

Les inséminations intra-utérines

Y. SOFFER

*Centre d'infertilité masculine, Département d'obstétrique et de gynécologie, C.H.U Assaf Harofé,
Faculté de médecine Sackler, Université de Tel Aviv, Tel Aviv, Israël*

I. INTRODUCTION

L'insémination artificielle avec le sperme du mari est une technique bien connue, ayant plusieurs variantes. Lorsque le sperme du mari ne peut être émis dans les voies génitales de la femme à cause de troubles de l'éjaculation, d'anomalies anatomiques ou de dysfonctions sexuelles d'un conjoint ou de l'autre, et si le sperme est bon, il suffit de pratiquer une insémination vaginale ou péri-cervicale, n'obligeant pas toujours l'intervention du médecin. Par contre, lorsque le coït et l'éjaculation sont normaux, mais que les spermatozoïdes ne parviennent pas à remonter la glaire en quantité suffisante en raison d'une glaire péri-ovulatoire de mauvaise qualité (dysmucorrhée) ou hostile (iso-anticorps antispermatozoïdes) ou à cause d'une oligo-astheno-tératozoospermie, ou d'auto-anticorps antispermatozoïdes, il peut être nécessaire de pratiquer des inséminations intra-utérines (IIU).

Ces inséminations ont l'avantage de court-circuiter l'obstacle de la glaire et d'augmenter d'une manière significative le nombre de spermatozoïdes dans l'utérus et les trompes, sites naturels de la fécondation. Contrairement à l'insémination vaginale ou péri-cervicale, les IIU requièrent une préparation spéciale du sperme assez semblable à celle de la fécondation *in vitro* (FIV), pour éliminer le liquide séminal, sélectionner les spermatozoïdes de meilleure qualité et les concentrer dans un volume minimal.

II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Le nombre de couples demandant des traitements d'infécondités augmente. Il en est ainsi des infécondités inexplicables et de troubles modérés de la qualité du sperme [34] qui font l'essentiel des indications des IIU. Elles sont indiquées dans les dysmucorrhées irréductibles, dans les infécondités inexplicables et dans les cas de sperme modérément déficient lorsque le traitement étiologique est absent ou insuffisant. Les IIU, simples et peu invasives, connaissent une vogue qui ne baisse guère malgré les succès de la FIV et de la fécondation assistée (ICSI). Mais pour être efficaces, ou en d'autres termes, assurer, avec de bonnes chances de succès, la rencontre des gamètes et la fécondation de l'ovocyte, les IIU requièrent une perméabilité tubaire satisfaisante d'au moins une trompe, une ovulation concomitante adéquate et des spermatozoïdes d'une qualité dépassant un seuil minimal. Il faut, bien entendu, s'assurer également de l'intégrité de la cavité utérine indispensable au développement d'une grossesse normale. Les complications de cette technique sont rares ; un seul cas récent d'allergie [1] à la pénicilline (sans aucun rapport de complication infectieuse) a été trouvé dans la littérature récente (MEDLINE). Les techniques de préparations du sper-

Correspondance : Yigal Soffer, MD, Centre d'infertilité masculine, Centre Médical Assaf Harofé, 70300, Zerifin, Israël

e-mail: ysoffer@post.tau.ac.il

me, les modes de stimulation ovarienne sont bien connues ainsi que les résultats en termes de grossesses. Sigman M. dans son chapitre "Therapeutic Inseminations" de la collection "Gynecology & Obstetrics" de Sciarra JJ, en donne une belle mise au point qui couvre d'une manière exhaustive les travaux publiés jusqu'au début de 1998. Aussi, suffit-il de revoir les publications ad hoc des trois dernières années. Elles sont motivées, pour la plupart, par des considérations d'efficacité en termes de grossesses mais aussi parfois, par des considérations plus larges de rentabilité. Les études comparatives et randomisées, répondant aux normes d'une pratique médicale bien fondée (evidence-based medicine), sont nombreuses. Les IUI pour maladies virales, telles que le SIDA, transmissibles par le sperme chez des couples à sérologie opposée ainsi que les IUI avec don de sperme méritent, les unes et les autres, des analyses distinctes qui sortent du cadre de cette revue. Elles feront l'objet de revues ultérieures.

Les thèmes développés dans cette revue portent sur :

- La préparation du sperme
- Le choix du site d'insémination
- L'horaire des inséminations ou le " timing "
- La stimulation du cycle
- Les grossesses et naissances consécutives
- La rentabilité (ou le rapport efficacité-prix)
- Une brève discussion conclura cette revue.

