



Intérêt de la stimulation ovarienne pour les IAD ?

Dr Manon SOREL - Dr Mathilde Bourdon

Department of Gynecology Obstetrics II and Reproductive Medicine, Paris, France
Université Paris Cité, Faculté de médecine, AP-HP, Cochin Saint Vincent de Paul
Inserm, Unité de recherche U1016 - équipe Pr F. Batteux, Institut Cochin, Paris, France

ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS



Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Université de Paris

FERTILITE
PARIS CENTRE

Le changement de paradigme de l'IAD

Avant 2021

Les inséminations étaient uniquement réalisées dans le cadre de couples hétérosexuels engagés dans un parcours d'infertilité documenté.

Depuis 2021 (loi de bioéthique)

- Femmes seules
- Couples de femmes
- Souvent **absence d'antécédent d'infertilité**

Ce nouveau paradigme soulève une question fondamentale :

- ① Le modèle « IUI + stimulation », historiquement conçu pour l'infertilité, est-il transposable à ces nouvelles indications ?

Pourquoi stimule-t-on historiquement en IIU ?

Objectifs théoriques

→ Recrutement folliculaire

Recrutement paucifolliculaire pour augmenter le nombre d'ovocytes matures

→ Contrôle du timing

Maîtriser le moment de l'ovulation pour optimiser le timing de l'insémination

Inconvénients à considérer

- ⚠ • Coût
- Injections sous-cutanées quotidiennes
- Risque multifolliculaire et de grossesse multiple



REVUE DE LA LITTÉRATURE

Ce que dit la littérature

Taux de grossesses selon le type de protocole

Étude rétrospective sur **infertilité inexplicée ou masculine**, 14 519 cycles d'IIU.

Stratégies évaluées

Cycle naturel
Sans aucune stimulation

Citrate de clomifène
50-100 mg/j × 5 jours (J 3-J 7)

Déclenchement hCG
Si ≥ 1 follicule ≥ 18 mm

Létrozole
2,5-5 mg/j × 5 jours (J 3-J 7)

Gonadotrophines
HMG/FSH 75 UI/j dès J 3,
adapté à la réponse

Insémination
36-40 h après déclenchement hCG

Annulation
Proposée si ≥ 4 follicules dominants

TABLE 2

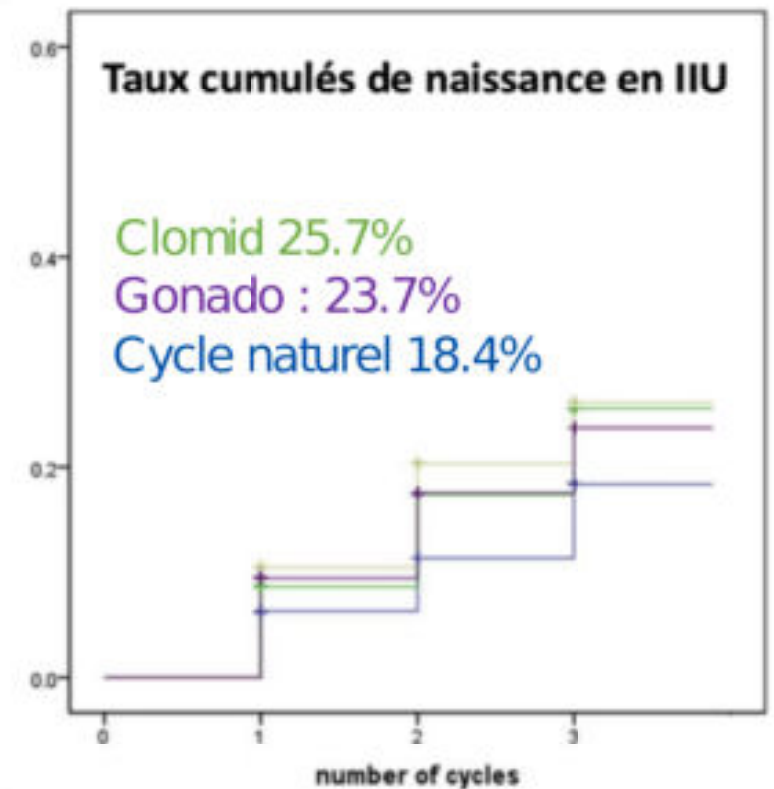
Fertility outcomes among women undergoing natural or stimulated intrauterine insemination (IUI) cycles.

