,66 \$	10.560,00 \$
Ratio	1 : 1.3	<i>NS</i>

*Nandi et al; Fertil Steril. June 2017*

# Analyse du coût/ Patiente (Tunisie)

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

# Sélection des patientes



**3.**  
**Femme > 38 ans**

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

## Femmes de plus que 38 ans

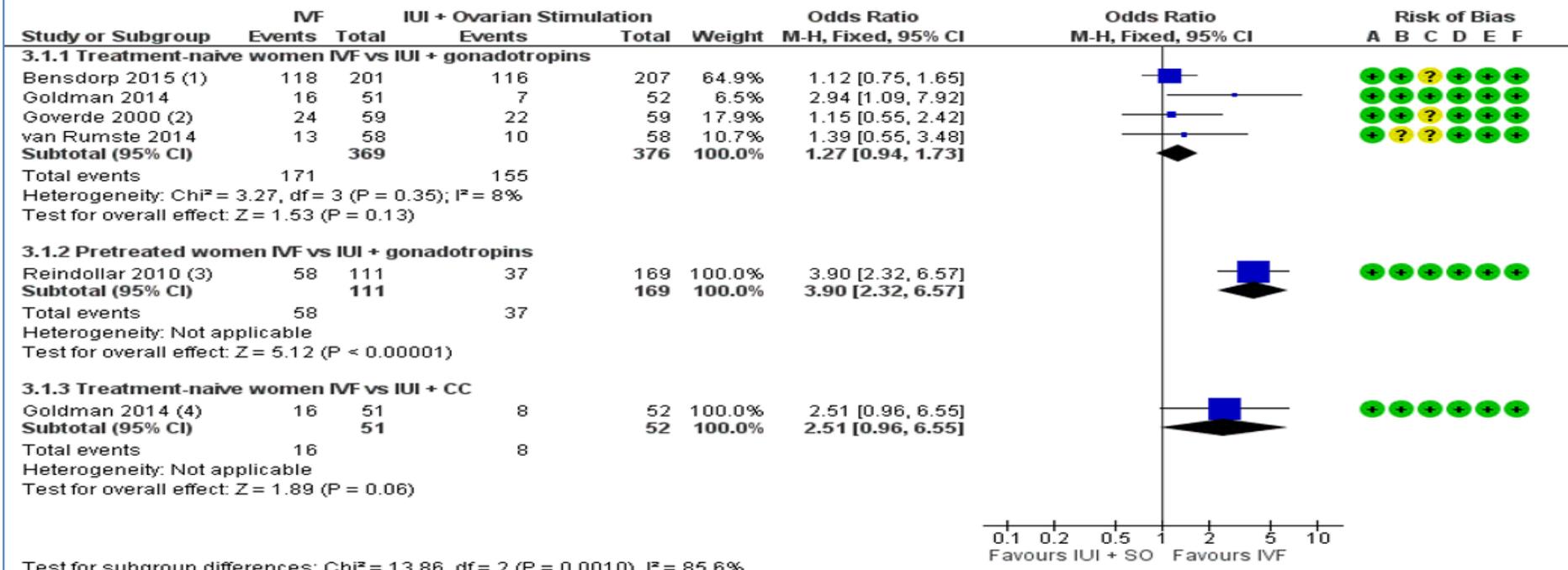
A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the Forty and Over Treatment Trial (FORT-T)  
*Goldman, M and al Fertil Steril 2014*

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



## 2 approches .... En pratique

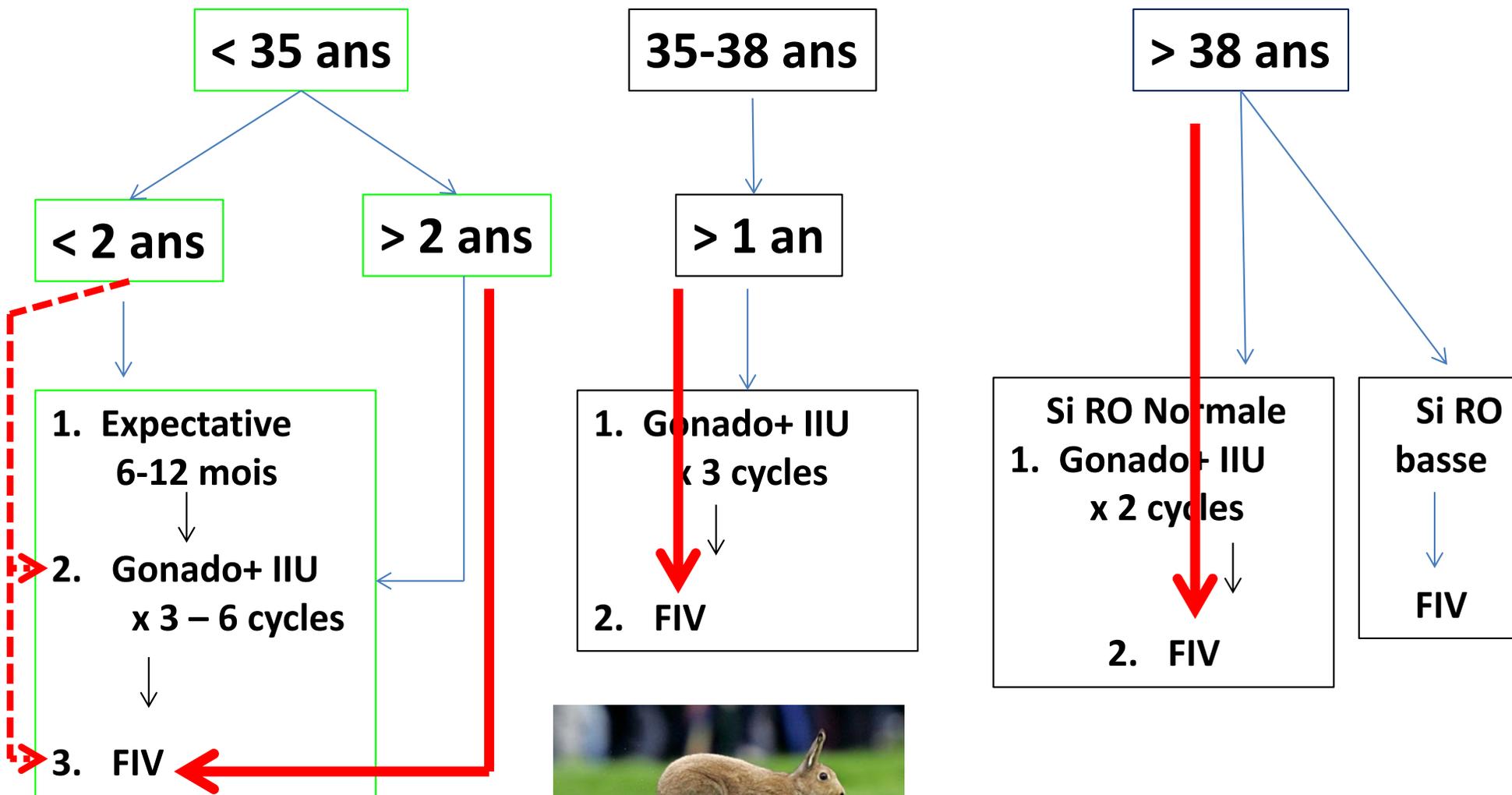


**Approche graduelle**



**Approche accélérée**

# Infertilité inexplicquée: approche thérapeutique



Les Pro

## Approche graduelle



- Moins agressive
- Moins de risques
  - Grossesses multiples
  - OHSS
  - Complications du recueil ovo
  - Aneuploïdies
- 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%**

## 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

# 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**