

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
Médicale**

—

**Volume 2009
publié le 9.12.2009**



*TRENTE-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2009*

Infertilité dite inexpliquée : quel bilan en 2009 ?

J. BELAISCH-ALLART, N. CASTAING, I. GREFENSTETTE,
F. LAROUSSERIE, J.M. MAYENGA, A. MOKDAD, H. MOUMIN,
S. BRINGER-DEUTSH, O. KULSKI *
(Sèvres)

Résumé

La prise en charge des couples infertiles a beaucoup évolué ces dernières années. S'il était jadis admis qu'il ne fallait commencer l'exploration d'un couple infertile qu'après deux ans de rapports sexuels réguliers, il est désormais recommandé de commencer l'exploration d'un couple souhaitant un enfant après une année de rapports sexuels sans contraception. Une exploration plus rapide peut être engagée si : la femme a plus de 35 ans, les troubles du cycle sont patents, une pathologie de l'appareil génital est connue ou suspectée chez l'homme ou chez la femme. Si le bilan s'avère normal, on parlera d'infertilité inexpliquée mais tout le problème est de savoir jusqu'où pousser ce bilan en analysant les bénéfices pour le couple, les risques éventuels et les coûts des explorations, en sachant ne pas perdre de temps si l'âge de la femme avance et en choisissant correctement le moment où l'exploration doit faire place à la prise en charge. Il n'y a pas d'unanimité dans la littérature sur les examens à réaliser avant de retenir le diagnostic d'infertilité inexpliquée et cela explique probablement l'extrême variabilité

* Centre Hospitalier des Quatre Villes - Service de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction - Site de Sèvres - 141 Grande Rue - 92318 Sèvres cedex
E-mail : j.belaischallart@ch4v.fr

de cette étiologie dans la littérature (de 8 % à plus de 30 %). Ce diagnostic reste donc subjectif et dépend des explorations réalisées, de leur quantité, de leur qualité et de la qualité de leur interprétation.

Mots clés : infertilité inexplicée, réserve ovarienne, cœlioscopie, spermogramme

La prise en charge des couples infertiles a beaucoup évolué ces dernières années. La référence médicale opposable concernant la stérilité du couple a été publiée au journal officiel d'août 1998. Le groupe de travail qui a élaboré cette référence médicale opposable avait réussi à se mettre d'accord sur les délais et les explorations nécessaires, et finalement cette RMO contrairement à d'autres n'a pas été discutée depuis sa publication !

Il était classiquement admis qu'il ne fallait commencer l'exploration d'un couple infertile qu'après deux ans de rapports sexuels réguliers. Avec le recul de l'âge du désir du premier enfant, une telle attitude devenait dangereuse pour la femme et la référence médicale opposable a clairement autorisé à commencer l'exploration d'un couple souhaitant un enfant après une année de rapports sexuels sans contraception. Une exploration plus rapide peut être engagée si : la femme a plus de 35 ans, les troubles du cycle sont patents, une pathologie de l'appareil génital est connue ou suspectée chez l'homme ou chez la femme. La majorité des grossesses survenant dans les six premiers mois, certains auteurs ont même récemment proposé de réduire ce délai à 6 mois, quel que soit l'âge de la femme [1].

Il est donc devenu licite de commencer les explorations dès qu'un an d'infertilité avec rapports sexuels réguliers s'est écoulé. Si le bilan s'avère normal, on parlera d'infertilité inexplicée mais tout le problème est de savoir jusqu'où pousser ce bilan en analysant les bénéfices pour le couple, les risques éventuels et les coûts des explorations, en sachant ne pas perdre de temps si l'âge de la femme avance et en choisissant correctement le moment où l'exploration doit faire place à la prise en charge. Il n'y a pas d'unanimité dans la littérature sur les examens à réaliser avant de retenir le diagnostic d'infertilité inexplicée, et cela explique probablement l'extrême variabilité de cette étiologie dans la littérature (de 8 % [2] à 30 % [3]). Ce diagnostic reste subjectif et dépend des explorations réalisées, de leur quantité, de leur qualité et de la qualité de leur interprétation...

