



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Recommandations pour la pratique clinique

Prise en charge de première intention du couple infertile : mise à jour des RPC 2010 du CNGOF

First-line management of infertile couple. Guidelines for clinical practice of the French College of Obstetricians and Gynecologists 2022

Charlotte Sonigo^{a,b}, Geoffroy Robin^c, Florence Boitrelle^{d,e}, Eloïse Fraison^f, Nathalie Sermondade^{g,h}, Emmanuelle Mathieu d'Argentⁱ, Pierre-Emmanuel Bouet^j, Charlotte Dupont^k, Hélène Creux^l, Maeliss Peigné^m, Olivier Pirrelloⁿ, Sabine Trombert^o, Emmanuel Lecorche^o, Ludivine Dion^p, Laurence Rocher^{q,r,s}, Emmanuel Arama^{q,r,s}, Valérie Bernard^t, Margaux Monnet^u, Laura Miquel^v, Eva Birsal^v, Stéphanie Haïm-Boukoba^o, Ingrid Plotton^{w,x,y}, Célia Ravel^p, Véronika Grzegorzczak-Martin^z, Éric Huyghe^{aa,ab,ac}, Hugo G.A. Dupuis^{ad}, Tiphaine Lefebvre^{ae}, Florence Leperlier^{ae}, Léna Bardetⁱ, Imane Lalami^{af}, Camille Robin^c, Virginie Simon^{ag}, Laura Dijols^{ah}, Justine Rissⁿ, Antoine Kochⁿ, Clément Bailly^{g,h}, Constance Rio^j, Marine Lebreton^{ai}, Margaux Jegaden^{b,aj}, Hervé Fernandez^{b,aj}, Jean-Luc Pouly^{ak}, Antoine Torre^{al}, Joëlle Belaisch-Allart^{am}, Jean-Marie Antoineⁱ, Blandine Courbière^{v,an,*}

^a Service de médecine de la reproduction et préservation de la fertilité, hôpital Antoine-Béclère, 157, rue de la Porte-Trivaux, 92140 Clamart, France

^b Faculté de médecine, université Paris-Sud Saclay, 63, rue Gabriel-Péri, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

^c Service d'assistance médicale à la procréation et préservation de la fertilité, CHU de Lille, Lille, France

^d Service de biologie de la reproduction, préservation de fertilité, CECOS, CHI de Poissy, Poissy, France

^e INRAe, ENVA, BREED, UVSQ, université Paris Saclay, Jouy-en-Josas, France

^f Département médecine de la reproduction, CHU Lyon, hôpital Femme-Mère-Enfant, 59, boulevard Pinel, 69500 Bron, France

^g Service de biologie de la reproduction CECOS, hôpital Tenon, AP-HP, Sorbonne université, 75020 Paris, France

^h Inserm US938, centre de recherche Saint-Antoine, Sorbonne université, 75012 Paris, France

ⁱ Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, Dmu Origine, hôpital Tenon, GHU Sorbonne université, AP-HP, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

^j Service de gynécologie-obstétrique, centre hospitalier universitaire d'Angers, 4, rue Larrey, 49000 Angers, France

^k Service de biologie de la reproduction – CECOS, hôpital Tenon, AP-HP, Sorbonne université, 75012 Paris, France

^l Centre AMP, polyclinique Saint-Roch, 550, avenue du Colonel-André-Pavelet, 34070 Montpellier cedex, France

^m Service de médecine de la reproduction et préservation de la fertilité, hôpital Jean-Verdier-Béclère, avenue du 14-Juillet, Bondy, France

ⁿ Service d'aide médicale à la procréation, centre médicochirurgical obstétrique (CMCO), CHU de Strasbourg, 19, rue Louis-Pasteur, 67303 Schiltigheim, France

^o Laboratoire Cerba, 6–11, rue de l'Équerre, 95310 Saint-Ouen L'Aumône, France

^p Département de gynécologie-obstétrique et reproduction humaine – CECOS, hôpital Sud, CHU de Rennes, 16, boulevard de Bulgarie, 35000 Rennes, France

^q Service de radiologie diagnostique et interventionnelle, site Bicêtre, hôpitaux Paris Sud, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

^r Université Paris Sud, 63, rue Gabriel-Péri, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

^s Service hospitalier Frédéric-Joliot, imagerie par résonance magnétique médicale et multimodalités, CNRS UMR8081, université Paris Sud, 4, place du Gal-Leclerc, 91401 Orsay cedex, France

^t Service de chirurgie gynécologique, gynécologie médicale et médecine de la reproduction, centre Aliénor d'Aquitaine, CHU Pellegrin, Bordeaux, France

^u Département de gynécologie médicale, maternité régionale de Nancy, hôpitaux universitaires de Nancy, Nancy, France

^v Service d'assistance médicale à la procréation, pôle Femmes-Parents-Enfants, hôpital de la Conception, AP-HM, 147, boulevard Baille, 13005 Marseille, France

^w Service d'hormonologie, endocrinologie moléculaire et maladies rares, CPBE, groupement hospitalier Lyon-Est, Lyon-Bron, France

^x Université Claude-Bernard, Lyon 1, Lyon, France

^y Unité Inserm 1208, Lyon, France

^z Centre d'assistance médicale à la procréation et de préservation de la fertilité, clinique Mathilde, 76100 Rouen, France

^{aa} Département d'urologie, hôpital de Rangueil, CHU de Toulouse, Toulouse, France

* Auteur correspondant. Hôpital La Conception CPMA, 147, boulevard Baille, 13005 Marseille, France.

Adresse e-mail : blandise.courbiere@univ-amu.fr (B. Courbière).

^{ab} Service de médecine de la reproduction, hôpital Paule-de-Viguier, CHU de Toulouse, Toulouse, France

^{ac} Inserm 1203, UMR DEFE, université de Toulouse, université de Montpellier, Montpellier, France

^{ad} Service d'urologie et d'andrologie, CHU – hôpitaux de Rouen, CHU Charles-Nicolas, 76031 Rouen, France

^{ae} Service de médecine et biologie de la reproduction – gynécologie médicale, centre hospitalier universitaire de Nantes, 38, boulevard Jean-Monnet, 44093 Nantes, France

^{af} Service de gynécologie-obstétrique et de médecine de la reproduction, grand hôpital de l'Est Francilien – site de Meaux, 6–8, rue Saint-Fiacre, 77100 Meaux, France

^{ag} Unité fonctionnelle de gynécologie endocrinienne, service de gynécologie médicale, orthogénie et sexologie, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHU de Lille, avenue Eugène-Avinée, 59037 Lille cedex, France

^{ah} Service de médecine de la reproduction et préservation de la fertilité, hôpital Bretonneau, CHU de Tours, Tours, France

^{ai} Service de gynécologie-obstétrique, CHU Charles-Nicolas, 37, boulevard Gambetta, 76000 Rouen, France

^{aj} Département de chirurgie gynécologique et obstétrique, hôpital Bicêtre, GHU-Sud, AP-HP, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

^{ak} Service de gynécologie chirurgicale, CHU Estaim, 1, place Lucie-et-Raymond-Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand, France

^{al} Centre d'assistance médicale à la procréation clinicobiologique, centre hospitalier Sud Francilien Corbeil-Essonne, 40, avenue Serge-Dassault, 91106 Corbeil-Essonne, France

^{am} Service de médecine de la reproduction, pôle Femme-Enfant, Centre hospitalier des 4 villes, rue Charles-Lauer, 92210 Saint-Cloud, France

^{an} IMBE, CNRS, IRD, Aix-Marseille université, Avignon université, Marseille, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 3 février 2024

Mots clés :

Infertilité

AMH

IMC

Échographie pelvienne

Induction de l'ovulation

Coelioscopie

Hystérogographie

Recommandations

Test post-coïtal

Sérologie *Chlamydiae trachomatis*

Vaginose bactérienne

Spermogramme

Échographie scrotale

Règles hygiéno-diététiques

RÉSUMÉ

Objectif. – Mettre à jour les recommandations pour la pratique clinique du CNGOF de 2010 pour la prise en charge de première intention du couple infertile.

Matériels et méthode. – Cinq grandes thématiques (bilan de première intention de la femme infertile, bilan de première intention de l'homme infertile, prévention des expositions aux facteurs environnementaux, prise en charge initiale par inducteurs de l'ovulation, chirurgie de la reproduction de première intention) ont été identifiées permettant la formulation de 28 questions selon le format *Patients, Intervention, Comparison, Outcome* (PICO). Chaque question a été traitée par un groupe de travail ayant réalisé une analyse systématique de la littérature depuis 2010 et ayant suivi la méthodologie *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE[®]) pour évaluer la qualité des données scientifiques sur lesquelles ont été émises les recommandations. Ces recommandations ont ensuite été validées au cours d'une relecture nationale par 40 experts nationaux.

Résultats. – Le bilan d'infertilité est recommandé d'être prescrit en fonction de l'âge de la femme : au bout d'un an d'infertilité avant 35 ans et au bout de 6 mois après 35 ans. Le bilan d'infertilité initial d'un couple comporte chez la femme, une seule échographie 3D avec compte des follicules antraux, une évaluation de la perméabilité tubaire par hystérogographie ou HyFOSy, un dosage hormonal de l'AMH avant assistance médicale à la procréation et un prélèvement vaginal pour recherche d'une vaginose. Si l'échographie 3D est normale, l'hystérosonographie et l'hystéroscopie diagnostique ne sont pas recommandées en première intention. La sérologie *Chlamydiae trachomatis* n'a pas les performances nécessaires pour prédire la perméabilité des trompes. Le test post-coïtal n'est plus recommandé. Chez l'homme, spermogramme, spermocytogramme et spermoculture sont recommandés en première intention. Si le spermogramme est normal, il n'est pas recommandé de contrôler le spermogramme. En cas d'anomalies du spermogramme, un examen avec un andrologue, une échographie des testicules et un bilan hormonal sont recommandés. Les données de la littérature n'ont pas permis de recommander un seuil d'IMC chez la femme qui contre-indiquerait une prise en charge médicale de l'infertilité. Une alimentation équilibrée de type méditerranéen, une activité physique, l'arrêt du tabac et du cannabis sont recommandés chez le couple infertile. Concernant la consommation d'alcool, il est recommandé, pour la fertilité, de limiter la consommation à moins de 5 verres par semaine. Si le bilan d'infertilité ne retrouve pas d'anomalie, l'induction de l'ovulation n'est pas recommandée chez les femmes normo-ovulantes. Si une insémination intra-utérine est indiquée devant un bilan d'infertilité sans anomalie, il est recommandé de stimuler par gonadotrophines et de monitorer l'ovulation pour éviter les grossesses multiples. Si le bilan d'infertilité ne retrouve pas d'anomalie, une coelioscopie est probablement recommandée avant 30 ans pour augmenter les taux de grossesse. En cas d'hydrosalpinx, la prise en charge chirurgicale est recommandée avant AMP, avec soit une salpingotomie soit une salpingectomie en fonction du score tubaire. Il est recommandé d'opérer les polypes > 10 mm, les myomes 0, 1, 2 et les synéchies avant AMP. Les données de la littérature ne permettent pas de recommander systématiquement en première intention un traitement chirurgical des cloisons utérines et des isthmocèles asymptomatiques.

Conclusion. – À partir d'un accord fort entre experts, nous avons pu formuler des mises à jour des recommandations dans 28 thématiques sur la prise en charge initiale des couples infertiles.

© 2024 The Authors. Published by Elsevier B.V. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

ABSTRACT

Keywords:

Infertility

AMH

BMI

Pelvic ultrasound

Ovulation induction

Laparoscopy

Hysteroscopy

Objective. – To update the 2010 CNGOF clinical practice guidelines for the first-line management of infertile couples.

Materials and methods. – Five major themes (first-line assessment of the infertile woman, first-line assessment of the infertile man, prevention of exposure to environmental factors, initial management using ovulation induction regimens, first-line reproductive surgery) were identified, enabling 28 questions to be formulated using the *Patients, Intervention, Comparison, Outcome* (PICO) format. Each question was addressed by a working group that had carried out a systematic review of the

Recommendations
Post-coital test
Chlamydiae trachomatis
serology
Bacterial vaginosis
Spermogram
Scrotal ultrasound
Hygienic-dietary rules

literature since 2010, and followed the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE[®]) methodology to assess the quality of the scientific data on which the recommendations were based. These recommendations were then validated during a national review by 40 national experts.

Results. – The fertility work-up is recommended to be prescribed according to the woman's age: after one year of infertility before the age of 35 and after 6 months after the age of 35. A couple's initial infertility work-up includes a single 3D ultrasound scan with antral follicle count, assessment of tubal permeability by hystero-graphy or HyFOSy, anti-Mullerian hormone assay prior to assisted reproduction, and vaginal swabbing for vaginosis. If the 3D ultrasound is normal, hysterosonography and diagnostic hysteroscopy are not recommended as first-line procedures. *Chlamydia trachomatis* serology does not have the necessary performance to predict tubal patency. Post-coital testing is no longer recommended. In men, spermogram, spermocytogram and spermoculture are recommended as first-line tests. If the spermogram is normal, it is not recommended to check the spermogram. If the spermogram is abnormal, an examination by an andrologist, an ultrasound scan of the testicles and hormonal test are recommended. Based on the data in the literature, we are unable to recommend a BMI threshold for women that would contraindicate medical management of infertility. A well-balanced Mediterranean-style diet, physical activity and the cessation of smoking and cannabis are recommended for infertile couples. For fertility concern, it is recommended to limit alcohol consumption to less than 5 glasses a week. If the infertility work-up reveals no abnormalities, ovulation induction is not recommended for normo-ovulatory women. If intrauterine insemination is indicated based on an abnormal infertility work-up, gonadotropin stimulation and ovulation monitoring are recommended to avoid multiple pregnancies. If the infertility work-up reveals no abnormality, laparoscopy is probably recommended before the age of 30 to increase natural pregnancy rates. In the case of hydrosalpinx, surgical management is recommended prior to ART, with either salpingotomy or salpingectomy depending on the tubal score. It is recommended to operate on polyps > 10 mm, myomas 0, 1, 2 and synechiae prior to ART. The data in the literature do not allow us to systematically recommend asymptomatic uterine septa and isthmocèles as first-line surgery.

Conclusion. – Based on strong agreement between experts, we have been able to formulate updated recommendations in 28 areas concerning the initial management of infertile couples.

© 2024 The Authors This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Selon le « Rapport sur les causes d'infertilité », publié en 2022, 3,3 millions de personnes sont directement touchées par l'infertilité en France et un couple français sur quatre consulte pour infertilité [1]. L'infertilité est ainsi devenue un problème de santé publique. Avant de consulter dans des centres spécialisés d'assistance médicale à la procréation (AMP), les couples infertiles consultent souvent en premier recours leur médecin traitant, le gynécologue de la femme ou une sage-femme.

Les dernières recommandations françaises du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) sur le sujet dataient de 2010 [2]. L'objectif de notre travail a été de mettre à jour certaines recommandations pour la pratique clinique (RPC) concernant la prise en charge de première intention du couple infertile. Ces RPC s'adressent au praticien titulaire ou non d'un diplôme le qualifiant en médecine de la reproduction afin de prendre en charge en première ligne un couple consultant pour infertilité avant de l'adresser à un centre spécialisé en médecine de la reproduction.

Nous nous sommes restreints volontairement à la prise en charge initiale du couple infertile pouvant être réalisée aussi bien dans un centre spécialisé d'AMP que dans un cabinet de ville. Ces RPC concernent le bilan de première intention chez la femme et chez l'homme infertiles, la prise en charge des facteurs environnementaux et la prise en charge initiale hors techniques d'AMP : induction simple de l'ovulation et chirurgie de l'infertilité première ligne. Nous avons volontairement exclu du champ de ces RPC les couples de femmes et les femmes non mariées ayant un projet parental, car ces femmes nécessitent des recommandations spécifiques pour leur prise en charge et ne sont pas considérées comme ayant une infertilité pathologique.

2. Matériels et méthode

Les détails de la méthodologie du CNGOF pour l'élaboration des RPC ont été publiés au préalable en 2020 puis révisés en 2021

[3,4]. Selon ces dernières recommandations, les questions sont présentées selon le format *Population, Intervention, Comparison, Outcome* (PICO) et la cotation de la preuve scientifique selon la méthode *Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) [3,4].

2.1. Champs des recommandations et Questions PICO

Dans un premier temps, le comité d'organisation a défini, avec les experts de la commission Reproduction du CNGOF, les questions à traiter et a désigné les experts en charge de chacune d'entre elles. Ces questions ont été sélectionnées soit pour leur importance dans la littérature scientifique depuis 2010, soit en raison de progrès significatifs depuis les précédentes RPC, ou encore du fait qu'elles donnaient matière à discussion.

Nous avons choisi de traiter 28 questions réparties en 5 champs. Les champs étaient les suivants :

- champ 1 : bilan de première intention de la femme infertile (9 questions) ;
- champ 2 : andrologie : bilan de première intention de l'homme infertile (6 questions) ;
- champ 3 : expositions environnementales du couple infertile et prévention (7 questions) ;
- champ 4 : prise en charge initiale par induction de l'ovulation (3 questions) ;
- champ 5 : chirurgie de la reproduction de première ligne (3 questions).

Toutes les questions ont été posées selon le format PICO. La population étudiée était soit les couples infertiles, soit la femme ou l'homme infertile en fonction des différentes questions. Lorsque cela était possible le critère de jugement principal (*Outcome* du O de PICO) a été le taux de naissance vivante. Les questions suivantes ont été retenues avec constitution d'autant de groupes de travail.