Outcome	CC	Letrozole	Gonadotropins	Natural
n	3,205	1,989	2,579	6,746
Dominant follicles	1.6 ± 0.8	1.3 ± 0.6	1.4 ± 0.8	1.0 ± 0.3
Clinical pregnancy	374/3,205 (11.7)	236/1,989 (11.9)	336/2,579 (13.0)	546/6,746 (8.1)
Live birth	286/3,205 (8.9)	186/1,989 (9.4)	246/2,579 (9.5)	420/6,746 (6.2)
Twin pregnancy	17/374 (4.6)	3/236 (1.3)	11/336 (3.3)	4/546 (0.7)
Triplet pregnancy	0	0	2/336 (0.6)	0
Ectopic pregnancy	10	6	14	15
Miscarriage	57/374 (15.2)	36/236 (15.3)	55/336 (16.4)	91/546 (16.7)

Note: Values are presented as mean ± standard deviation or n (%). CC = clomiphene citrate.

Huang. Ovarian stimulation in IUI. Fertil Steril 2018.

Clomid 8.9% Letrozole 9.4% Gonado : 9.5% naturel 6.2%



Risque de grossesse multiple selon le nombre de follicules

→ IIU étaient réalisées même en présence de 3 ou 4 follicules en croissance.

Comparison of fertility outcome in the 1st intrauterine insemination (IUI) cycle among different follicle number.

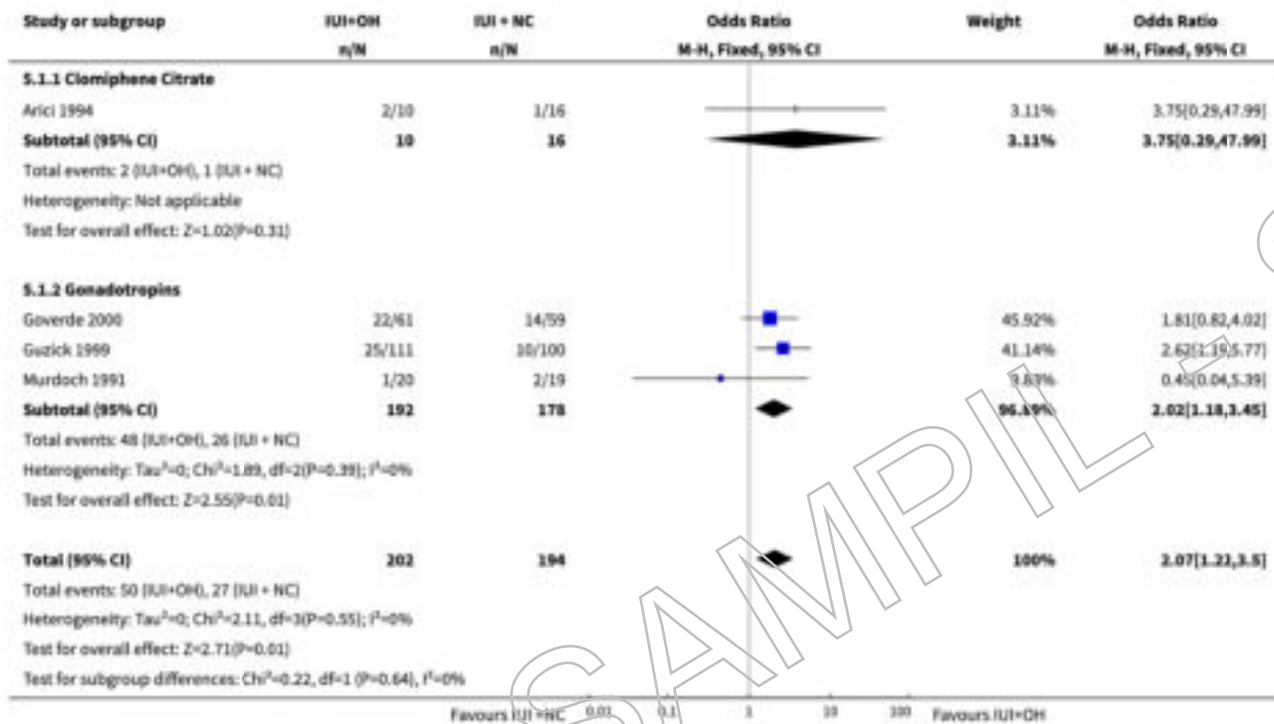
Outcome	No. of follicles			
	1 (n = 6,298)	2 (n = 1,104)	3 (n = 272)	≥4 (n = 111)
Clinical pregnancy				
All cycles	598/6,298 (9.5)	161/1,104 (14.6)	39/272 (14.3)	16/111 (14.4)
CC	116/1,084 (10.7)	69/531 (13.0)	23/174 (13.2)	9/68 (13.2)
Letrozole	88/687 (12.8)	34/191 (17.8)	7/30 (23.3)	0/7 (0)
Gonadotropins	102/899 (11.3)	41/243 (16.9)	9/68 (13.2)	7/36 (19.4)
Natural	292/3,628 (8.0)	17/139 (12.2)	0	0
Live birth				
All cycles	451/6,298 (7.2)	128/1,104 (11.6)	29/272 (10.7)	11/111 (9.9)
CC	87/1,084 (8.0)	52/531 (9.8)	19/174 (10.9)	6/68 (8.8)
Letrozole	64/687 (9.3)	28/191 (14.7)	4/30 (13.3)	0/7 (0)
Gonadotropins	74/899 (8.2)	34/243 (14.0)	6/68 (8.8)	5/36 (13.9)
Natural	226/3,628 (6.2)	14/139 (10.1)	0	0
Twin pregnancy	5/598 (0.8)	7/161 (4.3)	6/39 (15.4)	4/16 (25.0)
Triplet pregnancy	0	0	0	1/16 (6.3)
Ectopic pregnancy	14	6	3	1
Miscarriage	107/598 (17.9)	23/161 (14.3)	5/39 (12.8)	1/16 (6.3)