I. L'INTERROGATOIRE

L'entretien doit occuper la plus grande partie sinon la totalité de la première consultation, l'interrogatoire mérite et nécessite un long moment. Que la femme soit venue seule ou en couple, l'interrogatoire doit porter sur les deux membres du couple, quitte à reprendre côté masculin lors d'une consultation ultérieure en présence du conjoint.

I.a. La femme

L'âge de la femme est essentiel, le pourcentage d'infertilité dite inexpliquée augmentant avec l'âge de la femme (Tableau 1) [4], mais il serait plus judicieux de parler alors d'infertilité sans autre cause que l'âge. Le désir tardif d'enfant est devenu un réel problème de société et l'âge de la première maternité continue à reculer. Les explications à ce phénomène sont multiples, meilleure maîtrise de la contraception certes mais aussi volonté de faire carrière des femmes, difficultés actuelles de la vie professionnelle, tout concourt à repousser le moment où la femme se sent prête à enfanter, sans compter les secondes unions elles aussi de plus en plus fréquentes. La diminution de la fertilité féminine avec l'âge est désormais bien démontrée. Le modèle des inséminations artificielles avec sperme de donneur a permis d'individualiser le rôle de l'âge de la femme et d'éliminer le rôle de l'âge du conjoint et de la fréquence des rapports sexuels [5]. En FIV, la diminution du taux de grossesse avec l'âge de la femme est encore plus évidente [6]. Il semble donc évident que plus la femme attendra, plus il lui sera difficile de devenir mère, ce dont ni les femmes ni leur

Tableau 1 - Étiologie de l'infertilité selon l'âge de la femme

	< 35 ans	> 35 ans	
Dysovulation %	23,6	11,4	p < 0,001
Endométriose %	4,5	3,1	p < 0,01
Infertilité tubaire %	17,6	24,8	p < 0,001
Infertilité inexpliquée %	21,0	26,6	p < 0,01
Infertilité masculine %	35,0	32,5	p < 0,05
(Maheshawari, 2008)			

médecin ne semblent suffisamment conscients, ce qui amène tant de patientes à ne vouloir un enfant que la quarantaine approchant et à ne consulter que la quarantaine dépassée. Les inconvénients du temps qui passe ne sont pas des moindres, avec l'âge non seulement la fertilité chute mais augmentent le taux de fausses couches spontanées et d'aberrations chromosomiques et les risques maternofoetaux [7].

Leridon vient de démontrer que pour 100 femmes désirant un enfant à 30 ans, 4 ans plus tard 90,7 % l'auront obtenu, tandis que pour 100 femmes désirant un enfant à 35 ans, seules 85,9 % l'obtiendront et à 40 ans, seulement 63,7 % [8]. Ces données sont trop souvent ignorées par nos patientes pour qui 25 % de grossesse par cycle reste l'idée communément admise. Tenir compte de l'âge de la femme ne suffit pas à une bonne gestion de l'infertilité. La durée d'infécondité est un facteur pronostique très important. Schwartz [9] a démontré que si, au départ, la probabilité de conception par cycle (fécondabilité) est de 25 %, après 2 ans elle n'est plus que de 8 % et après 5 ans de 4 % par cycle (Tableau 2). De plus ces chiffres sont à revoir en fonction de la fécondabilité initiale, le taux de conception par cycle variant suivant l'âge, s'il est de 24 % à 25 ans, il n'est plus que de 12 % à 35 ans et 6 % à 40 ans.