III. LA PRÉPARATION DU SPERME.

Trois études comparatives et randomisées [3, 6, 28] ont comparé l'efficacité de méthodes de préparation diverses. Dans un groupe de 363 couples inféconds, Carrell et coll. [3] randomisent 898 cycles selon la préparation du sperme (≥ 20 millions de spermatozoïdes mobiles/ml) en cinq groupes : 1- lavage, 2- séparation sur gradients de Percoll, 3- migration ascendante, 4- migration descendante, 5- réfrigération et traitement à l'héparine. Les meilleurs taux de grossesses sont obtenus avec la migration ascendante (13,2 % ; 26/197) et le Percoll (12,7 % ; 26/204). Mais ils notent aussi que la stimu-

lation hormonal du cycle, sur laquelle nous reviendrons, influe tout autant avec des taux de grossesses de 12,8 % dans les cycles stimulés contre 6,12 % dans les cycles naturels.

Chez des couples inféconds, avec cycles stimulés, Dodson et coll. [6] analysent le nombre et le pourcentage des spermatozoïdes sélectionnés mobiles et normaux ainsi que le taux de fécondité selon le mode de sélection du sperme. Ils ne trouvent aucune différence entre la double centrifugation, la migration ascendante, ou les gradients de Percoll.

Chez 121 couples inféconds (69 cas d'infécondité inexplicée et 52 cas de facteur masculin) traités sur 2 cycles au maximum, Ragni et coll. [29], comparent : 1- la migration ascendante (MA), $n = 64$; 104 cycles et 2- la MA suivie d'incubation en milieu de TEST et jaune d'œuf (MA+Tj), $n = 57$; 90 cycles. Le taux de fécondité avec incubation MA+Tj, avec 23 grossesses (50 %), était le double de celui de la MA seule, avec 15 grossesses (24,8 % ; $X^2 p < 0.05$). Mais cette différence ne s'est manifestée que dans les 69 cas d'infécondité inexplicée avec 58,6 % de grossesses en MA+Tj contre 22,5 % en MA. Dans les 52 cas d'infécondité masculine aucune différence significative n'a été observée. Il faudrait citer aussi l'enquête multicentrique anglaise de Krapetz et coll. [21], portant sur la préparation du sperme en cas d'auto-anticorps antispermatozoïdes. Elle témoigne de l'absence totale de consensus dans ce domaine.

Ainsi, ces études confirment l'efficacité bien connue de la migration ascendante et des gradients de Percoll et l'intérêt possible dans certains cas d'adjuvants comme l'incubation en TEST et jaune d'œuf.

IV. LE CHOIX DU SITE D'INSÉMINATION

Le choix du site d'insémination fait l'objet de nombreuses études prospectives comparatives et randomisées, dont plusieurs méta-analyses :

1. IUI COMPARÉES AU COÛTS CIBLÉS SUR L'OVULATION :

Zeyneloglu et coll. [37] ont entrepris une méta-analyse sur 980 cycles stimulés aux HMG. Les taux de grossesses avec les IUI (20,04 % de 549

cycles) sont nettement plus élevés qu'avec le coït ciblé (11,37 % de 431 cycles). De même, dans une vaste méta-analyse portant sur 3662 cycles, Cohlen et coll. [5] de l'Institut Cochrane, montrent que les IIU permettent d'obtenir plus de grossesses que le coït ciblé avec 2,43 fois (1,54 – 3,83) plus de probabilités de succès (limites de fiabilité à 95%) en cycles naturels et 2,14 fois (1,30 – 3,51) en cycles stimulés. Ils montrent aussi que la stimulation hormonale interfère avec le choix du site et potentialise les chances de grossesses. Les IIU en cycles stimulés donnent 6,23 fois (2,35-16,52) plus de chances de grossesses que le coït ciblé en cycle naturel. Mais la comparaison des cycles d'IIU stimulés ou naturels, entre eux, ne dégage qu'une différence faible : 1,79 fois (0,98 – 3,25), ce que les auteurs imputent au nombre insuffisant des cycles analysés. Ils concluent que chez les couples inféconds, les IIU sont tout aussi bénéfiques en cycles naturels que stimulés.

2. IIU COMPARÉES AUX INSÉMINATIONS INTRA-CERVICALES (IIC) :

Guzick et coll. [15], dans une étude comparative, randomisée et multi-centrique, ont inclus 932 femmes infécondes apparemment normales avec présence de spermatozoïdes mobiles chez le conjoint. Ce groupe a été doublement randomisé, selon le site d'insémination et selon le cycle (naturel ou stimulé) en 4 groupes : IIC, IIU, IIC+Stim, IIU+Stim. Pour chaque couple, le traitement s'est poursuivi, à moins qu'une grossesse survienne, sur 4 cycles. En fin d'étude, le décompte des grossesses donnait 33 % de succès pour les IIU+Stim (231 cycles), 18 % pour les IIU (234 cycles), 19 % pour les IIC+Stim (234 cycles) et 10 % seulement pour les IIC (233 cycles). Ainsi les IIU ont été plus efficaces que les IIC. Là aussi, la stimulation du cycle interfère avec le choix du site et les auteurs concluent que les IIU+Stim offrent trois fois plus de chances de grossesse que le IIC et deux fois plus que les IIC+Stim ou que les IIU seules.

