

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS 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 inexpliquée : quelle prise en charge ?

B. HÉDON *
(Montpellier)

Résumé

La « stérilité inexpliquée » est une infécondité dont la cause n'est pas formellement établie. Cela ne signifie pas pour autant que le couple en question soit définitivement « stérile ». Souvent, il ne s'agit en fait que d'une hypofertilité et la grossesse spontanée peut à tout moment mettre fin à cette période d'infécondité.

Aucun critère ne définit strictement la « stérilité inexpliquée ». Au bout de combien de temps doit-on considérer qu'il y a « stérilité » ? Au terme de quelles explorations peut-on dire qu'elle est « inexpliquée » ? Les réponses sont variables d'un expert à un autre, mais il y a accord pour dire que le diagnostic repose principalement sur une analyse de probabilité et que c'est un diagnostic d'élimination (après avoir éliminé les causes connues d'infertilité).

Les questions qu'il faut se poser sur la « stérilité inexpliquée » sont nombreuses. L'âge doit-il faire modifier l'attitude médicale ? Y a-t-il un rapport entre réserve

* Université de Montpellier - Faculté de médecine Montpellier-Nîmes - Hôpital universitaire A. de Villeneuve - Fédération de médecine et biologie de la reproduction - Pôle naissances et pathologies de la femme - Département de gynécologie-obstétrique - 34295 Montpellier 5
E-mail : b-hedon@chu-montpellier.fr

ovarienne et « stérilité inexplicée » ? Quelles sont les explications potentielles à la « stérilité inexplicée » ? Quelle est l'influence de la psychologie, de l'immunologie, de la cosmologie... ? Quel degré d'explication apporte la découverte de certains facteurs d'hypofécondité (petit défaut de sperme, endométriose...) ? Peut-on faire l'analogie avec la « stérilité qui persiste de façon inexplicée malgré traitement » ?

Seules les techniques d'assistance médicale à la procréation permettent d'obtenir une probabilité de grossesse supérieure à la probabilité qu'il y aurait en l'absence de toute prise en charge thérapeutique.

Mots clés : infertilité conjugale, infertilité inexplicée, assistance médicale à la procréation, fécondation in vitro, insémination intra-utérine

INTRODUCTION

La « stérilité inexplicée » se situe au carrefour de l'évolution des concepts développés autour de l'infécondité conjugale et de la révolution thérapeutique qui s'est opérée récemment. Les deux termes ainsi rapprochés « stérilité » et « inexplicée » sont contradictoires. La « stérilité » (on parle ici de la stérilité involontaire bien sûr, c'est-à-dire au sein des couples qui ont des relations sexuelles normales sans contraception) est une pathologie. L'espèce humaine, comme toutes les autres espèces (en dehors des chimères interespèces) est naturellement fertile. Une pathologie telle que la « stérilité » ne peut pas ne pas avoir de cause.

L'annonce, souvent mais pas toujours, faite après de nombreuses investigations, fait inévitablement penser aux médecins de Molière énonçant doctement un diagnostic ridicule avec leurs chapeaux pointus. Elle a pour effet de provoquer chez les couples concernés une angoisse particulière faite d'incompréhension (le médecin me dit que « tout va bien » et pourtant nous savons que la grossesse que nous désirons ne vient pas), d'inquiétude (comment va-t-on pouvoir être traités si on ne trouve pas pourquoi nous sommes « stériles » ?) et de perte de confiance (est-ce que tout ce qui devait être fait a bien été fait ?).

Le domaine de la procréation humaine n'est pas le seul où l'insuffisance de connaissances ou de moyens d'investigations aboutit à

un constat de pathologie inexpliquée. Le vocabulaire médical a plusieurs mots qui, n'étant pas aussi simplement compris des patients que le mot « inexpliqué » permettent de cacher quelque peu le caractère décevant du diagnostic retenu : « essentiel », « idiopathique », « sans cause »... On pourrait espérer que l'évolution des connaissances aboutisse progressivement à réduire le champ de l'inexpliqué. Cet espoir est pour l'instant déçu car l'incidence de la « stérilité inexpliquée » est toujours aussi importante (un couple infécond sur cinq) et tendrait même à augmenter. Serait-ce que nos critères de diagnostic deviendraient plus laxistes ?

