

IIU en 2015 : quelle place dans la prise en charge des couples infertiles



23/01/2015

Dr Clémence ROCHE

Centre de Fertilité du

Groupe Hospitalier Diaconesses Croix St Simon



Premières IUI décrites en **1962** (*Cohen 1962*)

Puis nombreuses innovations

(préparation du sperme, déclenchement de l'ovulation, stimulation ovarienne...)

Très largement prescrites ++

Rapport Agence de Biomédecine **2010** :

60 357 cycles d'IUI / **43 %** des cycles d'AMP

7843 grossesses: **12,6 %** par cycle

6169 naissances : **10,2 %** par cycle

13 % de grossesses multiples

(*Andersen et al. 2008*)

Rationnel: Augmenter la densité des spermatozoïdes sur le site de la fécondation et contourner la barrière cervicale

Souvent proposé en **première option thérapeutique** :

Mucus cervical inadéquate

Infertilité inexplicée

Dysfonction sexuelle

Endométriose modérée

Infertilité masculine légère/modérée

Avec ou sans stimulation ovarienne

+

Peu couteux
Facile

-

Taux de grossesse faible

Nombreuses incertitudes

Place dans les infertilité inexplicées ? *Steures et al. 2006*

Efficacité en cas d'infertilité masculine ? *Bensdorp et al. 2007*

Place par rapport à l'expectative et à la FIV ?

Pas d'information sur la qualité ovocytaire

Pas d'évaluation possible de la fécondance du sperme

Très peu d'études de bonne qualité sur l'efficacité des IUI

(Gros centres privilégiés la FIV, Industrie pharmaceutique peu intéressée...)

NICE guidelines 2013

(National Institute for Health and Care Excellence)

- IUI non recommandés en cas d'infertilité inexpiquée, endométriose modérée, altération spermatique
- FIV en première intention après 2 ans d'infertilité, avant privilégier l'expectative
- IUI seulement en cas d'impossibilité d'avoir des RS, HIV ou IAD

?

Infertilité inexpliquée

Expectative ?

3 IUI ?

FIV d'emblée ?

Infertilité inexpliquée

Expectative ?

Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial.

Steurs et al., Lancet

2006

Etude néerlandaise randomisée
253 couples, pronostic intermédiaire

6 mois IIU

Tx G = 27%

6 mois expectative

Tx G = 23%

(RR0,85 CI 0,63-1,1)

Pas de bénéfice franc des IIU vs 6 mois d'expectative chez les couples présentant une infertilité inexpliquée et un pronostic intermédiaire

Infertilité inexpliquée

3 IUI ?

Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited of a maximum of three trials

Aboulghar et al., Fertil Steril 2001

No. of cycles	Patients	Cycles	Fecundity per cycle
1-3 ^a	594	1112	16.4%
4-5 ^b	91	161	5.6%
IVF/ICSI after failure of 3 IUI	131	131	36.6%

En cas d'infertilité inexpliquée les taux de grossesses sont significativement supérieurs lors des 3 premières IUI puis chutent de manière importante

Infertilité inexpliquée

FIV d'emblée ?

Couples with unexplained infertility and unfavorable prognosis: a randomized pilot trial comparing the effectiveness of in vitro fertilization with elective single embryo transfer versus intrauterine insemination with controlled ovarian stimulation
Inge M. Custers; Fertil Stéril 2011

Etude néerlandaise randomisée multicentrique
115 couples, mauvais pronostic

3 IIU

Tx G 21 %

1 FIV/eSET

Tx G 24 %

Un cycle de FIV-eSET semble aussi efficace que trois cycles de l'IIU-COH chez les couples présentant une infertilité inexpliquée et un mauvais pronostic

Infertilité inexpliquée

Ovarian stimulation and intrauterine insemination in women aged 40 years or more, Wiser A, RBMO 2012

247 femmes, infertilité inexpliquée, rétrospective, monocentrique

	CC/IIU n=46	Gonado/IIU n=39	MIV n=38	FIV n=124	p
Grossesse clinique %	0 (0)	1 (2,6)	0 (0)	21 (16,9)	0,003
Tx naissance %	0 (0)	1 (2,6)	0 (0)	17 (13,7)	0,02

IIU > 40 ans : [Frederick et al. \(1994\)](#) un taux de naissances 3,9% par patiente et 1,4% par cycle; [Harris et al. \(2010\)](#) taux de naissances 2% par cycle...

