



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Inséminations intra-utérines avec spermatozoïdes de donneurs :  
quels facteurs influencent l'obtention d'une grossesse ?**

Présentée et soutenue publiquement le 17 avril 2018 à 14h00  
Au Pôle Recherche, salle des thèses.  
**Par Marie LEFORT**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Nathalie RIVES**

**Monsieur le Docteur Rodrigue DESSEIN**

**Co-Directeurs de Thèse :**

**Madame le Docteur Bérengère DUCROCQ**

**Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN**

---

## **AVERTISSEMENT**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises  
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## LISTE DES ABREVIATIONS

**CECOS:** Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme humains

**AMP:** Aide Médicale à la Procréation

**IU:** Insémination Intra-Utérine

**IU-D:** Insémination Intra-Utérine avec spermatozoïdes de Donneur

**IU-C:** Insémination Intra-Utérine avec spermatozoïdes du Conjoint

**FIV:** Fécondation In Vitro

**FIV-ICSI:** Fécondation In Vitro avec Injection Intra-cytoplasmique de Spermatozoïdes

**VIH:** Virus de l'Immunodéficience Humaine

**HTLV:** Virus T-Lymphotropique Humain

**CMV:** CytoMégaloVirus

**CHRU:** Centre Hospitalier Régional Universitaire

**LH:** Luteinizing Hormone

**hCG:** human Chorionic Gonadotropin

**IMC:** Indice de Masse Corporelle

**AMH:** Anti-Mullerienne Hormone

**FSH:** Follicle Stimulating Hormone

**NSMI :** Nombre de Spermatozoïdes Mobiles Inséminés

**E2:** Estradiol

**CASA:** Computer-Assisted Sperm Analysis

**Nb:** Nombre

## SOMMAIRE

INTRODUCTION .....	1
PARTIE 1 : Le don de spermatozoïdes : pour qui ? Par qui ? .....	3
I.    L'azoospermie. ....	3
II.   Les altérations spermatiques sévères. ....	4
III.  Les indications génétiques. ....	5
IV.  Le parcours d'un donneur de spermatozoïdes au CECOS de Lille.....	5
V.   Contexte et objectif de notre étude.....	8
PARTIE 2.....	10
I.    MATERIEL ET METHODES. ....	10
I.1. Confection des pailles.....	10
I.2. L'insémination intra-utérine.....	11
I.3. Diagnostic de grossesse clinique. ....	12
I.4. Critères d'inclusion .....	12
II.   RESULTATS.....	15
II.1. Caractéristiques cliniques des patientes. ....	16
II.2. Caractéristiques cliniques des donneurs.....	17
II.3. Caractéristiques des tentatives. ....	17
II.4. Résultats en fonction d'une analyse statistique multivariée. ....	18
III.  DISCUSSION. ....	21
IV.  CONCLUSION. ....	30
BIBLIOGRAPHIE : .....	32

## INTRODUCTION

En 1973, la technique de congélation de sperme arrive en France. Le pays voit alors l'ouverture du premier centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humain (CECOS) par le Professeur Georges David. Dès l'année suivante, d'autres centres ouvrent et organisent le don de spermatozoïdes selon les règles éthiques de volontariat, anonymat et gratuité.

En 1984, les différents CECOS décident de se regrouper en fédération. Ce réseau a pour finalité d'harmoniser les pratiques et d'en permettre l'évaluation dans un souci permanent de sécurité, bienveillance et prise en charge médicale optimisée. Les membres de la Fédération Française des CECOS se réunissent au minimum deux fois par an lors des commissions génétique, éthique, psychologique et scientifique des CECOS à Paris. L'objectif étant de toujours chercher à améliorer l'accompagnement des couples en désir de parentalité, des enfants issus du don et des donneurs de spermatozoïdes en adéquation avec l'évolution des lois de Bioéthique.

Plus de 40 ans après la création du premier CECOS, en 2015, 3.3% des tentatives d'aide médicale à la procréation (AMP) ont fait appel au don de gamète. Cette année-là, 2530 couples ont fait une demande d'aide médicale à la procréation avec spermatozoïdes de donneur et 3294 tentatives d'insémination intra-utérine avec spermatozoïdes de donneur (IIU-D) ont été réalisées. En parallèle, dans les 29 centres actifs autorisés pour le don de spermatozoïdes, 255 donneurs ont été

acceptés. Le ratio entre le nombre de donneurs acceptés et le nombre de couples demandeurs est à 1 sur 10 selon les données de l'Agence de Biomédecine (synthèse 2015 (1)).

Dans quelles situations propose-t-on aux couples en désir de parentalité le recours au don de spermatozoïdes ? Qui sont les donneurs de spermatozoïdes et quel est leur parcours de don ? La réponse à ces deux questions pose les bases essentielles pour appréhender le travail qui va suivre.

## **PARTIE 1 : Le don de spermatozoïdes : pour qui ? Par qui ?**

L'infertilité est définie, chez un couple jeune sans antécédents gynécologique ni andrologique particuliers, par une période de 18 à 24 mois de rapports sexuels réguliers sans obtention de grossesse en l'absence de contraception. Elle concerne un couple sur cinq et dans environ un tiers des cas l'infertilité est masculine. Les causes d'infertilité masculine sont nombreuses mais encore beaucoup de cas restent inexplicables. Le don de spermatozoïdes s'adresse principalement aux couples dont les hommes sont atteints d'azoospermie et d'altérations spermatiques sévères. La troisième indication principale du don de spermatozoïdes est dite « de transmission », c'est-à-dire que la fertilité masculine n'est pas diminuée mais qu'il existe un risque connu de transmission de maladie génétique ou infectieuse virale grave par le père (Rives et al (2)). Tous les couples bénéficient d'un accompagnement psychologique dans leur démarche, à travers des entretiens en couple et/ou individuels avec un psychologue du CECOS.

### **I. L'azoospermie.**

L'azoospermie est définie par l'absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat après centrifugation sur au moins deux spermogrammes réalisés à 3 mois d'intervalle. Les azoospermies se divisent en deux grands groupes étiologiques : les azoospermies obstructives et non-obstructives. Dans les azoospermies non-obstructives la production des spermatozoïdes est atteinte. Les principales étiologies en sont la cryptorchidie (anomalie de descente d'un ou des deux testicules),

l'exposition à des traitements toxiques (chimiothérapie, radiothérapie), les atteintes génétiques (micro-délétions du chromosome Y, gènes impliqués dans la spermatogénèse...), les troubles hormonaux (hypogonadisme hypogonadotrope) et les atteintes testiculaires (infection, traumatisme, varicocèle ...). Pour les azoospermies obstructives il existe un obstacle sur le trajet physiologique des spermatozoïdes. Cet obstacle peut être dû soit à l'absence totale ou partielle des canaux déférents, soit à une inflammation ou un traumatisme des voies séminales (épididymite, prostatite, chirurgie ...). La biopsie testiculaire permet, dans certains cas, de prélever et de congeler des spermatozoïdes directement au sein du tissu testiculaire. Cela donne au couple une chance de fécondation in vitro avec injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes (FIV-ICSI).

## **II. Les altérations spermatiques sévères.**

Les altérations spermatiques sévères se traduisent sur le spermogramme par une baisse importante du nombre, des formes typiques et/ou de la mobilité des spermatozoïdes de l'éjaculat. La cause de ces altérations reste souvent inconnue. Dans ce contexte il n'est pas rare que le couple ait d'abord fait appel à l'aide médicale à la procréation intraconjugale, en général en FIV-ICSI. L'échec de ces tentatives de FIV-ICSI est une indication au don de spermatozoïdes (3).



### **III. Les indications génétiques.**

Les indications génétiques sont peu nombreuses, environ 3% des demandes annuelles, mais constantes dans le temps (2). Lorsqu'une maladie génétique à transmission autosomique dominante est connue chez le père (ou une maladie hétérozygote portée par les deux parents), qu'un couple a plusieurs enfants atteints de pathologies graves d'étiologie inconnue, ou après des échecs répétés de diagnostic préimplantatoire, le don de spermatozoïdes peut être proposé. Les anomalies chromosomiques, parfois découvertes au décours d'un bilan d'infertilité, font aussi partie des indications du don de spermatozoïdes.

En plus du diagnostic de l'infertilité masculine, le couple receveur doit répondre à d'autres critères afin d'être accepté en parcours de don de spermatozoïdes : être en âge de procréer, l'absence de contre-indications féminines à la grossesse et la négativité des tests de sécurité sanitaire (hépatites B et C, VIH, syphilis). L'homme et la femme doivent également justifier de leur groupe sanguin. Ils devront pour terminer leur inscription signer un consentement à l'AMP avec tiers donneur devant un homme de loi (juge ou notaire) et auprès du centre qui les prendra en charge (2).