2.1.1. Bilan de première intention de la femme infertile

- Question 1 : Quel est le délai optimal pour débiter les explorations d'une femme en fonction de son âge pour augmenter les chances de naissance vivante chez un couple infertile qui n'a pas d'antécédent particulier orientant vers une pathologie du système reproductif ?
- Question 2 : Chez un couple infertile, la réalisation d'un test post-coïtal a-t-elle un intérêt pour prédire les chances de naissance vivante ?
- Question 3 : Chez la femme en âge de procréer, le dosage systématique de l'AMH a-t-il un intérêt pour prédire les chances de grossesse spontanée donnant lieu à une naissance vivante ?
- Question 4 : Chez la femme infertile, le dosage systématique de l'AMH a-t-il un intérêt pour prédire les chances de grossesse spontanée donnant lieu à une naissance vivante ?
- Question 5 : Chez la femme infertile, le compte échographique des follicules antraux a-t-il un intérêt par rapport à l'AMH pour prédire les chances de naissance vivante ?
- Question 6 : Chez une femme infertile, quelles explorations de l'utérus ont un intérêt pour indiquer une prise en charge chirurgicale visant à améliorer les taux de naissance vivante ?
- Question 7 : Chez la femme infertile, quelles explorations de la perméabilité tubaire permettent de diagnostiquer une pathologie tubaire susceptible d'interférer avec les chances de naissance vivante ?
- Question 8 : Quelle est la place de la sérologie *Chlamydia trachomatis* dans la prise en charge du couple infertile ?
 - Q 8.1 : Chez la femme infertile, la réalisation d'une sérologie *C. trachomatis* a-t-elle une valeur prédictive sur la perméabilité tubaire ?
 - Q 8.2 : Chez une femme infertile ayant des trompes perméables, une sérologie *C. trachomatis* positive diminue-t-elle les chances de naissance vivante ?
- Question 9 : Chez une femme infertile, une vaginose bactérienne a-t-elle un impact sur les chances de naissance vivante ?

2.1.2. Andrologie : bilan de première intention de l'homme infertile

- Question 10 : Chez un couple infertile, la réalisation d'un spermogramme permet-elle de faire le diagnostic d'une infertilité masculine ?
- Question 11 : Dans le bilan initial du couple infertile, un examen clinique de l'homme permet-il d'identifier une cause d'infertilité masculine ?
- Question 12 : Chez un couple infertile, la réalisation d'une spermoculture permet-elle de faire le diagnostic de causes d'infertilité masculine ?
- Question 13 : Chez l'homme infertile, en cas d'anomalies du spermogramme, la réalisation d'une échographie scrotale avec doppler des vaisseaux spermatiques permet-elle de diagnostiquer une cause d'infertilité masculine ?
- Question 14 : Chez l'homme infertile, en cas d'azoospermie ou d'oligospermie, la réalisation d'un bilan hormonal permet-elle d'orienter vers une étiologie obstructive ou non obstructive ?
- Question 15 : Chez un couple infertile, la prise en charge d'une varicocèle augmente-t-elle les chances de naissance ?

2.1.3. Expositions environnementales du couple infertile & prévention

- Question 16 : Chez la femme infertile, la prise en charge de l'obésité a-t-elle un bénéfice sur les chances de naissance vivante ?

- Question 17 : Chez la femme infertile, l'exposition aux toxiques a-t-elle un impact sur les chances de naissance vivante ?
- Question 18 : Chez l'homme infertile, l'exposition aux toxiques a-t-elle un impact sur les chances de naissance vivante ?
- Question 19 : Chez la femme infertile, une intervention nutritionnelle améliore-t-elle les chances de naissance vivante ?
- Question 20 : Chez l'homme infertile, une intervention nutritionnelle améliore-t-elle les chances de naissance vivante ?
- Question 21 : Chez la femme infertile, l'exercice physique améliore-t-il les chances de naissance vivante ?
- Question 22 : Chez l'homme infertile, l'exercice physique améliore-t-il les chances de naissance vivante ?

2.1.4. Prise en charge initiale par induction de l'ovulation

- Question 23 : Si le bilan initial du couple infertile est normal, la stimulation ovarienne augmente-t-elle les chances de naissance vivante ?
- Question 24 : Prise en charge de première intention d'une dysovulation isolée
 - Q 24.1 : Chez une femme infertile présentant une dysovulation en lien avec un syndrome des ovaires polykystiques, existe-t-il des différences entre les traitements inducteurs de l'ovulation sur les taux de naissance ?
 - Q 24.2 : Chez une femme infertile présentant une dysovulation en lien avec un syndrome des ovaires polykystiques, une insémination intra-utérine augmente-t-elle les taux de naissance en comparaison aux inducteurs simples de l'ovulation si le reste du bilan d'infertilité est normal ?
 - Q 24.3 : Chez une femme infertile présentant une dysovulation en lien avec un hypogonadisme hypogonadotrope normoprolactinémique, existe-t-il des différences entre les traitements inducteurs de l'ovulation sur les taux de naissance ?
 - Q 24.4 : Chez une femme infertile présentant une dysovulation en lien avec un hypogonadisme hypogonadotrope normoprolactinémique, existe-t-il une différence entre le fait d'associer ou non une insémination intra-utérine aux traitements inducteurs de l'ovulation sur les taux de naissance ?
- Question 25 : Si indication d'une stimulation ou d'induction simple de l'ovulation chez une femme infertile, le monitoring de l'ovulation permet-il de diminuer le taux de grossesse multiple ?

2.1.5. Chirurgie de la reproduction de première ligne

- Question 26 : En cas d'infertilité inexpliquée après le bilan étiologique de première intention, la réalisation d'une coelioscopie diagnostique a-t-elle un intérêt pour augmenter les chances de naissance vivante par rapport à une prise en charge d'emblée en AMP ?
- Question 27 : Chez la femme infertile, le traitement chirurgical des pathologies tubaires augmente-t-il les chances de naissance vivante ?
- Question 28 : Chez la femme infertile, le traitement chirurgical d'une pathologie utérine endo-cavitaire augmente-t-il les chances de naissance vivante ?

2.2. Recherche bibliographique et critères de sélection

Pour chaque question PICO posée, une revue systématique de la littérature a été réalisée. Une formation à la réalisation des revues

systématique de la littérature a été proposée au groupe de travail par le comité d'organisation. Les équations de recherche spécifiques, adaptées à chaque moteur de recherche (Medline et Embase), ont été composées à partir des mots clefs Mesh. Les articles sélectionnés étaient tous les articles publiés à partir de janvier 2010 jusqu'en juin 2021 en langue anglaise ou française, répondant à la question, afin de faire une mise à jour des RPC du CNGOF déjà existantes.

2.3. La méthode GRADE®

Cette méthode permet, après une analyse quantitative de la littérature, de déterminer séparément la qualité des preuves, et donc de donner une estimation de la confiance que l'on peut avoir de l'analyse quantitative et un niveau de recommandation.

La qualité des preuves est répartie en quatre catégories :

- haute, c'est-à-dire que les recherches futures ne changeront très probablement pas la confiance dans l'estimation de l'effet ;
- modérée, c'est-à-dire que les recherches futures changeront probablement la confiance dans l'estimation de l'effet et pourraient modifier l'estimation de l'effet lui-même ;
- basse, signifiant que les recherches futures auront très probablement un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et modifieront probablement l'estimation de l'effet lui-même ;
- très basse quand l'estimation de l'effet est très incertaine.

L'analyse de la qualité des preuves a été réalisée pour chaque critère de jugement puis un niveau global de preuve a été défini à partir de la qualité des preuves des critères cruciaux.

La formulation finale des recommandations a suivi toujours le même schéma : soit positive soit négative et soit forte, soit faible :

- recommandation forte : il est recommandé de faire ou ne pas faire (GRADE 1+ ou 1–) ;
- recommandation faible : il est probablement recommandé de faire ou de ne pas faire (GRADE 2+ ou 2–).

2.4. Relecture nationale

Une relecture nationale a été réalisée entre le 15/12/21 et le 14/01/2022 avec des experts nationaux reconnus par leurs pairs et investis dans différentes sociétés savantes (SMR, GEDO, SALF, SCGP, GEFF). Les différentes recommandations ont ensuite été retravaillées et finalisées en discutant chaque commentaire et suggestions des experts nationaux le 14/01/2022 et le 20/01/2022 au cours de réunions en visioconférence.

Les RPC ont été présentées sous format mixte en présentiel et en visioconférence avec enregistrement aux Journées Pari(s) Santé Femmes le 12/05/2022 à Paris. Elles ont aussi été présentées en région au cours de différents congrès (FFER 2023) et enseignements post-universitaires.

3. Éthique

Une politique de déclaration et de suivi des liens d'intérêts a été appliquée et respectée durant tout le processus de réalisation du référentiel. De même, l'élaboration de ces RPC n'a bénéficié d'aucun financement provenant d'une entreprise commercialisant un produit de santé (médicament ou dispositif médical).

4. Résultats

4.1. Champ 1. Bilan de première intention de la femme infertile

4.1.1. Question 1 : Quel est le délai optimal pour débiter les explorations d'une femme en fonction de son âge pour augmenter les chances de naissance vivante chez un couple infertile qui n'a pas d'antécédent particulier orientant vers une pathologie du système reproductif ?

Experts : Imane Lalami, Joëlle Belaisch-Allart

RECOMMANDATIONS

R1. 1 : En l'absence d'antécédent particulier orientant vers une pathologie du système reproductif, il est recommandé d'explorer les couples dont la femme est âgée de moins de 35 ans après 12 mois d'infertilité. En cas de bilan anormal, il est recommandé de les adresser à un médecin spécialisé en médecine de la reproduction en vue d'une prise en charge médicale.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

R1. 2 : En l'absence d'antécédent particulier orientant vers une pathologie du système reproductif, il est recommandé d'explorer les couples dont la femme est âgée de plus de 35 ans après 6 mois d'infertilité. Il est ensuite recommandé de les adresser sans délai à un médecin spécialisé en médecine de la reproduction en vue d'une prise en charge médicale.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

4.1.2. Synthèse de la preuve

En l'absence d'antécédent particulier orientant vers une pathologie du système reproductif, les précédentes recommandations du CNGOF préconisaient un début de prise en charge du couple infertile après 12 mois de rapports sexuels non protégés quel que soit l'âge de la femme [2]. La « réserve ovarienne » est constituée de follicules primordiaux dont le nombre ne cesse de diminuer de la naissance jusqu'à la ménopause en raison de l'entrée en apoptose des follicules ou de leur entrée en croissance [5]. À cette diminution quantitative de la réserve ovarienne s'ajoute une diminution qualitative des ovocytes, responsable d'une augmentation du taux d'aneuploidie embryonnaire de plus de 40 % après 36 ans [6]. En fertilité spontanée, les études ont montré une diminution de la fertilité féminine après 35 ans [7–11]. En assistance médicale à la procréation avec fécondation in vitro (FIV), les taux de grossesse et de naissance par cycle, par ponction ou par transfert diminuent également avec l'âge de la femme [12–14]. Dans l'étude observationnelle rétrospective de Luke et al. incluant 246 740 couples en parcours de FIV, les taux de naissance vivante au bout de 3 cycles de FIV après transfert d'embryons avec ovocytes autologues étaient de 63 % avant 31 ans, 59 % entre 31 et 34 ans, 45 % entre 35 et 37 ans, 33 % entre 38 et 40 ans, 18 % entre 41 et 42 ans et 6 % après 43 ans [13]. Une prise en charge médicale plus rapide des femmes de plus de 35 ans pourrait permettre de limiter l'effet de l'âge sur la diminution de la fertilité en AMP et d'augmenter les chances de naissance vivante. Cependant, la réalisation d'un bilan trop précoce pourrait ne pas être pertinent chez des couples qui obtiendront des grossesses spontanées.

L'approche par la méthodologie GRADE donne une qualité de preuve faible car les études sont peu nombreuses, observationnelles et avec de nombreux biais. Cependant, il est peu probable que de futures publications remettent en doute la baisse de la

fertilité après 35 ans. Les nouvelles recommandations émises par le CNGOF sont en accord avec celles des sociétés savantes du NICE [15] et de l'ASRM [16].

4.1.3. *Question 2 : La réalisation d'un test post-coïtal a-t-elle un intérêt sur la stratégie de prise en charge de l'infertilité du couple ?*

Experts : Camille Robin, Florence Boitrelle, Geoffroy Robin

RECOMMANDATIONS

R2. 1 : Compte tenu de son caractère contraignant, de sa faible reproductivité et de sa faible valeur prédictive des chances de grossesse spontanée ou en insémination intra-utérine, la réalisation d'un test post-coïtal n'est pas recommandée dans le bilan initial du couple infertile.

QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE
RECOMMANDATION FORTE

R2. 2 : Il n'existe pas de données dans la littérature pour recommander la réalisation d'un test post-coïtal dans le cadre du monitoring d'un traitement inducteur de l'ovulation, y compris par citrate de clomiphène.

QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE

4.1.4. Synthèse de la preuve

Le test post-coïtal (TPC) est un examen en apparence assez simple et peu coûteux. Il impose néanmoins un certain nombre de conditions pré-analytiques rigoureuses et potentiellement contraignantes pour les couples et en particulier pour les femmes. En 2010, les RPC du CNGOF recommandaient de ne pas prescrire systématiquement le test post-coïtal dans le bilan initial d'une infertilité [17]. En effet, les principales études disponibles à cette époque ne montraient pas de bénéfice du TPC pour la prédiction de grossesse naturelle. En outre, ce test souffre d'un problème de reproductibilité inter- et intra-observateur, dû, entre-autre, à un manque de standardisation du test. Dans les recommandations du NICE en 2013 [18] et de l'ASRM en 2015 [19], le test post-coïtal n'a plus sa place dans le bilan initial d'une infertilité pour deux raisons : d'une part, car le résultat de ce test n'est pas prédictif des chances de grossesses, et d'autre part, car son résultat n'influencera pas la stratégie de prise en charge du couple infertile.

Il n'existe à ce jour aucun traitement pharmacologique ni aucune mesure hygiénodététique validés scientifiquement permettant d'améliorer la qualité d'une glaire cervicale jugée déficiente sur un test post-coïtal et surtout permettant d'améliorer significativement les chances de naissance en cas d'infertilité cervicale.

Depuis les RPC du CNGOF en 2010, quatre études ont été publiées. Trois études de suivi prospectives non randomisées [20–22] n'ont pas retrouvé de valeur prédictive acceptable de ce test en termes de chances de grossesse ou d'accouchement que ce soit spontanément ou après insémination intra-utérine (IIU). Seule une étude rétrospective néerlandaise sur 2476 couples a mis en évidence que la présence d'un TPC positif était corrélée positivement et significativement aux chances de grossesses spontanées à 3 ans [23]. Néanmoins, outre son caractère rétrospectif, cette étude comporte un certain nombre de biais comme l'absence d'analyse multivariée. Enfin, ce test reste contraignant en pratique en premier lieu pour les couples mais aussi pour les praticiens.

Concernant l'éventuel intérêt de réaliser ce test pour évaluer un potentiel effet délétère des inducteurs d'ovulation sur la glaire et notamment des anti-œstrogènes comme le citrate de clomiphène – aucune étude n'a à ce jour été publiée pour valider le bien-fondé d'une telle pratique.

4.1.5. *Question 3 : Chez la femme en âge de procréer, le dosage systématique de l'AMH a-t-il un intérêt pour prédire les chances de grossesse spontanée donnant lieu à une naissance vivante ?*

Experts : Maeliss Peigné, Valérie Bernard, Hélène Creux, Laura Dijols, Charlotte Sonigo

RECOMMANDATION

R3. 1 : Chez la femme en âge de procréer, en dehors d'une prise en charge en AMP, il n'est pas recommandé de réaliser un dosage d'AMH sérique pour prédire les chances de naissance vivante.

QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE

4.1.6. Synthèse de la preuve

L'hormone anti-müllérienne (AMH) est une hormone peptidique sécrétée chez la femme par les cellules de la granulosa des follicules en croissance. À la fin des années 1990, le dosage sérique de cette hormone a été mis au point chez la femme. Depuis lors, de nombreuses modifications ont été réalisées dans le but d'améliorer la sensibilité et de diminuer les coefficients de variation des différents kits de dosage, qui étaient au départ manuel. Actuellement, les dosages automatisés sont quasiment systématiquement utilisés [24]. Ce dosage sérique est largement utilisé en pratique courante et est, depuis avril 2021, remboursé par la sécurité sociale dans des situations cliniques particulières. De nombreuses questions se posent quant à l'interprétation des résultats et à la capacité du dosage sérique de l'AMH à pouvoir prédire les chances de naissance vivante.

Uniquement 7 études ont évalué l'intérêt du dosage sérique de l'AMH pour la prédiction des chances de naissance vivante hors AMP. Toutes ces études sont de faible effectif (moins de 200 patientes), de niveau de preuve médiocre et les dosages d'AMH sont manuels rendant la précision des données limitée. Trois études ont évalué les chances de naissance vivante sans AMP, chez des femmes infertiles, en dehors d'un contexte particulier [25–27]. Seulement une étude a mis en évidence une augmentation significative des chances de naissance vivante en cas de taux d'AMH supérieur à 1 ng/mL [27] par rapport aux femmes ayant un taux d'AMH plus bas. Les autres études ont évalué les chances de naissance vivante dans le cadre d'un antécédent de chirurgie ovarienne [28], de chirurgie pour endométriose [29] ou chez des femmes ayant un antécédent de 2 fausses couches spontanées ou plus [30,31]. Parmi ces études, une seule a mis en évidence qu'un taux d'AMH < 1 ng/mL était associé à une baisse du taux de naissance vivante en conception spontanée chez les femmes ayant un antécédent de fausses couches à répétition. Ainsi, les données de la littérature sont actuellement insuffisantes pour répondre à la question car de qualité de preuve basse. Afin de répondre à cette question, une étude prospective, longitudinale de cohorte suivant des femmes en âge de procréer avec désir de grossesse et évaluant des chances de naissance vivante après un suivi suffisamment long devrait être réalisée.