Tableau 2 - Fertilité en fonction de la durée d'infécondité

Durée d'infécondité	Stérile (%)	Fécondabilité (%)	
		des fertiles	totale
(0)	(3)	(25)	(24)
6 mois	11	16	14
2 ans	52	8	4
5 ans	59	4	0,4

(Schwartz, 1981)

L'âge de la femme et la vraie durée d'infécondité sont donc deux paramètres essentiels à prendre en compte désormais avant de retenir le diagnostic d'infertilité inexpliquée. La profession renseigne sur le mode de vie, la disponibilité et l'exposition éventuelle à des produits toxiques. Le type de contraception utilisée jusqu'au désir d'enfant est utile à connaître à double titre par ses conséquences éventuelles (DIU) ou parce qu'il s'agit si peu d'une contraception (Ogino, retrait) que la durée réelle d'infécondité est probablement supérieure à la durée annoncée.

La prise de médicaments, de toxiques, de tabac ou d'alcool est à rechercher pour éliminer une cause environnementale à l'infertilité qui ne serait plus inexplicée. L'effet délétère du tabagisme sur la fertilité naturelle et assistée est désormais bien démontré. Le tabagisme augmente le risque d'infertilité (OR = 1,6) [10, 11], diminue la fécondabilité, allonge le délai naturel de conception par rapport à des patientes non tabagiques [12, 13] et augmente le risque de fausses couches spontanées [14]. Le tabac augmente également le risque d'insuffisance ovarienne prématurée, avec un âge moyen de ménopause chez les patientes tabagiques inférieur de 2 ans par rapport aux non fumeuses [15]. En clair même si tout le bilan est normal, il est difficile de parler d'infertilité inexplicée, chez une femme tabagique il faudrait parler d'infertilité sans autre cause que le tabac.

Les antécédents médicaux et chirurgicaux ne sont pas à négliger. Le poids et la taille sont toujours à noter. L'impact du poids sur la reproduction féminine est bien démontré qu'il s'agisse du faible poids ou du surpoids. Dans les pays dits développés, la pathologie de la reproduction liée à l'insuffisance d'apports nutritionnels est en rapport avec des troubles du comportement alimentaire (anorexie mentale) ou la pratique intensive d'un sport, responsables d'une aménorrhée liée au poids. L'obésité est également cause d'infertilité. Dans la population générale, le risque relatif d'infertilité par anovulation augmente avec l'indice de masse corporelle (IMC) jusqu'à x 3,7 pour un IMC > 32 [16]. Là encore on ne pourra parler d'infertilité inexplicée que si la femme est de poids normal !

Les antécédents gynécologiques et obstétricaux, y compris avec un autre conjoint, sont toujours à préciser : FCS, GEU, accouchement (mode, déroulement de la grossesse), IVG (type, terme).

En fin d'interrogatoire lorsque la femme se sentira en confiance, la fréquence des rapports sexuels sera abordée et leur période dans le cycle, et une autre cause d'infertilité faussement inexplicée pourra être éliminée, celle liée à une fréquence insuffisante de rapports sexuels ou à des rapports systématiquement à un moment inadapté !

I.b. L'homme

Bien que l'idéal est qu'il soit présent et réponde lui-même aux questions, l'interrogatoire indirect par le biais de la conjointe n'est pas à négliger. L'âge est désormais reconnu comme influant sur la qualité du sperme, de même que le mode de vie, la profession (déplacements, produits toxiques), la consommation de tabac, drogues, alcool,

médicaments. Les antécédents médicaux, chirurgicaux et génitaux (infection, descente de testicule, traumatisme) sont toujours à rechercher.

II. L'EXAMEN CLINIQUE

Il apporte peu de renseignements sur la cause de l'infertilité, mis à part le poids. L'examen de l'homme, d'emblée en l'absence de signes particuliers, se discute : il sera fait ultérieurement en cas d'anomalie du spermogramme, soit par le gynécologue lui-même, soit par un andrologue selon la politique du praticien.