### **IV. Le parcours d'un donneur de spermatozoïdes au CECOS de Lille.**

A ce jour le don de spermatozoïdes en France est volontaire, anonyme et non rémunéré. Un seul don est autorisé par homme tout au long de sa vie et un

maximum de 10 enfants nés d'un même don est imposé par la loi afin de limiter les risques de consanguinité.

Les donneurs de spermatozoïdes sont des hommes en bonne santé, âgés de 18 à 45 ans. Dans environ la moitié des cas ils ont été sensibilisés par un couple demandeur de leur entourage, pour les autres il s'agit d'une démarche spontanée et personnelle. Depuis la révision de la loi de bioéthique en 2011 il n'est plus obligatoire d'être parent pour faire un don de gamètes. Il a fallu attendre fin 2015 pour que le décret d'application entre en vigueur permettant ainsi aux CECOS d'accueillir leurs premiers donneurs « sans enfant ». Cette révision de la loi de bioéthique de 2011 permet également à chaque « donneur sans enfant » d'effectuer une autoconservation spermatique à visée personnelle en fin de parcours.

A Lille, afin de garantir l'anonymat, chaque donneur se voit attribuer un code en début de parcours qui servira à l'identification de ses rendez-vous, de ses prélèvements et de ses pailles. Le parcours d'un donneur représente environ 6 rendez-vous. Le premier rendez-vous est un entretien avec la psychologue du CECOS afin d'informer le donneur sur les différentes étapes, d'évaluer ses motivations et d'ainsi s'assurer de la bienfaisance de la démarche de don. A la suite de cet entretien, le donneur peut effectuer son premier recueil de sperme pour évaluer ses paramètres spermatiques, s'assurer de l'absence d'infection du sperme (spermoculture et recherche des agents infectieux *Chlamydiae trachomatis* et gonocoque par amplification génique) et congeler les premières pailles. Un recueil de sperme s'effectue après un délai d'abstinence recommandé de 2 à 5 jours, par masturbation et après une toilette locale. Le deuxième rendez-vous se compose d'un

deuxième recueil de sperme puis d'un entretien médical avec le médecin biologiste du CECOS. Un interrogatoire précis et un arbre généalogique sont établis afin de déceler la présence de pathologies transmissibles infectieuses ou génétiques chez le donneur et sa famille. Si un tel risque est retrouvé le donneur ne sera pas retenu conformément aux recommandations de la commission génétique de la fédération des CECOS. Le biologiste note également les caractéristiques physiques du donneur (taille, poids, couleur des yeux, des cheveux) et ses origines ethniques pour ensuite pouvoir apparier ses pailles aux couples receveurs. Ce jour-là des sérologies (hépatites B et C, VIH, syphilis, HTLV et CMV), le groupe sanguin et le caryotype sont aussi prélevés afin de compléter le bilan du donneur. Si le donneur est en couple il devra fournir au CECOS l'accord écrit de sa/son conjointe/conjoint. Par la suite le donneur revient pour effectuer plusieurs recueils (3 à 4) afin d'obtenir un nombre de pailles assez conséquent (en moyenne 47 pailles par donneur (1)). Au dernier rendez-vous une deuxième prise de sang est réalisée, conformément au guide de bonnes pratiques d'AMP (décret n°2016-273 du 06 mars 2016 relatif à l'AMP (4)), afin de valider le don en éliminant la présence de pathologies infectieuses transmissibles intercurrentes (charges virales VIH1, hépatites B et C, CMV). A noter qu'avant 2016 les pailles étaient mises en quarantaine pendant 6 mois au terme desquels le donneur devait effectuer une dernière prise de sang afin de vérifier les sérologies citées précédemment. La validation de cette vérification par recherche des charges virales dans les suites immédiates du dernier recueil a donc facilité le parcours et limité le nombre de donneur perdu de vue. Le dossier est finalisé après vérification et validation par le biologiste du CECOS, secondé par une technicienne habilitée. Les pailles sont alors prêtes à être attribuées aux couples en attente d'un don de spermatozoïdes.

## V. Contexte et objectif de notre étude.

L'insémination intra-utérine avec spermatozoïdes de donneur est la technique d'AMP la plus souvent proposée aux couples souhaitant une grossesse dans un contexte d'infertilité masculine définitive. Ce geste est simple, peu onéreux et non invasif. Elle permet d'obtenir des taux de grossesse de 25% par cycle, soit autant qu'en fécondation in vitro avec spermatozoïdes de donneur (FIV-D) (Fédération des CECOS, bilan 2015). La balance bénéfice-risque penche donc nettement en sa faveur en l'absence de problème gynécologique chez la femme receveuse.

En AMP, l'âge de la femme est un facteur prédictif de grossesse reconnu et s'applique à priori en IUI-D (5) (6) (7) (8) (9). L'existence d'autres éléments pouvant influencer l'issue d'une tentative est très discutée. De nombreuses études ont été publiées à ce sujet et s'intéressaient notamment aux facteurs concernant le couple receveur, comme la réserve ovarienne (10) (11) (9), l'étiologie de l'infertilité masculine (10) (10) ou encore l'impact de la gestité et de la parité (12) (13) (6) (11) (9). Des facteurs concernant directement le donneur ont été examinés : les paramètres spermatiques avant et/ou après décongélation des pailles (14) (15) (16) (17) (18) (19) (11), l'âge au moment du don et les grossesses déjà obtenues avec un même don. Enfin d'autres études ont été menées sur les caractéristiques et conditions de la tentative : le recours à une stimulation ovarienne ou la nécessité d'une réponse bi-folliculaire pour obtenir de meilleurs taux de grossesse (5) (7) (20) (17) (9).

Dans ce travail nous avons analysé les paramètres concernant les tentatives, les couples receveurs et les donneurs de spermatozoïdes des IIU-D réalisées à l'hôpital Jeanne de Flandre du CHRU de Lille au cours des dix dernières années. Notre objectif était d'établir si des facteurs prédictifs positifs de grossesse étaient retrouvés dans notre centre.

A la veille de l'ouverture de l'AMP avec spermatozoïdes de donneur aux couples de femmes et aux femmes seules, et dans un contexte de pénurie de donneur, il est indispensable d'évaluer les axes d'amélioration de prise en charge de nos patients tout en optimisant l'utilisation de chaque don. Enfin cette étude nous permet également de délivrer une information éclairée aux patients sur leurs chances de concrétiser leur projet de parentalité au sein de notre centre.

## **PARTIE 2**

### **I. MATERIEL ET METHODES.**

#### **I.1. Confection des pailles.**

Après liquéfaction, chaque recueil de sperme était préparé et conditionné en pailles « haute sécurité » (CryoBioSystem, L'Aigle France). La mobilité était évaluée manuellement par examen microscopique entre lame et lamelle, la numération était effectuée par comptage sur cellule de Kova puis sur cellule de Malassez à partir de 2015. Sur chaque recueil, une analyse microbiologique permettait de s'assurer de l'absence d'infection ou contamination du sperme. Tout le reste de l'échantillon était mélangé à un cryoprotecteur selon les recommandations du fournisseur (Sperm Freezing Medium, Medicult, Malov Danemark ; et Sperm Maintenance Medium, Irvine Scientific, Santa Anna Californie) puis monté dans des pailles de 300µl identifiées avec le code du donneur, le code de l'échantillon, la date du jour et une couleur. Ces pailles étaient soudées thermiquement et ensuite congelées. La congélation était contrôlée et lente par vapeur d'azote (Minicool puis Freezal, Air Liquide France et Nanodigitcool, CryoBioSystem). Les pailles étaient ensuite conservées à une température de -196°C dans des cuves d'azote liquide, sans limitation de durée. A chaque recueil une paille était décongelée le jour même pour évaluer la récupération spermatique via une mobilité toujours réalisée par examen direct au microscope entre lame et lamelle.

## **I.2. L'insémination intra-utérine.**

L'insémination intra-utérine avec spermatozoïdes de donneur (IIU-D) était réalisée après une stimulation ovarienne mono- ou pauci-folliculaire par des gonadotrophines. Le but était d'obtenir le développement d'un ou deux follicules ovariens. Le monitoring de la stimulation ovarienne faisait appel à l'échographie pelvienne endo-vaginale ainsi qu'aux dosages sériques de l'œstradiol, de la LH et de la progestérone. Lorsque les critères étaient atteints et en l'absence de pic spontané de LH, le déclenchement de l'ovulation était décidé lors du staff de décision quotidien entre un médecin gynécologue et un biologiste de l'équipe d'AMP. La patiente devait alors s'injecter un bolus de 250µg d'hCG recombinante (Ovitrelle®, Merck-Serono Genève Suisse) à une heure précise suivant la prescription médicale. L'IIU-D avait lieu 36 à 38 heures après cette injection.