Note: Values are presented as n (%). CC = clomiphene citrate.
Huang. Ovarian stimulation in IUI. Fertil Steril 2018.

△ Cycle stimulé → taux de grossesse multiple significativement augmentés.

Taux de grossesses : cycle stimulé vs cycle naturel en IUI

Analysis 5.1. Comparison 5 IUI in stimulated cycle versus IUI in a natural cycle, Outcome 1 Live birth rate per couple (all cycles).



Méta-analyse Cochrane

- 4 études randomisées, 396 couples au total — données très anciennes
- Gonadotrophines vs cycle naturel : OR = 2,07 [1,22-3,5] pour le taux de naissance vivante par couple
- Niveau de preuve : **faible (low)**

Limites majeures

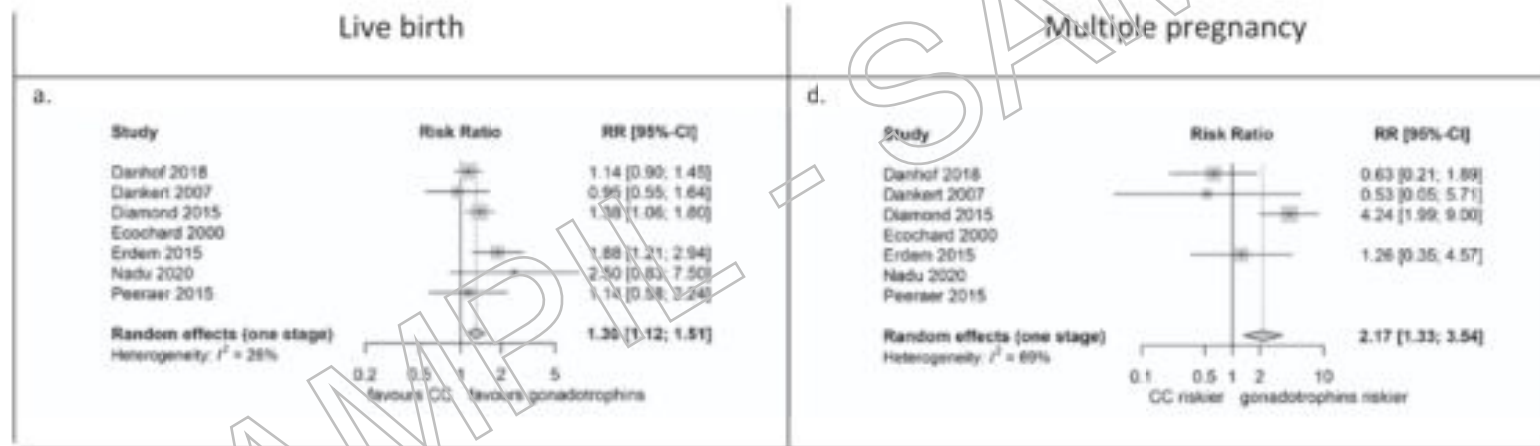
- ⚠ • **Arici** : aucun critère d'annulation défini
- **Goverde** : annulation si >3 follicules ≥18 mm ou >6 follicules ≥14 mm
- **Guzick** : déclenchement si 2 follicules >18 mm, annulation si E2 > 3000 pg/mL
- **Murdoch** : annulation si >4 follicules dominants