4.1.7. *Question 4 : Chez la femme infertile, le dosage de l'AMH a-t-il un intérêt pour prédire les chances de naissance vivante ?*

Experts : Maeliss Peigné, Valérie Bernard, Hélène Creux, Laura Dijols, Charlotte Sonigo

RECOMMANDATIONS

R4. 1 : Chez la femme infertile, les données de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandations quant à l'intérêt de l'AMH pour prédire les chances de naissance vivante en cas d'insémination intra-utérine.

QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE ABSENCE DE RECOMMANDATION

R4. 2 : Le dosage de l'AMH sérique est probablement recommandé pour estimer les taux cumulés de naissance vivante en FIV/ICSI (Taux de naissance vivante après transfert frais et/ou congelé de tous les embryons obtenus sur un cycle de FIV). Il n'existe pas, dans la littérature, de valeur seuil car celle-ci dépend de l'âge. Les experts rappellent que le dosage de l'AMH sérique est reconnu comme un bon facteur prédictif de la réponse à la stimulation ovarienne pour FIV et du nombre d'ovocytes obtenus.

QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE RECOMMANDATION FAIBLE

4.1.8. Synthèse de la preuve

Chez les femmes devant avoir recours à une technique d'AMP, le dosage sérique de l'AMH est prescrit afin de prédire la réponse à la stimulation ovarienne et d'adapter les doses de gonadotrophines et les protocoles de stimulation. De nombreuses interrogations existent sur la capacité de ce dosage à prédire les chances de naissance vivante en AMP. L'analyse de la littérature a retrouvé des études s'intéressant, pour la plupart, à l'issue de la FIV et/ou de l'ICSI. De rares études ont évalué l'issue des inséminations intra-utérines. Les critères d'inclusion dans les différentes études sont assez hétérogènes, notamment en ce qui concerne l'âge des patientes, la cause de l'infertilité ou les taux d'AMH. De plus, le dosage d'AMH est souvent réalisé avec des dosages manuels rendant incertaine la fiabilité des résultats. De plus, certaines études ne précisent pas le kit de dosage utilisé. Uniquement les 6 études utilisant les dosages automatisés ont été prises en compte pour ces recommandations [32–37].

Une seule étude a évalué l'intérêt du dosage automatisé d'AMH pour prédire les chances de naissance vivante après insémination intra-utérine (IIU) [37]. Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, comparant les issues du premier cycle d'IIU chez 370 femmes jeunes de moins de 35 ans avec une réserve ovarienne diminuée ou non. Au total, 370 patientes avec une AMH < 1 ng/mL et 2649 avec une AMH ≥ 1 ng/mL ont été incluses. À âge égal, les femmes avec une baisse de réserve ovarienne avaient des taux de naissance vivante similaires en IIU à celles avec une réserve ovarienne normale [37].

Les résultats des cinq études ayant évalué les chances cumulées de naissance en FIV-ICSI, c'est-à-dire après le transfert de tous les embryons obtenus après une ponction (transfert d'embryons frais et congelés), convergent vers le fait que le taux d'AMH sérique est associé au taux cumulé de naissance vivante en FIV en mettant en évidence que le dosage sérique de l'AMH était un facteur prédictif indépendant du taux de naissance cumulé en FIV-ICSI [32,33,35,36]. Cependant, ces études présentent de nombreux biais et méritent d'être analysées avec précaution. Ces résultats sont très probablement liés au fait que l'AMH est un bon facteur prédictif de réponse à la stimulation et du nombre d'ovocytes matures obtenus. Deux méta-analyses récentes confirment que le nombre d'ovocytes matures obtenus est corrélé aux taux cumulés de naissance vivante [38,39].

Une seule étude a évalué les chances de naissance vivante après transfert d'embryon frais en fonction du taux d'AMH mesuré de manière automatique [34]. Cette étude concernait uniquement des femmes de moins de 40 ans ayant une AMH < 12 pmol/L. Le taux de naissance par cycle si le taux d'AMH était < 4 pmol/L était de 5,7 % versus 18 % si le taux de naissance par cycle si l'AMH ≥ 4 pmol/L était de 18 % ($p = 0,08$).

4.1.9. Question 5 : Chez la femme infertile, le compte échographique des follicules antraux a-t-il un intérêt par rapport à l'AMH pour prédire les chances de naissance vivante ?

Experts : Justine Riss, Olivier Pirrello, Antoine Koch

RECOMMANDATIONS

R5. 1 : Les données de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandations quant à l'intérêt du compte échographique des follicules antraux (CFA) par rapport à l'AMH pour prédire les chances de grossesse spontanée et de naissance vivante chez la femme infertile.

R5. 2 : Les données de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandations quant à la supériorité du CFA par rapport à l'AMH pour prédire les chances de naissance vivante en cas d'aide médicale à la procréation. Les experts rappellent que le CFA a une variabilité inter-opérateur plus importante que le dosage automatisé de l'AMH.

4.1.10. Synthèse de la preuve

Le compte folliculaire antral (CFA) correspond au compte des follicules antraux (follicules dont la taille est comprise entre 2 et 10 mm) mesurés en échographie endovaginale en début de cycle au niveau des deux ovaires. Le CFA et le taux sérique d'AMH sont le reflet de la réserve ovarienne folliculaire et sont actuellement reconnus comme les deux « meilleurs » marqueurs de la réserve ovarienne. La question de leur potentiel de prédiction des issues des techniques d'AMP en termes de naissances vivantes se pose.

Une méta-analyse [40] a évalué la valeur ajoutée des tests de réserve ovarienne, dont le CFA et le dosage sérique de l'AMH, aux caractéristiques des femmes (âge, IMC, durée de l'infertilité) dans la prédiction des taux de grossesses en FIV. Au total, 28 études ont été retenues et seul l'âge a été retrouvé comme facteur prédictif de grossesse (AUC : 0,57, OR : 0,94, IC95 % [0,89–0,99]). L'ajout d'un test de réserve ovarienne à l'âge n'a pas montré d'intérêt dans l'amélioration de la prédiction des chances de grossesse (AUC : 0,59, $p = 0,371$), leur utilité clinique restant limitée à la prédiction de la réponse ovarienne à la stimulation. Au sein des études menées en population générale, 3 études de cohorte rétrospectives [41–43] ont évalué les taux cumulés de naissance vivante. Ces études présentaient des résultats discordants quant à l'intérêt du CFA par rapport à l'AMH. Cinq études ont évalué l'apport du CFA et/ou de l'AMH sur un seul transfert d'embryon [32,35,44–46]. Elles concluaient toutes au fait que le CFA et l'AMH sont prédictifs des chances de naissance vivante. Pour les articles ayant comparé l'intérêt du CFA par rapport à l'AMH, les résultats sont discordants. Deux cohortes rétrospectives ayant évalué la place du CFA et de l'AMH dans la prédiction des chances de naissance vivante chez les femmes infertiles de plus de 40 ans retrouvaient des résultats discordants [47,48]. Pour les études ayant évalué le lien entre le CFA et l'AMH et les issues de la FIV chez les femmes mauvaises répondeuses, deux études, ayant utilisé les critères de Bologne, ont montré que le CFA et l'AMH ne permettaient pas de prédire les chances de naissance vivante [49,50]. L'étude de Liu *et al.* s'est, quant à elle, basée sur la classification de Poséidon [51]. Elle a inclus des femmes des groupes 3 et 4 de la classification de Poséidon (CFA < 5 et/ou AMH < 1,2 ng/mL et âge < ou > 35 ans) et a mis en évidence que le CFA serait corrélé aux taux cumulés de grossesse et l'AMH aux taux cumulés de naissance vivante. Aucune étude n'a à ce jour étudié l'intérêt du CFA par rapport à l'AMH pour prédire les chances de naissance vivante dans le cadre d'une grossesse spontanée.

Ainsi, les différentes études évaluant l'intérêt du CFA par rapport au dosage sérique de l'AMH pour prédire les chances de grossesse ou de naissance vivante chez les femmes infertiles présentent un bas niveau de preuve. De plus, les populations

évaluées sont différentes et il existe une hétérogénéité de mesure du CFA et de l'AMH. La diversité des protocoles de stimulation et l'adaptation des doses de gonadotrophines initiales aux deux marqueurs de la réserve ovarienne induisent, de plus, un biais trop important pour répondre de manière fiable à la question posée.

4.1.11. Question 6 : Chez la femme infertile, quelles explorations de l'utérus (imagerie/hystérocopie diagnostique) ont un intérêt pour indiquer une prise en charge chirurgicale visant à améliorer les taux de naissance vivante ?

Experts : Constance Rio, Tiphaine Lefebvre, Pierre-Emmanuel Bouet

RECOMMANDATIONS

R6. 1 : Dans le bilan de la femme infertile, une échographie pelvienne 3D par voie endovaginale est recommandée en première intention pour le diagnostic des malformations utérines et pour le dépistage des pathologies endo-cavitaires.

**QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE
RECOMMANDATION FORTE**

R6. 2 : Dans le bilan de la femme infertile, il n'est pas recommandé de réaliser une hystérosalpingographie pour la seule évaluation de la cavité utérine.

**QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE
RECOMMANDATION FORTE**

R6. 3 : Chez une femme infertile, lorsque l'échographie utérine 3D est normale, il n'est pas recommandé de réaliser une hystérosalpingographie complémentaire pour l'évaluation de la cavité utérine.

**QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE
RECOMMANDATION FORTE**

R6. 4 : Dans le bilan d'une femme infertile, il n'est pas recommandé de réaliser une IRM pelvienne en première intention pour explorer l'utérus.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

R6. 5 : Chez une femme infertile, il n'est pas recommandé de réaliser une hystérocopie diagnostique en première intention pour l'évaluation de la cavité utérine lorsque l'échographie utérine 3D est normale.

**QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE
RECOMMANDATION FORTE**

R6. 6 : Chez une femme infertile, il n'est pas recommandé de réaliser une hystérocopie diagnostique avant la réalisation d'une FIV pour augmenter les chances de naissance vivante.

**QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE
RECOMMANDATION FORTE**

4.1.12. Synthèse de la preuve

Pour la recherche de malformations utérines, l'échographie de l'utérus en 3D par voie endovaginale a une sensibilité (Se) et une spécificité (Sp) proche de 100 % [52–54]. Le principal avantage de l'échographie utérine en 3D est de permettre d'obtenir une coupe coronale de l'utérus permettant de bien visualiser les contours externes de l'utérus ce qui n'est pas faisable en hystérocopie ou en échographie 2D [55]. Étant donné que l'échographie 3D a une Se et Sp proche de 100 %, il n'y a pas d'intérêt à y associer une hystérosalpingographie (HSN) lorsque les clichés d'échographie 3D sont de bonne qualité [52–54]. L'hystérosalpingographie est moins précise que l'échographie 3D ou que l'HSN [54]. L'IRM a une Se et Sp proches de l'échographie 3D [56]. La concordance entre écho-

graphie 3D et hystérocopie-coelioscopie faites chez une même patiente est de 96 à 100 % [52,53]. L'échographie 3D est donc à privilégier en 1^{re} intention pour l'évaluation de la cavité utérine.

Pour le diagnostic des pathologies utérines intra-cavitaires, la précision diagnostique de l'échographie 3D est de 85–90 % [57,58]. L'échographie 3D a une Se acceptable à 90 % mais moindre que celle de l'HSN (98 %) [57]. L'HSN permet donc d'augmenter la performance diagnostique. Cependant, comme la Sp de l'échographie 3D est de 98,5 % [57], il n'y a pas d'intérêt à réaliser une HSN complémentaire lorsque l'échographie 3D est normale. L'hystérocopie est moins performante que l'hystérocopie [59]. L'IRM peut être indiquée dans la cartographie des fibromes notamment en préopératoire [60]. L'hystérocopie (HSC) et l'HSN semblent avoir une précision diagnostique ainsi qu'une Se et une Sp comparables [61,62]. L'un ou l'autre de ces examens peut donc être proposé en deuxième intention lorsqu'une échographie pelvienne 2D/3D suspecte une anomalie intra-cavitaire.

L'intérêt de réaliser une hystérocopie diagnostique en 1^{re} intention en cas d'infertilité pour indiquer une prise en charge chirurgicale visant à améliorer les taux de naissance vivante est remis en question. L'étude randomisée de Smit *et al.* a comparé 373 femmes ayant eu une HSC diagnostique avant FIV à 377 femmes ayant eu une FIV d'emblée [63]. Toutes ces femmes avaient eu une échographie retrouvant une cavité utérine normale. Les taux de grossesse évolutive étaient comparables entre les 2 groupes (53 % dans le groupe HSC vs 51 % dans le groupe FIV d'emblée, $p = 0,46$). L'étude randomisée de El-Toukhy *et al.* a comparé 350 femmes ayant eu une HSC avant un nouveau transfert d'embryon à 352 femmes ayant une nouvelle FIV sans HSC préalable (groupe contrôle) [64]. Toutes ces femmes avaient moins de 38 ans, une cavité utérine normale à l'échographie et un antécédent de 2 à 4 échecs de FIV. Il n'était pas retrouvé de différence significative sur les taux de naissance vivante survenus après la nouvelle tentative : 29 % dans le groupe HSC vs 29 % dans le groupe contrôle ($p = 0,96$) [64].

4.1.13. Question 7 : Chez la femme infertile, quelles explorations de la perméabilité tubaire permettent de diagnostiquer une pathologie tubaire susceptible d'interférer avec les chances de naissance vivante ?

Experts : Hélène Creux, Jean-Luc Pouly, Marine Lebreton

RECOMMANDATIONS

R7. 1 : Pour explorer la perméabilité tubaire d'une femme infertile, il est recommandé de réaliser une hystérosalpingographie en première intention en l'absence d'antécédents qui pourraient faire suspecter une pathologie tubaire ou pelvienne.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

R7. 2 : Chez la femme infertile, l'HyFoSy est recommandée en alternative à l'hystérosalpingographie pour explorer la perméabilité tubaire en l'absence d'antécédents qui pourraient faire suspecter une pathologie tubaire ou pelvienne.

Les experts rappellent qu'à l'heure de l'écriture des RPC, l'HyFoSy est un examen non disponible sur l'ensemble du territoire Français avec un produit de contraste non remboursé.

**QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE
RECOMMANDATION FORTE**

R7. 3 : Il est recommandé de discuter une coelioscopie avec épreuve au bleu si une pathologie tubaire distale est détectée à l'hystérosalpingographie ou à l'HyFoSy, en l'absence d'anomalies spermatiques qui indiquerait une FIV d'emblée.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

R7. 4 : Il n'est probablement pas recommandé de réaliser une HSG avec produit de contraste aqueux, une HyFoSy ou une coelioscopie diagnostique avec épreuve au bleu dans le seul but de réaliser un « flushing tubaire » pour augmenter les chances de grossesse spontanée et de naissance vivante.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FAIBLE**

4.1.14. Synthèse de la preuve

Mol *et al.* se sont intéressés à la concordance entre les résultats de l'hystérosalpingographie (HSG) et de la coelioscopie avec épreuve au bleu (cœlio-EB) dans une étude prospective multicentrique incluant 724 patientes [65]. Le taux de concordance entre HSG et cœlio-EB était de 0,42 (IC : 0,37–0,48) indiquant une concordance modérée entre les 2 types d'examen. Dans une méta-analyse portant sur 4521 femmes comparant HSG et cœlio-EB, Broeze *et al.* ont rapporté une sensibilité de 53 % et une spécificité de 87 % de l'HSG pour prédire la perméabilité tubaire [66].

Dans les RPC de 2010, l'HSG était recommandée comme l'examen de première intention en l'absence de suspicion de pathologie tubaire sous-jacente. Depuis ces RPC, un nouvel examen permet d'évaluer la perméabilité tubaire : l'*hysterosalpingo-foam sonography* (HyFoSy). Cette technique échographique utilise une instillation dans la cavité utérine de « Foam », qui est une mousse hyperéchogène composée d'un gel de contraste associé à de l'air et à de l'eau purifiée. L'HyFoSy (qui a remplacé l'HyCoSy depuis 2011), serait aussi efficace que l'HSG [67] et que la cœlio-EB [68,69]. La méta-analyse de Maheux-Lacroix *et al.* a recensé 28 études dont les résultats ont été donnés par trompe, ce qui représentait un total de 1551 femmes et de 2740 trompes. Les estimations groupées de Se et de Sp de l'échographie de contraste tubaire comparées à la cœlio-EB, étaient respectivement de 0,92 (IC95 % : 0,82 à 0,96) et 0,95 (IC95 % : 0,90 à 0,97). Dans 9 études (582 femmes, 1055 trompes), l'échographie de contraste tubaire et l'HSG ont toutes les deux été comparées à la cœlio-EB, ne montrant aucune différence significative entre ces deux techniques en termes de Se et de Sp (p 0,4) [69]. Auparavant, des résultats similaires avaient été rapportés pour l'HystéroContrastoSonographie (HyCoSy), avec une efficacité équivalente dans la prédiction de la perméabilité tubaire en comparaison à l'HSG [68,70].

L'HyFoSy reste pour l'instant peu pratiquée en France en raison de son caractère opérateur-dépendant, de la nécessité d'une courbe d'apprentissage, de son caractère chronophage (30–45 minutes) et de son coût (l'examen Foam kit n'est pas pris en charge par la CPAM). Une étude randomisée multicentrique de non-infériorité, publiée en 2022, a inclus 1026 femmes ayant eu à la fois une HSG et une HyFoSy dans le bilan d'infertilité [71]. En cas de discordance entre les 2 examens, un tirage au sort était proposé aux patientes afin d'orienter la conduite à tenir soit en fonction des résultats de l'HSG soit de ceux de l'HyFoSy. Il a été retrouvé significativement plus d'échecs de la technique en cas d'HyFoSy qu'en cas d'HSG (respectivement 10 % vs 3 %, RR 2,3 ; IC95 : 1,6–3,2). Le score de douleur (EVA moyenne) était significativement plus bas en cas d'HyFoSy qu'en cas d'HSG (respectivement 3,1 et 5,4 ; p < 0,001). Dans 75 % des cas, les résultats étaient concordants entre les 2 examens. Il était constaté 95 % de trompes normales, 3 % d'occlusion unilatérale et 3 % d'occlusion bilatérale. Parmi les 143 patientes ayant des résultats discordants, 105 ont accepté la randomisation : respectivement 51 et 54 patientes ont eu une conduite à tenir selon l'HSG ou l'HyFoSy. Après un an de suivi, les taux de naissance vivante étaient comparables entre le groupe HSG et le groupe HyFoSy (49 % vs 41 %, –8 % IC95 % : –27 % à 10 %) [65].