Le jour de l'insémination, le couple receveur allait chercher les pailles qui lui avaient été attribuées au CECOS pour les apporter au laboratoire de biologie de la reproduction. Après vérification des pailles, la préparation spermatique s'effectuait environ une heure avant l'IIU-D, sous hotte et de manière stérile. Après décongélation, les spermatozoïdes étaient sélectionnés par gradient de densité (2 couches) et centrifugation. Le culot obtenu après une deuxième étape de rinçage était ramené dans un volume de 250µl. La numération et la mobilité étaient alors évaluées afin d'estimer le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés. La préparation spermatique était ensuite montée dans un cathéter souple (Elliocath®, Ellios Bio Tek Paris) et adapté à une seringue, en respectant les règles de stérilité. Après vérification des identités du couple, le montage était apporté au gynécologue. Après avoir installé la patiente en position gynécologique et posé un speculum, le

médecin procédait à l'insémination intra-utérine en cathétersant le col de l'utérus pour déposer doucement la préparation spermatique dans la cavité utérine.

### **I.3. Diagnostic de grossesse clinique.**

Le diagnostic de grossesse clinique était retenu lorsque le dosage sanguin d'hCG 14 jours après l'insémination était supérieur à 100 UI/L et que par la suite, une activité cardiaque foetale était observée à l'échographie réalisée 6 à 8 semaines après l'insémination.

### **I.4. Critères d'inclusion.**

Toutes les IUI-D réalisées à l'hôpital Jeanne de Flandre du CHRU de Lille entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2016 ont été incluses. Le suivi des couples s'arrêtait soit à l'accouchement s'il y avait grossesse puis naissance soit à l'arrêt de la prise en charge en don de spermatozoïdes.

### **I.5. Recueil des données.**

Les données étaient recueillies à l'aide des registres du CECOS nord de Lille et du logiciel JFIV utilisé par l'équipe d'AMP de l'hôpital Jeanne de Flandre du CHRU de Lille.

Pour chaque couple receveur le recueil comprenait le motif de la demande de don de spermatozoïdes et les antécédents d'AMP intraconjugale.



Pour chaque femme receveuse, l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), le tabagisme, le bilan de réserve ovarienne réalisé en phase folliculaire précoce (AMH, œstradiol et FSH), les antécédents de grossesses intra-utérines cliniques (les grossesses dites biochimiques et extra-utérines étaient exclues) et de parité étaient notés.

Pour chaque donneur, la date de la première grossesse obtenue en IIU-D, l'âge et l'IMC au moment du don étaient reportés. Pour chaque congélation la mobilité progressive spermatique après décongélation (appelée récupération) a été reporté.

Pour chaque tentative, le rang, la stimulation ovarienne, les critères de déclenchement (follicule >15mm, œstradiol), le nombre de pailles utilisées, le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés et l'issue de la tentative étaient recueillis.

L'ensemble des données a été consigné à l'aide du logiciel Excel®.

## **I.6. Analyse statistique des données.**

Les variables catégorielles ont été décrites par des fréquences et des pourcentages. Les variables continues ont été exprimées en termes de médiane [5<sup>ème</sup> – 95<sup>ème</sup>]. La normalité de la distribution d'un paramètre quantitatif a été étudiée graphiquement et par le test de Shapiro Wilk.

La recherche des facteurs influençant l'obtention d'une grossesse a été réalisée par un modèle logistique mixte avec un effet aléatoire sur la patiente afin de tenir compte de la corrélation pouvant exister entre les différentes tentatives d'une même patiente.

Les variables significativement associées au seuil de 0.10 en analyse univariée ont été intégrées à un modèle multivarié afin d'identifier les facteurs restant indépendamment associés (au seuil de 0.05) à la survenue d'une grossesse.

La même méthodologie a été appliquée pour la recherche des facteurs influençant l'obtention d'une naissance vivante.

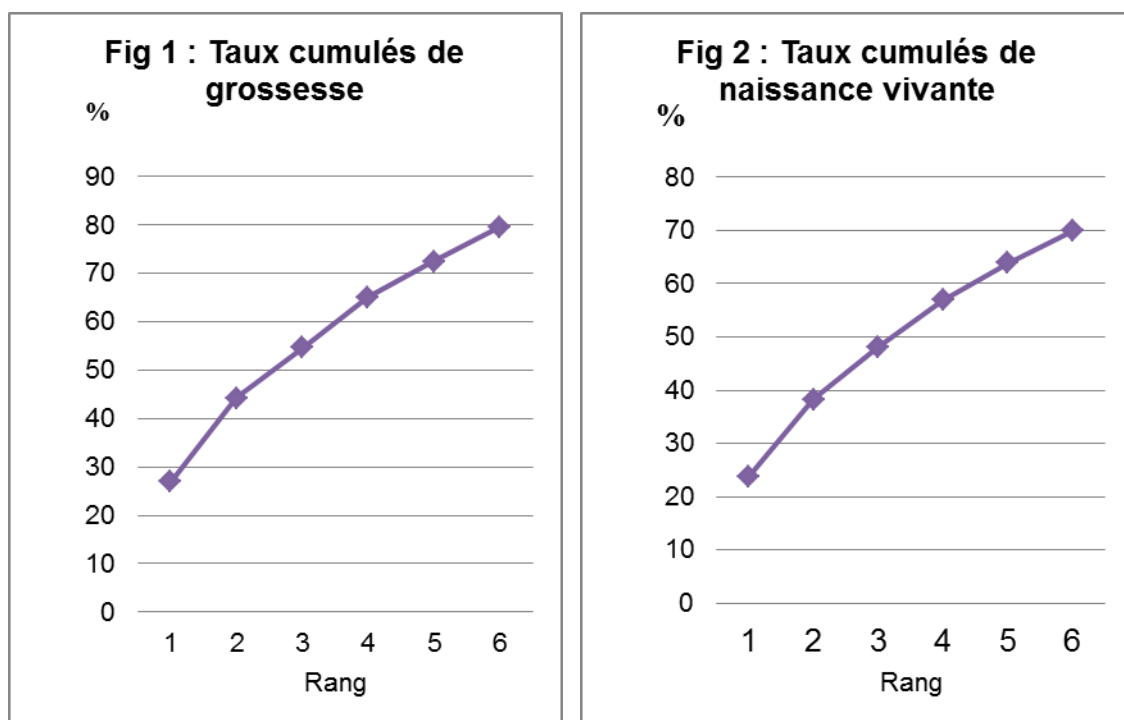
Pour la variable nombre de spermatozoïdes mobiles progressifs inséminés, les différents groupes de valeur ont été comparés avec le test du Chi<sup>2</sup>. Les résultats étaient considérés comme statistiquement significatifs si  $p < 0,05$ .

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

## II. RESULTATS.

Nous avons inclus 288 couples dont 74,7 % (n=215), 18.4% (n=53) et 6.9% (n=20) étaient respectivement adressés pour azoospermie, altérations spermatiques sévères et maladie génétique transmissible. Ces 288 couples ont effectué un total de 1040 cycles ayant abouti à une IUI-D. 246 cycles ont permis d'obtenir une grossesse clinique soit un taux de grossesse par cycle de 23.7%. Parmi ces cycles, 200 ont abouti à une naissance dont 12 de jumeaux et une de triplet. On obtient donc un taux de naissance vivante par cycle de 19.2% et un taux de grossesse multiple de 6,5%.

Un couple pouvait faire jusque 6 tentatives pour obtenir une naissance vivante. Nous obtenons un taux cumulé de grossesse de 65.1% au rang 4 et de 79.5% au rang 6 (Figure 1). Les taux cumulés de naissance sont de 56.9% et 69.9% aux rangs 4 et 6 (Figure 2).



## II.1. Caractéristiques cliniques des patientes.

Les caractéristiques cliniques des patientes sont résumées dans le Tableau 1.

<b>Tableau 1</b>		
<b>Caractéristiques cliniques des patientes</b>		
	<b>Médiane</b>	<b>[5ème - 95ème]</b>
<b>Age</b> (années)	33	[26-39]
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	24	[18-33]
<b>AMH</b> (pmol/L)	23,5	[8,4-79,4]
<b>FSH</b> (UI/L) à J3	6	[3,8-11]
<b>E2</b> (pg/ml) à J3	36	[18-68]

Dans notre série, 84 patientes avaient un antécédent de prise en charge en AMP intra-conjugale (FIV-ICSI) avec leur conjoint.