Infertilité masculine

Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility: a systematic review
Ombelet et al., RBMO 2014

52 articles
mais ...

Très peu d'études prospectives

Manque de standardisation dans l'évaluation des paramètres spermatique

Numération sp > 5 millions

Mobilité > 30%

TMS > 1 million

FT > 4%

Pas d'IUI si mobilité a $\leq 5\%$

Facteurs prédictifs de grossesse en IIU

Merviel et al. FS 2010

n= 1038 cycles

TMS: Tx G/ cycles

> 5M 44,3%

< 5M 28,5%

Age maternel: Tx G/couple

<30a 38,5%

>40a 12,5%

Type infertilité: Tx G/couple

Cervicale 55,6%

Anovulatoire 47,4%

Inexpliquée 35 %

Stimulation: Tx G/ cycles

Tx E2 JhCG:

> 500 pg/ml: 12,9 %

< 500 pg/ml: 23,3 %

Nombre de foll dominant:

1 foll 11,2%

3 foll 23,2%

Meilleures chances de grossesses:

- Femme jeune

- TMS \geq 5 millions

- Facteur cervical ou anovulatoire

80% des grossesses dans les 3 IIU

Quelle stimulation ovarienne ?

Adapter la stimulation ovarienne selon le profil de la patiente

Patiente normo-ovulatoire

Anovulatoire SOPK

Phase folliculaire courte (insuffisance ovarienne) ...

Objectif de la stimulation ovarienne hors FIV :