Il a longtemps été suggéré que le « flushing tubaire » pouvait augmenter les taux de grossesse dans les mois suivant la

procédure. Parmi les 15 études randomisées contrôlées étudiées dans la méta-analyse de la *Cochrane* en 2020, 7 d'entre elles rapportaient les taux de naissance vivante et incluaient 2721 patientes [72,73]. Les résultats étaient en faveur d'une augmentation des taux de naissance vivante après HSG avec produit de contraste huileux à base de Lipiodol comparé aux produits de contraste aqueux. L'hypothèse avancée pour expliquer l'amélioration des taux de naissance vivante après une HSG aux produits de contraste huileux serait un effet de « sous-activation immunitaire » sur l'environnement intrapéritonéal et/ou sur l'implantation endométriale [74]. À l'heure actuelle, les produits de contraste huileux n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour les HSG.

Concernant la possible amélioration des taux de naissance vivante après l'HSG, HyFoSy et la Cœlio-EB, les données de la littérature sont insuffisantes pour émettre un avis. Pour la cœlio-EB, l'étude de Mol *et al.* a étudié le *fecundity rate ratios* (FFR) qui correspond à la probabilité d'obtenir une grossesse évolutive dans les 3 ans à la suite d'une HSG et/ou d'une coelioscopie [65]. Cette étude comportait des biais de sélection et ne permettait pas de conclure sur les taux de naissance vivante. Pour l'HyCoSy, l'étude prospective randomisée de Lindborg *et al.*, publiée en 2009, ne rapportait pas d'amélioration des taux de grossesse spontanée à 6 mois après HyCoSy par rapport à l'absence d'intervention [75]. Quelques études observationnelles ont rapporté une prépondérance de grossesses survenues dans les 1 à 6 mois après une HyFoSy [76,77], mais il n'existe aucune étude comparant les taux de grossesse clinique ou de naissance vivante après HyFoSy par rapport à l'absence d'intervention ou une autre technique.

4.1.15. Question 8 : Quelle est la place de la sérologie

Chlamydia trachomatis dans la prise en charge du couple infertile ?

Q 8.1 : Chez la femme infertile, la réalisation d'une sérologie *Chlamydia trachomatis* a-t-elle une valeur prédictive sur la perméabilité tubaire ?

Q 8.2 : Chez une femme infertile ayant des trompes perméables, une sérologie *Chlamydia trachomatis* positive diminue-t-elle les chances de naissance vivante ?

Experts : Sabine Trombert, Emmanuel Lecorche, Olivia Peuchant

RECOMMANDATIONS

R8. 1 : Dans le bilan de première intention de la femme infertile, il est recommandé de tenir compte du fait qu'une sérologie *Chlamydia trachomatis* négative n'a pas à elle seule une valeur prédictive négative suffisante pour exclure une pathologie tubaire d'origine infectieuse.

**QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE
RECOMMANDATION FAIBLE**

R8. 2 : Chez une femme infertile ayant des trompes perméables, il n'existe pas assez de données dans la littérature pour conclure qu'une sérologie *Chlamydia trachomatis* positive est associée à une diminution des taux de grossesse spontanée et en insémination intra-utérine.

**QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE
ABSENCE DE RECOMMANDATION**

4.1.16. Synthèse de la preuve

Chlamydia trachomatis (CT) est la principale cause d'IST (infection sexuellement transmissible) bactérienne en France [78]. Dans un travail de modélisation, Price *et al.* ont montré que 1000 cas d'infections à CT chez la femme sont la cause de 170 épisodes d'infections génitales hautes, de 70 épisodes de

salpingites, de 2 cas de grossesse extra-utérine (GEU) et de 5 cas d'infertilité tubaire [79]. L'atteinte tubaire est la conséquence des phénomènes inflammatoires se produisant localement et parfois à distance de l'infection initiale. La recherche directe de CT par PCR sur prélèvement génital n'est pas recommandée pour explorer l'atteinte tubaire.

Le recours à la sérologie CT pour détecter les anticorps anti-CT pourrait être une alternative aux examens d'imagerie des trompes si et seulement si les performances en termes de valeur prédictive négative (VPN), afin d'exclure une atteinte tubaire, ou de valeur prédictive positive (VPP), afin de l'affirmer, étaient suffisamment élevées ($\geq 95\%$).

L'étude des performances de la sérologie CT a été réalisée sur 23 publications. La seule recherche d'anticorps anti-CT présente des performances insuffisantes pour prédire l'atteinte tubaire, quelle que soit la technique (immunoenzymatique [EIA], micro-immunofluorescence [MIF], immunofluorescence indirecte [IFI]) et la source d'antigènes utilisée : VPN comprises entre 62 % et 97 % (médiane : 88 %), VPP comprises entre 17 % et 83 % (médiane : 29 %) [80–85]. La technique EIA, utilisant la protéine majeure de membrane externe (MOMP) recombinante comme source d'antigène, est actuellement la plus utilisée en laboratoire et présente de bonnes performances permettant de limiter les faux positifs. Des études ont recherché des anticorps dirigés contre des protéines impliquées dans le phénomène inflammatoire, afin d'augmenter la spécificité du test. Parmi elles, on retrouve les cHSP60 qui sont des protéines de stress produites par CT et dont l'expression est augmentée en cas d'inflammation. Cette recherche d'anticorps pour prédire l'infertilité tubaire montre en fonction des études, des VPN comprises entre 76 % et 93 % (VPN médiane : 86 %) et des VPP comprises entre 30 % et 89 % (VPP médiane : 58 %) [84–88]. Une autre étude a combiné la recherche d'anticorps anti-MOMP de CT à celle d'anticorps dirigés contre TroA et HtrA, protéines exprimées au cours d'une infection persistante. Les VPP et VPN sont respectivement de 63 % et 71 % pour prédire l'atteinte tubaire [89]. Enfin, Van Ess *et al.* ont associé aux anticorps anti-MOMP et HSP60 la recherche d'anticorps dirigés contre les protéines TARP et CPAF, impliquées dans l'internalisation de la bactérie dans la cellule hôte pour l'un et la survie de la bactérie pour l'autre [90]. Les VPP et VPN du test étaient respectivement de 36 % et 87 %.

Toutes les études parues dans la littérature ont un niveau de preuve faible. Les faibles VPN ($< 95\%$) ne permettent pas d'affirmer l'absence d'atteinte tubaire sur la seule négativité de la sérologie. Les faibles VPP ($< 95\%$) ne permettent pas d'utiliser la sérologie isolément comme test prédictif d'une atteinte tubaire par CT.

Seuls des articles de très faible niveau de preuve ont montré une diminution des chances de grossesse, et non de naissance vivante en cas de sérologie CT positive [91,92].

Steiner *et al.* ont présenté une cohorte rassemblant les cohortes de deux essais cliniques randomisés chez des femmes souffrant d'un syndrome des ovaires polykystiques (essai PPCOS II) ou d'une infertilité inexplicée (essai AMIGOS) et recevant un traitement de stimulation ovarienne, avec pour certaines femmes une insémination intra-utérine associée [92]. Cette étude a montré un lien entre la positivité de la sérologie CT (recherche spécifique du sous-isotype IgG3) et l'augmentation du risque de grossesse extra-utérine [92]. Avec un suivi de 9 mois, Coppus *et al.* ont rapporté des taux de grossesse spontanée diminués de 33 % dans une cohorte prospective de femmes infertiles présentant des trompes perméables avec sérologie CT positive, dans le cadre de grossesses spontanées [91]. Le niveau de preuve était cependant très bas car les populations étudiées n'étaient pas homogènes. À partir d'auto-questionnaires réalisés plusieurs années sur une population testée pour la sérologie CT, Hoenderboom *et al.* n'ont pas observé de différences de taux globaux de grossesses entre les femmes présentant une sérologie CT positive et une sérologie CT négative [93].

4.1.17. Question 9 : Chez une femme infertile, une vaginose bactérienne a-t-elle un impact sur les chances de naissance vivante ?

Experts : Eva Birsal, Stéphanie Haïm-Boukoba, Jean-Marc Bohbot

RECOMMANDATIONS

R9. 1 : Chez une femme infertile, il est recommandé de réaliser une évaluation microbiologique vaginale avec score de Nugent et bactériologie standard au moment du bilan d'infertilité.

**QUALITÉ DE LA PREUVE MOYENNE
RECOMMANDATION FORTE**

R9. 2 : Chez une femme infertile, il est recommandé de traiter toute vaginose bactérienne symptomatique.

**QUALITÉ DE LA PREUVE MOYENNE
RECOMMANDATION FORTE**

R9. 3 : Chez une femme infertile présentant une vaginose bactérienne asymptomatique, il est probablement recommandé de traiter et de contrôler le résultat du traitement sur un prélèvement vaginal de contrôle afin de documenter la guérison de la vaginose bactérienne.

**QUALITÉ DE LA PREUVE MOYENNE
RECOMMANDATION FORTE**

4.1.18. Synthèse de la preuve

La vaginose bactérienne (VB) est une dysbiose du microbiote vaginal caractérisée par une diminution des lactobacilles et une prolifération de bactéries anaérobies telles que *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella species*, *Mobiluncus species* [94,95]. Les études rapportent des taux de vaginose chez les femmes infertiles entre 15 % [96] et 45 % [97], avec une prévalence moyenne aux environs de 20 % [98].

La VB semble avoir des effets négatifs sur les taux de succès des FIV avec un risque augmenté de manière significative de fausse couche précoce. L'étude prospective non randomisée de Salah *et al.* a rapporté des bénéfices significatifs sur le taux de grossesses en FIV en cas de VB traitée ou d'absence initiale de vaginose [97].

Les méta-analyses de Haahr *et al.* et de van Oostrum *et al.* ont retrouvé une augmentation significative du taux de fausses couches précoces en cas de VB chez des femmes en cours de FIV avec des OR respectifs à 1,68 [1,23–2,29] et à 2,36 [1,24–4,51], mais sans diminution significative des taux de grossesse et de naissance vivante (RR : 0,93 [0,75–1,15]) [96,98].

L'étude de cohorte prospective de Salah *et al.* a étudié la prévalence de la VB dans trois groupes de femmes : (I) femmes présentant une infertilité de cause inexplicée ; (II) femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et (III) femmes jugées fertiles et asymptomatiques en suivi gynécologique [97]. La prévalence de la VB était supérieure chez les femmes infertiles en comparaison aux femmes fertiles (45,5 % vs 15,4 %). La VB était plus fréquente chez les femmes SOPK (60,1 %) et ayant une infertilité inexplicée (37,4 %) par rapport aux femmes fertiles. Chaque groupe de femmes infertiles a ensuite été divisé en trois sous-groupes : a (VB+, traitée) ; b (VB+, non traitée) ou c (BV–). Dans le groupe des femmes SOPK traitées par induction de l'ovulation, le taux de grossesse cumulé à 6 mois était plus élevé chez les femmes SOPK infertiles traitées pour VB, 49,1 % vs 23,5 % chez les femmes SOPK VB+ non traitées ($p=0,001$) et était comparable au groupe de femmes SOPK n'ayant pas de vaginose (51,3 %). Les résultats étaient similaires dans le groupe des femmes ayant une infertilité asymptomatique prises en charge en AMP, avec des taux cumulés de grossesse respectifs de 24,5 % dans le groupe IIa vs 14,3 % dans le groupe IIb ($p=0,04$) et 26 % dans le

groupe IIc [97]. Bien que non randomisée et comportant des biais d'inclusion, les résultats de cette étude suggèrent que la recherche et le traitement d'une vaginose bactérienne avant d'entreprendre un traitement de l'infertilité pourraient améliorer les taux de grossesse.

Pour rappel, depuis 2018, les recommandations européennes préconisent le traitement systématique de toute VB symptomatique [99]. Un accord de 37 experts européens sur l'infertilité a préconisé en 2020 que toute femme infertile présentant un antécédent et/ou une symptomatologie clinique de vaginose bactérienne puisse bénéficier d'un prélèvement vaginal pour confirmer le diagnostic et le cas échéant bénéficier d'un traitement approprié [100].

4.2. Champ 2 Andrologie : bilan de première intention de l'homme infertile

4.2.1. Question 10 : Chez un couple infertile, la réalisation d'au moins un spermogramme permet-elle de faire le diagnostic de causes d'infertilité masculine ?

Experts : Marion Bendayan, Anne-Laure Barbotin, Geoffroy Robin, Florence Boitrelle

RECOMMANDATIONS

R10. 1 : Il est recommandé de prescrire un spermogramme dans le bilan de première intention du couple infertile.

**QUALITÉ DE LA PREUVE HAUTE
RECOMMANDATION FORTE**

R10. 2 : Il est recommandé de prescrire un spermogramme pour diagnostiquer certaines causes d'infertilité masculine dont l'azoospermie.

**QUALITÉ DE LA PREUVE HAUTE
RECOMMANDATION FORTE**

R10. 3 : En cas de paramètres spermatiques normaux et en l'absence de nouveaux éléments évocateurs d'infertilité masculine à l'interrogatoire, il n'est pas recommandé de contrôler les résultats du spermogramme chez un couple qui consulte pour un bilan initial d'infertilité.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

R10. 4 : Il est recommandé d'adresser un couple infertile en consultation spécialisée (médecine de la reproduction et andrologie) en cas d'anomalie(s) des paramètres du sperme en deçà des valeurs de 5^e percentile (intervalle de confiance compris) ou si un élément de l'interrogatoire est évocateur d'infertilité masculine.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

4.2.2. Synthèse de la preuve

Un facteur masculin serait à lui seul responsable de l'infertilité d'un couple dans 20 à 30 % des cas selon les séries et serait associé à un ou plusieurs autres facteur(s) d'infertilité dans 30 % des cas [101,102]. Depuis les années 1980, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) publie, tous les 10 ans, un manuel de référence qui sert de guide technique de référence à la réalisation du spermogramme ; le dernier manuel ayant été publié en juillet 2021 [103]. L'objectif de la réalisation du spermogramme est d'obtenir des informations sur la spermatogenèse, la production de spermatozoïdes ainsi que sur le bon fonctionnement des glandes annexes masculines. L'intérêt du spermogramme est d'identifier les hommes à risque d'infertilité et de les distinguer des hommes

fertiles. La méthodologie utilisée pour la dernière édition du manuel a consisté à étudier et à comparer la fertilité spontanée des couples en fonction des paramètres spermatiques. Des intervalles de référence des paramètres spermatiques ont alors été définis selon la méthode statistique du 5^e percentile ($n = 3589$ hommes). En cas de paramètres spermatiques jugés « normaux », 95 % des couples seront fertiles dans l'année (méthodologie des 5^{es} percentiles) [103]. Une étude incluant 706 hommes fertiles et comparant les résultats obtenus lors de la réalisation d'un seul ou de deux spermogrammes normaux ou sub-normaux a permis de démontrer une reproductibilité très élevée des résultats obtenus lors de la deuxième analyse [104].

En revanche, en cas de paramètres spermatiques anormaux, 5 % des couples seront fertiles dans l'année (méthodologie des 5^{es} percentiles). La reproductibilité entre deux analyses spermatiques est évaluée comme forte pour la concentration spermatique et le nombre total de spermatozoïdes mobiles (coefficients de corrélation intra-classe compris entre 0,89 et 0,92 et entre 0,82 et 0,91 respectivement) [105–107]. Le volume de l'éjaculat et la morphologie spermatique sont les paramètres les moins reproductibles d'un spermogramme à l'autre (pourcentage de discordance pouvant atteindre 20 % selon une étude ayant inclus plus de 5 240 prélèvements [106]). Dans une étude incluant 112 hommes, la majorité des spermogrammes anormaux ont été confirmés comme anormaux en deuxième analyse réalisée à au moins 3 mois du 1^{er} examen [108]. Cependant, la répétition de l'analyse du spermogramme (examens de 2 éjaculats différents ou plus) permet d'obtenir des valeurs moyennées plus précises des paramètres spermatiques [104–114]. Ainsi, l'étude de Chiu *et al.* incluant 329 hommes, a permis de montrer que la réalisation d'un deuxième spermogramme permettait, chez les patients présentant au moins un paramètre spermatique anormal, de mieux classer les patients selon les « références » du manuel de l'OMS [115]. En effet, dans cette étude, 6,8 % des hommes avec au moins un paramètre spermatique anormal auraient été classés à tort comme ayant un spermogramme normal si un seul spermogramme avait été réalisé. Ce pourcentage est réduit à presque 3 % en réalisant deux spermogrammes [115]. Ainsi, si un paramètre spermatique (ou plus) est anormal (en deçà des valeurs de 5^e percentile) [103], ou si un élément de l'interrogatoire est évocateur d'infertilité masculine, le couple doit être orienté vers une prise en charge spécialisée (médecine de la reproduction et andrologie).

4.2.3. Question 11 : Chez un couple infertile, la réalisation d'un examen clinique systématique de l'homme permet-elle de faire le diagnostic de causes d'infertilité masculine ?