III. LES EXAMENS DE PREMIÈRE INTENTION

À l'issue de la première consultation il reste logique en 2009 de se conformer à la RMO et de demander d'emblée courbe de température, test post-coïtal, spermogramme et spermocytogramme, contrôle des sérologies, rubéole et toxoplasmose et *chlamydiae*, s'ils n'ont pas encore été faits. Ceci en l'absence de signes cliniques évocateurs d'une cause précise de stérilité qui conduiraient d'emblée à demander des examens ciblés.

- *La courbe de température* sur deux mois (et non sur un an...) garde tout son intérêt. Technique simple et peu coûteuse, elle reste le premier examen à demander malgré ses limites, elle est ininterprétable chez une femme sur 10 : des ovulations ont été démontrées dans 3 à 20 % des courbes monophasiques et à l'inverse, quelques cas de courbes biphasiques sans ovulation ont été rapportées [17].

- *Le test de Huhner* reste à pratiquer pour apprécier la glaire et les spermatozoïdes mais il ne dispense en rien du spermogramme. Sa place vient d'être réévaluée par Zorn [18]. Ce test n'est plus recommandé dans la littérature anglo-saxonne, voire est jugé obsolète [19]. Cette mise à l'écart du test de Huhner se fonde sur la publication de Griffith et Grimes qui remonte à plus de 20 ans [20]. Il s'agit d'une méta-analyse de la littérature uniquement anglophone. Il en ressort

que le test de Huhner est à la fois peu sensible, peu spécifique et de faible valeur prédictive, tous défauts en rapport avec une méthodologie variable et, en particulier, un certain flou dans la définition de ce que doit être un résultat normal. Les auteurs concluent donc que la validité du test n'était pas établie. D'autres auteurs ont voulu démontrer l'inutilité du test de Huhner tel Oei [21], mais leur méthodologie a été contestée. À l'inverse, Glazener [22] a montré que le test de Huhner avait une assez bonne valeur prédictive, mais seulement lorsque la durée de la stérilité était inférieure à trois ans et qu'il n'y avait pas d'autre anomalie féminine : dans ce cas 68 % des couples conçoivent dans les deux ans si le test est positif, contre 17 % s'il est négatif. Au-delà de trois ans, la différence s'estompe : 14 contre 11 %.

Il est clair en 2009 que l'intérêt du test de Huhner n'est pas d'évaluer les chances de survenue d'une grossesse. Il garde toutefois sa triple fonction : vérifier le caractère complet du rapport, quantifier le nombre de spermatozoïdes présents, et enfin évaluer leur comportement et leur survie dans la glaire. Faut-il le pratiquer au cabinet du gynécologue ou en laboratoire ? La question reste posée, en faveur du laboratoire il faut citer la meilleure standardisation du test, la possibilité de le pratiquer et de le répéter aux dates les plus adaptées et la remise d'un compte rendu à la patiente.

On ne doit pas porter un diagnostic d'infertilité inexplicée sans avoir un (ou 2 ?) test post-coïtal correctement réalisé, même si sa pratique ne modifiera pas le plus souvent la prise en charge de l'infertilité puisque l'association stimulation de l'ovulation et insémination intra-utérine est recommandée tant aux infertilités inexplicées qu'à celles à test post-coïtal négatif. Il est toutefois démontré que les taux de succès de cette association sont beaucoup plus élevés dans le groupe test post-coïtal négatif et que le taux de grossesse multiple y est aussi plus élevé, ce qui nécessite une stimulation de l'ovulation adaptée à ce risque, donc plus légère [23].

– *Le spermogramme, le spermocytogramme et la spermoculture* dans un laboratoire habitué à les réaliser s'imposent d'emblée même si le conjoint a déjà fécondé ou pense avoir déjà fécondé. La recherche d'anticorps antispermatozoïde dans le sérum ou le sperme n'a pas sa place en première intention. Bien que le spermogramme ne permette pas d'appréhender réellement la capacité fécondante du sperme, il n'y a pas d'arguments pour réaliser d'emblée devant un spermogramme normal des examens plus poussés du sperme (telle l'exploration de l'ADN spermatique), techniques qui ne sont ni standardisées ni prises en charge par la sécurité sociale.