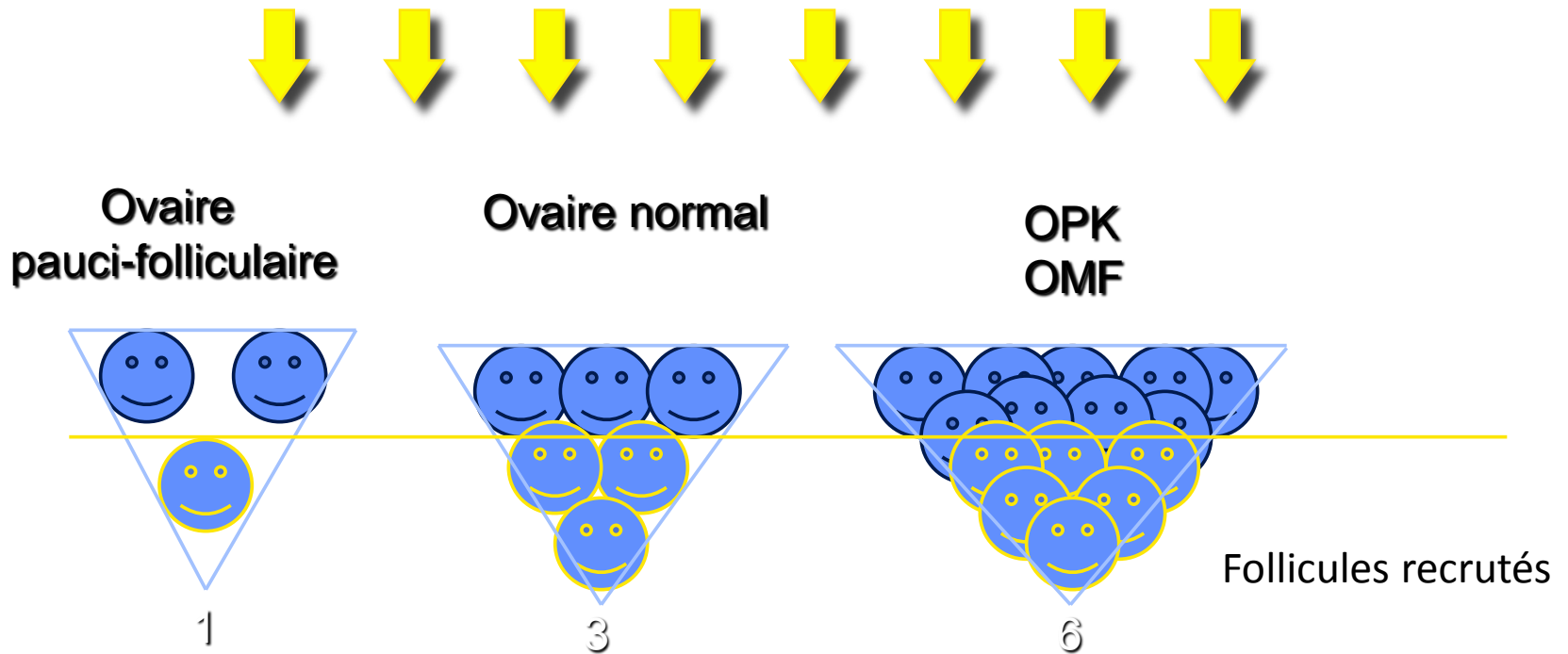
Un enfant unique bien portant

Réduire les risques de grossesses multiples de haut rang

(2/3 des grossesses gémellaires et 1/2 des triplets
issues des stimulations hors FIV)