Experts : Eric Huyghe, William Akakpo, Florence Boitrelle

RECOMMANDATION

R11 : Chez l'homme ayant une(des) anomalie(s) du spermogramme, il est recommandé de réaliser systématiquement un examen clinique général pour évaluer les signes d'hypogonadisme et un examen clinique scrotal pour évaluer le volume et la consistance des testicules à la recherche d'une tumeur testiculaire, l'existence d'anomalies des épидидymes et/ou des canaux déférents et la présence d'une varicocèle.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

4.2.4. Synthèse de la preuve

En andrologie, l'examen clinique comporte un interrogatoire complet et orienté, un examen général et de l'appareil uro-génital (scrotum, pénis, urètre) et parfois un toucher rectal en fonction du tableau clinique. Il est réalisable en consultation par tout urologue

ou spécialiste qualifié en andrologie. L'apport de l'examen clinique est majeur chez un homme consultant pour une infertilité du couple et/ou ayant des anomalies du spermogramme. Néanmoins, les données concernant la capacité de l'examen clinique à identifier des causes d'infertilité masculine n'ont pas fait l'objet d'études prospectives randomisées. La littérature contient uniquement des études de cohortes dans des populations d'hommes infertiles avec azoospermie ou oligo-astheno-tératostermie (OATS) permettant d'évaluer la fréquence des différentes étiologies d'infertilité masculine à l'examen clinique.

Ainsi, l'examen clinique permet de dépister des causes d'hypofertilité masculine [116,117]. Le volume testiculaire évalué cliniquement est corrélé avec la fonction testiculaire chez les hommes infertiles [118]. Parallèlement, la taille des testicules est corrélée à la sévérité des anomalies quantitatives du spermogramme chez les hommes ayant une atteinte sécrétoire. La palpation testiculaire permet de mettre en évidence des hypo- ou atrophies testiculaires, des tumeurs testiculaires (en sachant que les hommes présentant des altérations sévères du spermogramme sont plus à risque de développer un cancer testiculaire) [119–122], une cryptorchidie uni- ou bilatérale non traitée ou récidivante, des anomalies épидидymaires [123], des varicocèles [124], des anomalies ou absences des déférents (ce qui peut orienter vers des formes génitales de mucoviscidose) [125]. Il recherchera les stigmates de pathologies (orchi-épididymites, torsion testiculaire) ou de chirurgies (scrotale ou herniaires) pouvant avoir un impact sur le spermogramme. Enfin, il évaluera les caractères sexuels secondaires, bon témoin de l'imprégnation androgénique [116]. De plus, l'examen clinique permet d'orienter la prescription des examens complémentaires (biologiques et imageries) et/ou de faciliter leur interprétation. Enfin, grâce à un examen clinique andrologique, il est possible de diagnostiquer d'emblée certaines pathologies dont le traitement permet d'améliorer les taux de grossesse spontanée ou les taux de succès des techniques d'AMP (comme pour les varicocèles cliniques) [124].

4.2.5. Question 12 : Chez un couple infertile, la réalisation d'une spermoculture permet-elle de faire le diagnostic de causes d'infertilité masculine ?

Groupe de travail : Marion Bendayan, Anne-Laure Barbotin, Geoffroy Robin, Florence Boitrelle

RECOMMANDATIONS

R12. 1 : Chez le couple infertile, il est recommandé de prescrire en première intention une spermoculture en raison de la prévalence augmentée des infections du sperme et des infections des glandes annexes masculines (IGAM) chez l'homme infertile et en raison de leurs impacts sur les paramètres du spermogramme et/ou sur la qualité de l'ADN spermatique.

**QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE
RECOMMANDATION FORTE**

R12. 2 : En cas d'infection du sperme ou d'infections des glandes annexes masculines (IGAM), il est recommandé de préconiser en première intention une cure hydrique et une augmentation de la fréquence des éjaculations et de discuter dans un second temps une antibiothérapie adaptée aux résultats de la spermoculture (hors infections sexuellement transmissibles).

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

4.2.6. Synthèse de la preuve

Les infections du sperme (spermocultures positives ou bactériospémies) et les infections/inflammations des glandes annexes

masculines (IGAM) représenteraient environ 15–20 % des cas des causes d'infertilité masculine [102,126,127]. Les infections du sperme et les infections des glandes annexes masculines sont deux entités différentes. Les infections du sperme peuvent être asymptomatiques et se définissent par la présence de bactéries dites pathogènes dans le sperme. Les IGAM sont définies par la présence d'une oligo- et/ou astheno- et/ou térato-zoospermie associée à des signes cliniques, spermologiques et/ou prostatiques [128,129]. Les IGAM peuvent être infectieuses (avec spermoculture positive) ou inflammatoires (sans germe retrouvé à la spermoculture).

Les infections du sperme et les IGAM ont un impact négatif sur les paramètres spermatiques et/ou la qualité de l'ADN spermatique. Chez l'homme infertile, la prévalence des infections du sperme et des IGAM est significativement plus élevée que chez l'homme fertile [126,130–133]. De nombreuses études ont montré qu'une infection du sperme ou une IGAM pouvait être – selon les germes impliqués et le titre – associée à une altération des paramètres spermatiques (essentiellement la concentration en spermatozoïdes et la mobilité) et/ou de la qualité nucléaire spermatique (fragmentation de l'ADN spermatique) [126,127,134–137]. Néanmoins, d'autres séries n'ont pas retrouvé d'association entre une infection du sperme ou une IGAM et une altération des paramètres spermatiques [133–135,138]. En revanche, dans ces situations, certains travaux ont démontré qu'il pouvait tout de même exister une fragmentation élevée de l'ADN spermatique [134–136]. Concernant la fragmentation de l'ADN spermatique, de très récentes recommandations internationales ont montré son impact négatif sur la fertilité masculine spontanée et assistée (AMP) (pour revue voir [139]). Il est donc important de prendre en compte que l'étude de l'impact des infections du sperme sur les paramètres spermatiques et sur l'ADN des spermatozoïdes est très complexe et dépend à la fois du germe, de sa concentration et probablement d'autres facteurs propres au patient lui-même (type de réponse immunitaire locale...) [127].

Le traitement antibiotique adapté au germe permet d'améliorer les paramètres spermatiques, d'améliorer la qualité de l'ADN spermatique et d'augmenter les taux de grossesse chez les couples dont l'homme présentait une infection du sperme avec ou sans IGAM [130,131,140,141]. L'antibiothérapie n'est pas la première ligne de traitement à envisager devant une infection du sperme (spermoculture positive sans IGAM). Une cure hydrique et l'augmentation de la fréquence des éjaculations sont indiquées en première intention [126,127]. En revanche, cette stratégie thérapeutique en deux temps n'est pas applicable pour les germes impliqués dans les infections sexuellement transmissibles, dont la seule présence est pathogène et qui nécessite d'emblée une antibiothérapie adaptée : *C. trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium* [142].

4.2.7. Question 13 : Chez l'homme infertile, en cas d'anomalies du spermogramme, la réalisation d'une échographie scrotale avec doppler des vaisseaux spermatiques permet-elle de diagnostiquer une cause d'infertilité masculine ?

Experts : Emmanuel Arama, Laurence Rocher

RECOMMANDATIONS

R13. 1 : En cas d'anomalies du spermogramme chez un homme infertile, l'échographie scrotale avec doppler des vaisseaux spermatiques est recommandée pour rechercher une varicocèle potentiellement traitable et une tumeur testiculaire infra-clinique.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

R13. 2 : Il est recommandé de réaliser une échographie scrotale pour évaluer l'étiologie non obstructive d'une infertilité masculine, car il existe une corrélation entre altération de la spermatogénèse, hypotrophie testiculaire (volume < 12 mL par testicule) et altération de l'échostructure testiculaire.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

R13. 3 : En cas d'anomalies du spermogramme chez un homme infertile, une échographie testiculaire est recommandée pour identifier des anomalies de l'architecture testiculaire et pour estimer le volume testiculaire. L'utilisation de la formule de Lambert utilisant les trois diamètres du testicule est recommandée ($V = L \times W \times H \times 0,71$).

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

R13. 4 : En cas d'anomalies du spermogramme chez un homme infertile, une échographie scrotale est recommandée pour rechercher une tumeur du testicule.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

R13. 5 : En cas d'anomalies du spermogramme, il est recommandé d'effectuer une échographie scrotale pour identifier une éventuelle cause obstructive à l'étage inguino-scrotal, isolée ou associée à d'autres causes non-obstructives.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

R13. 6 : Il est recommandé de réaliser une échographie par voie endo-rectale en cas d'azoospermie obstructive inexpliquée, d'hypoospermie et en cas de signes indirects bilatéraux de rétention à l'étage inguino-scrotal.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

4.2.8. Synthèse de la preuve

L'acceptation généralisée de l'échographie scrotale a été initialement entravée par le manque de consensus sur la technique d'examen et les critères de diagnostic et de classification. Les nombreuses classifications échographiques des varicocèles ont ainsi fait l'objet d'une revue récente avec un consensus international publié par l'*European Society of Urogenital Radiology – Scrotal and Penile Imaging Working Group* (ESUR-SPIWG), permettant une standardisation de l'examen échographique urogénital [143]. L'*European Association of Urology* (EAU) a remis à jour très récemment ses recommandations sur l'infertilité masculine insistant notamment sur la place de l'échographie-Doppler scrotale dans la prise en charge diagnostique [144]. Quant à l'*European Andrology Academy* (EAA), les experts de ce groupe ont remis à jour les valeurs de référence des différentes structures anatomiques analysées et notamment les volumes testiculaires [145].

L'hypotrophie testiculaire est classiquement définie par un volume inférieur à 12 mL par testicule [145]. Plusieurs études ont identifié une corrélation significative entre un faible volume testiculaire et une altération des paramètres du spermogramme (oligozoospermie, anomalie de la motilité et de la morphologie) [146,147]. Une association négative était aussi retrouvée entre faible volume testiculaire et augmentation des taux de gonadotrophines [148,149]. Les études menées par Sakamoto *et al.* ont toutefois montré que l'évaluation par orchidomètre de Prader pouvait avoir tendance à surestimer le volume chez les hommes ayant un très faible volume testiculaire, en comparaison à l'échographie testiculaire [147,149]. L'utilisation de la formule

de Lambert utilisant les trois diamètres du testicule (en cm) est la plus précise ($V = \text{Longueur} \times \text{largeur} \times \text{épaisseur} \times 0,71$).

Certaines anomalies spécifiques doivent également être systématiquement recherchées :

- les varicocèles en réalisant un écho-Doppler des vaisseaux spermatiques au repos et lors de la manœuvre de Valsalva, d'abord en position allongée puis idéalement en position debout. L'incidence de la varicocèle dans la population générale est d'environ 15 %, atteignant près de 30 % chez l'homme hypofertile. En effet, il existe une association significative entre varicocèle clinique et altérations de spermatogénèse, qui s'aggravent progressivement avec le temps [150,151] ; même si tous les hommes avec varicocèle clinique ne sont pas forcément infertiles ;
- le cancer du testicule est le cancer le plus fréquent chez les hommes en âge de procréer avec une incidence maximale chez les hommes âgés de 15 à 35 ans et en augmentation ces dernières années. La relation entre hypofertilité masculine et néoplasie testiculaire est maintenant bien établie et reconnue. L'échographie scrotale chez l'homme infertile révèle l'existence de tumeurs testiculaires dans près de 2 à 4 % des cas en fonction de la sévérité de l'infertilité [152]. D'autres vastes études de cohorte ont confirmé cette augmentation du risque de néoplasie testiculaire ($\times 2$ à $\times 3$) chez les patients présentant une infertilité masculine avec altérations des paramètres spermatiques [121,153].

L'azoospermie obstructive représente 10 % des causes d'infertilité masculine et inclut principalement les malformations congénitales de la voie génito-urinaire, les séquelles post-infectieuses et les sténoses des canaux éjaculateurs avec ou sans kyste prostatique. Les anomalies malformatives congénitales des voies épидидymo-déférentielles et des vésicules séminales représentent approximativement 1,3 % de l'ensemble des causes d'infertilité masculine avec une prévalence atteignant 12 % dans les infertilités masculines d'origine obstructive [154]. L'absence bilatérale des canaux déférents (ABCD), représente la plus fréquente des anomalies des voies génitales masculines découvertes à l'âge adulte au cours d'un bilan d'azoospermie obstructive [155]. Elle représente jusqu'à 25 % des cas d'azoospermie obstructive [156]. L'absence unilatérale des canaux déférents (AUCD) est encore plus fréquente mais est compatible avec une fertilité normale en cas de voie épидидymo-déférentielle contrôlatérale fonctionnelle, et peut également révéler une mutation du gène *CFTR* [157,158]. Une échographie complémentaire des vésicules séminales et des reins est recommandée dans ces cas précis à la recherche de malformation uro-génitale classiquement associée [159]. En cas de signes cliniques, spermologiques et/ou échographiques d'obstruction des voies génitales profondes non expliquées à l'étage scrotal, le radiologue pourra, avec l'accord du patient, compléter le bilan d'imagerie en réalisant une échographie des voies génitales profondes le plus souvent par voie endorectale [160].

Enfin, les recommandations récentes émises par le comité ESUR préconisent une surveillance échographique annuelle chez l'homme présentant au moins un des facteurs de risques suivants [161] :

- antécédent personnel de tumeur germinale ;
- antécédent de cryptorchidie uni- ou bilatérale (ou d'antécédent d'orchidopexie uni- ou bilatérale dont l'indication est mal expliquée) ;
- antécédent familial au premier degré de tumeur germinale ;
- présence d'une hypotrophie testiculaire (volume testiculaire < 12 mL).

4.2.9. Question 14 : Chez l'homme infertile, en cas d'azoospermie ou d'oligospermie, la réalisation d'un bilan hormonal permet-il d'orienter vers une étiologie obstructive ou non obstructive du spermogramme ?

Experts : Margaux Monnet, Isabelle Koscinski, Ingrid Plotton

RECOMMANDATION

R14. 1 : Chez l'homme infertile, en cas d'azoospermie ou d'oligospermie, il est recommandé de réaliser un bilan hormonal évaluant les fonctions testiculaires (au minimum FSH et testostérone totale) pour orienter vers une étiologie obstructive ou non obstructive.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

4.2.10. Synthèse de la preuve

Le bilan hormonal chez l'homme comprend habituellement au minimum le dosage de l'hormone de stimulation folliculaire (FSH) et de la testostérone totale, et éventuellement de l'inhibine B [116,117]. La testostérone totale est un reflet de la fonction endocrine des testicules. La FSH permet d'évaluer la fonctionnalité des cellules de Sertoli et donc la spermatogenèse. Son élévation traduit une dysfonction du compartiment sertolien. L'inhibine B est également un marqueur de la fonction des cellules de Sertoli. Les dosages de prolactine, de la LH et, selon le contexte, le calcul de la testostérone libre et/ou biodisponible sont proposés en 2^{nde} intention en cas d'hypotestostéronémie avérée. L'objectif principal d'un bilan hormonal sérique est de contribuer à identifier l'étiologie « obstructive » ou « non obstructive » de l'infertilité, et en cas d'hypogonadisme avéré, de préciser secondairement son caractère central (déficit gonadotrope) ou périphérique (atteinte prototesticulaire). D'un point de vue physiopathologique, les causes d'azoospermie non obstructive se traduisent par une augmentation de la FSH si elles sont d'origine périphérique, et par une FSH normale ou basse si elles sont d'origine centrale. En revanche, pour les causes obstructives, la FSH est habituellement normale. La concentration de testostérone totale peut être basse dans les étiologies non obstructives d'origine centrale, variable dans les étiologies non obstructives d'origine périphérique et normale pour les étiologies obstructives [162–164].

Dans d'une étude rétrospective de 382 hommes visant à mettre en relation les paramètres spermatiques et le dosage sérique des gonadotrophines et de la testostérone, Keskin *et al.* ont observé une concentration de FSH supérieure à 12,4 UI/L chez tous les hommes dont la concentration en spermatozoïdes dans l'éjaculat était strictement inférieure à 11,9 millions/mL [165]. Dans cette étude, il n'y avait aucun patient qui présentait un déficit gonadotrope. En revanche, ils n'ont pas mis en évidence de corrélation entre la concentration en spermatozoïdes dans le plasma séminale et le niveau de testostérone circulant. Dans leur série, Jensen *et al.* ont rapporté qu'une inhibine B inférieure à 80 pg/mL et une FSH supérieure à 10 UI/L était associée dans 100 % des cas à une oligospermie ou une azoospermie [166].

Deux études rétrospectives observationnelles unicentriques ont démontré l'intérêt d'un bilan hormonal pour distinguer les étiologies « obstructives » et « non obstructives » d'azoospermie [167,168]. Christman *et al.* ont mis en évidence une concentration en FSH significativement plus élevée chez les hommes avec une étiologie non obstructive périphérique (OR = 1,24 (1,10–1,40), $p < 0,001$) [167]. Lardone *et al.* ont confirmé ces résultats [168]. Les valeurs de FSH observées étaient significativement plus élevées pour la majorité des phénotypes histologiques testiculaires d'azoospermie non obstructive (sauf dans le cas de l'arrêt/blocage de maturation). D'autres études ont montré une corrélation inverse entre la concentration de FSH et le résultat de l'extraction chirurgicale

de spermatozoïdes testiculaires (TESE) [169,170]. Mitchell *et al.* ont également observé une concentration d'inhibine B significativement plus basse chez les hommes ayant une biopsie testiculaire négative [170]. De nombreuses études ont essayé d'utiliser ces dosages comme marqueurs prédictifs des taux de succès d'une TESE en cas d'azoospermie non obstructive mais sans réussir à établir un seuil pertinent sur le plan clinique et permettant de surseoir avec certitude à une telle intervention [167,169]. D'autres auteurs ont proposé des scores prédictifs de succès d'une TESE en cas d'azoospermie non obstructive qui intégraient des facteurs hormonaux (FSH et inhibine B) et les volumes testiculaires [171]. Ces scores permettent en théorie de communiquer des informations préopératoires plus précises aux patients concernés sur les chances de succès de la TESE mais ne permettent pas encore de prédire avec certitude l'absence de spermatozoïdes testiculaires et donc de proposer de ne pas opérer ces patients.