3. IIU COMPARÉES AUX INSÉMINATIONS OU PERFUSSIONS TUBAIRES (FALLOPIAN SPERM PERFUSION, FSP).

El Sadek & coll. [9] ont fait une étude compa-

ratrice portant sur 96 couples inféconds avec 100 cycles de traitement. Ces cycles ont été randomisés : 50 cycles d'IIU dont 25 stimulés au citrate de clomifène (CC) et 25 avec CC et gonadotrophines (CC+HMG) et 50 cycles de FSP dont 18 avec CC et 32 avec CC+HMG. Les taux de conception étaient similaires dans les deux groupes, 16 % et 18 % de grossesses indifféremment du site de l'insémination et de l'étiologie de l'infécondité. La seule différence était liée au mode de stimulation, avec 11,6 % pour le CC et 21,1 % pour CC+HMG. Les auteurs concluent que les FSP n'offre aucun avantage.

Deux études prospectives, comparatives et randomisées, de Maheshwari et coll. [22] et de Trout et Kenmann [35], confirment cette conclusion que renforce une méta-analyse incluse dans cette dernière publication. Plus encore, dans une revue des différents modes d'inséminations tubaires, Castelbaum & Freedman [4] soulignent, qu'avec les progrès de l'AMP, ces perfusions tombent en désaffection.

4. INSÉMINATION INTRA-PÉRITONÉALE DIRECTE (IIPD).

Cette technique est parfois utilisée après échec des IIU. Trois publications en rapportent des résultats, mais il s'agit d'une étude rétrospective incontrôlée de Ragni et coll. [31], d'une étude prospective de Minoura et coll. [24] partiellement randomisée selon la stimulation du cycle mais non selon le site inséminé, et de la présentation d'un cas [25]. Ces travaux ne permettent pas de tirer de conclusion sur l'opportunité du site choisi, mais ils montrent que l'on peut obtenir des grossesses après échec des IIU et que le mode de stimulation et la qualité du sperme influent sur les résultats. Peut-on recommander des IIPD aux couples qui, après échec des IIU, hésitent de passer à la FIV ou à l'ICSI ? Pas encore, dans le cadre des pratiques médicales bien fondées.

Pour conclure ce thème, cette revue montre que dans les infécondités inexplicables ou masculines modérées, les inséminations intra-utérines sont plus efficaces que les inséminations intra-cervicales ou le coït ciblé. Une fois l'obstacle de la glaire cervicale surmonté, il n'y a,

dans le cadre des bonnes pratiques médicales, aucune justification à choisir un site plus élevé.

V. L'HORAIRE DES INSEMINATIONS OU "TIMING."

Dans une étude prospective, comparative et randomisée de 273 couples traités par IIU pour infécondité inexplicée ou masculine avec 449 cycles stimulés (CC+HMG), Ragni et coll. [30] ont étudié l'efficacité de la double insémination par rapport à l'insémination unique, ainsi que l'horaire optimal des doubles inséminations après l'administration d'hCG. Dans le groupe A (90 cas, 156 cycles), une seule IIU a été faite 34 h après hCG. Dans les groupes B (92 cas, 144 cycles) et C (91 cas, 149 cycles), deux IIU, précoces, 12 et 34 heures après, ou tardives, 34 et 60 heures après l'hCG, ont été faites respectivement. Les taux de grossesses avec double insémination précoce (B) était de 30,4 % / couples et 19,4 % / cycle, significativement plus élevés qu'avec une IIU unique (A) donnant un taux de grossesses de 14,4 % / couple et 8,3 % / cycle ou qu'avec deux inséminations tardives (C) donnant 10,9 % / couple et 6,7 % / cycle.

Dans une étude prospective de 201 couples, Huang et coll. [19] ont randomisé les couples en deux groupes similaires (âge, réponse ovarienne à la stimulation, durée et cause de l'infécondité) recevant, l'un (n = 101) une IIU seulement et l'autre (n = 100) une IIU et un coït ciblé à un intervalle de 12 à 18 heures. Le nombre total de spermatozoïdes mobiles inséminés a influé sur le taux de grossesse des IIU seules (p = 0,045) mais non avec le coït ciblé. Mais ce coït n'a augmenté le taux de grossesses que chez les couples présentant une numération de spermatozoïdes mobiles $< 40 \times 10^6$, de 10,5 % à 27,7 % (p < 0.025). Lorsque la numération est $> 40 \times 10^6$, le coït ciblé ne change rien.