– *L'échographie pelvienne* (qui n'était pas citée dans la RMO en 1998) a pris progressivement une place importante et ne se discute plus désormais dans le bilan initial, recherchant une pathologie ovarienne, tubaire ou utérine.

IV. LES EXAMENS DE SECONDE INTENTION

En seconde intention viennent l'hystérographie et l'hystérocopie, et surtout les explorations hormonales.

– *L'hystérographie (HSG)* est systématiquement à pratiquer sauf en cas d'infertilité masculine sévère relevant de l'ICSI. Dans ce cas l'appréciation de la cavité utérine peut se faire par hystérocopie. On ne peut parler d'infertilité inexplicée si l'HSG n'a pas été pratiquée !

– *L'hystérocopie* a pris progressivement sa place dans le bilan d'une infertilité. Selon les équipes, elle est proposée sur signe d'appel clinique ou échographique, ou systématiquement. Il n'est plus possible en 2009 de définir une infertilité comme inexplicée sans avoir pratiqué d'hystérocopie tant les discordances avec des HSG et des échographies normales sont nombreuses dans la littérature [24].

– *Les dosages hormonaux* sont désormais à pratiquer systématiquement. La notion d'âge ovarien ou plus scientifiquement de réserve ovarienne est un concept récent qui a progressivement pris une place prépondérante dans le bilan d'une infertilité. Un certain nombre d'infertilités inexplicées seraient en fait des insuffisances ovariennes méconnues pour Gleicher et Barad [25]. Il est admis que la durée entre la ménopause (51 ans) et le début de l'accélération du déclin de la fertilité (37-38 ans) est de l'ordre de 13,5 ans (Faddy, 2000 ; Nikolaou and Templeton, 2003), or 10 % des femmes sont ménopausées avant 45 ans et 1 % avant 40 ans ; ces femmes débiteront donc le déclin de leur fertilité plus tôt et risquent d'être étiquetées infertilité inexplicée si le bilan de la réserve ovarienne ne fait pas partie du bilan de toute infertilité...

Différents tests dits de réserve ovarienne ont été proposés pour tenter de cerner au mieux l'âge ovarien, c'est-à-dire la capacité de répondre aux stimulations de l'ovulation voire d'obtenir une grossesse. Le plus ancien est le dosage de la FSH de base, on peut citer le test de

Navot (ou test au citrate de clomifène), le test à la FSH exogène, le test aux agonistes du GnRH, le dosage de l'œstradiol en début de cycle, le dosage de l'inhibine B en début de phase folliculaire et plus récemment le dosage de l'hormone antimüllérienne et le compte des follicules antraux. Il est admis désormais que ces marqueurs sont plus le marqueur de la qualité de la réponse ovarienne à la stimulation de l'ovulation que de l'obtention d'une grossesse [28, 29] mais il reste souhaitable de dépister les patientes dont la réponse ovarienne est diminuée, afin de les avertir de leurs chances limitées de grossesse et de savoir les orienter rapidement vers le don d'ovocyte d'emblée ou après quelques essais de stimulation de l'ovulation selon les marqueurs de leur réserve ovarienne. On ne peut plus parler en 2009 d'infertilité inexpliquée si la réserve ovarienne n'a pas été explorée et n'est pas normale.

On peut proposer en première intention les dosages E₂, FSH, LH, prolactine, inhibine B (discuté) et AMH (toujours non remboursé) et/ou compte des follicules antraux entre les 2^e ou 3^e et 5^e jours du cycle. Le compte des follicules antraux est opérateur dépendant, sa valeur est identique à celle du dosage de l'AMH [28, 29]. Les dosages des androgènes, de la 17 OH progestérone sont à pratiquer seulement en cas de signes cliniques d'hyperandrogénie. L'intérêt du dosage de la progestérone en début de cycle n'est pas démontré.