Pourtant, les progrès accomplis grâce aux techniques d'assistance médicale à la procréation, tant dans le domaine de la compréhension des mécanismes contribuant à la fécondité, que dans celui des résultats que l'on peut espérer face à l'infécondité, doivent nous faire redéfinir le champ de « l'inexpliqué » et l'attitude médicale pratique qu'il convient d'avoir.

1. DÉFINITION - PLAIDOYER POUR UNE DÉFINITION CLAIRE

La profusion des terminologies illustre le flou de la pensée et complique les stratégies de prise en charge médicale. M. de La Palice dirait que, pour qu'il y ait une « stérilité inexpliquée », il faut qu'il y ait une stérilité, et qu'elle soit inexpliquée.

Or la « stérilité », qui est un absolu (impossibilité à concevoir) n'existe que rarement : absence d'appareil génital reproducteur, azospermie définitive, anovulation permanente et définitive. Non seulement il y a une cause, mais celle-ci est diagnosticable. C'est du fait du diagnostic de la cause que celui de « stérilité » en est déduit.

Il est possible que la « stérilité » affecte le couple et que sa cause ne soit pas diagnosticable avec nos explorations actuelles, mais par définition ceci est impossible à savoir puisque précisément la cause n'est pas diagnosticable, ce qui empêche d'en déduire l'existence de la « stérilité ».

Il serait beaucoup plus juste de parler « d'infécondité ». Les couples auxquels nous sommes confrontés n'ont pas réussi à concevoir au bout de 6 mois, 2 ans ou 10 ans de vie commune avec vie sexuelle normale sans contraception (durée d'exposition à la grossesse).

L'infécondité est inexplicable quand, d'une part elle est de durée suffisante pour avoir un risque réel de ne pas être explicable par la règle des probabilités, et d'autre part que les explorations nécessaires ont été faites pour rechercher une explication possible.

1.A. La durée d'exposition à la grossesse

C'est un paramètre essentiel du diagnostic. Si un couple consulte, c'est parce qu'il n'est pas encore arrivé à obtenir la grossesse qu'il désire. Certains, parce qu'ils sont plus inquiets, parfois avec de bonnes raisons, ou parce qu'ils sont plus pressés, ou parce qu'ils font plus confiance à la médecine, viennent consulter tôt. D'autres, certains qu'ils vont finir par y arriver, prendront plus de temps avant de venir à la consultation. Les livres nous disent qu'il faut deux ans de rapports sans précaution avant de pouvoir évoquer la possibilité de « stérilité ». Cela est basé sur un calcul de probabilité puisqu'au terme de deux ans « d'exposition à la grossesse », 90 % de la population exposée auront effectivement obtenu une grossesse. Par définition, il y a donc 10 % de couples « stériles ». C'est effectivement la proportion annoncée habituellement, sans que l'on puisse déterminer si ce nombre résulte du calcul « par définition », ou s'il correspond à la réalité, c'est-à-dire au nombre de couples qui sont amenés à consulter pour leur infécondité. Ce qui est sûr, c'est que le nombre de couples qui demeureraient définitivement inféconds en l'absence de toute prise en charge médicale est très inférieur à cela, probablement moins de la moitié. La difficulté est de faire la part entre les « stériles » qui, quoi qu'il arrive, n'ont aucune chance d'être enceintes, et les autres qui pourraient éventuellement devenir spontanément féconds mais sans qu'on puisse l'affirmer et encore moins dire quand. Seul un thermomètre de la fécondité pourrait nous aider à lever cette difficulté. Le problème est que, pour l'instant, le seul thermomètre que nous ayons est le temps qui passe. Or, le temps passé agit négativement sur l'avenir, et c'est particulièrement vrai quand la patiente avance en âge.