Importance du choix du protocole de stimulation individualisé

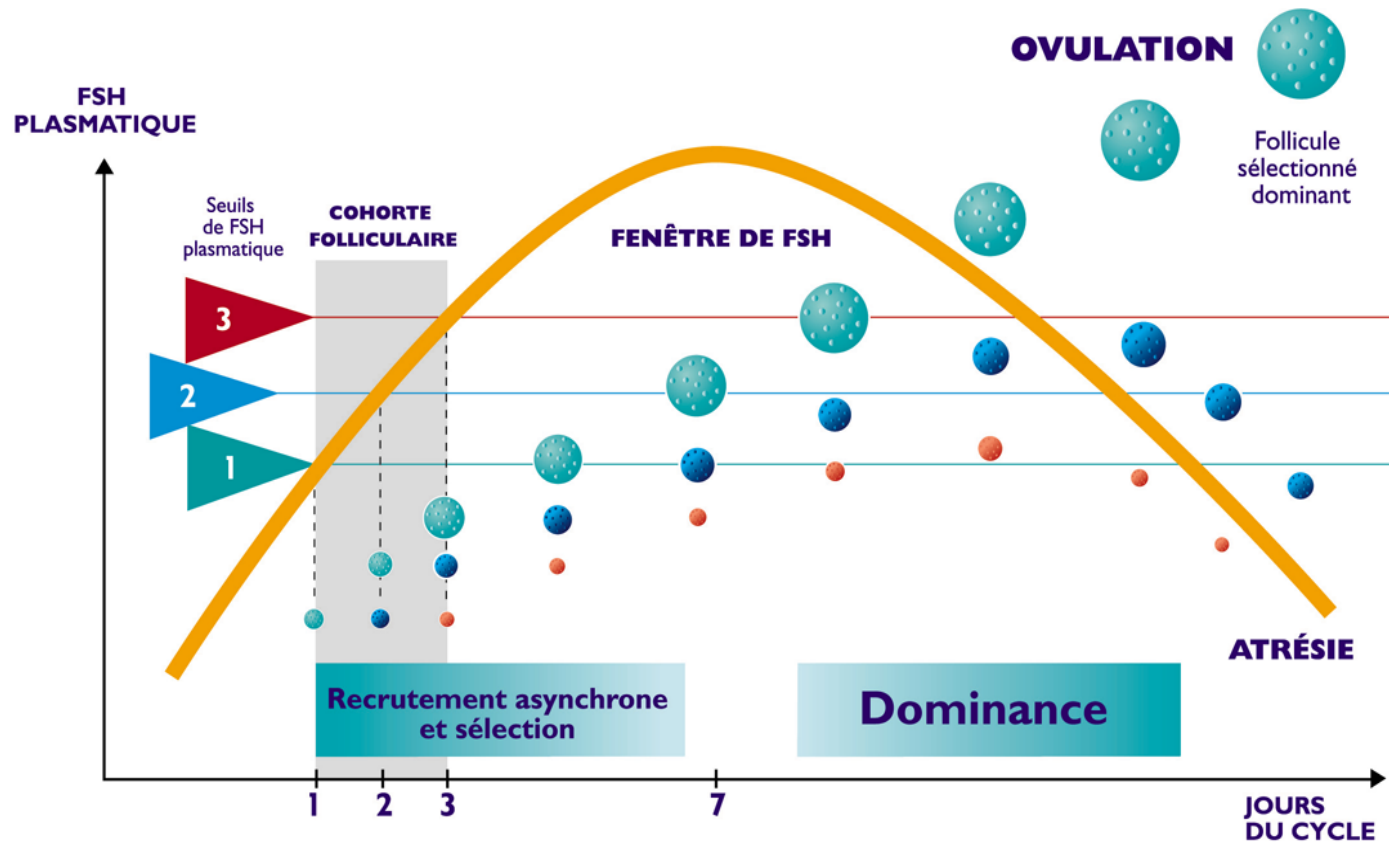
Stimulation ovarienne



Le nombre de follicules recrutés dépend du terrain ovarien sur lequel intervient la stimulation

Les concepts de « seuil et de fenêtre de FSH »

Le besoin en FSH se situe dans un intervalle étroit qui dépend de la sensibilité des follicules à la FSH



Stimulation ovarienne: nombre de follicules à sélectionner en cas d'infertilité inexpliquée

Nombre de follicule désirés: balance entre chance de grossesse et le risque de grossesse multiple

No. of follicles >16	No. of cycles (%)	Clinical pregnancy %/cycle (n)	Ongoing pregnancy %/cycle (n)	Twin pregnancies/clinical pregnancies % (n)
1	641 (63.7)	11.2 (72)	9.8 (63) ^c	5.5 (4)
2	309 (30.7)	17.5 (54)	14.5 (45) ^d	16.7 (9)
≥3	56 (5.6)	23.2 (13)	21.4 (12)	38.4 (5)
Total	1006	13.8 (139)	11.9 (120)	12.9 (18)

^{c,d} Indicates significant difference at $P < .01$.

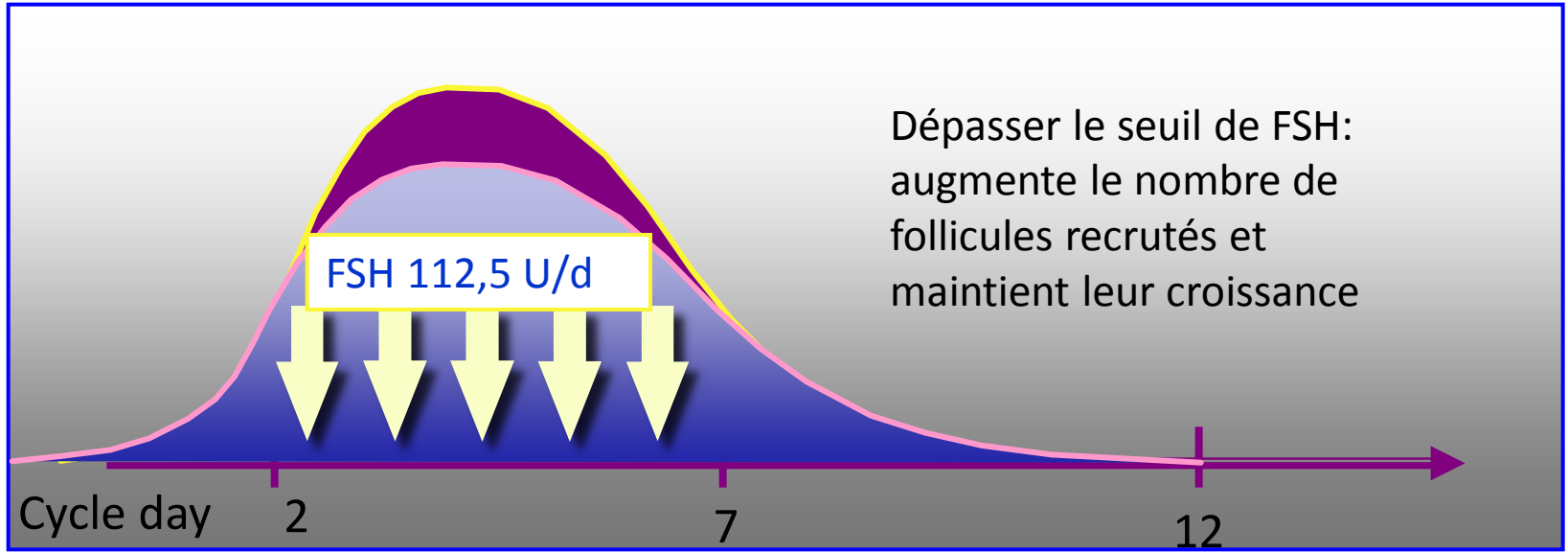
Merviel. Pregnancy and IUI. Fertil Steril 2010.