→ IUI étaient réalisées même en présence de croissance multifolliculaire >2

→ Critères non standardisés, plus représentatifs de la pratique actuelle

Comment stimuler ? Gonadotrophines vs Citrate de clomifène

Méta-analyse de 7 RCT incluant **2 411 couples** avec infertilité inexplicée, représentant 5 678 cycles d'IU.
Comparaison entre gonadotrophines (n=1054), citrate de clomifène (n=1058) et létozole (n=299).



✔ **Naissance vivante** : Les **gonadotrophines** sont associées à un taux de naissance vivante significativement plus élevé que le citrate de clomifène (RR = 1,30 [1,12-1,51]).

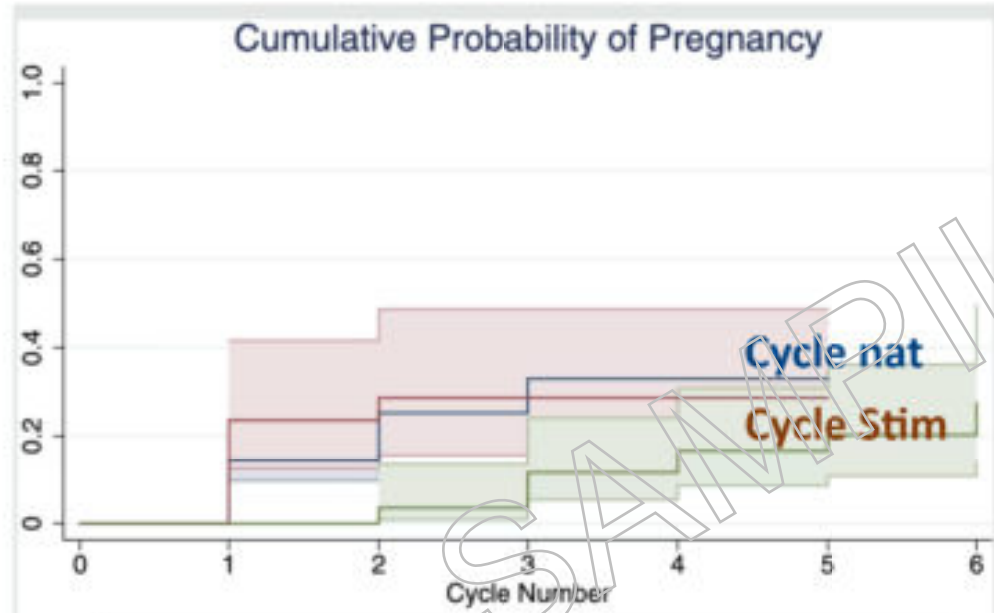
⚠ **Grossesse multiple** : Le risque de grossesse multiple est également significativement plus élevé avec les **gonadotrophines** (RR = 2,17 [1,33-3,54]).

Taux de grossesses : cycle stimulé vs cycle naturel en IAD : Données spécifiques aux femmes sans infertilité connue

Bressler et al., Fertil Steril 2019

Étude rétrospective monocentrique.