Les statuts de gestité et de parité de chaque femme étaient mis à jour à chaque tentative : 659 cycles ont eu lieu chez des femmes n'ayant jamais eu de grossesse intra-utérine et 257 cycles chez des femmes ayant déjà donné naissance à un ou plusieurs enfants.

Après analyse statistique univariée deux des caractéristiques féminines étaient significativement prédictives de l'obtention d'une grossesse et d'une naissance. L'antécédent de prise en charge en AMP intra-conjugale était de pronostic péjoratif pour la grossesse comme pour la naissance, diminuant les chances d'obtenir un enfant vivant avec un Odds Ratio à 0,5 [IC 95% 0,3-0,9]. Les taux de grossesse et de naissance chez ces couples étaient respectivement de 18,8% et 13,4% ( $p < 0,05$ ). L'âge de la femme était seulement associé significativement à l'obtention d'une naissance vivante. Les chances d'obtenir une naissance vivante sont multipliées par 0,8 tous les 5 ans.

## II.2. Caractéristiques cliniques des donneurs.

Pour les 1040 cycles inclus le CECOS a distribué les pailles de 159 donneurs de spermatozoïdes différents. Les caractéristiques cliniques des donneurs sont présentées dans le Tableau 2.

<b>Tableau 2</b>		
<b>Caractéristiques cliniques des donneurs</b>		
	<b>Médiane</b>	<b>[5ème-95ème]</b>
<b>Age</b> (années)	35,5	[28-45]
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	24,5	[20,5-30,7]
<b>Récupération</b> (%)	30	[20-45]

Dans 854 tentatives les pailles du donneur avaient déjà été distribuées et avaient permis l'obtention d'une ou plusieurs grossesses en IIU-D. Après analyse statistique univariée aucune de ces caractéristiques du donneur de spermatozoïdes n'étaient prédictives de l'obtention d'une grossesse ou d'une naissance.

## II.3. Caractéristiques des tentatives.

Les caractéristiques des 1040 cycles sont regroupées dans le Tableau 3.

<b>Tableau 3</b>		
<b>Caractéristiques des tentatives d'IIU-D</b>		
	<b>Médiane</b>	<b>[5ème-95ème]</b>
<b>Age femme</b> (années)	33,2	[26-39]
<b>Follicules <math>\geq</math> 15mm le jour du déclenchement</b>	1	[1-2]
<b>E2 le jour du déclenchement</b> (pg/ml)	239,5	[123-591,1]
<b>Nb de pailles</b>	2	[1-3]
<b>NSMI</b> (millions de spz)	1,2	[0,3-4]

En termes de grossesse, après analyse statistique univariée, le nombre de follicules supérieurs ou égaux à 15mm le jour du déclenchement et le NSMI avaient une influence significative. Les chances d'obtenir une grossesse étaient multipliées par 1.39 [1.01-1.92] ( $p=0.048$ ) lorsque le nombre de follicules au déclenchement était plus élevé et multipliées par 1.13 [1.03-1.25] ( $p=0.01$ ) par millions de spermatozoïdes inséminés supplémentaires.

La présence d'au moins 2 follicules supérieurs ou égaux à 15mm le jour du déclenchement augmentait significativement les chances de grossesse avec un taux à 28,4% par cycle contre 21,4% lorsqu'un seul follicule supérieur ou égal à 15mm était visualisé le jour du déclenchement ( $p=0,02$ ). On observait également une augmentation du taux de grossesses multiples de 3,6% à 8,1% lorsqu'au moins deux follicules matures étaient observés le jour du déclenchement mais cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p=0,13$ ).

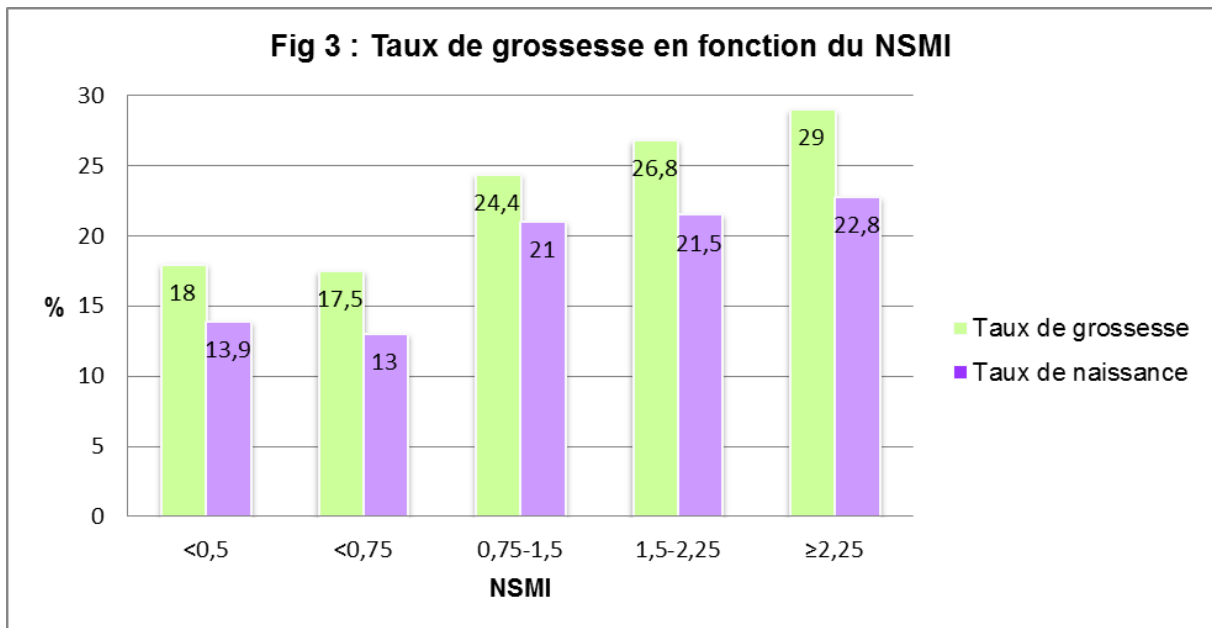
En termes de naissance, seul le NSMI avait un impact significatif. Les chances d'obtenir une naissance vivante étaient multipliées par 1.15 [1.03-1.27] ( $p=0,009$ ) pour 1 million de spermatozoïdes inséminés supplémentaires.

#### **II.4. Résultats en fonction d'une analyse statistique multivariée.**

En analyse multivariée, l'antécédent de prise en charge en AMP intraconjugale a un impact négatif significatif avec l'obtention d'une naissance. Le nombre de follicules au déclenchement lui est toujours significatif mais uniquement en termes de

grossesse. Seul le NSMI a toujours un lien significatif à la fois avec l'obtention d'une grossesse et d'une naissance.

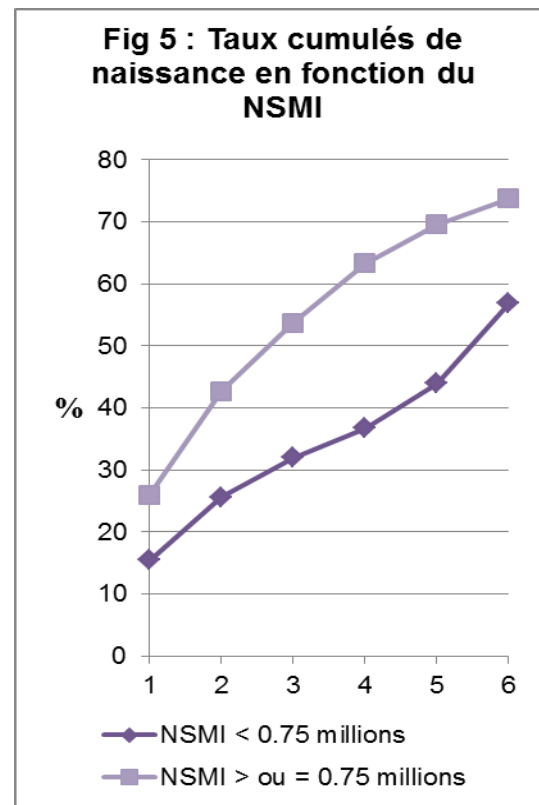
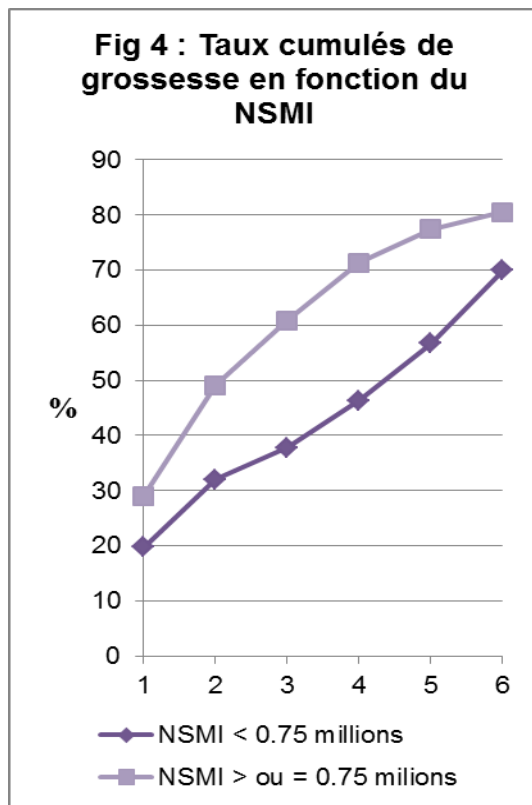
La figure 3 montre les taux de grossesse clinique et de naissance vivante en fonction du NSMI. On observe une augmentation de ces résultats à partir d'un NSMI  $\geq 0.75$  millions.