2 follicules matures >16 mm

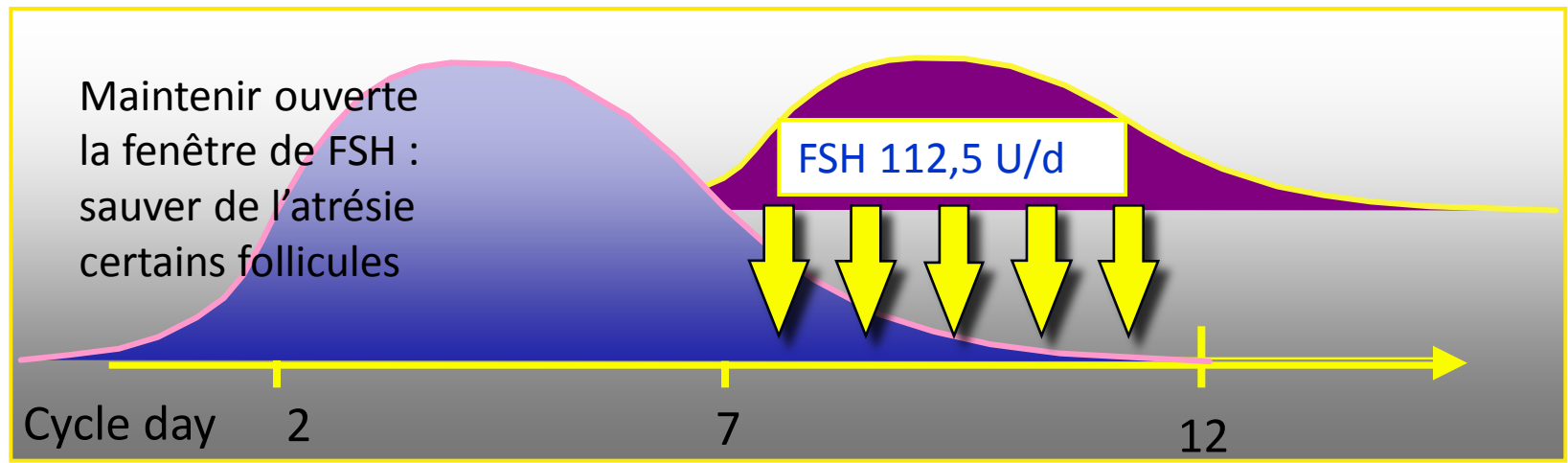
= meilleur compromis entre chance de grossesse et risque grossesse multiple
(à adapter en fonction de l'histoire clinique)

Comment obtenir un recrutement bifolliculaire ?

A



B



Cédrin-Durnerin et al., Hum Reprod, 2006

Stimulation pour un recrutement bifolliculaire

Cédrin-Durnerin et al., Hum Reprod, 2006

Evaluation à J12

	GROUP A n = 24	GROUP B n = 24	p
Follicles \geq 14 mm			
1	9	11	
2	1	10 42 %	0,002
3	6	2	
> 3	5 46 %	0	
Follicles \geq 10 mm			
< 3 - 3	13	13	
4 - 6	5	8	NS
7 - > 7	6	3	

Quelle dose de FSH ?