La preuve que la « stérilité » n'a pas de définition médicale rigoureuse est apportée par l'attitude des médecins selon qu'il s'agit d'une patiente « jeune » ou « moins jeune ». Jeune, elle s'entendra volontiers dire qu'elle n'a pas suffisamment essayé et qu'il y a encore des chances qu'elle puisse être enceinte spontanément. Moins jeune, on lui dira qu'il y a urgence. Or, pour une même durée d'infécondité, la patiente jeune a beaucoup plus de risques d'être pathologiquement infertile et qu'une prise en charge soit justifiée, alors que l'infécondité

de la patiente moins jeune n'est que le reflet de son hypofertilité physiologique. Sauf à admettre que la médecine peut améliorer l'hypofécondité liée à l'âge, ce qui est faux, la prise en charge rapide de la « stérilité » de la patiente moins jeune, attitude généralisée parmi les médecins, démontre bien que la définition de la « stérilité » est à géométrie variable et que la vraie définition ne peut être qu'individuelle et forcément subjective.

1.B. Les explorations nécessaires

Aussi paradoxal que cela soit, la littérature est muette. Bien sûr le « bilan de stérilité » y est décrit, mais quelles sont les explorations nécessaires et suffisantes pour conclure à « l'inexpliqué » ?

Pour ajouter à l'ambiguïté, il est facile de comprendre que les explorations réalisées ont d'autant plus de chances de ne pas révéler d'anomalie qu'il n'y a pas de stérilité. Si l'infécondité du couple n'est que le reflet de sa probabilité à concevoir, il est fortement probable que les explorations réalisées aboutiront à « l'inexpliqué ».

Et, pour compliquer encore, tous les médecins savent qu'il est d'autant plus probable de mettre à jour une anomalie sans importance, sans signification clinique, que les examens complémentaires auront été multipliés de façon non pertinente. Cela aboutit à des diagnostics erronés de stérilité « expliquée », alors qu'il ne s'agit en pratique ni de l'un, ni de l'autre.

Le processus de la procréation humaine, même s'il est éminemment complexe dans ses fonctionnements les plus intimes, peut se résumer à la juxtaposition de quelques grandes fonctions : ovulation, fécondation, nidation. Pour que la fécondation ait lieu, il faut qu'il y ait un gamète féminin, un gamète masculin, et que les deux puissent se rejoindre à travers le tractus génital féminin. Pour qu'il y ait nidation, il faut que l'embryon atteigne l'utérus et qu'il y trouve un environnement favorable. Tout cela se schématise (et un schéma est forcément faux, ne serait-ce que par la simplification qu'il impose) en cinq facteurs qui participent à ces fonctions, et qui sont autant d'explications potentielles à l'infécondité. Ils doivent donc être obligatoirement explorés avant de conclure à une « stérilité inexpliquée » :

- ovulation,
- facteur masculin,
- trompes,
- facteur cervical,
- utérus.

C'est l'exploration de ces facteurs qui constitue le « bilan de base » de fertilité, bilan qui doit obligatoirement être réalisé avant toute prise en charge médicale plus poussée, et, en particulier avant la mise en œuvre d'un traitement, quel qu'il soit.

La question est de savoir jusqu'où il convient de pousser l'exploration de chacun de ces facteurs avant de conclure qu'il est parfaitement normal et que la stérilité est inexpliquée. Il est clair que si on se contente pour évaluer l'ovulation d'apprécier la régularité du cycle, on aura un certain nombre de stérilités inexpliquées qui seront en fait des stérilités par anomalie de l'ovulation méconnue. Et il en sera de même si on se contente d'une courbe thermique sans procéder à un dosage de progestérone en deuxième partie de cycle, et on peut bien sûr aller beaucoup plus loin dans la démonstration. Où est le raisonnable et suffisant ?

La réponse est ici dans ce qu'il est convenu d'appeler « le bon sens » et dans l'expérience médicale. Il faut que le bilan de base nous rende capables dans une majorité suffisante de cas (qui ne sera jamais 100 % car la médecine est ainsi faite) de dépister l'explication probable de l'infécondité du couple. C'est-à-dire qu'on veut pouvoir diagnostiquer l'essentiel. Les petites anomalies qui ne seraient pas suffisantes pour expliquer l'infécondité du couple et orienter la thérapeutique ne doivent pas être retenues.