Les explorations immunologiques doivent-elles être faites avant de retenir le diagnostic d'infertilité inexpliquée ? La réponse n'est pas évidente. Les relations entre maladies auto-immunes subcliniques (avant leur diagnostic) et infertilité sont démontrées (Nelson, 1993 ; Sicman and Black, 1998) [30, 31], mais la part dans l'infertilité des anticorps antispermatozoïdes, antiphospholipides, etc. n'est pas clairement établie dans la littérature.

- *La cœlioscopie*

Le vrai débat porte sur la cœlioscopie dont la place actuelle reste un sujet de controverses [32, 33]. La cœlioscopie a longtemps été considérée comme indispensable dans l'exploration d'une infertilité et il était impossible de parler d'infertilité inexpliquée dans les années 80 sans avoir pratiqué une cœlioscopie. La place de la cœlioscopie est aujourd'hui reconsidérée pour de multiples raisons. D'autres moyens d'investigation ont fait disparaître les indications utérines ou ovariennes de la cœlioscopie (imagerie, dosages hormonaux). L'arrivée dans les années 80 de la FIV a totalement modifié la prise en charge de l'infertilité. Enfin, les risques de la cœlioscopie ne peuvent plus être méconnus et les juges savent pertinemment demander en cas

d'accident : « la cœlioscopie était-elle vraiment indispensable ? ». La réponse est rarement oui !

La cœlioscopie doit donc rester l'examen de dernière intention, la cœlioscopie systématique, alors que l'HSG est strictement normale, la sérologie *chlamydiae* négative et qu'il n'existe aucun signe clinique ou d'interrogatoire, cœlioscopie qui a toutes les chances d'être strictement normale, ne s'impose plus selon les recommandations de l'ESHRE [34]. Le principal argument pour la pratique de la cœlioscopie est la possibilité de découvrir une endométriose sans signe clinique et de la traiter. Tout le problème est dans l'efficacité de cette découverte et de ce traitement sur l'infertilité. L'endométriose minime ou modérée est-elle cause de l'infertilité ? La fertilité est réduite pour certains auteurs [35] mais la différence n'est pas significative pour le Canadian Collaborative Group [36]. Quant au traitement chirurgical, il est bénéfique pour Marcoux [37], ne l'est pas pour Parazzini [38] et le redevient dans l'analyse de la Cochrane database [39]. De plus, si l'endométriose est méconnue et l'infertilité considérée comme inexplicable, le premier traitement sera l'association stimulation de l'ovulation et insémination intra-utérine, mais si l'endométriose (à trompes saines) est connue, le traitement sera le même ! Une toute récente étude américaine [40] vient de démontrer que l'attitude la plus « cost effective » était de faire une cœlioscopie puis d'attendre, plutôt que de faire des IUI ou une fécondation *in vitro*, les conclusions de cette étude sont difficilement extrapolables puisqu'elle se base sur les tarifs américains (gonadotrophines-IUI : 3 200 dollars, FIV 11 000 dollars en moyenne !).

Il n'y a plus de place désormais pour des examens coûteux ou sans réel intérêt pratique, parmi ceux-ci citons le test de pénétration croisée (qui n'a plus d'intérêt si le TPC est perturbé, il faut passer à l'IUI voire à la fécondation *in vitro* selon le test de migration survie), l'analyse du sperme en microscopie électronique (le couple aboutira en micro-injection de toute façon !...).

Enfin, certains examens ne s'imposeront qu'en fonction du contexte tel le caryotype (FCS récidivantes, infertilité masculine sévère ou insuffisance ovarienne débutante), voire la recherche de microdélétions du chromosome Y (dont l'intérêt est plus le conseil génétique que la pratique), mais leur pratique systématique (si tout est normal) n'est pas justifiée.