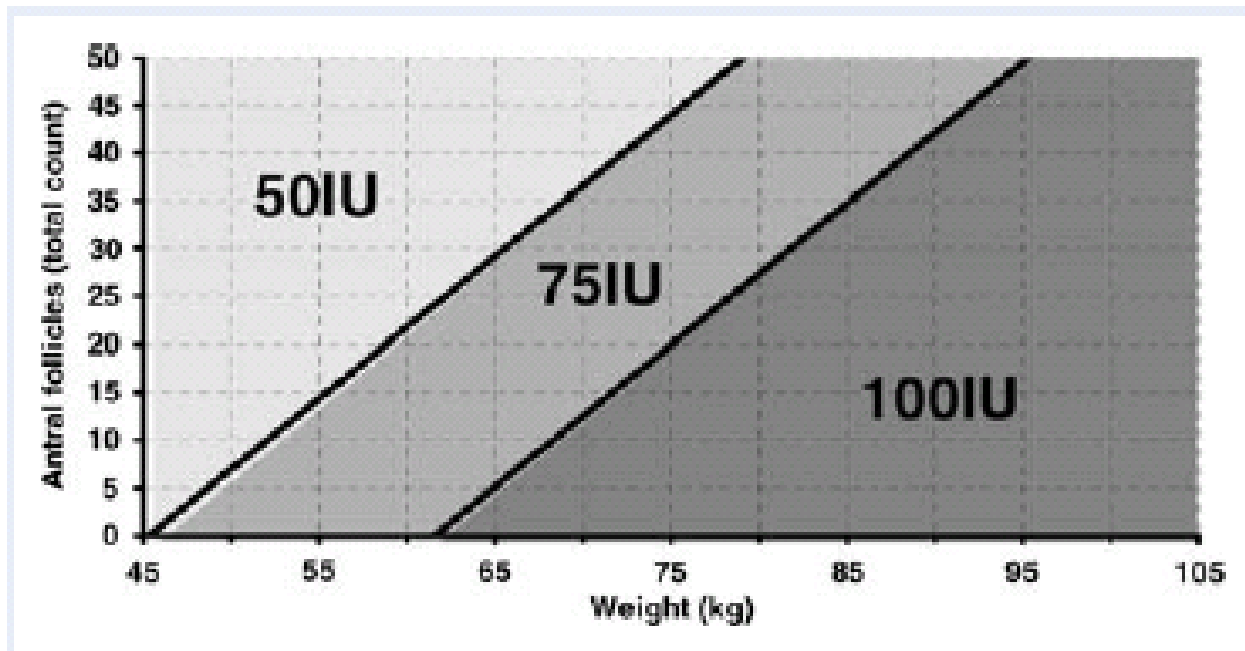
Freisleben 2008

159 patientes

Facteurs prédictifs 2 ou 3 foll \geq 14 mm:

Poids $p=0,001$

CFA $p=0,004$



Pour obtenir 2 follicules matures

Administration à partir de J3 doses FSH adaptées / CFA et poids
50 UI/J (CFA élevé, poids faible) à 112,5 UI/J (CFA bas, poids élevé)