On parle donc de « stérilité inexpliquée...au bilan de base », soit qu'il soit strictement normal, soit qu'il comporte quelques éléments de discussion mais qui ne permettent pas de conclure sur la vraie cause de l'infécondité.

1.C. Les explorations supplémentaires

Elles peuvent encore être nombreuses. Mais elles sont moins susceptibles d'apporter un diagnostic explicatif.

La cœlioscopie peut montrer la présence d'une endométriose dont on sait qu'elle s'associe volontiers à l'infécondité sans qu'un rapport de cause à effet puisse être démontré. L'hystérocopie peut faire découvrir une endométrite, mais s'agit-il d'une coïncidence ou d'une explication ? La falloposcopie permet d'examiner l'endosalpinx. Mais les éventuelles lésions découvertes ont-elles une influence significative sur la fonction tubaire ?

Cette liste ne se limite pas aux explorations endoscopiques. Il en va de même avec la biologie : une hyperprolactinémie isolée, la présence d'anticorps antispermatozoïdes, etc.

Aussi, pour les examens « au-delà du bilan de base », le choix doit-il se limiter à ceux qui amènent une information utile sur le choix des techniques et traitements qu'on va proposer à la patiente ? Ceux qui ont une influence sur la conduite à tenir sont pertinents. Les autres n'ont d'intérêt que pour satisfaire la curiosité du médecin et risquent même d'être trompeurs, sans compter l'impact psychologique d'un diagnostic pris au pied de la lettre (« Madame, vous ne pouvez pas devenir enceinte, vous avez des anticorps contre le sperme de votre mari »).

C'est sur cette base éminemment pragmatique que doit se placer l'indication de pratiquer ou non telle ou telle exploration. Or précisément, le recours pragmatique à l'assistance médicale à la procréation interfère avec le processus de réflexion diagnostique et tend à le simplifier. C'est ainsi qu'il n'y a pas de consensus au sein de la communauté médicale sur la pratique ou non des actes endoscopiques.

1.D. Un faux ami : l'évaluation de la réserve ovarienne

Au départ, ça part d'une bonne intention. L'objectif est en effet d'évaluer la probabilité à concevoir du couple qui consulte. Mais il s'agit en fait d'un faux ami car la signification de la réserve ovarienne est toute autre qu'une évaluation de la capacité à concevoir.

Il y a pourtant une corrélation entre la probabilité de grossesse (spontanée ou assistée) et la réserve ovarienne : tout simplement parce que la réserve ovarienne est corrélée à l'âge de la patiente. Croyant évaluer la fertilité grâce à la réserve ovarienne, on ne fait que mesurer une des conséquences de l'âge qui avance et dont une autre conséquence très significative est la baisse de la fertilité et donc de la probabilité à concevoir en un temps donné.

Les études sont maintenant nombreuses qui démontrent qu'une réserve ovarienne abaissée à un âge anormalement jeune n'a pas du tout la même signification pratique qu'une baisse identique à un âge plus avancé.

La réserve ovarienne n'est donc pas utile au diagnostic. La considération de l'âge de la patiente est suffisante en soi. Par contre l'examen de la réserve ovarienne est indispensable avant d'aborder la thérapeutique. D'elle dépend en effet la capacité à répondre à la stimulation de l'ovulation et donc la possibilité d'avoir recours ou non à la procréation médicalement assistée.

2. LA STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE

C'est le domaine qui a le plus évolué. En effet, l'assistance médicale à la procréation a révolutionné ce qui pouvait être fait jusqu'ici, c'est-à-dire pratiquement rien, aucune formule n'ayant fait la preuve qu'elle était susceptible d'apporter des chances de grossesse supérieures à celles de l'abstention thérapeutique. Par contre, il est maintenant acquis que l'insémination intra-utérine, le GIFT, ainsi que la fécondation *in vitro* avec transfert d'embryons (FIVETE) permettent d'obtenir des taux de grossesses proches de la fertilité naturelle normale. Aussi, le problème posé n'est pas tant celui de leur indication que celui du pourquoi ces techniques fonctionnent et du moment où il est justifié de les employer car, sans elles, le couple risquerait de demeurer infécond.