Ensuite nous avons donc comparé les taux de grossesse clinique et de naissance vivante obtenus en fonction de ce seuil de 750 000 spermatozoïdes mobiles inséminés (Tableau 4). La diminution des taux de grossesse et de naissance est statistiquement significative.

<b>Tableau 4</b>			
	<b>NSMI (millions/<math>\mu</math>L)</b>		<b>p</b>
	<b>&lt;0,75</b>	<b>≥0,75</b>	
<b>Taux de grossesse par cycle</b>	17,50%	26,40%	0,004
<b>Taux de naissance par cycle</b>	13%	21,70%	0,002

Enfin nous avons étudié les taux cumulés de grossesse clinique (Figure 4) et de naissance vivante (Figure 5) en fonction de ces deux groupes : NSMI < 0.75 millions et NSMI ≥ 0.75 millions.



Lorsque moins de 750 000 spermatozoïdes étaient inséminés, nous observons des taux cumulés de grossesse de 46.4% au rang 4 et 70% au rang 6 contre 71.3% au rang 4 et 80.5% au rang 6 quand le NSMI était supérieur ou égal à 750 000. Pour les taux cumulés de naissance ils étaient de 36.7% et 56.9% respectivement aux rangs 4 et 6 quand le NSMI était inférieur à 750 000 contre 63.3% et 73.8% quand plus de 750 000 spermatozoïdes étaient inséminés.



### III. DISCUSSION.

Notre étude avait pour but d'évaluer notre pratique en IIU-D et de déterminer l'existence de facteurs pouvant influencer l'issue d'une tentative.

Dans la littérature sur les IIU-D, les taux de grossesse par cycle rapportés varient de 6,1% à 28,1% et les taux de naissance de 5% à 22%. Dans notre série le taux de grossesse par cycle est de 23,7% et le taux de naissance par cycle de 19,2%. Le dernier rapport annuel de la Fédération Française des CECOS rapportait, au niveau national, des résultats équivalents aux nôtres (24% de grossesse et 18,6% de naissance en 2015).

La totalité des IIU-D réalisées au CHRU de Lille depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2007 a été incluse et les cycles étaient systématiquement stimulés par des gonadotrophines. Bien que certains auteurs n'avaient pas mis en évidence de différence significative des résultats d'IIU-D en fonction du protocole de stimulation (21,22), la supériorité de la stimulation ovarienne par gonadotrophines a été démontrée dans plusieurs autres études (6–8). Cette stimulation doit être douce et contrôlée afin d'éviter le risque de grossesses multiples. Dans notre série les follicules dont le diamètre était supérieur à 15mm étaient considérés comme matures. Lorsque 2 follicules matures ou plus étaient présents, le taux de grossesse était significativement meilleurs (28.4% contre 21.4% en mono-folliculaire avec un  $p=0.02$ ). Cette augmentation modérée des taux de grossesse lors d'un cycle bi-folliculaire n'est pas aussi importante que celle décrite par Achard et al (17) dont le taux de grossesse passe de 23 à 41% ou encore par Mokdad et al (11) dont le taux passe de 13 à 27%. Cette différence de résultat peuvent en partie s'expliquer par la taille du follicule considéré mature non

consensuelle et variant de 16 à 20mm selon les auteurs. Dans notre série nous avons eu 12 grossesses gémellaires et 1 triple. Six des grossesses gémellaires ont eu lieu lorsqu'un seul follicule supérieur ou égal à 15mm était présent au déclenchement soit un taux de grossesse multiple de 3,6%. Lorsque le cycle était multi-folliculaire ce taux était de 8,1%. Cette augmentation du taux de grossesses gémellaires n'est pas statistiquement significative contrairement à ce qui est décrit dans la littérature notamment dans les études de Mokdad et al (11) et d'Achard et al (17). L'unique grossesse triple est issue d'un cycle où 3 follicules de 15mm ou plus étaient présents. Dans notre centre la stimulation bi-folliculaire reste rare en cas d'IIU-D. Même si le but est d'augmenter les chances de grossesse des patientes, l'augmentation du risque de grossesse multiple, doit être connue des cliniciens et des patientes.

Dans notre étude, le facteur qui influence le plus l'obtention d'une grossesse et d'une naissance est le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés (NSMI). Les différents articles déjà publiés sont très contrastés à ce sujet.

Ferrara et al (7), dans une étude rétrospective incluant 261 patientes et 1056 cycles d'IIUD, montraient qu'il n'y avait pas de différence de NSMI qu'il y est ou non obtention d'une grossesse. Cependant le NSMI moyen de leurs deux groupes était supérieur à 10 millions. L'étude de Khalil et al (16), portant sur 1131 cycles chez 305 couples de patients, et l'étude prospective belge de Thijssen et al (9) sur 1264 cycles chez 402 femmes ne trouvaient pas non plus d'influence du NSMI sur l'obtention d'une grossesse avec un NSMI minimum requis de 2 millions pour effectuer l'insémination. En France, Le Lannou et al (23) n'observait pas d'effet du NSMI mais

aucun des 678 cycles inclus n'avaient été réalisés avec un NSMI inférieur à 2 millions. Boulard et al (8) ne trouvaient pas non plus d'influence du NSMI dans leur étude rétrospective incluant 535 cycles chez 149 couples, les inséminations n'étant pas réalisées s'il y avait moins d'un million de spermatozoïdes mobiles après préparation. Enfin, l'étude rétrospective sur le suivi de 188 patientes de Mokdad et al (11) ne retrouvait pas non plus d'influence du NSMI mais avec seulement 4% de leur 551 cycles inséminés avec moins d'un million de spermatozoïdes mobiles. L'équipe de Kang (5) montre un taux de grossesse significativement plus élevé lorsque le NSMI est supérieur à 20 millions dans une étude rétrospective portant sur 408 cycles. Dans leurs séries respectives de 966 et 249 cycles analysés rétrospectivement, Le Lannou et al (20) et Achard et al (17), évaluaient un NSMI optimal entre 1,5 et 2 millions.

Dans notre série le NSMI moyen est de 1,6 millions et 263 inséminations ont été effectuées avec un NSMI inférieur à 1 million, soit 25,3% de nos tentatives. Nous avons donc la première série permettant d'évaluer les résultats obtenus avec un NSMI faible. En France le don de spermatozoïdes étant gratuit et volontaire, l'optimisation de chaque don est essentielle afin de répondre à la demande des couples infertiles. C'est dans cette optique que nous avons cherché à établir un seuil minimum optimal de spermatozoïdes inséminés. Nous avons pu estimer celui-ci à 0,75 million. En effet, si le NSMI y est inférieur les taux de grossesse et de naissance sont significativement plus bas, à 17,5% et 13%, contre des taux de grossesse de 24,4% à 29% et de naissance de 21 à 22,8% pour un NSMI  $\geq$  0,75 million ( $p < 0,05$ ).

Ce chiffre est bas en comparaison au reste de la littérature sur les inséminations intra-utérines qu'elles soient intra-conjugales (24–26) ou en don de spermatozoïdes. En France pour les IIU-C, un seuil minimum de 1 million de spermatozoïdes mobiles

inséminés est recommandé par le guide des bonnes pratiques d'AMP. Une étude menée dans 7 centres d'AMP en France (Monraisin et al (27)) ainsi qu'une étude rétrospective sur plus de 3000 cycles réalisée dans notre propre centre (28) ont démontré qu'au-delà d'un million le NSMI n'avait pas d'influence sur les taux de grossesse ou de naissance en IIU-C.