Administration à partir J6-J7 avec doses adaptées un peu plus
élevées

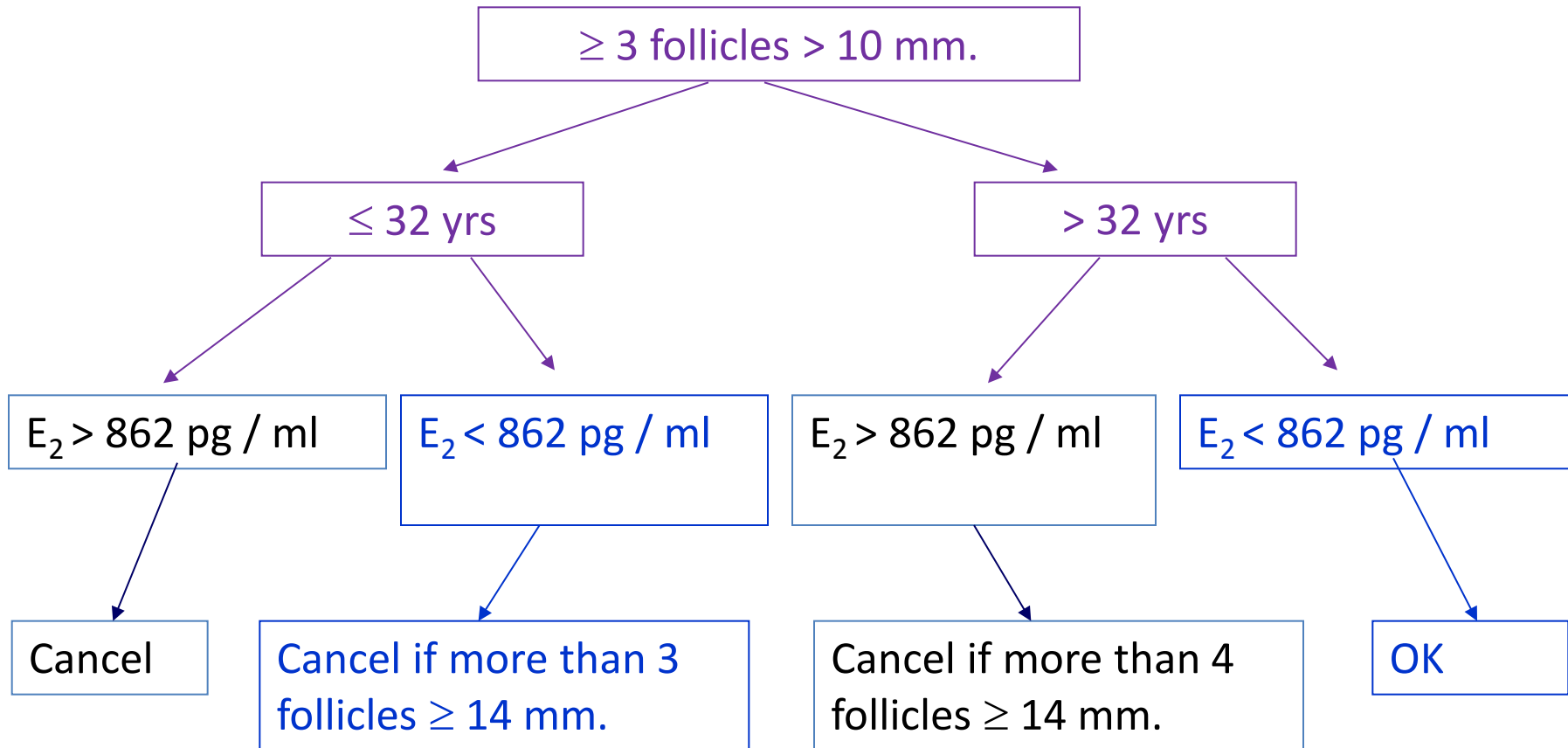
75 UI/J (CFA élevé, poids faible) à 125 UI/J (CFA bas, poids élevé)

Adaptation au cycle suivant

Un seul follicule: Augmenter dose FSH ou débiter plus tôt

Trop de follicules: Diminuer dose FSH ou débiter plus tard

Critères d'annulation en IIU/COS



Tur et al., 2005

Stimulation ovarienne: conclusion

Ajuster le protocole de stimulation au statut ovulatoire

Anovulation chronique

Le protocole Chronic low dose : efficace et le plus sûr
Respect strict des critères d'annulation : patientes très sensibles à FSH

Objectif monofolliculaire

Patientes Normo-ovulatoires

Prendre en compte les follicules > 10 mm
Ne pas débuter systématiquement la stimulation en début de PF

Objectif biffolliculaire

Phase Folliculaire Courte

Prévenir l'augmentation inter-cyclique de FSH
Taux de FCS élevé

Objectif trifolliculaire

Soutien phase lutéale

Plus la stimulation est forte plus un soutien lutéale est nécessaire

Les taux supra-physiologiques d' E2 plasmatiques responsables d'un feedback négatif sur la libération hypophysaire de LH

(Tavaniotou and Devroey, 2006)

Risque d'insuffisance lutéale si $E2 > 800$ pg/ml

Est-il nécessaire en IIU ?

Hors FIV

- Pas d'hyperoestrogénie majeure
- Feed back modéré sur sécrétion hypophysaire de LH

Pas de soutien systématique de phase lutéale

Cas particuliers

- Corps jaune déficient (Pg J22 < 10 ng/ml)
- Phase lutéale courte lors du cycle de stimulation précédent
- À discuter pour les femmes > 38 ans

Que dit la littérature ?

Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: systematic review and meta-analysis, FS, 2013 HILL MJ (5 études RCT)

Amélioration des taux de grossesses (OR 1,47, 95% CI 1,15-1,98)
et de naissance (OR 2,11, 95% CI 1,21-3,67) en cas de stimulation par FSH (pas après CC)

Efficacy of luteal phase support with vaginal progesterone in intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis. JARG 2014 Miralpeix E (1271 patients)

Amélioration des taux de grossesses (OR 1,41 95% CI 1,14-1,76)
et de naissance (OR 1,94, 95% CI 1,36-2,77)

Luteal Phase Support in the Intrauterine Insemination (IUI) Cycles: A Randomized Double Blind, Placebo Controlled Study. JFRH 2014 Hossein Rhashibi (253 patients, CC+hMG)

Pas d'amélioration des résultats des IUI

Effect of luteal phase support with vaginal progesterone in intrauterine insemination cycles with regard to follicular response: a prospective randomized study. J RM 2014 Seckin B (149 patients)

Bénéfice sur les taux de naissance en cas de réponse multifolliculaire (28.2% vs. 11.4%, $p = 0.04$) non retrouvé en cas de réponse monofolliculaire

Quel soutien de la phase lutéale ?

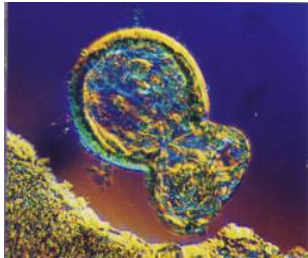
- **Progestérone naturelle**

- Voie vaginale (meilleure absorption et meilleure tolérance)
- PROGESTAN GÉ® 200 mg x 2/j
- Poursuivre jusqu'au test de grossesse

- **Gonadotrophines chorioniques**

- 1500 UI hCG ou OVITRELLE (6 clics)
- 2 injections à renouveler à 3 jours d'intervalle, 1^{ère} injection le lendemain de l'IIU
- Bénéfices attendus
 - Effet endométrial (idem progestérone)
 - Effet ovarien (VEGF et facteurs d'implantation : intégrines, relaxines...)

Avantage théorique de l' hCG vs Progestérone

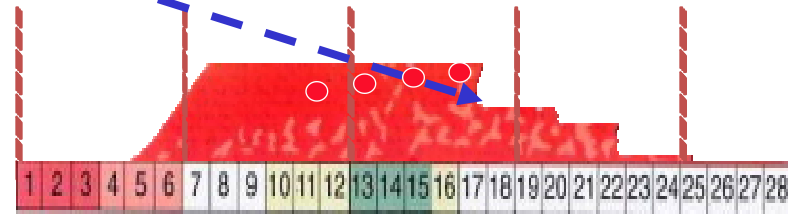


hCG

Effet direct sur l' endometre

R hCG/LH

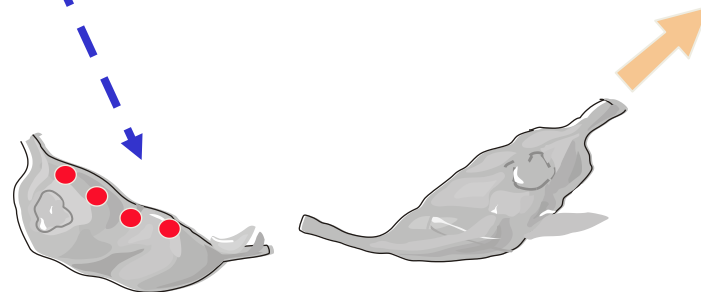
Para - auto facteurs



Stimulation du corps
jaune

E2 - P4

Non steroid facteurs



Ovaires

Y a-t-il encore une place pour les IIU en AMP ?

OUI

IIU est facile à réaliser, peu couteuse, peu contraignante pour la patiente

Toujours sa place en première intention pour les infertilités cervicales, anovulatoires, et masculines modérées

Mais

Ne pas la proposer trop vite en cas d'infertilité inexpiquée de bon pronostic
FIV d'emblée en cas de pronostic moins favorable

Réévaluer l'indication au delà de 3 cycles sans grossesse

Adapter la stimulation au terrain pour atteindre son objectif en terme de nombre de follicules

2 FOLLICULES CHEZ LES PATIENTES OVULATOIRES