V. LA FÉCONDATION *IN VITRO*

La fécondation *in vitro* est à la fois l'ultime thérapeutique et l'ultime test diagnostique. À Sèvres, nous avons démontré sur 96 couples présentant une infertilité inexpliquée et ayant bénéficié de 177 cycles de FIV que 37 couples (38,5 %) présentaient en fait des anomalies : 6 réponses ovariennes insuffisantes, 13 anomalies ou échecs de fécondation, 9 anomalies du développement embryonnaire et 9 anomalies multiples [41].

Le véritable problème des infertilités inexpliquées est qu'ovulation « normale » ne signifie pas ovocytes et embryons de bonne qualité, que sperme « normal » ne signifie pas fécondant et que trompes perméables ne préjugent pas de leur fonctionnalité (Glzeicher). Toutefois, toutes ces causes cachées relèvent de l'Assistance Médicale à la Procréation (IIU, FIV ou ICSI) à laquelle le couple aboutira de toute façon avec le diagnostic d'infertilité inexpliquée ! Le concept d'infertilité inexpliquée n'est pas scientifiquement satisfaisant, mais d'un point de vue pragmatique (et financier ?), sous réserve d'un bilan de base suffisant pour ne pas méconnaître une étiologie nécessitant un autre traitement, ce concept d'infertilité inexpliquée est à conserver.

Bibliographie

- [1] Brossens I, Gordts S, Valkenburg M et al. Investigation of the infertile couple: when is the appropriate time to explore female infertility? *Hum Reprod* 2005;20:2672-4.
- [2] Thonneau P, Marchand S, Tallec A et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 1991;6:811-6.
- [3] The practice committee of the American Society for Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 2006 (Suppl 5);86:S111-S114.
- [4] Maheshawari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Hum Reprod* 2008;23:538-542.
- [5] Schwartz D, Mayaux MJ. La fédération des centres d'étude et de conservation du sperme humain. Female fecundity as a function of age. *N Engl J Med* 1982;307:404-6.
- [6] FIVNAT 1997. Âge et AMP. *Contracept Fertil Sex* 1997;25:503-6.
- [7] Khoshnood B, Bouvier-Colle MH, Leridon H, Blondel B. Impact de l'âge maternel élevé sur la fertilité, la santé de la mère et la santé de l'enfant. *J Gynécologie Obstet Biol Reprod* 2008;37:733-47.
- [8] Leridon J. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? *Hum Reprod* 2004;19:1548-1553.
- [9] Schwartz D. Importance de la durée d'infécondité dans l'appréciation de la fertilité du couple. *Population* 1981;2:237-50.
- [10] Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 1998;6:1532-39.
- [11] De Mouzon J, Belaisch-Allart J. Consequences on women's fecundity and on assisted reproductive technology. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005;34(1):3S112-8.
- [12] Hull MG, North K, Taylor H et al. Delayed conception and active and passive smoking. The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. *Fertil Steril* 2000;74:725-33.
- [13] Bolumar F, Olsen J, Boldsen J. Smoking reduces fecundity: a European multicenter study on infertility and subfecundity. The European Study Group on Infertility and Subfecundity. *Am J Epidemiol* 1996;143:578-87.
- [14] Winter E, Wang J, Davies MJ, Norman R. Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 2202;17:3220-3.
- [15] Jick H, Porter J. Relation between smoking and age of natural menopause. Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. *Lancet* 1997;1:1354-5.
- [16] Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M et al. Physical activity, body mass index and ovulatory disorder infertility. *Epidemiology* 2002;13:184-90.
- [17] Belaisch-Allart J. Quels sont l'apport diagnostique démontré et les effets négatifs éventuels des méthodes d'exploration, les facteurs féminins : l'ovulation ? *Contracept Fertil Sex*, 1992;20:191-197.
- [18] Zorn JR. Place actuelle du test de Hühner dans l'exploration de la stérilité conjugale. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34:142-146.
- [19] Smith S, Pfeifer SM, Collin JA. Diagnosis and management of female infertility. *Jama* 2003;290:1767-1770.
- [20] Griffith C, Grimes D. The validity of the postcoital test. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:615-620.
- [21] Oei SG, Helmerhorst FM, Bloemenkamp KW, Hollants FA, Meerpoel DE, Keirse MJ. Effectiveness of the postcoital test randomised controlled trial. *BMJ* 1998;317:502-5059.
- [22] Glazener C, Ford W, Hull M. The prognostic power of the post-coital test for natural conception depends on duration of infertility. *Hum Reprod* 2000;15:1953-1957.
- [23] Belaisch-Allart J, Mayenga JM, Grefenstette I, Chouraqui A, Serkine AM, Abirached F, Plachot M, Kulski O. Insémination intra-utérine : pourquoi continuer à stimuler l'ovulation ? *Gyn Obstet Fertil* 2007;35:871-876.
- [24] Feghali J, Bakar J, Mayenga JM, Segard L, Hamou J, Driguez PA, Belaisch-Allart J. Hystérocopie systématique avant fécondation in