Nos résultats en don de spermatozoïdes prouvent que les deux démarches sont bien à différencier, que ce soit en termes de NSMI ou en nombre de tentatives à effectuer. En effet, les femmes des hommes infertiles ayant recours à un don de spermatozoïdes n'ont pas réellement été exposé à la grossesse. A l'exception de celles ayant un historique de tentatives d'AMP intraconjugales ce qui peut, d'ailleurs, expliquer l'effet négatif de celui-ci sur nos résultats. D'autre part, les gynécologues de notre centre ont tendance à modifier leur stratégie technique rapidement et proposer la FIV après échec de 3 ou 4 tentatives d'IIU intra-conjugales, en se référant au guide des bonnes pratiques d'AMP. Ils appliquent souvent ce même schéma en don de spermatozoïdes comptant obtenir une grossesse plus rapidement. Hors, comme le montre le rapport annuel de la Fédération Française des CECOS de 2015, les taux de succès en don de spermatozoïdes sont équivalents en IIU et en FIV-ICSI. Nos résultats montrent un bénéfice certain de réaliser la 5<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> tentative d'IIU-D avant de modifier le choix technique vers la FIV-ICSI. Ceux-ci vont à l'encontre de données déjà publiées (7,11,17). Mais en prenant en compte la pénibilité, les risques et le coût d'une prise en charge en FIV-ICSI, d'autant plus sans amélioration des chances de grossesse et de naissance, il nous semble judicieux de réaliser 6 tentatives d'IIU-D. Cette stratégie s'appliquera, évidemment, aux femmes n'étant pas limitée à cause de leur âge par les délais de prise en charge.

L'âge de la femme est un élément fondamental dans les stratégies d'AMP. Dans notre série, l'effet négatif de l'âge n'est pas retrouvé en analyse multivariée. Il faut noter que nous avons un effectif faible, de 44 cycles seulement, qui concernaient des femmes de plus de 40 ans chez 17 couples. Dans ce petit groupe les taux de grossesse et de naissance étaient respectivement de 20,5% et 15,9% soit 9 grossesses et 7 naissances dont une gémellaire. Dans une étude menée sur une population plus âgées incluant 261 femmes dont 61 de plus de 40 ans, Ferrara et al (7) retrouvait un taux de grossesse par cycle chez ces femmes de 5,4% pour un taux de grossesse global de 10,6%. La baisse de fertilité chez les femmes à partir de l'âge de 38 ans a été objectivée par d'autres auteurs comme Achard et al (17) et Mokdad et al (11) mais toujours avec un faible effectif dans des séries où l'âge moyen des femmes était comparable au notre. Celui-ci était de 32,9 ans.

Dans le groupe des femmes ayant eu un antécédent de tentative d'AMP intra-conjugale l'âge moyen était plus élevé (34,3 ans). La différence d'âge moyen avec celui des femmes n'ayant jamais eu de prise en charge en AMP intra-conjugale (32,5 ans) n'était pas significative ( $p=3,67$ ). L'argument d'un âge féminin plus élevé ne suffit donc pas à expliquer des taux de grossesse et de naissance plus faibles chez les couples ayant eu des FIV-ICSI en intra-conjugal. L'indication des IIU-D après échec de FIV-ICSI est largement acceptée dans la pratique et dans la littérature, notamment par Boulard et al (10), Achard et al (17) et plusieurs autres auteurs (29,30). Même si, comme dans nos résultats, d'autres séries montrent une diminution des chances de grossesse et de naissance dans ce contexte (Hennebicq et al (3), Mokdad et al (11)) les inséminations avec spermatozoïdes de donneur restent une option raisonnable à proposer aux couples en échec de FIV-ICSI dont la fertilité

féminine n'est pas objectivement altérée. Dans ce contexte, on peut évoquer l'existence d'un facteur d'infécondité féminine inexplicée chez les conjointes d'hommes oligozoospermes, qui ne leur permettrait pas de compenser les anomalies spermatiques (31).

Dans notre série les caractéristiques féminines telles que le bilan ovarien en début de cycle (AMH, FSH, E2), les antécédents de gestité et de parité n'étaient pas significativement liées aux chances de grossesse et de naissance en IIU-D. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les femmes des couples acceptés en don de spermatozoïdes qui présentent également une étiologie féminine d'infertilité (endométriose, atteintes tubo-péritonéales...) sont orientées directement en FIV-ICSI avec spermatozoïdes de donneurs. Dans notre étude, le fait d'avoir déjà été enceinte ou d'avoir accouché d'un ou plusieurs enfants n'était pas prédictif de la réussite d'une tentative. Les constatations de la littérature sont divergentes à ce sujet. Botchan et al (6) dans une série rétrospective de 6139 cycles montrait qu'un antécédent de grossesse spontanée n'était pas prédictif de la grossesse en IIU-D, tout comme Mokdad et al (11) plus récemment. L'étude de Botchan et al montrait même qu'un premier enfant obtenu en IIU-D au sein du couple était lié à un plus grand nombre de tentatives nécessaires pour obtenir une deuxième grossesse en comparaison aux couples consultant pour leur premier enfant. Alors que les études de Shenfield et al (12) puis de Mokdad et al (11) ont démontré le contraire.

L'absence d'influence de ces antécédents dans notre série pourrait s'expliquer d'une part car les femmes nulligestes d'hommes azoospermes n'avaient jamais réellement

testé leur fertilité et d'autre part parce que les femmes ayant déjà été enceinte étaient plus âgées lors des tentatives d'IU-D et donc que leur fertilité était diminuée.

Enfin, dans notre étude et en concordance avec la littérature, l'IMC des femmes n'influence pas l'obtention d'une grossesse ou d'une naissance dans le cadre du don de spermatozoïdes (9,11). Quant à l'IMC du donneur, qui en moyenne était de 24,9 +/- 3,3 kg/m<sup>2</sup>, il n'était pas non plus en lien avec la réussite de l'insémination. Nous avons également observé l'absence d'effet de l'âge du donneur sur les taux de grossesse et de naissance. Ce résultat s'explique probablement par la limite d'âge de 45 ans imposée par la loi française aux donneurs de spermatozoïdes. L'étude rétrospective de Koh et al (32) sur 2142 cycles d'IU-D réalisés chez des femmes âgées de moins de 40 ans démontre un effet délétère de l'âge du donneur sur les taux de grossesse, lorsqu'il est supérieur à 45 ans. Mais au-delà du succès en termes de grossesse d'autres auteurs avaient montré l'augmentation du risque de pathologies psychiatriques, de syndromes polymalformatifs et de trisomie 21 chez les enfants de père âgés (13,32–34). Ces risques justifient la limite d'âge des donneurs imposée en France.

En ce qui concerne les paramètres spermatiques les résultats de la littérature sont très différents. Par exemple, Guan et al (35) dans une série rétrospective de 2821 cycles conclue que le seul paramètre spermatique à prendre en compte est la mobilité progressive spermatique avant congélation et sans préparation. Alors que pour Johnston et al (36) et Clarke et al (14) seule la mobilité progressive après

décongélation et préparation est prédictive de réussite en IIU-D. L'équipe de Freour (18), dans une étude prospective sur les paramètres spermatiques évalués par la méthode CASA, ne montre aucun lien significatif entre les paramètres spermatiques et l'obtention d'une grossesse en IIU-D.

Dans notre centre nous sélectionnons les donneurs éligibles aux inséminations en fonction de la numération spermatique de départ et de la mobilité spermatique progressive après décongélation, appelée récupération. Le but étant d'optimiser chaque don en distribuant le moins de pailles possibles sans diminuer les chances de réussite. Si la numération via le NSMI est un facteur significatif dans notre étude, la récupération par contre n'est pas liée à l'obtention d'une grossesse ou d'une naissance. Cela s'explique certainement d'une part grâce à la sélection des donneurs faite par le biologiste du CECOS. En effet la récupération moyenne des donneurs de notre série est de 30 +/-8% de spermatozoïdes mobiles progressifs après décongélation et avant préparation. Ces chiffres se rapprochent de la norme de la mobilité progressive spermatique à l'état frais établi par l'OMS (37). D'autre part tous les donneurs étaient pères d'au moins un enfant et donc avaient prouvé leur fertilité. Il sera intéressant de comparer ces résultats avec ceux des donneurs « sans enfants » accueillis dans les CECOS depuis l'arrêté de décembre 2015 modifiant la loi dernière de Bioéthique.