On peut aussi citer l'étude multi-centrique de Gray et coll. [14] qui prouve que, contrairement à certaines croyances, l'horaire d'insémination, lors de cycles d'IIU, n'a aucun effet sur la sex ratio des naissances.

VI. LA STIMULATION DU CYCLE

1. CYCLE NATUREL, STIMULATION AU CC OU AUX HMG

Hannoun et coll. [18] ont mené une étude prospective sur 147 couples inféconds dont 46 avaient un problème masculin et 101, une infécondité inexplicée. Ils ont pratiqué une série d'IIU, avec double lavage de sperme et migration ascendante, en trois séquences de trois cycles chacune, naturelle, stimulée au CC et stimulée aux HMG. Le taux des grossesses par cycle était de 3,3 % en cycles naturels, 5,4 % avec le CC et 9,8 % avec les HMG. Par couple, ce taux était de 22,8 % avec un facteur masculin et de 58,7 % avec des infécondités inexplicées.

2. CYCLE DE CC AVEC hCG EXOGENE OU MONTÉE ENDOGENE DE LH

Zreik et coll [38] ont mené une étude prospective sur des couples inféconds et traités par des IIU avec CC. Les 141 cycles de CC ont été randomisés en deux groupes à protocole séquencé et croisé d'hCG exogène ou de LH endogène. Ils montrent que l'hCG ne donne pas plus de grossesse que la montée endogène de LH, avec 3 grossesses / 70 cycles (4,29 %) pour la LH endogène et 3 grossesses / 71 cycles (4,23 %) avec l'hCG.

3. CYCLE DE CC AVEC ÉTHINYL-ŒSTRADIOL (EE)

Gerli et coll. [11] ont mené une étude multi-centrique prospective et comparative de 64 femmes de 25 à 35 ans, oligomenorrhéiques ou aménorrhéiques (MAP+) et stimulées au CC. Les cycles ont été randomisés, avec sans EE. Les taux de FSH, LH et E₂, l'index de pulsativité utérine et le nombre de follicules pré-ovulatoires n'étaient pas très différents dans les deux groupes. Par contre, dans les cycles avec EE, l'endomètre était sensiblement plus épais.

4. STIMULATION AU CC OU AUX HMG

Écochard et coll. [8] dans une étude comparative et prospective ont randomisé 58 femmes < 39 ans en deux groupes soumis à 4 cycles séquencés : CCHH, avec 2 cycles de CC et 2 cycles d'HMG et HHCC avec séquences

inverses. Sur 174 cycles traités, aucune différence significative n'a été trouvée ni entre les deux groupes de randomisation ni entre les deux protocoles de stimulation : 11,11% pour CCHH et 10,75% pour HHCC, ainsi que 14,44% pour le CC et 7,14% pour les HMG. Les auteurs concluent qu'avec leurs couples, le CC est aussi efficace que les HMG.

5. CYCLES STIMULÉS PAR CC COMPARÉS AUX CYCLES STIMULÉS PAR CC+HMG

El Sadek et coll. [9], déjà cités dans un autre contexte, ont comparé des cycles randomisés stimulés par CC ou par CC+HMG. Les inséminations étaient aussi randomisées, utérines ou tubaires. La seule différence observée entre les groupes était liée au mode de stimulation avec 11,6 % pour le CC et 21,1% pour CC+hMG et non au site d'insémination (cf supra).

6. STIMULATION AUX GONADOTROPHINES SOUS PROTOCOLES DIVERS

Dans une étude comparative de 91 femmes traitées avec des IIU et stimulation à la FSH, randomisé en deux groupes rFSH, FSH recombinante et uFSH, FSH urinaire purifiée, Matorras et coll. [23] ont montré qu'il n'y avait pas de différence de taux de grossesses entre ces deux groupes : 18,12 % /cycle pour rFSH et 15,48 % pour uFSH, $p > .05$. Mais le nombre d'ampoules de FSH utilisées et le rapport E2-ampoules étaient à l'avantage de la rFSH. Par ailleurs, Kaplan et coll. [20] ont montré qu'il était possible dans des cycles d'IIU stimulés, d'injecter l'HMG en voie sous-cutanée (SC) tout aussi bien qu'en voie intra-musculaire (IM). Ils ont comparé un groupe de 25 femmes (39 cycles) recevant des injections SC avec un groupe de contrôle similaire (âge et anamnèse) utilisant la voie IM. Aucune différence significative n'a été observée entre eux, ni dans la qualité de la stimulation, ni dans les taux de fécondité (15,4 % en SC contre 17,9 % en IM). Seuls deux cas ne supportaient pas les injections SC et devaient passer à la voie IM. Minoura et coll. [24] déjà cités dans un autre contexte, ont traité par IIDP uniquement des couples inféconds après échec d'IIU avec stimulation d'HMG. Dans une étude randomisée, ils ont comparé l'efficacité de la stimulation aux HMG avec (34 femmes, 59 cycles) ou sans suppression par GnRHa (31 femmes, 49