Femmes sans infertilité connue (23–45 ans), 256 cycles d'IAD : 104 cycles naturels vs 152 cycles stimulés (Clomid/Létozole).



Cumulative likelihood of pregnancy by treatment group, with 95% confidence intervals (CIs).

Hawkins Bressler. Empiric superovulation for donor insemination. Fertil Steril 2019.

Fecundability ratios in therapeutic donor insemination cycles by medication.

Type of cycle	Fecundability ratio ^a (95% CI%)	P value
Unmedicated cycle	Referent	1.0
Medicated cycle	0.48 (0.26–0.88%)	.02
Clomiphene	0.52 (0.27–1.10%)	.05
Letrozole	0.19 (0.06–0.66%)	.009

Note: CI = confidence interval.
^a Adjusted for Society for Assisted Reproductive Technologies age category.

Hawkins Bressler. Empiric superovulation for donor insemination. Fertil Steril 2019.

Ajustement sur l'âge

- ⊗ • Taux de grossesse **diminué en cycles stimulés** après analyse ajustée
- Grossesses gémellaires : Plus imp dans le groupe stimulé

NOTRE ÉTUDE

La stimulation par gonadotrophines améliore-t-elle le taux de naissance vivante après IAD chez les femmes seules et couples de femmes ?

Critère principal

Taux de naissance vivante par cycle d'IAD

Design et population

- Étude **monocentrique rétrospective**
- Période : **2021-2024**
- Femmes < **45 ans**
- Cycles menstruels **réguliers**
- Perméabilité tubaire **confirmée**
- Indications : femmes seules et couples de femmes **sans antécédent d'infertilité**

Les deux stratégies comparées

Cycle naturel modifié (mNat-IUI)

- Sans injection de gonadotrophines
- Déclenchement hCG dès qu'un follicule ≥ 16 mm est identifié

Stimulation par Gonadotrophines (Gn-IUI)

- FSH / hMG : 25- 100 UI/j à partir de J 4
- Objectif mono ou bifolliculaire
- Annulation si ≥ 3 foll >14 mm
- Déclenchement hCG

Population étudiée

973

Cycles analysés

Total des cycles d'IAD inclus dans l'étude

364

Femmes incluses

Femmes seules et couples de femmes

377

Cycles stimulés

Gonadotrophines (Gn-IUI)

596

Cycles naturels

Cycle naturel modifié (mNat-IUI)

Caractéristiques des deux groupes

Characteristics	Gn-IUI group (n=377)	mNat-IUI group (n=596)	p-value
Indications for IUI-DS			<0.001 ^k
IUI-DS-Single woman	128 (34.0)	411 (69.0)	
IUI-DS-Couple of women	249 (66.0)	185 (31.0)	
Mean age (years)	35.9 ±4.2	37.2 ±3.6	<0.001 ^u
BMI (kg/m ²)	24.9 ±5.2	24.0 ±4.3	0.053 ^u
Active smoking	68 (18)	92 (15.4)	0.286 ^k
Parity	0.1±0.4	0.0±0.2	0.002
Patient's ovarian reserve			
Day-3 FSH (IU/L)	7.2±2.6	7.5±2.9	0.206 ^u
Day-3 LH (IU/L)	6.1±6.7	6.1±5.6	0.166 ^u
Day-3 Estradiol (pg/ml)	51.1±47	52±34.3	0.634 ^u
AMH (ng/ml)	2.2±1.9	2.3±1.9	0.120 ^u
AFC	16.0±10.5	16.9±10.1	0.034 ^u
Presence of endometriosis	74 (19.6)	115 (19.3)	0.898 ^k
IUI rank			0.128 ^k
1	146(38.7)	218(36.6)	
2	94(24.9)	176(29.5)	
3	68(18.0)	126(21.1)	
4	36(9.5)	44(7.4)	
5	21(5.6)	19(3.2)	
6	12(3.2)	13(2.2)	