Par ailleurs, si nos donneurs avaient bien prouvé leur fertilité, l'obtention d'une première grossesse en IIU-D grâce au don de spermatozoïdes ne permettait pas de prédire l'obtention de grossesse et de naissance lors des tentatives suivantes. Dans leur publication, Boulard et al (8) trouvaient que le nombre total de grossesses obtenues avec les pailles d'un même donneur était un facteur pronostic significatif.



Ces données confortent les pratiques habituelles des CECOS qui écartent les pailles des donneurs n'ayant pas permis de grossesse au fur et à mesure des tentatives. Il serait donc intéressant de savoir si nous retrouvons ces résultats dans notre série, ce qui sera étudié dans la suite de ce travail.

Malgré un effectif conséquent pour une série d'IIU-D en comparaison à la littérature, les limites de notre étude sont dues au recueil des données réalisé rétrospectivement. En effet par manque de renseignements et de suivi dans les dossiers cliniques et informatiques, nous n'avons pas pu étudier l'effet du tabagisme féminin qui est pourtant un facteur péjoratif connu en termes de fertilité féminine (38,39). Les données concernant l'impact du tabagisme féminin sur les IIU restent controversées dans la littérature. Ainsi, dans une étude rétrospective de 2318 cycles chez 885 patientes, Farhi et Orvieto ne trouvaient pas de différence significative des taux de grossesse entre les femmes fumeuses et non-fumeuses prises en charge en IIU-C. Ils évoquaient dans leur article l'hypothèse d'une compensation de l'effet délétère du tabac grâce à la stimulation ovarienne par gonadotrophines (40). Plus récemment, l'étude prospective belge de Thijssen incluant 1264 cycles d'IIU-D chez 402 femmes montrait un effet néfaste du tabagisme sur les taux de grossesse seulement lorsque les femmes fumaient au moins 15 cigarettes par jour. Mais dans cette série on retrouve à la fois des cycles spontanés, des stimulations ovariennes par citrate de clomiphène ou par gonadotrophines (9).

#### IV. CONCLUSION.

<b>Synthèse des résultats</b>		
	<b>FACTEURS INFLUENCANT LES TAUX DE GROSSESSE</b>	<b>FACTEURS INFLUENCANT LES TAUX DE NAISSANCE</b>
<b>ANALYSE UNIVARIEE</b>	Antécédent de PMA-C Nb de follicules $\geq 15$ mm au déclenchement NSMI	Age de la femme Antécédent de PMA-C NSMI
<b>ANALYSE MULTIVARIEE</b>	Nb de follicules $\geq 15$ mm au déclenchement <b>NSMI</b>	Antécédent de PMA-C <b>NSMI</b>
<small>NB : Toutes les variables suivantes ont été testées : l'âge de la femme, bilan ovarien en phase folliculaire précoce (AMH, FSH, E2), IMC de la femme, gestité, parité, antécédent de tentatives PMA intra-conjugales, âge du donneur, IMC du donneur, récupération spermatique, antécédent de grossesse obtenue avec le don, nombre de follicules <math>\geq 15</math> mm et E2 au déclenchement, NSMI.</small>		

Dans notre série nous n'avons pas démontré d'impact du bilan ovarien de la femme receveuse sur l'issue des IIU-D. Les caractéristiques des donneurs que nous avons étudiés ne nous permettent pas non plus de prédire la réussite d'une tentative. Ce résultat valide, d'un point de vue pratique, la sélection des donneurs de spermatozoïdes instaurée dans notre centre. Dans l'avenir, il sera enrichissant de comparer ces résultats avec ceux que nous aurons en utilisant les pailles des donneurs « sans enfant » qui n'ont pas prouvé leur fertilité.

Par ailleurs, nous avons démontré un possible avantage d'une stimulation ovarienne bi-folliculaire sur les taux de grossesse. Même si nos résultats en termes de grossesses multiples sont acceptables (et non statistiquement significatifs) il faut rester vigilant et ne pas oublier les risques encourus. Les patients doivent donc être clairement informés de ces risques à chaque insémination réalisée au décours d'un cycle pauci-folliculaire. Et même si la stimulation mono-folliculaire doit rester la règle,

au moins pendant les 3 à 4 premiers cycles, il serait intéressant de discuter une modification du protocole de stimulation en cas d'échec de ces premières IUI-D.

Notre étude a permis pour la première fois d'évaluer les résultats des IUI-D effectuées avec un NSMI inférieur à 1 million. Nos résultats démontrent qu'entre 750 000 et 1 000 000 de spermatozoïdes inséminés, les chances de grossesse et de naissance sont aussi bonnes qu'avec un NSMI supérieur à 1 million. Ce seuil d'un million de spermatozoïdes mobiles inséminés est très ancré dans nos pratiques mais notre étude montre que l'on peut le modérer quand il s'agit d'inséminations avec recours à un don de spermatozoïdes. Cette constatation est réellement intéressante pour l'avenir de l'AMP en France. Dans le contexte actuel de pénurie de don et d'un avenir présageant une augmentation de notre activité, ces données nous permettent d'être plus sereins quant aux attributions des futurs dons, tout en préservant des délais d'attente convenables pour nos patients.

## BIBLIOGRAPHIE :

1. Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique [Internet]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>
2. Rives N, Sibert L, Perdrix A, Hennebicq S, Julliard J-C, la Fédération française des CECOS. [Assisted reproductive technologies with sperm donation]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* sept 2012;22(10):561-7.
3. Hennebicq S, Blagosklonov O, Eustache F, Papaxanthos A, Drouineaud V, Guillemain C, et al. Donor sperm insemination after failed intra-couple intracytoplasmic sperm injection. *Syst Biol Reprod Med.* 11 oct 2017;1-8.
4. Décret n° 2016-273 du 4 mars 2016 relatif à l'assistance médicale à la procréation | Legifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/3/4/AFSP1532330D/jo/texte>
5. Kang BM, Wu TC. Effect of age on intrauterine insemination with frozen donor sperm. *Obstet Gynecol.* juill 1996;88(1):93-8.
6. Botchan A, Hauser R, Gamzu R, Yogev L, Paz G, Yavetz H. Results of 6139 artificial insemination cycles with donor spermatozoa. *Hum Reprod.* nov 2001;16(11):2298-304.
7. Ferrara I, Balet R, Grudzinskas JG. Intrauterine insemination with frozen donor sperm. Pregnancy outcome in relation to age and ovarian stimulation regime. *Hum Reprod.* sept 2002;17(9):2320-4.
8. De Brucker M, Camus M, Haentjens P, Francotte J, Verheyen G, Tournaye H. Cumulative delivery rates after ICSI with donor spermatozoa in different age groups. *Reprod Biomed Online.* mai 2014;28(5):599-605.
9. Thijssen A, Creemers A, Van der Elst W, Creemers E, Vandormael E, Dhont N, et al. Predictive factors influencing pregnancy rates after intrauterine insemination with frozen donor semen: a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online.* juin 2017;34(6):590-7.
10. Boulard V, Charbit B, Brasseur F, Lourdel E, Copin H, Merviel P. [Prognostic factors of pregnancy in intra-uterine insemination with sperm of donor: a review of 535 cycles over 7 years]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* févr 2013;42(1):40-8.
11. Mokdad C, Clavier B, Perdrix A, Roman H, Marpeau L, Rives N. [Prognosis factors in donor semen insemination: a 10-years follow-up study of 188 patients]. *Gynecol Obstet Fertil.* févr 2013;41(2):96-104.