cycles). Les résultats ont montré une différence significative du nombre de grossesses en faveur du protocole avec suppression, avec des taux par cycle et par couple de 35,6 % et 55,9 % contre 14,3 % et 22,5 % sans suppression. Mais pour être plus convaincante, cette étude aurait dû inclure des cycles d'IIU avec tous les contrôles appropriés. Deux autres publications rapportent également des grossesses sous protocole de suppression et stimulation avec IIDP, sans groupe de comparaison [11, 12].

Pour conclure, les études prospectives comparatives et randomisées montrent que dans les inséminations faites au dessus de la glaire cervicale, la stimulation associée est plus significative en termes de grossesses que le site choisi, intra-utérin ou plus élevé.

VII. GROSSESSES ET NAISSANCES CONSÉCUTIVES.

En se fondant sur le Registre Médical Finlandais des Naissances, Nuojua-Huttunen et coll. [26] ont entrepris une étude comparative et rétrospective de naissances consécutives à des IIU (n=111), à des FIV (n = 333) et à des conceptions naturelles (n=333). Dans le groupe des IIU, il y avait moins de soins prénatals que dans les FIV. Comme dans les autres groupes, le taux de césariennes après IIU était de 25 % et 58 % pour les naissances uniques et multiples respectivement. Le taux des grossesses multiples était de 17 % pour les IIU (19/111). La durée des gestations multiples était de $36,0 \pm 2,8$ semaines et le poids à la naissance de 2449 ± 678 grammes, tandis que la durée des gestations uniques était de $39,5 \pm 1,8$ semaines et le poids de ces nouveau-nés de 3285 ± 575 . Dans les conceptions naturelles, ce poids était plus élevé, 3448 ± 600 grammes ($p < 0.05$). Les taux des nouveau-nés de poids insuffisant, de mauvais scores d'Apgar et de soins néo-nataux accrus étaient similaires dans tous les groupes ainsi que les risques obstétricaux et périnataux. Mais la plupart des problèmes étaient plutôt liés aux données particulières des gestantes et à la gémellité qu'au groupe d'appartenance. Et les auteurs de conclure qu'il faut, comme dans toute AMP, mettre tout en œuvre pour réduire le taux de gémellité si l'on veut améliorer la qualité des naissances.

VIII. LA RENTABILITÉ OU LE RAPPORT EFFICACITÉ-PRIX

Cette approche a fait l'objet d'une série d'analyses récentes, aboutissant, toutes aux mêmes conclusions en faveur des IIU. Elles méritent d'être rapportées en détails : Guzick et coll. [17] ont cerné cette approche dans une étude rétrospective fondée sur 45 travaux concernant des couples avec infécondité inexplicée. Ils y ont inclus les endométrioses du stade I et II. Ces couples avaient été traités en FIV, GIFT ou en cycles d'IIU stimulés au CC ou aux HMG. Les taux de grossesses par cycles commencés étaient de 1,3 % à 4,1 % sans traitement, de 3,8 % avec IIU, de 5,6 % avec CC, de 8,3 % avec IUI+CC, de 7,7 % avec HMG, de 17,1 % avec IIU+HMG, de 20,7 % en FIV et de 27,0 % en GIFT. Les prix (estimés en \$ US) pour obtenir une grossesse était de 10 000 avec les IIU+CC, de 17 000 avec les IIU+HMG et de 50 000 en FIV. Ainsi, les IIU+CC sont d'un rapport efficacité-prix satisfaisant et si ces traitements échouent, les IIU+HMG, éventuellement poursuivies par les autres formes d'AMP sont des alternatives graduelles efficaces. À la même période, Van Voorhis et coll. [36] ont publié une étude semblable fondée sur une recherche sur MEDLINE. Ils ont montré, eux aussi, qu'en l'absence d'obstruction tubaire et d'infécondité masculine sévère, les IIU et les IIU+HMG sont d'un meilleur rapport efficacité-prix que les FIV. Plus récemment encore, Philips et coll. [28], dans une analyse complexe des pratiques thérapeutiques anglaises dans les infécondités, arrivent à la même conclusion, à savoir que dans les infécondités inexplicées ou masculines modérées, les cycles d'IIU avec stimulation ont le meilleur rapport efficacité-prix. Goverde et coll. [13] publient aussi une étude prospective comparative et randomisée. Eux aussi analysent le rapport efficacité-prix en termes de grossesses chez 258 couples présentant une infécondité inexplicée ou masculine. Ces couples ont été traités durant six cycles au maximum par des IIU, sans stimulation (86 couples) ou avec stimulation modérée (85 couples) ainsi que par des FIV (87 couples). Dix couples avaient abandonné avant même le début du traitement. Ultérieurement, les abandons de FIV étaient plus élevés, 37 cas