Caractéristiques des cycles d'inseminations

	Gn-IUI group (n=377)	mMat-IUI group (n=596)	p-value
Initial dose of gonadotrophins	49.3 ± 7.2	NA	
Total dose of injected gonadotrophin (IU)	346.1 ± 184.8	NA	
Hormonal levels the day of triggering			
Progesterone (ng/ml)	0.3 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0.005 ^u
Estradiol (pg/ml)	289.6 ± 137.1	241.9 ± 98.3	<0.001 ^u
LH (IU/L)	11.7 ± 12.3	17.1 ± 16.2	<0.001 ^u
Endometrial thickness (mm)	8.3 ± 1.8	8.0 ± 1.8	0,013 ^u
Number of follicles ≥ 14mm at triggering			
1	311 (82.5)	553 (92.8)	<0.001 ^k
2	66 (17.5)	43 (7.2)	
Number of progressive and mobile sperm in the preparation (millions)	4.6 ± 3.5	4.3 ± 3.3	0.424 ^u

Résultat principal :

Gonadotrophines (Gn-IUI)

9,8 % de naissances vivantes par cycle (37/377)

Cycle naturel modifié (mNat-IUI)

9,6 % de naissances vivantes par cycle (57/596)

Valeur p

p = 0,897 — Différence non significative

- ⊙ **Aucun bénéfice de la stimulation par gonadotrophines sur le taux de naissance vivante** dans cette population de femmes seules et couples de femmes sans antécédent d'infertilité.

Résultats de grossesses

	Gn-IUI group (n=377)	mNat-IUI group (n=596)	p-value
Live birth rate	37 (9.8)	57 (9.6)	0.897 ^k
Ongoing pregnancy rate	38 (10.1)	60 (10.1)	0.995 ^k
Clinical pregnancy rate	51 (13.5)	70 (11.7)	0.412 ^k
Early pregnancy loss rate	9/51 (17.6)	9/70 (12.9)	0.465 ^k
Ectopic pregnancy	4/51 (7.8)	1/70 (1.4)	0.080 ^k
Twin pregnancy	3/37 (8.1)	1/57 (1.7)	0.296 ^k
Congenital malformation	0/37 (0.0)	1/57 (1.7)	0.426 ^k
Intra uterine fetal death	1/38 (2.6)	0/60 (0.0)	0.387 ^k
Termination of pregnancy	0/38 (0.0)	3/60(5.0)	0.224 ^k
Birth weight (grams)	2865.6 ±964.4	3227.3 ±550.2	0.105 ^u

Analyse multivariée

Variables d'ajustements

- Protocole (Gn vs naturel modifié)
- Âge maternel
- AMH
- FSH basale
- Indication (femme seule vs couple)
- Rang d'IAD

① Méthode : régression logistique multivariée
critère de jugement = naissance vivante par cycle.

Résultats

Variable	aOR	IC 95%	p
Gn vs naturel modifié	0,9	0,6-1,6	0,803
Couple vs femme seule	0,9	0,4-1,8	0,716
FSH J 3	1,0	0,8-1,1	0,466
AMH	1,1	0,9-1,2	0,514
Âge maternel	0,9	0,8-0,9	0,023

☑ **Seul facteur indépendant significativement associé au taux de naissance vivante : l'âge maternel.**

Le protocole de stimulation n'est pas un facteur prédictif (aOR 0,9, p=0,803).

Pourquoi éviter une stimulation systématique

Ce que la stimulation fait

- ↑ Taux bifolliculaire : **17,5 % vs 7,2 %** ($p < 0,001$)
- ↑ Estradiol au déclenchement
- ↑ Légère épaisseur endométriale

Ce que la stimulation ne fait pas

- Pas d'amélioration du LBR : **9,8 % vs 9,6 %**
- Nécessite des injections quotidiennes
- Risque de grossesse multiple (8,1 % vs 1,7 %)
- Risque d'hyper-réponse → annulation de cycle (non évalué)

Peut-on personnaliser la stratégie ?



Première intention : cycle naturel modifié

- Cycles menstruels réguliers
- Absence de trouble ovulatoire documenté



Stimulation si...

- Trouble ovulatoire documenté (ex. SOPK)
- Âge avancé (≥ 38 ans) ?
- Échecs répétés de cycles naturels ?

i L'approche personnalisée doit primer sur un protocole systématique de stimulation.