2.A. Ce qui pourrait être fait

Rien : tout est « normal ». Beaucoup de couples ne sont probablement pas « stériles », mais seulement malchanceux, pressés, ou peut-être hypofertiles sans qu'on ait pu évaluer le degré de cette éventuelle hypofertilité. Beaucoup vont concevoir spontanément par le seul fait du temps ou d'un évènement intercurrent auquel sera affecté le mérite du succès thérapeutique. La proportion de ces couples qui pourraient ne pas nécessiter de prise en charge thérapeutique est difficile à calculer car elle dépend éminemment des deux principaux paramètres du pronostic que sont la durée préalable d'exposition à la grossesse (durée de l'infécondité ayant motivé la consultation médicale) et l'âge des patients. Elle varie entre 10 % (un couple sur dix) et parfois plus, mais demeure en dessous d'un couple sur cinq.

La difficulté est qu'il n'est pas possible de prédire lesquels parmi ces couples qui ont une « stérilité inexplicquée » vont obtenir cette grossesse spontanément, sans traitement, et lesquels auraient besoin d'une prise en charge thérapeutique sans laquelle ils demeureraient inféconds. Et lorsque l'infécondité perdure, c'est le temps qui passe, avec son corollaire de baisse de la fertilité et donc aussi de baisse des résultats potentiels des traitements lorsqu'ils finiront par être proposés. Cela peut dans certains cas être assimilé à une perte de chance.

Quasiment rien : l'acupuncture, la relaxothérapie, la musicothérapie, l'auriculothérapie, une cure thermale, l'homéopathie, partir en vacances, faire un pèlerinage, des douches vaginales, suivre avec

une attention particulière la courbe thermique et l'apparition du mucus cervical afin d'accélérer le rythme des rapports dans les bonnes périodes (et parfois faire abstinence dans les autres afin de tout réserver pour les bonnes !), faire un régime alimentaire, adopter des positions particulières, prendre un placebo : tout peut marcher. Le problème est qu'il n'y a aucune étude qui démontre que ces prises en charge soient d'une efficacité supérieure à ne rien faire. Elles peuvent avoir l'avantage d'être appréciées par le couple. Il est difficile pour un couple de ne rien faire, de continuer à attendre sans tenter de modifier ce qui est demeuré vain jusque là. En faisant quelque chose et en y croyant, cela aide, au moins psychologiquement. Mais cela a aussi une limite et le risque est celui de la lassitude, de la désespérance et bien sûr aussi du temps qui passe en même temps que la fertilité baisse.

2.B. Ce qu'il ne faut pas faire

Donner une stimulation à l'ovulation. La littérature est trop claire : les taux de grossesse n'en sont pas améliorés, mais par contre le risque de grossesse multiple est réel. Pour le réduire, le choix se porterait sur des thérapeutiques d'induction type citrate de clomifène, associées ou non à des thérapeutiques hormonales adjuvantes pour tenter d'améliorer la glaire ou soutenir la phase lutéale. Rien de tout cela n'a de fondement scientifique. De plus, il y a un dérapage de la logique. Soit il s'agit d'une « stérilité inexplicquée », ce qui signifie par définition que l'ovulation est normale. Dans ce cas, toute interférence avec le processus naturel ne peut être que délétère. Soit il y a une anomalie du processus ovulatoire et dans ce cas la stérilité n'est plus tout à fait aussi inexplicquée...

On pourrait penser qu'en « stimulant l'ovulation » (mais dans ce cas un traitement à visée inductrice tel que le clomifène ne suffit pas), on multiplie les chances qu'une fécondation puisse avoir lieu lors d'un cycle donné. Mais c'est prendre un risque mal contrôlé de grossesse multiple. Et les résultats comparés avec les techniques d'assistance médicale à la procréation (qui, doit-on le rappeler, impliquent la manipulation *in vitro* de gamètes) ne laissent aucune place à la stimulation de l'ovulation qui ne serait pas intégrée dans un ensemble technique médico-biologique plus élaboré.