12. Shenfield F, Doyle P, Valentine A, Steele SJ, Tan SL. Effects of age, gravidity and male infertility status on cumulative conception rates following artificial insemination with cryopreserved donor semen: analysis of 2998 cycles of treatment in one centre over 10 years. *Hum Reprod.* janv 1993;8(1):60-4.
13. Bahadur G, Farhi J, Ling KLE, Techatraisak K, Ashraf A, Oyede A-W, et al. Pregnancy and miscarriage rates in 3978 donor insemination cycles: effect of age, parity and partner's infertility status on pregnancy outcome. *Hum Fertil.* 2000;3(3):207-13.
14. Clarke GN, Bourne H, Hill P, Johnston WI, Speirs A, McBain JC, et al. Artificial insemination and in-vitro fertilization using donor spermatozoa: a report on 15 years of experience. *Hum Reprod.* avr 1997;12(4):722-6.
15. Ecochard R, Cottinet D, Mathieu C, Rabilloud M, Czyba JC. The mean of sperm parameters in semen donations from the same donor. An important prognostic factor in insemination. *Int J Androl.* juin 1999;22(3):163-72.
16. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG. Intrauterine insemination with donor semen. An evaluation of prognostic factors based on a review of 1131 cycles. *Acta Obstet Gynecol.* avr 2001;80(4):342-8.
17. Achard V, Perrin J, Saias-Magnan J, Noizet A, Grillo J-M, Paulmyer-Lacroix O. [Optimization of artificial inseminations with donor semen: a four-year experience]. *Gynecol Obstet Fertil.* nov 2005;33(11):877-83.
18. Freour T, Jean M, Mirallie S, Langlois M-L, Dubourdieu S, Barriere P. Predictive value of CASA parameters in IUI with frozen donor sperm. *Int J Androl.* oct 2009;32(5):498-504.
19. Chavkin DE, Molinaro TA, Roe AH, Sammel MD, Dokras A. Donor sperm insemination cycles: are two inseminations better than one? *J Androl.* juin 2012;33(3):375-80.
20. Le Lannou D, Gastard E, Guivarch A, Laurent MC, Poulain P. Strategies in frozen donor semen procreation. *Hum Reprod.* juill 1995;10(7):1765-74.
21. Matorras R, Diaz T, Corcostegui B, Ramón O, Pijoan JI, Rodriguez-Escudero FJ. Ovarian stimulation in intrauterine insemination with donor sperm: a randomized study comparing clomiphene citrate in fixed protocol versus highly purified urinary FSH. *Hum Reprod.* août 2002;17(8):2107-11.
22. Zuzuarregui JL, Meseguer M, Garrido N, Simón C, Pellicer A, Remohí J. Parameters affecting the results in a program of artificial insemination with donor sperm. A 12-year retrospective review of more than 1800 cycles. *J Assist Reprod Genet.* avr 2004;21(4):109-18.
23. Le Lannou D. [Artificial insemination with donor frozen sperm]. *Gynecol Obstet Fertil.* oct 2004;32(10):894-7.

24. Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M, Bergère M, Lombroso R, et al. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Hum Reprod.* sept 2004;19(9):2060-5.
25. Badawy A, Elnashar A, Eltotongy M. Effect of sperm morphology and number on success of intrauterine insemination. *Fertil Steril.* mars 2009;91(3):777-81.
26. Cao S, Zhao C, Zhang J, Wu X, Zhou L, Guo X, et al. A minimum number of motile spermatozoa are required for successful fertilisation through artificial intrauterine insemination with husband's spermatozoa. *Andrologia.* juin 2014;46(5):529-34.
27. Monraisin O, Chansel-Debordeaux L, Chiron A, Floret S, Cens S, Bourrinet S, et al. Evaluation of intrauterine insemination practices: a 1-year prospective study in seven French assisted reproduction technology centers. *Fertil Steril.* juin 2016;105(6):1589-93.
28. Lobert M. Facteurs pronostics de succès des inséminations intra-utérines intra-conjugales sur sperme frais : étude rétrospective de 3036 cycles. [Mémoire de DESC de médecine de la reproduction].
29. Gorrill MJ, Burry KA, Patton PE. Pregnancy outcomes using donor sperm insemination after failed in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection cycles in couples with complex infertility disorders. *Fertil Steril.* oct 2003;80(4):936-8.
30. Leguy M-C, Juillard J-C, Kunstmann J-M, de Ziegler D, Fauque P, Chalas C, et al. [ART with sperm donor after intraconjugal ICSI failure]. *Gynecol Obstet Fertil.* mai 2011;39(5):289-95.
31. Emperaire JC, Gauzere E, Audebert A. Female fertility and donor insemination. *Lancet.* 28 juin 1980;1(8183):1423-4.
32. Koh S-A, Sanders K, Deakin R, Burton P. Male age negatively influences clinical pregnancy rate in women younger than 40 years undergoing donor insemination cycles. *Reprod Biomed Online.* août 2013;27(2):125-30.
33. Zhu JL, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Basso O, Olsen J. Paternal age and congenital malformations. *Hum Reprod.* nov 2005;20(11):3173-7.
34. Boitrelle F, Plouvier P, Dumont A, Barbotin A-L, Rigot J-M, Belaïsch-Allart J, et al. [Effects of father's age on fertility, results of ART and health of children]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* janv 2017;45(1):28-31.
35. Guan H-T, Zheng Y, Wang J-J, Meng T-Q, Xia W, Hu S-H, et al. Relationship between donor sperm parameters and pregnancy outcome after intrauterine insemination: analysis of 2821 cycles in 1355 couples. *Andrologia.* févr 2016;48(1):29-36.

36. Johnston RC, Kovacs GT, Lording DH, Baker HW. Correlation of semen variables and pregnancy rates for donor insemination: a 15-year retrospective. *Fertil Steril.* févr 1994;61(2):355-9.
37. WHO | WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen [Internet]. WHO. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241547789/en/>
38. Berthiller J, Sasco A-J. [Smoking (active or passive) in relation to fertility, medically assisted procreation and pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* avr 2005;34 Spec No 1:3S47-54.
39. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* juin 1998;13(6):1532-9.
40. Farhi J, Orvieto R. Influence of smoking on outcome of COH and IUI in subfertile couples. *J Assist Reprod Genet.* juill 2009;26(7):421-4.





**AUTEUR : Nom :** LEFORT

**Prénom :** Marie

**Date de Soutenance :** 17 avril 2018

**Titre de la Thèse :** Inséminations intra-utérines avec spermatozoïdes de donneur : quels facteurs influencent l'obtention d'une grossesse ?

**Thèse - Médecine - Lille 2018**

**Cadre de classement :** Biologie Médicale

**DES + spécialité :** Biologie Médicale et Biologie de la Reproduction

**Mots-clés :** Inséminations intra-utérines, spermatozoïdes de donneur, grossesse, don de spermatozoïdes, facteurs.

**Résumé :**

**Introduction :** L'insémination intra-utérine avec spermatozoïdes de donneurs (IIU-D) est la technique d'aide médicale à la procréation (AMP) proposée aux couples faisant face à une infertilité masculine définitive ou à un risque de transmission d'une maladie génétique. Nous avons souhaité évaluer nos pratiques et étudier si des facteurs influencent l'obtention d'une grossesse en IIU-D.

**Matériel et méthodes :** Etude rétrospective, monocentrique des IIU-D réalisées au CHRU de Lille entre le 01/01/2007 et le 31/12/2016. Les caractéristiques pouvant influencer l'obtention d'une grossesse et d'une naissance ont été analysées en uni- puis en multivarié avec un modèle logistique mixte.

**Résultats :** Nous avons inclus 288 couples et 1040 IIU-D ont été réalisées. Le taux de grossesse clinique était de 23.7% et le taux de naissance vivante était de 19.3% par cycle. En analyse univariée l'âge de la femme, le nombre de follicules matures au déclenchement, le NSMI et l'antécédent de tentatives d'AMP intra-conjugales influençaient l'obtention d'une grossesse et/ou d'une naissance. En analyse multivariée l'antécédent de tentatives d'AMP intraconjugale restait un facteur péjoratif avec un taux de grossesse à 18.8% et de naissance à 13.4%. La stimulation ovarienne bi-folliculaire multipliait les chances de grossesse clinique par 1.39 [1.01-1.92]. Le nombre de spermatozoïdes inséminés (NSMI) était le plus important facteur retrouvé avec un seuil établi à 0.75 millions, en dessous de celui-ci les taux de grossesse clinique et de naissance vivante chutaient respectivement à 17.5% et 13% contre des taux de 26,4% et 21,7% quand le NSMI était supérieur ou égal à 0,75 millions ( $p$  respectifs à 0,004 et 0,002). Ni le bilan ovarien, ni les caractéristiques du donneur n'influençaient les résultats d'IIU-D.

**Conclusion :** L'antécédent de tentatives d'AMP intra-conjugales et la stimulation ovarienne sont des facteurs influençant les résultats d'IIU-D déjà connus et décrits dans la littérature. Nos résultats démontrent qu'en dessous de 750 000 spermatozoïdes mobiles inséminés, les taux de grossesse et de naissance sont significativement plus bas. Ce nouveau seuil permettra d'envisager plus sereinement les futures attributions des dons, tout en préservant pour nos patients des délais d'attente convenables. De plus, il n'est pas impossible que la nouvelle loi de Bioéthique élargisse les indications d'AMP avec don de spermatozoïdes.

**Composition du Jury : Président : Pr Sophie CATTEAU-JONARD**

**Asseseurs : Pr Nathalie RIVES, Dr Rodrigue DESSEIN, Dr Bérengère DUCROCQ, Dr Geoffroy ROBIN.**