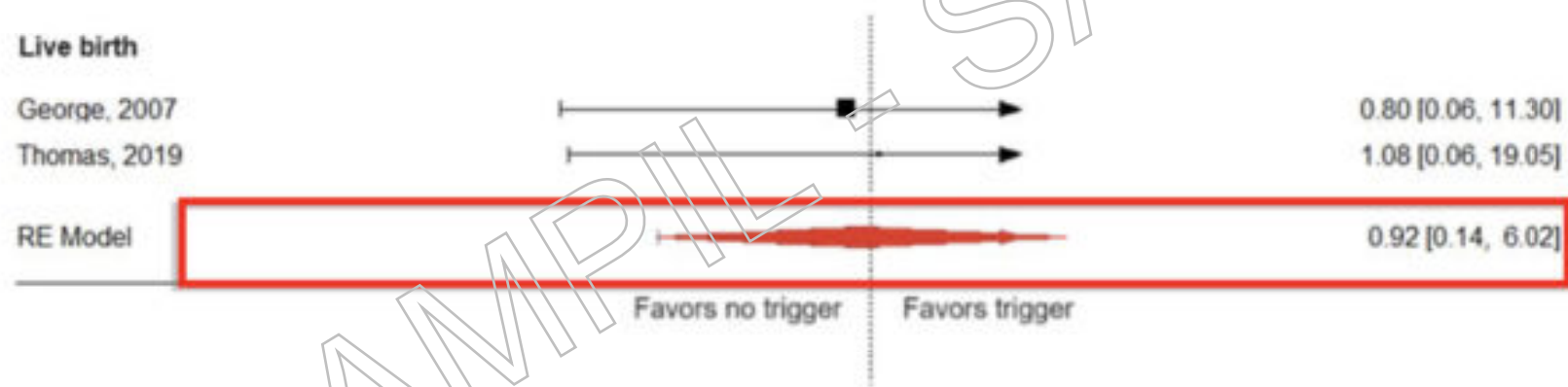
Et doit t-on déclencher à l' HCG ?

Meta-analyse - RCT

Population : infertilité inexplicée ou anovulatoire

Traitement : induction de l'ovulation par CC ou hMG + rapports programmés/IIU

Comparaison : trigger par HCG vs pas de déclenchement



- **George** : 180 femmes / Anovulation / CC +HCG vs CC sans déclenchement et Rapports programmés
- **Thomas** : 392 femmes / Infertilité inexplicée : HMG +HCG vs HMG sans déclenchement et IIU

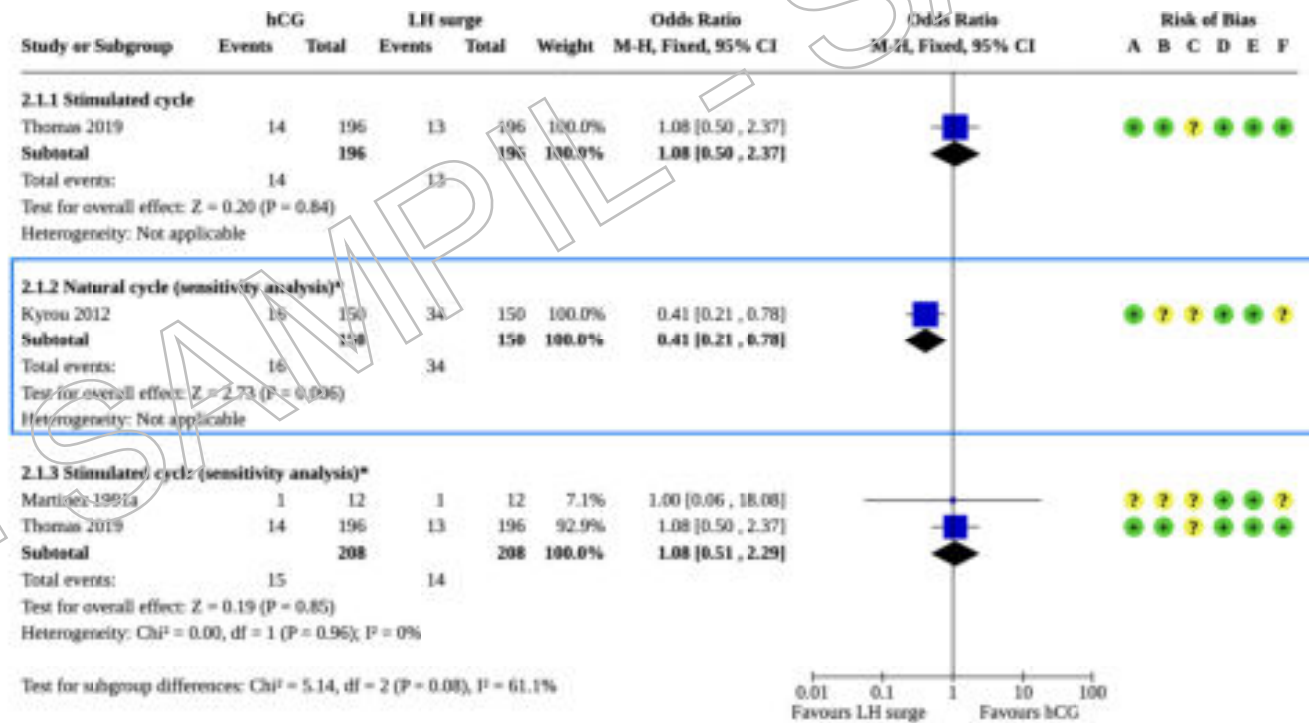
Et doit t on déclencher à l' HCG ?