2.C. Ce qu'il est logique de proposer

Le recours aux techniques de procréation médicalement assistée.

Les techniques ont été comparées entre elles du point de vue de leur efficacité. La littérature abonde d'essais comparatifs. La stimulation de l'ovulation associée à l'insémination intra-utérine augmente significativement les chances d'obtenir une grossesse lors d'un cycle donné. Cette probabilité décroît très vite en cas d'échecs successifs et il est admis qu'il n'est pas justifié de tenter ce type de technique au-delà de quatre cycles maximum.

La FIVETE est la technique qui a la meilleure probabilité par cycle d'obtenir une grossesse. Elle a en outre l'intérêt de permettre, dans quelques cas, d'en savoir plus sur la cause de l'infécondité du couple. Elle constitue en effet un test de fécondance, au point qu'il a pu être envisagé de l'essayer en premier lieu et de ne faire intervenir les tentatives d'insémination qu'après avoir apporté la preuve qu'il pouvait y avoir fécondation entre les ovocytes et le sperme du conjoint. En fait, la mise en évidence d'un défaut d'interaction gamétique qui n'apparaîtrait sur aucun des autres moyens d'évaluation du couple et qui ne serait révélé que par la seule pratique de la fécondation *in vitro* est très rare, au point qu'il est parfaitement licite d'essayer les techniques moins lourdes pour la patiente, et notamment l'insémination, avant d'avoir recours à la FIVETE.

Environ 10 % des couples qui ont eu un premier enfant grâce à l'assistance médicale à la procréation en auront un deuxième spontanément, confirmant la probabilité statistique de la fertilité spontanée, non nulle, chez ces couples qui ont un bilan de fertilité de base normal. Mais cette probabilité est cependant moindre que chez d'autres couples d'âge identique et qui n'ont pas connu de difficulté de conception. Cela confirme l'existence de l'hypofertilité des couples qui ont une « stérilité inexplicée ». Le taux de grossesse spontanée qui survient chez les couples qui ont été suivis est cependant un excellent indicateur de la pratique clinique. Si le taux est élevé, il tendrait à démontrer qu'on a considéré un peu rapidement que le couple avait une infécondité pathologique.

Bibliographie

- [1] Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Amin Y, Ramzy AM, Sattar MA et al. Management of long-standing unexplained infertility: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(2):371-375.
- [2] Battaglia C, Sgarbi L, Salvatori M, Maxia N, Gallinelli A, Volpe A. Increased anticardiolipin antibodies are positively related to the uterine artery pulsatility index in unexplained infertility. *Hum Reprod* 1998; 13(12):3487-3491.
- [3] Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman MJ. Intra-uterine insemination *versus* fallopian tube sperm perfusion for non-tubal infertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Apr;15:(2).
- [4] Donderwinkel PF, van d, V, Wolters VM, Simons AH, Kroon G, Heineman MJ. Treatment of patients with long-standing unexplained subfertility with *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 2000;73(2):334-337.
- [5] Gibreel A, Maheshwari A, Bhattacharya S, Johnson NP. Ultrasound tests of ovarian reserve; a systematic review of accuracy in predicting fertility outcomes. *Hum Fertil (Camb)* 2009 Jun;12(2):95-106.
- [6] Hughes E, Tiffin G, Vandekerckhove P. Danazol for unexplained infertility. [Review] [2 refs]. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000069.
- [7] Lee TH, Liu CH, Huang CC, Hsieh KC, Lin PM, Lee MS. Impact of female age and male infertility on ovarian reserve markers to predict outcome of assisted reproduction technology cycles. *Reprod Biol Endocrinol* 2009 Sep 17;7:100.
- [8] Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, Levine BS, Thornton KL, Alper MM, Goldman MB. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril* 2009 Jun 16.
- [9] Pandian Z, Bhattacharya S, Nikolaou D, Vale L, Templeton A. Effectiveness of IVF in unexplained infertility: a systematic Cochrane review. *Hum Reprod* 2003 Oct;18(10):2001-7. Review.