4.2.11. Question 15 : Chez un couple infertile, la prise en charge d'une varicocèle augmente-t-elle les chances de naissance ?

Experts : Hugo Dupuis, Aurélie Rives-Ferraille, Antoine Clergeau, Louis Sibert, Nathalie Rives

RECOMMANDATIONS

R15. 1 : Chez l'homme infertile, il est recommandé de prendre en considération l'existence d'une varicocèle clinique comme facteur modifiable pouvant altérer les paramètres spermatiques conventionnels, la qualité nucléaire du spermatozoïde, le taux de grossesse spontanée ou par AMP et le taux de naissance vivante spontanée ou par AMP.

**QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE
RECOMMANDATION FORTE**

R15. 2 : Chez l'homme infertile, il n'est pas recommandé de prendre en charge une varicocèle uniquement détectable lors de l'échographie scrotale.

**QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE
RECOMMANDATION FORTE**

R15. 3 : Chez l'homme infertile présentant une varicocèle clinique associée à des altérations des paramètres spermatiques, il est recommandé de réaliser une cure de varicocèle par voie chirurgicale ou par embolisation percutanée afin d'améliorer les paramètres spermatiques, la qualité nucléaire spermatique et d'augmenter le taux de naissance vivante par grossesse spontanée ou après AMP. Les experts rappellent qu'il faut prendre en considération l'âge de la conjointe et sa réserve ovarienne.

**QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE
RECOMMANDATION FORTE**

Les experts rappellent qu'il est recommandé de réaliser une conservation de spermatozoïdes avant cure de varicocèle en cas de testicule unique (anatomique ou fonctionnel) ou d'oligo-astheno-tératozoospermie sévère [124].

4.2.12. Synthèse de la preuve

La prise en charge de la varicocèle dans le contexte d'infertilité a fait l'objet de recommandations nationales qui ont été actualisées par le comité d'andrologie et de médecine sexuelle de l'Association française d'urologie [124]. Unilatérale gauche dans la très grande majorité des cas (pour des raisons anatomiques et hémodynamiques), une varicocèle est présente chez 15–20 % de la population générale masculine et représente la principale anomalie clinique de l'homme infertile. Elle est retrouvée chez 35 % des hommes en situation d'infertilité primaire, et chez 75 % des hommes en situation d'infertilité secondaire [124,172]. En cas d'anomalies du

spermogramme, l'examen clinique sera proposé (cf. RPC 11.1). Lors de cet examen, il sera systématiquement recherché une varicocèle en décubitus dorsal puis en position debout, au repos et avec sensibilisation par manœuvre de Valsalva [116,124]. Le diagnostic de la varicocèle est clinique et le grade (grade 0 à III) est défini à l'aide de la classification de Dubin et Amelar [173].

Seules les varicocèles cliniquement palpables doivent être prises en charge. Le diagnostic sera confirmé par une échographie scrotale avec doppler des vaisseaux spermatisques selon des critères échographiques clairement définis [143], qui permettra, entre autre, de préciser les caractéristiques hémodynamiques de la (ou des) varicocèle(s), d'éliminer certaines malformations vasculaires et d'éliminer une tumeur du rein gauche pour les varicocèles gauches.

D'après trois méta-analyses récentes, la cure de varicocèle chez l'homme présentant une altération du spermogramme permet d'obtenir, en général, une amélioration des paramètres spermatisques dans les 3–6 mois après intervention [174–177]. Par ailleurs, elle permettrait d'augmenter les chances de naissance vivante par grossesse spontanée [178,179] ou AMP, y compris dans les situations initiales d'azoospermie [180–182]. Une diminution du taux de fragmentation de l'ADN spermatique a également été décrite [175,183,184]. Il est à noter que la grande majorité des données de la littérature présentées reposent sur des séries microchirurgicales par voie sub-inguinale même si en pratique le traitement radiologique interventionnel par embolisation antérograde ou rétrograde percutanée semble offrir les mêmes résultats sur le plan spermiologique et clinique [124,185].

Une conservation de spermatozoïdes doit être proposée avant le traitement en cas de testicule unique (anatomique ou fonctionnel) ou d'altérations spermatisques sévères (notamment oligozoospermies sévères et cryptozoospermies) [124].

Les complications de la cure de varicocèle sont rares et le plus souvent bénignes mais doivent être exposées aux patients (hématome, infection du site opératoire, hydrocèle) [186]. Ces derniers doivent également être prévenus que l'amélioration des paramètres spermatisques n'est pas constante. La cure de varicocèle comporte également un intérêt en cas d'anomalie chez la partenaire avec un bénéfice apporté en permettant d'alléger la technique d'AMP proposée [182,187]. La décision d'une cure de varicocèle doit être prise en tenant compte du contexte clinique du couple, une démarche d'AMP pouvant être débutée en parallèle en cas d'âge avancé de la partenaire et/ou de réserve ovarienne diminuée [124].

4.3. Champ 3 : Expositions environnementales du couple infertile et prévention

4.3.1. Question 16 : Chez la femme infertile, la prise en charge de l'obésité a-t-elle un bénéfice sur les chances de naissance vivante ?

Q 16.1 : Chez la femme infertile, la prise en charge de l'obésité par mesures hygiénodietétiques a-t-elle un bénéfice sur les chances de naissance vivante ?

Q 16.2 : Chez la femme infertile, la prise en charge de l'obésité par chirurgie bariatrique a-t-elle un bénéfice sur les chances de naissance vivante ?

Experts : Clément Bailly, Véronika Grzegorzczak-Martin, Nathalie Sermondade

RECOMMANDATIONS

R16. 1 : Une prise en charge pré-conceptionnelle de l'obésité par mesures hygiénodietétiques est recommandée chez la femme infertile dysovulante pour améliorer les troubles du cycle et les chances de naissance spontanée.

**QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE
RECOMMANDATION FORTE**

R16. 2 : Les données de la littérature ne permettent pas de conclure quant à l'intérêt d'une prise en charge pré-conceptionnelle de l'obésité par mesures hygiénodietétiques dans le seul but d'améliorer les chances de naissance en AMP. Les experts rappellent qu'une prise en charge hygiénodietétique de l'obésité avant grossesse améliore le pronostic obstétrical et néonatal.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FAIBLE**

R16. 3 : Il est recommandé de prendre en compte l'âge de la femme et le bilan de sa réserve ovarienne dans la stratégie de prise en charge de l'infertilité d'une femme présentant une obésité.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION MODÉRÉE**

R16. 4 : Les données de la littérature ne permettent pas de recommander un seuil d'IMC qui contre-indiquerait une prise en charge en AMP. Cependant, il est nécessaire de considérer le risque obstétrical et néonatal significativement augmenté chez les femmes présentant une obésité.

**QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE
RECOMMANDATION FORTE**

R16. 5 : Chez une femme infertile présentant une obésité, les données de la littérature sont insuffisantes pour recommander une chirurgie bariatrique dans le seul but d'augmenter les chances de naissance en FIV. Les experts rappellent qu'une perte de poids secondaire à la chirurgie bariatrique diminue le risque obstétrical et néonatal et qu'un suivi nutritionnel est indispensable afin d'éviter les carences.

**QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE
RECOMMANDATION FORTE**

4.3.2. Synthèse de la preuve

De nombreuses études ont rapporté les effets délétères de l'obésité sur la fonction reproductive de la femme et ont démontré son implication dans les troubles de la fertilité, notamment par dysovulation et altération de l'environnement utérin [188,189]. La population des femmes infertiles en situation d'obésité se caractérise également par de moins bons résultats en FIV, avec l'utilisation de doses plus élevées de gonadotrophines, une augmentation des taux d'annulation, une diminution du nombre d'ovocytes et une diminution significative des chances de naissance vivante [190]. De plus, une prise en charge adaptée est indispensable afin d'instaurer un suivi renforcé tout au long de la grossesse qui est plus à risque de complications obstétricales et périnatales [191].

Une perte de poids, même modérée, a un intérêt chez les patientes obèses présentant une anovulation, d'autant plus lorsqu'elles souffrent d'un syndrome des ovaires polykystiques. Ainsi, une perte d'au moins 5 % du poids permettrait de restaurer des ovulations dans plus de la moitié des cas où une anovulation est présente [192]. En revanche, dans deux études randomisées, il n'a pas été démontré d'amélioration des taux de naissance à l'issue de la prise en charge en AMP, que les femmes aient bénéficié ou non d'une prise en charge hygiénodietétique préalable à l'AMP [193,194]. Ces études ont été vivement critiquées (faibles effectifs, IMC compris entre 30 et 40 « seulement », perte de poids limitée), mais elles soulignent qu'il n'est à ce jour pas possible de conclure sur l'intérêt d'une perte de poids avant AMP en termes de taux de naissance vivante.

En revanche, la perte de poids pré-conceptionnelle permet de diminuer le risque obstétrical et néonatal [195]. Les mesures hygiénodietétiques doivent s'intégrer dans une prise en charge pré-conceptionnelle globale et multidisciplinaire. La perte de poids

requis demandant un certain temps, l'âge de la femme et le bilan de sa réserve ovarienne doivent être pris en compte dans cette prise en charge.

La chirurgie bariatrique permet une perte de poids rapide, beaucoup plus importante et plus pérenne que les modifications du mode de vie, mais au prix d'une intervention chirurgicale lourde et non dénuée d'effets indésirables et de risques de complications. Si les rares données publiées suggèrent une amélioration des troubles du cycle après chirurgie bariatrique chez les femmes qui présentaient une dysovulation/anovulation, aucune donnée ne permet de conclure à un effet ni positif ni négatif de la chirurgie bariatrique sur les taux de naissance en FIV [196]. En revanche, la chirurgie bariatrique améliore le pronostic obstétrical et néonatal [197]. Enfin, on rappelle que la grossesse est contre-indiquée dans l'année qui suit la chirurgie en raison des risques de carences pouvant impacter le bon déroulement de la grossesse et le développement fœtal.

4.3.3. Question 17 : Chez la femme infertile, l'exposition aux toxiques a-t-elle un impact sur les chances de naissance vivante ?

Q 17.1 : Chez la femme infertile, l'exposition au tabac a-t-elle un impact sur les chances de naissance vivante ?

Q 17.2 : Chez la femme infertile, l'exposition au cannabis a-t-elle un impact sur les chances de naissance vivante ?

Q 17.3 : Chez la femme infertile, l'exposition à l'alcool a-t-elle un impact sur les chances de naissance vivante ?

Experts : Laura Miquel, Lise Préaubert, Jeanne Perrin, Nicolas Simon

RECOMMANDATIONS

R17. 1 : Il est recommandé d'informer les femmes infertiles de l'impact délétère du tabagisme actif et passif sur les chances de naissance vivante. Le sevrage tabagique de la femme infertile est recommandé.

R17. 2 : Le sevrage tabagique de l'entourage d'une femme infertile est recommandé afin d'éviter le tabagisme passif.

QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE RECOMMANDATION FORTE

R17. 3 : Il est recommandé d'informer les femmes infertiles consommant du cannabis des risques augmentés de fausse couche spontanée précoce et de l'impact du cannabis sur l'enfant à naître.

QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE RECOMMANDATION FORTE

R17. 4 : Le sevrage cannabinique est recommandé dès la période pré-conceptionnelle et avant toute AMP.

QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE RECOMMANDATION FORTE

R17. 5 : Il est recommandé aux femmes infertiles de ne pas consommer plus de 5 verres d'alcool par semaine en raison d'une diminution des taux de grossesse.

QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE RECOMMANDATION FORTE

Les experts rappellent qu'il est recommandé d'arrêter toute consommation d'alcool pendant toute la durée de la grossesse.

4.3.4. Synthèse de la preuve

Malgré une politique nationale de prévention, environ 20 à 25 % des femmes en âge de procréer fument du tabac et une femme enceinte sur 10 consommerait de l'alcool de façon occasionnelle. À

l'heure du débat sur la légalisation du cannabis en France et de la vente libre de CBD, la consommation du cannabis tend à augmenter et concernerait 2 à 5 % des femmes enceintes (données baromètre Santé publique France 2020).

Les effets délétères du tabac sur la santé, en particulier au niveau obstétrical et périnatal, sont bien connus [198]. En cas de tabagisme dans l'entourage d'une femme non fumeuse, une exposition au tabagisme passif est également associée à une diminution significative des taux d'implantation et de naissance vivante en FIV. L'exposition au tabac réduit significativement les chances de naissance vivante en AMP [199]. Ainsi, il faudrait faire le double de tentatives de fécondation *in vitro* (FIV) pour obtenir une naissance vivante en cas de tabagisme actif par rapport aux femmes non fumeuses. La littérature n'a pas permis de déterminer un seuil au-dessous duquel le tabagisme n'aurait pas d'impact. L'exposition au tabagisme passif est également associée à une diminution significative des taux de naissance vivante en FIV [200]. Malgré l'absence de données publiées indiquant une amélioration des taux de naissance après FIV en cas de sevrage tabagique, la balance bénéfice/risque du sevrage tabagique est largement positive et la recommandation de sevrage tabagique pour les femmes infertiles est forte.

En France, le cannabis est classé comme produit stupéfiant, et sa consommation est illégale et constitue un délit. Il existe peu de données concernant l'impact pré-conceptionnel du cannabis car les études sont difficiles à mener. Les études disponibles sont peu nombreuses et la qualité de preuve est basse ou très basse. Aucune différence significative n'a été retrouvée en termes de naissance vivante, de grossesse clinique ou de taux d'implantation chez les femmes consommant de cannabis dans deux études de cohorte prospective et rétrospective publiées [201,202], probablement par manque de puissance statistique. En tenant compte des facteurs de confusion, seule une étude de cohorte a rapporté une augmentation des taux de fausse-couche en assistance médicale à la procréation chez les femmes consommant du cannabis (54 % vs 26 % ; $p = 0,0003$) [203]. D'autre part, une consommation de cannabis pendant la grossesse augmente le risque de fausse-couche du premier trimestre, diminue les poids de naissance et entraînerait des troubles du neurodéveloppement chez l'enfant [204].

Concernant les risques d'une consommation pré-conceptionnelle d'alcool, les études disponibles sont peu nombreuses et la qualité de preuve est basse. Plusieurs études de cohorte prospective ont comparé les issues de FIV chez des femmes consommatrices d'alcool ou non. Seule l'étude de Rossi *et al.* a retrouvé des taux de naissance vivante significativement diminués chez les femmes qui consommaient plus de 50 grammes d'alcool par semaine (soit environ 5 verres par semaine) [205]. Aucune différence n'a été retrouvée entre les groupes dans les autres études [206–208], probablement par manque de puissance statistique. Cependant, l'arrêt de l'alcool est favorable pour la santé en général et, concernant la grossesse et les effets néonataux précoces et tardifs, l'arrêt de l'alcool est largement reconnu comme étant bénéfique pour l'enfant à naître [209].

4.3.5. Question 18 : Chez l'homme infertile, l'exposition aux toxiques a-t-elle un impact sur les chances de naissances vivantes du couple ?

Q 18.1 : Chez l'homme infertile, l'exposition au tabac a-t-elle un impact sur les chances de naissance vivante ?

Q 18.2 : Chez l'homme infertile, l'exposition au cannabis a-t-elle un impact sur les chances de naissance vivante ?

Q 18.3 : Chez l'homme infertile, l'exposition à l'alcool a-t-elle un impact sur les chances de naissance vivante ?

Experts : Sophie Bertho, Anne-Sophie Neyroud, Célia Ravel

RECOMMANDATIONS

R18. 1 : Il est recommandé d'informer les hommes infertiles de l'impact délétère du tabagisme sur le risque de fausse-couche dans le couple et sur la diminution des chances de naissance vivante.

**QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE
RECOMMANDATION FORTE**

R18. 2 : Il est recommandé d'informer les hommes infertiles de l'impact délétère du cannabis sur la qualité du sperme et de recommander un sevrage du cannabis avant toute AMP.

**QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

R18. 3 : Il est recommandé aux hommes infertiles de limiter leur consommation d'alcool à moins de 5 verres par semaine. Il est rappelé que les risques de la consommation d'alcool pour la santé existent dès le premier verre.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

4.3.6. Synthèse de la preuve

La fumée de cigarette contient environ 4 000 composés qui sont associés à un risque accru de maladies cardiovasculaires, de maladies pulmonaires, de cancers et de troubles de la reproduction. Les études portant sur le tabagisme chez les hommes infertiles sont observationnelles, de faibles effectifs et ne retrouvent globalement pas de relation entre le statut tabagique du partenaire masculin et les résultats de FIV, en particulier sur les taux de grossesse et de naissance. L'étude prospective de Firms *et al.* a néanmoins mis en évidence un risque accru de fausse couche, qui était augmenté de 2,9 % pour chaque 1 mg d'apport de nicotine [210]. Une étude a également retrouvé un effet du tabagisme paternel sur l'embryon préimplantatoire avec un développement précoce moins optimal sur la base de paramètres morphocinétiques [211]. Les données publiées sur le sevrage tabagique sont rares. Une étude a mis en évidence une diminution du risque d'échec d'AMP pour chaque année d'arrêt du tabac [212]. La balance bénéfice/risque du sevrage tabagique est largement positive et la recommandation de sevrage tabagique pour les hommes infertiles est forte.

Les études portant sur la consommation de cannabis chez les hommes infertiles sont observationnelles sur la base de questionnaires, impliquant un biais déclaratif systématique, et avec des critères de jugement très variables. Sur la base des rares données publiées, un impact sur les paramètres spermatiques est probable [213,214], mais il ne semble pas y avoir d'association entre la consommation de cannabis des hommes et le délai de conception en population générale [215] ou les chances de naissance en FIV [201]. Les effets du sevrage n'ont pas été étudiés, mais les études *in vitro* suggèrent une réversibilité des atteintes des paramètres spermatiques. Compte tenu des effets néfastes connus pour la santé en général, le bénéfice d'un sevrage apparaît évident pour les hommes cherchant à concevoir.