Meta-analyse - RCTs

Population : infertilité inexpliquée ou anovulatoire ou DS

Comparaison : trigger par HCG / Pic de LH

Figure 5. Forest plot of comparison: 2 hCG versus LH surge: 2.1 Live birth rate or ongoing pregnancy rate per couple.
* We included studies in the sensitivity analysis regardless of their risk of bias assessment result.



150 femmes ds chaque groupe
Tx de grossesse évolutive :

HCG administration	Spontaneous LH rise	Difference (% 95% CI)	P-value
16/150 (10.7)	34/150 (22.7)	-12.0 (-20.4 to -3.6)	0.008

Messages clés

1

Un nouveau paradigme

L'IAD chez les femmes seules et les couples de femmes représente une indication différente de l'IU pour infertilité

2

Stimulation ≠ meilleurs résultats

La stimulation par gonadotrophines **ne permet pas une amélioration des naissances vivantes** dans notre cohorte (9,8 % vs 9,6 %, $p=0,897$).

3

Le cycle naturel : stratégie de première intention

Plus légère, moins coûteuse, probablement plus sûre, cette approche s'avère aussi efficace que la stimulation pour des femmes sans antécédent d'infertilité.

4

Conclusion pratique

Ne pas stimuler par réflexe. Adapter le traitement au profil individuel de chaque patiente.

Remerciements



Gynécologie — Unité chirurgicale

C Chapron, L Marcellin, B Borghese, L Campin, A Gaudet Chardonnet, P Marzouk, G Parpex, G Darlet, F Llouquet, A Bourret, G Pierre, F Decuypere

Gynécologie — Unité médicale

G Plu-Bureau, L Maitrot Mantelet, S Perol

AMP et Infertilité

P Santulli, M Bourdon, C Maignien, L Melka, A Garcia, J Corrier, M Sorel, B Melinte, F Kefelian, S Koutchinsky, V Gayet, S Douard, A Fubini, A Bitt, J Gohnot, C Cervantes, E Laviron, A Houliat, E Serve

Biologie de la reproduction

C Patrat, K Pocate, V Lange, P Fauque, C Chalas, A Chargui, J Firmin, L Ferreux, V Douineaud

Autres équipes

Équipe psychologique : V Antoine, M Reynaud

Chirurgie intestinale : S Gaujoux, M Leconte

Radiologie : C Bordonne, L Maitrot Mantelet, AE Millischer

Génétique : D Vaiman, S Barbaux

Immunologie : F Batteux, S Chouzenoux, L Doridot, M J eljeli

Statistiques : F Goffinet, PY Ancel

- ☐ **P Santulli** — Professeur, Chef d'unité AMP et Infertilité
- C Patrat** — Professeur, Biologie de la reproduction
- C Marcellin** — Professeur, Chef de service Gynécologie-Obstétrique II