(42 %, $p < 0.01$) qu'en IIU simples, 13 cas (15 %) ou stimulées, 14 cas (16 %). Le taux de grossesses par cycles en FIV était de 12,2 %, de 7,4 % en IIU simples et de 8,7 % en IIU stimulées, sans différence significative. Le taux de grossesses cumulé non plus, n'était pas plus élevé en FIV qu'en IIU. Ces dernières offrent donc les mêmes chances de grossesse que les FIV et le seul facteur influençant les chances de grossesse est l'âge de la femme. Et les auteurs de confirmer que les IIU sont d'un meilleur rapport efficacité-prix que les FIV. Pour eux, l'IIU en cycle naturel, moins nocive que la stimulation ovarienne même modérée, est le traitement de première ligne.

Ainsi, dans une conduite graduelle des traitements de l'infécondité inexplicée ou masculine modérée, les inséminations intra-utérines tiennent, avec ou sans stimulation, une place de première ligne. Cette assertion reçoit une confirmation inhabituelle dans une publication récente et originale de Geva et coll. [12] qui, chez 62 couples de FIV avec infécondité inexplicée, ont eu l'idée, dans des cycles stimulés au CC+hCG, d'analyser les effets d'une IIU avant le transfert d'embryons cryo-préservés. Après randomisation, le taux des grossesses obtenues avec IIU et transfert était de 36,8 % par cycle et de 40,6 % par couples contre 12 % ($p < 0,02$) et 14,3 % ($p < 0,03$) dans les transferts sans IIU, respectivement. Ainsi, même chez des couples avec infécondité inexplicée, arrivés au stade de la FIV avec cryo-préservation, les IIU continuent à offrir des chances importantes de grossesses.

IX. DISCUSSION

Ainsi les résultats du traitement par IIU dépendent de plusieurs facteurs que nous avons revus l'un après l'autre, dans une approche analytique. Mais ces facteurs agissent ensemble dans des directions souvent différentes et leur résultante ne peut être appréhendée que par une analyse multi-factorielle. Déjà esquissée par Ombelet et coll. en 1995 [26], cette approche a été développée par l'"Atelier de l'ESHRE" de Capri en 1995 [10] qui présente une analyse logistique des traitements des infécondités inexplicées. Cette analyse souligne, elle aussi, l'efficacité des IIU

et l'intérêt d'une stimulation associée. Il ne fait aucun doute que cette approche sera reprise et développée dans des travaux futures.

Les méta-analyses bien conduites, ainsi que les études prospectives randomisées, ont suscité des éditoriaux [2, 32] et des discussions [16] avec des commentaires et des recommandations que les études futures devront prendre en considération. Te Velde et Cohlen [34] insistent sur la nécessité d'un traitement graduel, pas à pas, pour éviter autant que possible les grossesses multiples. Mais ils soulignent aussi dans leur éditorial l'importance d'une approche humaine attentionnée des couples inféconds. Ils recommandent de tenir compte des contraintes psychologiques associées, que l'immixtion souvent inévitable du médecin dans l'intimité du couple peut involontairement aggraver, au point de compromettre les chances du traitement. Ils soulignent que l'éjaculat qu'un conjoint doit délivrer pour un examen ou une IIU peut être plus mauvais que pendant une relation sexuelle spontanée. Les probabilités de grossesses spontanées, toujours possibles, doivent être expliquées au couple, et les alternatives thérapeutiques doivent être présentées et discutées, avec leurs chances de succès, leurs risques et leurs dangers.

X. RÉSUMÉ-CONCLUSIONS

Les facteurs impliqués dans les traitements des infécondités en général et des IIU en particulier sont multiples. Les points à retenir de cette revue de la littérature récente sont les suivants :

La migration ascendante et la séparation sur gradient de Percoll restent les méthodes de choix pour la préparation du sperme.

Le site optimal d'insémination est bien la cavité utérine et il est inutile de perfuser les trompes.