Les études portant sur la consommation d'alcool chez les hommes infertiles sont rares, observationnelles, et avec des critères de jugement variables. L'alcoolisme chronique entraîne une augmentation significative des niveaux de FSH, LH et E2 et un abaissement significatif de la testostérone. Le volume spermatique, la numération, la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes sont significativement altérés. Dans une étude prospective multicentrique, la consommation d'au moins 12 g d'alcool par jour (soit un verre de vin par jour) pendant au moins 4 jours dans la semaine précédant le recueil de sperme augmentait considérablement le

risque d'échec de la FIV et le risque de fausses couches spontanées précoces [216]. En dehors de quelques cas cliniques, les effets du sevrage ou de la diminution de la consommation en alcool ne sont pas étudiés dans la littérature, et des études randomisées ne sont éthiquement pas réalisables. Compte tenu des effets bénéfiques pour la santé en général, on rappelle que la balance bénéfice/risque est évidemment en faveur de l'arrêt de l'alcool. Les recommandations nationales sont une prise maximale de deux verres par jour, et pas tous les jours, pour un maximum de 10 verres par semaine, en sachant que les risques pour la santé existent dès le premier verre.

4.3.7. Question 19 : Chez la femme infertile, une intervention nutritionnelle améliore-t-elle les chances de naissance vivante ?

Experts : Charlotte Dupont, Nathalie Sermondade, Rachel Lévy

RECOMMANDATION

R19 : Il est recommandé d'informer les femmes infertiles qu'une alimentation équilibrée suivant les recommandations du programme national nutrition santé (PNNS), reprenant les grandes lignes du régime méditerranéen, pourrait améliorer les chances de grossesse et de naissance vivante.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

4.3.8. Synthèse de la preuve

Quelques études a mis en évidence une association entre certains comportements alimentaires des femmes et leurs chances de grossesse et de naissance vivante naturelles et/ou après AMP. Une faible consommation en fruits, une consommation importante de « fast food » ou de boissons sucrées étaient ainsi associées à un délai naturel à concevoir plus long [217,218], alors qu'une association positive entre la consommation de produits laitiers et les chances de naissance vivante a pu être mise en évidence [219]. En FIV, quelques études ont souligné l'intérêt du régime méditerranéen, avec plus de naissances vivantes obtenues, notamment dans certains sous-groupes de femmes [220,221], ou de régimes riches en acide folique, vitamine B12, vitamine D, fruits et légumes à faible teneur en pesticides, céréales complètes, fruits de mer, produits laitiers et soja [222,223].

Même si l'absence d'études contrôlées randomisées et les faibles échantillons des études comparatives qui comportent souvent des biais ne permettent pas de conclure formellement sur l'intérêt de certains régimes alimentaires en cas d'infertilité, des conseils pratiques peuvent d'ores et déjà être proposés afin que les femmes qui souhaitent concevoir maintiennent ou atteignent les recommandations de santé publique qui encouragent une alimentation équilibrée de type « régime méditerranéen ». Le programme national nutrition-santé (PNNS) recommande par ailleurs une alimentation qui reprend les grandes lignes du régime méditerranéen, caractérisé par une consommation riche en légumes, légumineuses, fruits, céréales complètes et huile d'olive, ainsi qu'une consommation modérée en poisson, une consommation faible en viande et une consommation limitée d'aliments riches en sucres et en acides gras insaturés.

4.3.9. Question 20 : Chez l'homme infertile, une intervention nutritionnelle améliore-t-elle les chances de naissance vivante ?

Experts : Charlotte Dupont, Nathalie Sermondade, Rachel Lévy

RECOMMANDATION

R20 : Il est recommandé d'informer les hommes infertiles qu'une alimentation équilibrée suivant les recommandations du programme national nutrition santé (PNNS), reprenant les

grandes lignes du régime méditerranéen, pourrait améliorer les chances de grossesse et de naissance vivante.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

4.3.10. Synthèse de la preuve

Quelques études ont mis en évidence une association entre certains comportements alimentaires des partenaires masculins et les paramètres spermatiques. Globalement, une consommation riche en légumes et fruits, céréales complètes, volailles, produits laitiers pauvres en matières grasses, aliments riches en oméga 3 et en antioxydants limite le risque d'infertilité masculine, alors qu'une consommation élevée de produits laitiers riches en matières grasses, pommes de terre, viande rouge ou transformée, acide gras saturés et sucres s'avère néfaste pour les fonctions de reproduction masculine [224]. Très peu d'études ont évalué l'impact de l'alimentation des hommes sur les chances de grossesse et de naissance vivante naturelles ou après AMP. Elles soulignaient l'association entre la consommation de boissons sucrées chez les hommes et une fécondabilité réduite [218], ainsi que l'impact négatif de la consommation de viande rouge ou d'un régime amaigrissant sur le taux d'implantation en FIV [225].

Même si l'absence d'études contrôlées randomisées et les faibles échantillons des études comparatives qui comportent souvent des biais ne permettent pas de conclure formellement sur l'intérêt de certains régimes alimentaires en cas d'infertilité, des conseils pratiques peuvent d'ores et déjà être proposés afin que les hommes qui souhaitent concevoir maintiennent ou atteignent les recommandations de santé publique qui encouragent une alimentation équilibrée de type « régime méditerranéen ».

4.3.11. Question 21 : Chez la femme infertile, l'exercice physique améliore-t-il les chances de naissance vivante ?

Experts : Charlotte Dupont, Nathalie Sermondade, Rachel Lévy

RECOMMANDATION

R21 : Il est recommandé d'informer les femmes infertiles qui souhaitent concevoir que la pratique d'au moins 30 minutes d'activités dynamiques par jour pourrait augmenter les chances de grossesse et de naissance vivante.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

Les experts rappellent qu'un excès d'activité physique intense peut entraîner un risque d'anovulation hypothalamique.

4.3.12. Synthèse de la preuve

Bien que les études contrôlées randomisées évaluant l'impact de l'activité physique des femmes sur les chances de grossesse et de naissance vivante soient rares, il est admis que l'activité physique d'intensité et/ou de fréquence élevée est négativement corrélée à la fertilité des couples, quand celle d'intensité modérée l'est, dans l'ensemble, positivement. Deux études récentes observationnelles cas-contrôles [226,227] et une étude longitudinale observationnelle [228] suggèrent ainsi que la promotion de l'activité physique ou la diminution de la sédentarité pourrait être une stratégie importante pour réduire les problèmes de fertilité chez les femmes qui essaient de concevoir. De plus, une revue systématique et méta-analyse récente ont mis en évidence grâce à quelques études contrôlées randomisées que l'activité physique pourrait améliorer les taux de grossesse et de naissance vivante chez les femmes ayant des problèmes de fertilité [229]. Des études comparatives indiquent que l'activité physique pourrait être aussi

efficace que d'autres stratégies d'intervention clinique (telles que l'induction de l'ovulation ou l'AMP) pour obtenir une grossesse ou une naissance vivante.

Même si le faible nombre d'études contrôlées randomisées et les faibles échantillons des études comparatives qui comportent souvent des biais ne permettent pas de conclure formellement sur l'impact positif de l'activité physique chez la femme infertile, des conseils pratiques peuvent d'ores et déjà être proposés afin que les femmes qui souhaitent concevoir, et qui ne présentent pas de contre-indications, maintiennent ou atteignent progressivement les recommandations de santé publique dans l'optique d'être raisonnablement actives et de limiter les comportements sédentaires. Le programme national nutrition santé (PNNS) recommande de pratiquer au moins 30 minutes d'activités dynamiques par jour pour les adultes.

Il est néanmoins important de préciser que la pratique d'une activité physique d'intensité trop élevée et/ou trop fréquente pourrait avoir un effet délétère sur la fertilité en augmentant notamment le risque d'anovulation hypothalamique.

4.3.13. Question 22 : Chez l'homme infertile, l'exercice physique améliore-t-il les chances de naissance vivante ?

Experts : Charlotte Dupont, Nathalie Sermondade, Rachel Lévy

RECOMMANDATION

R22 : Il est recommandé d'informer les hommes infertiles que la pratique d'au moins 30 minutes d'activités dynamiques par jour pourrait améliorer les paramètres spermatiques. Néanmoins, les données de la littérature ne permettent pas de conclure que l'activité physique chez l'homme infertile permet d'améliorer les taux de grossesse et de naissance vivante. Il est recommandé d'informer les hommes qu'un excès d'activité physique intense peut entraîner une altération des paramètres spermatiques.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

4.3.14. Synthèse de la preuve

Il est globalement admis que l'activité physique d'intensité et/ou de fréquence élevée est négativement corrélée à la fertilité des couples, quand celle d'intensité modérée l'est positivement. Dans une étude multicentrique observationnelle cas/contrôle, les hommes partenaires de couple infertile avaient une activité physique moins importante que les hommes fertiles [226], mais les activités physiques et sédentaires du père ne semblent pas liées aux taux de naissance vivante après une prise en charge en AMP (IIU et FIV) [230]. Quelques études se sont intéressées à l'impact de l'activité physique sur les paramètres spermatiques (pour revue [231]), soulignant que l'activité physique récréative d'intensité modérée et forte semble avoir un effet positif sur la qualité spermatique, en particulier sur la concentration, la numération et la mobilité progressive. En revanche, l'activité physique de haut niveau semblerait impacter de façon négative la mobilité progressive. Ainsi, la pratique d'une activité physique d'intensité trop élevée et/ou trop fréquente pourrait avoir un effet délétère sur la fertilité.

Même si l'absence d'études contrôlées randomisées et les faibles échantillons des études comparatives qui comportent souvent des biais ne permettent pas de conclure formellement sur l'impact positif de l'activité physique chez l'homme infertile, des conseils pratiques peuvent d'ores et déjà être proposés afin que les hommes qui souhaitent concevoir, et qui ne présentent pas de contre-indications, maintiennent ou atteignent progressivement les recommandations de santé publique dans l'optique d'être

raisonnablement actifs et de limiter les comportements sédentaires. Le programme national nutrition santé (PNNS) recommande de pratiquer au moins 30 minutes d'activités dynamiques par jour pour les adultes.

4.4. Champ 4 : Prise en charge initiale par induction de l'ovulation

4.4.1. Question 23 : Si le bilan initial du couple infertile est normal, la stimulation ovarienne augmente-t-elle les chances de naissance vivante ?

Experts : Léna Bardet, Emmanuelle Mathieu d'Argent

RECOMMANDATIONS

R23. 1 : Si le bilan d'infertilité du couple est normal, il n'est pas recommandé de proposer une stimulation de l'ovulation par citrate de clomiphène, par létrozole ou par gonadotrophines en vue de rapports sexuels programmés.

**QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE
RECOMMANDATION FORTE**

R23. 2 : Si le bilan d'infertilité du couple est normal, il est recommandé de proposer des inséminations intra-utérines plutôt que l'expectative ou que des rapports sexuels programmés en cycle stimulé.

**QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE
RECOMMANDATION FORTE**

R23. 3 : Si le bilan d'infertilité du couple est normal, il est recommandé de proposer la pratique d'inséminations intra-utérines (IIU) en cycle stimulé plutôt que la pratique d'IIU en cycle naturel.

**QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE
RECOMMANDATION FORTE**

R23. 4 : Si le bilan d'infertilité du couple est normal, il est recommandé de proposer une stimulation de l'ovulation par gonadotrophines avec insémination intra-utérine en respectant des critères d'annulation stricts en cas de réponse ovarienne excessive.

**QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE
RECOMMANDATION FORTE**

4.4.2. Synthèse de la preuve

L'infertilité « inexplicée », c'est-à-dire lorsque le bilan initial du couple est normal, affecte 10 à 30 % des couples consultant pour une infertilité [232]. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion. Historiquement, les traitements proposés ont été les plus simples et les moins onéreux, avec une progression vers la fécondation *in vitro* (FIV) en cas d'échec des autres thérapeutiques. L'utilisation de stimulations ovariennes avec ou sans insémination intra-utérine (IIU) reste largement proposée. Les différentes stratégies de stimulation ovarienne ont été comparées entre elles, seules ou en association avec une insémination intra-utérine.

Les stratégies de stimulation ovarienne associées à des rapports programmés n'ont pas montré, dans ce contexte d'infertilité à bilan normal, de supériorité de l'une ou l'autre molécule de stimulation par rapport à l'expectative, qu'il s'agisse du citrate de clomifène (CC) ou du létrozole [233]. On rappelle ici qu'à ce jour, le létrozole n'est pas autorisé dans cette indication en France. Associées aux inséminations intra-utérine, les stimulations par CC ou létrozole ne sont pas plus efficaces que les cycles naturels [234–236]. L'efficacité des différents types de gonadotrophines est comparable, qu'il s'agisse de FSH ou d'hMG, en termes de dose totale administrée, d'épaisseur endométriale ou de taux de naissance [237–239]. La méta-analyse de Zolton *et al.* a montré que lors d'un cycle

d'insémination avec stimulation par gonadotrophines, une dose quotidienne supérieure à 75 UI augmentait le taux de grossesse clinique (RR : 1,09 [IC95 % : 1,02–1,29]) au prix d'un taux de grossesse multiple plus élevé (RR : 1,19 [IC95 % : 1,10–1,29]) [240]. En 2020, la méta-analyse d'Ayeleke *et al.* [241] a repris toutes les essais randomisés contrôlés jusqu'en 2019, comparant IIU et expectative ou rapports programmés, en cycle stimulé ou non, en cas d'infertilité inexplicée. Elle conclut qu'il n'y a pas d'indication à l'expectative ni à la stimulation ovarienne avec rapports programmés (qui n'est pas plus efficace que l'expectative). Elle propose la pratique des IIU en cycle stimulé plutôt qu'en cycle naturel. Elle confirme que plus les doses de gonadotrophines associées aux IIU augmentent, plus les taux de grossesse augmentent, mais au prix d'une augmentation du risque de grossesse multiple.

4.4.3. Question 24 : Prise en charge de première intention d'une dysoovulation isolée chez une femme infertile

Q 24.1 : Chez une femme infertile présentant une dysoovulation en lien avec un syndrome des ovaires polykystiques, existe-t-il des différences entre les traitements inducteurs de l'ovulation sur les taux de naissance ?

Q 24.2 : Chez une femme infertile présentant une dysoovulation en lien avec un syndrome des ovaires polykystiques, une insémination intra-utérine augmente-t-elle les taux de naissance en comparaison aux inducteurs simples de l'ovulation si le reste du bilan d'infertilité est normal ?

Q 24.3 : Chez une femme infertile présentant une dysoovulation en lien avec un hypogonadisme hypogonadotrope normoprolactinémique, existe-t-il des différences entre les traitements inducteurs de l'ovulation sur les taux de naissance ?

Q 23.4 : Chez une femme infertile présentant une dysoovulation en lien avec un hypogonadisme hypogonadotrope normoprolactinémique, existe-t-il une différence entre le fait d'associer ou non une insémination intra-utérine aux traitements inducteurs de l'ovulation sur les taux de naissance ?

Experts : Virginie Simon, Geoffroy Robin

RECOMMANDATIONS

R24. 1 : Chez une femme infertile en surpoids ou obèse présentant une dysoovulation en lien avec un syndrome des ovaires polykystiques, il est recommandé d'associer systématiquement un inducteur de l'ovulation en plus d'une prise en charge hygiénodietétique pour restaurer des ovulations.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

R24. 2 : En France, chez une femme infertile présentant une dysoovulation en lien avec un syndrome des ovaires polykystiques, il est recommandé de prescrire en première intention du citrate de clomiphène comme traitement inducteur de l'ovulation.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

R24. 3 : Chez une femme infertile présentant une dysoovulation en lien avec un syndrome des ovaires polykystiques, il n'est pas recommandé d'associer une insémination intra-utérine à un traitement d'induction simple de l'ovulation (citrate de clomiphène ou gonadotrophines) si le reste du bilan d'infertilité est considéré comme normal.

**QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE
RECOMMANDATION FORTE**

R24.3.1 : Chez une femme infertile présentant une dysoovulation en lien avec un hypogonadisme hypogonadotrope normoprolactinémique d'origine supra-hypophysaire, il est

recommandé de prescrire en première intention une pompe à GnRH.

**QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE
RECOMMANDATION FORTE**

R24.3.2 : Chez une femme infertile présentant une dysovulation en lien avec un hypogonadisme hypogonadotrope normoprolactinémique d'origine hypophysaire ou consécutif à une mutation complète du récepteur de la GnRH, il est recommandé de prescrire un traitement par gonadotrophines ayant une activité FSH et LH (HMG ou association FSH + LH recombinante).

**QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE
RECOMMANDATION FORTE**

R24.3.3 : En cas d'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle associée à la présence d'ovaires polykystiques échographiques (ovaires multifolliculaires), l'administration pulsatile de GnRH à l'aide d'une pompe sous-cutanée est probablement recommandée en première intention. À défaut, il est probablement recommandé de prescrire les gonadotrophines ayant une activité FSH et LH (HMG ou association FSH + LH recombinante).

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FAIBLE**

R24.4 : Chez une femme infertile présentant un hypogonadisme hypogonadotrope normoprolactinémique, il n'est pas recommandé d'associer une insémination intra-utérine à un traitement inducteur de l'ovulation si le reste du bilan d'infertilité est considéré comme normal.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

4.4.4. Synthèse de la preuve

Les dysoovulations représentent la cause la plus fréquente d'infertilité féminine. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) représente l'étiologie la plus fréquente des anovulations d'origine périphérique (sous-groupe IIb de la classification OMS) qui concernerait 4 à 20 % des femmes [242].