vitro. *Gynecol Obstet Fertil* 2003; 31:127-131.

[25] Gleicher N, Barad D. Unexplained: does it really exist? *Hum Reprod* 2006;21:1951-5.

[26] Faddy M. Follicle dynamics during ovarian aging. *Moll Cell Endocrinol* 2000;163:43-48.

[27] Nikolaou D, Templeton A. Early ovarian aging: a hypothesis. Detection and clinical relevance. *Hum Reprod* 2003;18:1137-1139.

[28] Hendriks D, Mol B, Bancsi L, Velde E, Broekmans F. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a metaanalysis and comparison with basal follicle stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005;83:291-301.

[29] Broer S, Mol B, Hendriks D, Broekmans F. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril* 2009;91:705-714.

[30] Nelson J, Koepsell T, Dugowson C, Voigt L, Daling J, Hasen J. Fecundity before disease onset in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:7-14.

[31] Sicman A, Black C. Increased incidence of spontaneous abortion and infertility in women with scleroderma before disease onset: a controlled study. *Annal Rheum Dis* 1998;47:441-44.

[32] Benifla JL, Madelenat P. Place de la cœlioscopie diagnostique dans le bilan d'une infertilité. Pour sa pratique systématique. *Gynecol Obstet Fertil* 2001;29:161-165.

[33] Merviel P. Place de la cœlioscopie diagnostique dans le bilan d'une infertilité. Contre sa pratique systématique. *Gynecol Obstet Fertil* 2001;29:165-170.

[34] Crosignani P, Rubin B. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri workshop group. *Hum Reprod* 2000;15:2447-2448.

[35] Akande V, Hunt L, Cahill D, Jenkins J. Differences in time to natural conception between women with unexplained infertility and infertile women with minor endometriosis. *Hum Reprod* 2004;19:96-103.

[36] Berube S, Marcoux S, Maheux R. Characteristics related to the prevalence of minimal or mild endometriosis in women with unexplained infertility. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *Fertil Steril* 1998;9:504-510.

[37] Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on endometriosis. *N England J Med* 1997;337:217-222.

[38] Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal -mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo italiano per lo studio dell'endometriosi. *Hum Reprod* 1999;14:1332-34.

[39] Jacobson T, Barlow D, Koninckx P, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;4:CD001398.

[40] Moayeri S, Lee H, Lathi R, Westphal L, Milki A, Garber A. Laparoscopy in women with unexplained infertility: a cost effectiveness analysis. *Fertil Steril* 2009;92:471-479.

[41] Plachot M, Amour MC, Mayenga JM, Chouraqui A, Serkine AM, Abirached F, Belaisch-Allart J. De ces stérilités inexpliquées qui n'en sont plus après des cycles de FIV/ICSI. *La Lettre du Gynécologue* 2004;291:23-28.