L'horaire des inséminations est important. La double insémination, 12h et 24 h après l'administration de hCG est la plus efficace.

Les IIU sont aussi efficaces et plus rentables que la FIV et la fécondation assistée dans les infécondités inexplicables ou masculine modérée. Aussi les IIU, avec ou sans stimulation, sont le traitement de première ligne.

La stimulation du cycle augmente le taux des grossesses, mais n'est pas dépourvue de dangers : le choix de la stimulation doit être judicieux, au cas par cas, pour éviter le syndrome d'hyperstimulation ovarienne et les gestations multiples.

La qualité des naissances en IIU est, comme avec toutes les AMP, inversement liée au taux de gémellité.

Il faut aussi savoir, au cours de ces traitements, tenir compte des contraintes psychologiques associées du couple.

RÉFÉRENCES

1. AL-RAMAHI M., LEADER A., LEVEILLE M.C. : An allergic reaction following intrauterine insemination. *Hum. Reprod.*, 1998, 13 : 3368-3370.
2. BHATTACHARYA S., HALL M. : Commentary. Cost-effective treatment of couples with subfertility. *Lancet*, 2000, 355 : 1-2.
3. CARRELL D.T., KUNECK P.H., PETERSON CM. *et al.* : A randomized, prospective analysis of five sperm preparation techniques before intrauterine insemination of husband sperm. *Fertil. Steril.*, 1998, 69 : 122-126.
4. CASTELBAUM A.J., FREEDMAN M.F. : Is there a role for gamete intra-fallopian transfer and other tubal insemination procedures ? *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 1998, 10 : 239-242.
5. COHLEN B.J., VANDEKERCKHOVE P., TE VELDE E.R. *et al.* : Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men (Cochrane Review). In : *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000, Oxford, Update Software.
6. DODSON W.C., MOESSNER J., MILLER J. *et al.* : A randomized comparison of the methods of sperm preparation for intrauterine insemination. *Fertil. Steril.*, 1998, 70 : 574-575.
7. DICKEY R.P., PYRZAK R., LU P.Y., *et al.* : Comparison of the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with World Health Organization threshold values for normal sperm. *Fertil. Steril.*, 1999, 71 : 684-689.
8. ECOCHARD R., MATHIEU C., ROYÈRE D. *et al.* : A randomized prospective study comparing pregnancy rates after clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin before intrauterine insemination. *Fertil. Steril.*, 2000, 73 : 90-93.
9. EL SADEK M.M., AMER M.K., ABDEL-MALAK G. : Questioning the efficacy of Fallopian tube sperm perfusion. *Hum. Reprod.*, 1998, 13 : 3053-3056.
10. ESHRE Capri Workshop. Infertility revisited : The

- state of the art today and tomorrow. In : Corsignani P.G., Rubin B. eds. Guidelines to the prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility. Excerpts on Hum. Reprod., Oxford University Press, 1996, n°4 : 22-25.
11. GERLI S., GHOLAMI H., MANNA C. *et al.* : Use of ethinyl estradiol to reverse the antiestrogenic effects of clomiphene citrate in patients undergoing intrauterine insemination: a comparative, randomized study. *Fertil. Steril.*, 2000, 73 : 85-89.
 12. GEVA E., YOVEL I., LERNER-GEVA L. *et al.* : Intrauterine insemination before transfer of frozen-thawed embryos may improve the pregnancy rate for couples with unexplained infertility: preliminary results of a randomized prospective study. *Fertil. Steril.* 2000, 73 : 755-760.
 13. GOVERDE A.J., MCDONNELL J., VERMEIDEN J.P. *et al.* : Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet*, 2000, 355 : 13-18.
 14. GRAY R.H., SIMPSON J.L., BITTO A.C. *et al.* : Sex ratio associated with timing of insemination and length of the follicular phase in planned and unplanned pregnancies during use of natural family planning. *Hum. Reprod.*, 1998, 13 : 1397-1400.
 15. GUZICK D.S., CARSON S.A., COUTIFARIS C. *et al.* : Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340 : 177-183.
 16. GUZICK D.S., CARSON S.A., COUTIFARIS C. *et al.* : Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Comments and Discussion. N. Engl. J. Med.*, 1999, 341 : 128.
 17. GUZICK D.S., SULLIVAN M.W., ADAMSON G.D. *et al.* : Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil. Steril.*, 1998, 70 : 207-213.
 18. HANNOUN A., ABU-MUSA A., KASPAR H. *et al.* : Intrauterine insemination IUI : The effect of ovarian stimulation and infertility diagnosis on pregnancy outcome. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 1998, 25 : 144-146.
 19. HUANG F.J., CHANG S.Y., CHANG J. *et al.* : Timed intercourse after intrauterine insemination for treatment of infertility. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1998, 80 : 257-261.
 20. KAPLAN P.F., AUSTIN D.J., FREUND R. : Subcutaneous human menopausal gonadotropin administration for controlled ovarian hyperstimulation with intrauterine insemination cycles. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000, 182 : 1421-1426.
 21. KRAPEZ J.A., HAYDEN C.J., RUTHERFORD A.J. *et al.* : Survey of the diagnosis and management of antisperm antibodies. *Hum. Reprod.*, 1998, 13 : 3363-3367.
 22. MAHESHWARI A., JAIN K., AGARWAL N. : Fallopian sperm perfusion (FSP) using Foley's balloon system versus intrauterine insemination (IUI) in the treatment of infertility. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 1999, 65 : 313-315.
 23. MATORRAS R., RECIO V., CORCOSTEGUI B. *et al.* : Recombinant human FSH versus highly purified urinary FSH: a randomized study in intrauterine insemination with husbands' spermatozoa. *Hum. Reprod.*, 2000, 15 : 1231-1234.
 24. MINOURA H., TAKEUCHI S., SHEN X. *et al.* : GnRH agonist. Increasing the pregnancy rate after combined treatment with hMG/hCG and direct intraperitoneal insemination. *J. Reprod. Med.*, 1999, 44 : 18-22.
 25. MISAO R., ITOH M., NAKANISHI Y. *et al.* : Direct intraperitoneal insemination in ovarian hyperstimulation cycles induced with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 1997, 24 : 133-134.
 26. NUOJUA-HUTTUNEN S., GISSLER M., MARTIKAINEN H. *et al.* : Obstetric and perinatal outcome of pregnancies after intrauterine insemination. *Hum. Reprod.*, 1999, 14 : 2110-2115.
 27. OMBELET W., PUTTEMANS P., BOSMANS E. : Intra-uterine insemination: a first-step procedure in the algorithm of male subfertility treatment. In : Ombelet W., Vereecken A. eds. *Modern Andrology*. Oxford University Press. *Hum. Reprod.*, 1995, 10 (Suppl 1) : 90-102.
 28. PHILIPS Z., BARRAZA-LLORENS M., POSNETT J. : Evaluation of the relative cost-effectiveness of treatments for infertility in the UK. *Hum. Reprod.*, 2000, 15 : 95-106.
 29. RAGNI G., DE LAURETIS L., D'AMBROGIO G. *et al.* : Semen preparation by standard swim-up versus swim-up with test yolk buffer incubation in intrauterine insemination: a randomized study. *Hum. Reprod.*, 1998, 13 : 1859-1863.
 30. RAGNI G., MAGGIONI P., GUERMANDI E. *et al.* : Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil. Steril.*, 1999, 72 : 619-622.
 31. RAGNI G., PARAZZINI F., SAPIENZA F. *et al.* : Semen parameters and conception rates after intraperitoneal insemination. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 1997, 44 : 239-243.
 32. RAMMER E., FRIEDRICH F. : The effectiveness of intrauterine insemination in couples with sterility due to male infertility with and without a woman's hormone factor. *Fertil. Steril.*, 1998, 69 : 31.
 33. SIGMAN M. : Therapeutic inseminations. In : Sciarra J.J. ed. *Gynecology & Obstetrics*. Philadelphia-New York, Lippincott Williams & Wilkins Publ., 1998, Vol 5, Chap 57 : 1-25.
 34. TE VELDE E.R., COHLEN B.J. : The management of infertility. Editorial Comment. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340 : 224-226.

35. TROUT S.W., KEMMANN E. : Fallopian sperm perfusion (FSP) versus intrauterine insemination (IUI): a randomized controlled trial and metaanalysis of the literature. *Fertil. Steril.*, 1999, 71 : 881-885.
36. VAN VOORHIS B.J., STOVALL D.W., ALLEN B.D. *et al.* : Cost-effective treatment of the infertile couple. *Fertil. Steril.*, 1998, 70 : 995-1005.
37. ZEYNELOGLU H.B., ARICI A., OLIVE D.L. *et al.* : Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins : a meta-analysis. *Fertil. Steril.* 1998, 69 : 486-491.
38. ZREIK T.G., GARCIA-VELASCO J.A., HABBOOSH M.S. *et al.* : Prospective, randomized, crossover study to evaluate the benefit of human chorionic gonadotropin-timed versus urinary luteinizing hormone-timed intrauterine inseminations in clomiphene citrate-stimulated treatment cycles. *Fertil. Steril.*, 1999,71 : 1070-1074.

Intra-uterine insemination

Y. SOFFER