Les hypogonadismes hypergonadotropes ou insuffisances ovariennes prématurées (groupe III de la classification OMS) ne seront pas traités dans cette question car il n'existe aucun traitement inducteur de l'ovulation ayant fait la preuve de son efficacité dans cette indication [243,244]. Le recours aux traitements inducteurs de l'ovulation a fait la preuve d'une grande efficacité dans les dysoovulations des groupes I et II de l'OMS, notamment pour l'obtention d'une naissance vivante. Les traitements injectables comme les gonadotrophines ou l'administration pulsatile de GnRH par une pompe sous-cutanée sont plus contraignants pour les femmes et sont plus onéreux que les inducteurs de l'ovulation par voie orale.

Chez une femme infertile présentant une dysoovulation en lien avec un syndrome des ovaires polykystiques, de nombreuses méta-analyses dans la littérature [245–248] concernent les inducteurs de l'ovulation par voie orale tels que le létrozole et le citrate de clomifène (CC). Toutes retrouvent des taux significativement plus élevés de taux de naissance vivante après induction de l'ovulation à l'aide du létrozole versus CC. En revanche, les taux d'ovulation semblent comparables dans la majorité des études. Concernant la différence d'efficacité entre les inducteurs de l'ovulation et les gonadotrophines, une méta-analyse [249] concluait à une infériorité modérée mais significative du CC sur les taux de naissance vivante en comparaison aux gonadotrophines (OR : 0,64, IC95 % : 0,41–0,98). Néanmoins, l'accessibilité, la voie d'administration orale moins contraignante pour les femmes et le coût du citrate de clomifène ainsi que son

efficacité prouvée en font le traitement de première ligne du SOPK. En cas de dysoovulation eugonadotrope, un seul essai randomisé [250] ne retrouvait pas de différence significative sur les taux de naissances vivantes entre létrozole et citrate de clomifène. Les gonadotrophines induisent plus de naissances vivantes que le CC seul [251]. Concernant la différence d'efficacité sur les taux de naissances vivantes entre mesures hygiénodietétiques seules (c'est-à-dire sans inducteur de l'ovulation) et un traitement inducteur de l'ovulation d'emblée, les données de la littérature disponibles à ce jour ne permettent pas de répondre clairement à la question mais il semble important de recommander la mise en place de mesures hygiénodietétiques, a fortiori chez des femmes présentant des troubles métaboliques et/ou un surpoids ou une obésité, notamment en raison de leurs bénéfices démontrés sur une éventuelle grossesse ultérieure mais aussi sur la santé en général [252,253]. Chez une femme infertile présentant une dysoovulation en lien avec un syndrome des ovaires polykystiques, comme seul facteur d'infertilité, l'apport de l'insémination intra-utérine n'est pas démontré [254].

En cas de dysoovulation en lien avec un hypogonadisme hypogonadotrope normoprolactinémique, il existe peu d'études dans la littérature. Concernant l'hypogonadisme hypogonadotrope d'origine hypothalamique, majoritairement représenté par l'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle [255], la méta-analyse de Tranoulis *et al.*, a retrouvé des taux de naissance vivante par cycle ovulatoire de 35,33 % (IC95 % : 15,61 %–58,12 %) [256]. Les études, rétrospectives ou prospectives comparant l'efficacité des gonadotrophines à la pompe à GnRH retrouvent des taux de grossesse cumulées supérieurs avec la pompe à GnRH en comparaison à l'utilisation de gonadotrophines [257–259]. Ainsi chez ces femmes, la pompe à GnRH semble indiquée en première intention quelle que soit l'étiologie du déficit gonadotrope supra-hypophysaire (congénital ou acquis, fonctionnel ou organique).

Dans les hypogonadismes hypogonadotropes d'origine hypophysaire, la pompe à GnRH n'est pas indiquée. Un traitement inducteur de l'ovulation est alors recommandé (hMG ou association FSH + LH recombinantes). Certains auteurs semblent indiquer une supériorité des associations présentant un ratio 2:1 (dosage en FSH 2 fois plus élevé que celui en LH) versus l'utilisation d'une hMG sur les taux de grossesses cliniques mais l'impact sur le taux de naissance vivante n'est pas connu [260]. Chez les femmes présentant un déficit gonadotrope congénital ou acquis, un soutien de phase lutéale efficace est indispensable.

4.4.5. Question 25 : Si indication d'une stimulation ou d'induction simple de l'ovulation chez une femme infertile, le monitoring de l'ovulation permet-il de diminuer le taux de grossesse multiple ?

Q 25.1 : En cas d'infertilité à bilan normal prise en charge par stimulation ovarienne, le monitoring de l'ovulation permet-il de diminuer le taux de grossesse multiple ?

Q 25.2 : En cas d'infertilité dans le cadre d'une dysoovulation nécessitant une induction simple de l'ovulation, le monitoring de l'ovulation permet-il de diminuer le taux de grossesse multiple ?

Experts : Léna Bardet, Emmanuelle Mathieu d'Argent, Virginie Simon, Geoffroy Robin

RECOMMANDATIONS

R25.1 : En cas d'infertilité inexplicée prise en charge par stimulation ovarienne, il est recommandé d'effectuer un monitoring échographique de la stimulation ovarienne et d'annuler la tentative si présence de plus de 3 follicules mesurant 14 mm afin de limiter le risque de grossesse multiple.

**QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE
RECOMMANDATION FORTE**

R25. 2 : En cas d'induction d'ovulation pour dysovulation, il est recommandé, afin de limiter le risque de grossesse multiple, d'effectuer un monitoring échographique de la croissance folliculaire, de discuter avec la femme du risque de grossesse gémellaire en cas de recrutement bifolliculaire et d'annuler la tentative si présence de plus de 3 follicules mesurant 14 mm.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

4.4.6. Synthèse de la preuve

Il n'existe pas d'étude ayant comparé un monitoring échographique et/ou hormonologique *versus* aucune surveillance en cas de recours à un traitement d'induction ou de stimulation de l'ovulation. En revanche, il existe un certain nombre de preuves indirectes qui mettent en évidence la nécessité de contrôler l'importance du recrutement folliculaire pour limiter le risque de grossesses multiples [261–264].

En cas d'infertilité inexplicée prise en charge par stimulation ovarienne, la méta-analyse de 2020 de Danhof *et al.* a comparé les taux de grossesse multiple après insémination en cycle stimulé (citrate de clomiphène, létrozole ou gonadotrophines) et en cycle naturel [236]. En cas de stimulation par gonadotrophines, le risque de grossesse multiple était 9 fois plus important qu'en cycle naturel (RR : 9,11 [IC95 % : 1,18–70,32]). Dans le sous-groupe où des critères d'annulation stricts étaient appliqués (annulation de la tentative si plus de 3 follicules de diamètre supérieur ou égal à 14 mm), le risque relatif de grossesse multiple lors d'une stimulation par gonadotrophines était de 0,8 [IC95 % : 0,36–1,68] par rapport à une stimulation par CC, contre 2,28 [IC95 % : 0,99–5,23] en l'absence de critères d'annulation. La méta-analyse de Zolton *et al.* a montré qu'en annulant le cycle d'IUI s'il existait plus de 3 follicules dont le diamètre était supérieur ou égal à 14 mm, il n'y avait pas de différence de taux de grossesse clinique (RR : 1,04, [IC95 % : 0,95–1,14]) ni de grossesse multiple (RR : 0,96, [IC95 % : 0,96–1,03]) lors d'insémination intra-utérine après stimulation ovarienne par gonadotrophines ou CC [240]. A contrario, si le cycle n'était pas annulé en présence de plus de 3 follicules, les taux de grossesse étaient plus élevés en cas de stimulation par gonadotrophines (RR : 1,11 [IC95 % : 1,03–1,19]) qu'avec une stimulation par CC, au prix d'un taux de grossesse multiple plus important (RR : 1,13 [IC95 % : 1,02–1,25]).

En cas d'infertilité dans le cadre d'une dysovulation nécessitant une induction simple de l'ovulation, en particulier en cas de SOPK, les données concernant l'intérêt du monitoring de l'ovulation sur la diminution du taux de grossesse sont nombreuses. Chez ces femmes, les auteurs ont démontré une corrélation entre le nombre de follicules strictement supérieurs à 15 mm au moment du déclenchement de l'ovulation et le risque de grossesse multiple en cas de traitement par inducteurs de l'ovulation, avec un taux de grossesse multiples de 5,1 % en cas de stimulation monofolliculaire (taux de grossesse 17 %), contre 11,7 % en cas de stimulation bifolliculaire (taux de grossesse 26 %), et 20 % en cas de stimulation trifolliculaire (taux de grossesse 34,4 %). La majorité des consensus d'experts recommandent donc fortement le monitoring de l'ovulation systématique chez les femmes présentant un SOPK bénéficiant de protocoles d'induction ovulation simple [264–266].

Les données sont beaucoup plus limitées concernant les déficits gonadotropes. Une étude rétrospective concernant des femmes traitées par administration pulsatile de GnRH rapportait des taux de déprogrammation des cycles initiés pour réponse multifolliculaire de 11,6 %, et ce quel que soit le statut ovarien (ovaires polykystiques échographiques *versus* normofolliculaires ou paucifolliculaires) [267]. Dans cette même série, près d'un cycle ovulatoire sur 5 (22 %) correspondait à une réponse bifolliculaire. Le monitoring des cycles de stimulation est donc recommandé

pour éviter les grossesses multiples, au prix d'annulations de cycles, pour la santé des mères et des enfants.

4.5. Champ 5 : Chirurgie de la reproduction de première ligne

4.5.1. Question 26 : En cas d'infertilité inexplicée après le bilan étiologique de première intention, la réalisation d'une coelioscopie diagnostique a-t-elle un intérêt pour augmenter les chances de naissance vivante par rapport à une prise en charge d'emblée en AMP ?

Experts : Ludivine Dion, Vincent Lavoué

RECOMMANDATIONS

R26. 1 : En cas d'infertilité inexplicée chez une femme de moins de 30 ans, si un essai de grossesse spontanée est envisagée, il est probablement recommandé de réaliser une exploration pelvienne par coelioscopie diagnostique avant d'envisager une prise en charge en AMP. Après 30 ans, il n'existe pas de données dans la littérature pour recommander ou non une coelioscopie diagnostique avant AMP en cas d'infertilité inexplicée.

**QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE
RECOMMANDATION FAIBLE**

R26. 2 : En cas d'infertilité inexplicée, si une exploration chirurgicale pelvienne est décidée, il est probablement recommandé de réaliser une coelioscopie pour la détection de lésions pelviennes (endométriose et adhérences).

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FAIBLE**

R26. 3 : En cas d'infertilité inexplicée, si une prise en charge en FIV est décidée en première intention, il n'est probablement pas recommandé de réaliser une exploration pelvienne par coelioscopie dans le seul but d'augmenter les chances de naissance vivante.

**QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE
RECOMMANDATION FAIBLE**

4.5.2. Synthèse de la preuve

L'infertilité inexplicée du couple représente environ 15 % des causes d'infertilité en AMP [268]. Dans cette situation aucune prise en charge spécifique n'est définie. En cas d'infertilité inexplicée, la coelioscopie exploratrice serait anormale dans 70 à 80 % des cas [269,270] ; les lésions les plus fréquemment retrouvées sont de l'endométriose et des adhérences tubaires ou péritubaires. La coelioscopie est un geste chirurgical rapide, simple et acceptable par les patientes. Dans la littérature, une étude rétrospective ayant comparée le taux de grossesse cumulé à 36 mois chez les couples présentant une infertilité inexplicée traitée par coelioscopie puis expectative de 6 mois avant passage en FIV ou passage en FIV d'emblée a été rapporté [270]. Il n'y avait pas de différence significative sur le taux cumulé de grossesse (respectivement 76,5 % vs 82,9 %) ou sur le taux de grossesse après le 1^{er} cycle de FIV. Le taux de grossesse spontanée était significativement supérieur dans le groupe coelioscopie (31,4 %) comparé au groupe FIV d'emblée (4,9 %). La majorité des grossesses spontanées après coelioscopie semblent survenir dans les 6 premiers mois après chirurgie. Une seconde étude rétrospective ayant comparé les taux de grossesse après prise en charge en coelioscopie puis FIV ou FIV d'emblée retrouvait un taux de grossesse augmenté dans un sous-groupe de patientes d'âge 26–30 ans prise en charge en coelioscopie [269]. Enfin une dernière étude rétrospective a analysé le taux de naissance vivante chez les couples infertiles après échec de 2 cycles de FIV après réalisation d'une coelioscopie

ou non. À 6 mois, le taux de naissance vivante était respectivement de 35,5 % vs 17,6 % ($p > 0,05$) [271].

La détection de lésions pelviennes à la coelioscopie peut donc entraîner des modifications de la stratégie thérapeutique dans le parcours en AMP, cependant le résultat en termes d'obtention d'une grossesse puis d'une naissance vivante est discordante selon les études. Pour Bonneau *et al.*, la modification de la stratégie thérapeutique permet d'augmenter les chances de grossesse [268], pour Tanahatoé *et al.*, cette modification de prise en charge ne permet pas d'augmenter les chances de grossesse [272].

4.5.3. Question 27 : Chez la femme infertile, le traitement chirurgical des pathologies tubaires augmente-t-il les chances de naissance vivante ?

Q 27.1 : Chez la femme infertile, le traitement réparateur d'un hydrosalpinx augmente-t-il les chances de grossesse spontanée ?

Q 27.2 : Chez la femme infertile, le traitement d'un hydrosalpinx augmente-t-il les chances de grossesse en fécondation *in vitro* (FIV) ?

Q 27.3 : Chez la femme infertile, le traitement d'une obstruction tubaire proximale augmente-t-il les chances de grossesse spontanée ?

Experts : Eloïse Fraison, Jean-Luc Pouly

RECOMMANDATIONS

R27. 1 : Chez la femme infertile de moins de 35 ans, en cas d'obstruction tubaire distale, avec ou sans hydrosalpinx, sans autre facteur d'infertilité, il est recommandé de réaliser une coelioscopie pour évaluer le score tubaire et réaliser une salpingostomie en cas de bon pronostic en vue de rétablir la fertilité spontanée. Après 35 ans ou en cas d'hydrosalpinx de mauvais pronostic, il n'est probablement pas recommandé de réaliser une salpingostomie.

QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE

R27. 2 : Avant de décider d'un traitement réparateur d'un hydrosalpinx, il est recommandé d'utiliser un score tubaire incluant notamment une évaluation de la muqueuse tubaire.

QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE

R27. 3 : En cas de traitement réparateur d'un hydrosalpinx, il est recommandé d'informer sur les risques de récidives et le risque de grossesse extra-utérine (environ 10 %).

QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE

R27. 4 : Chez la femme infertile, avant FIV, en cas d'obstruction tubaire distale avec hydrosalpinx visible en échographie, il est recommandé de proposer une salpingectomie par coelioscopie pour améliorer les taux de grossesse.

QUALITÉ DE LA PREUVE FORTE
RECOMMANDATION FORTE

R27. 5 : Avant une FIV, en cas d'obstruction tubaire distale avec hydrosalpinx visible en échographie, il est probablement recommandé de proposer une exclusion tubaire, ou en dernier recours un drainage écho-guidé de l'hydrosalpinx immédiatement avant la tentative, chez une femme infertile refusant la salpingectomie ou en cas de difficultés chirurgicales attendues.

QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FAIBLE

R27. 6 : Chez la femme infertile de moins de 35 ans, en cas d'obstruction tubaire proximale à l'hystérosalpingographie ou à l'HyFoSy, sans autre facteur d'infertilité, il est probablement

recommandé de réaliser un cathétérisme tubaire (au cours d'une nouvelle hystérosalpingographie ou par hystérocopie sous contrôle coelioscopique) pour rétablir la fertilité spontanée. Après 35 ans, il n'existe pas de données dans la littérature ayant évalué l'intérêt du cathétérisme tubaire pour rétablir la fertilité spontanée.

QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FAIBLE

4.5.4. Synthèse de la preuve

Les pathologies tubaires obstructives ou fonctionnelles, uni ou bilatérales, représentent 25–35 % des causes d'infertilité. Les infections sexuellement transmissibles, l'endosalpingiose et les chirurgies pelviennes en sont les principales responsables [273]. Lorsque l'atteinte est distale, la formation d'un hydrosalpinx impacterait l'implantation en fertilité spontanée mais aussi en AMP par deux principaux mécanismes : environnement embryotoxique et flush de l'embryon par reflux du liquide d'hydrosalpinx [274]. Concernant le traitement chirurgical de l'hydrosalpinx dans la fertilité spontanée, la méta-analyse de Chu *et al.* rapportait un taux de naissance vivante de 25 % dans les 2 ans après salpingostomie uni ou bilatérale tout stade confondu par coelioscopie ou laparotomie [274]. Une étude rétrospective incluant uniquement des femmes ayant eu une salpingostomie par coelioscopie sur des hydrosalpinx de stade 1 et 2 selon la classification de Brosens et Puttemans [275] rapportait un taux de naissance vivante de 34,7 % sur une période supérieure à 12 mois. Le taux de grossesse extra-utérine était élevé (10 %). Concernant le traitement avant FIV, les études Suédoises prospectives randomisées dirigées par Strandell *et al.* dans les années 1990 ont montré que les taux de grossesse et d'accouchement en FIV étaient deux fois plus élevés après salpingectomie qu'après abstention thérapeutique [276]. D'autres techniques de traitement chirurgical des hydrosalpinx avant FIV ont été proposées : obstruction tubaire par pose de clip ou interruption tubaire par coagulation-section ; drainage écho-guidé [277,278]. Lorsque l'atteinte est proximale et bilatérale, la rencontre des gamètes est impossible. Cette « obstruction » proximale pourrait correspondre à deux entités pathologiques différentes : soit des obstructions vraies avec disparition de la muqueuse et symphyse fibreuses des tuniques musculaires, soit des obstructions par la présence de dépôts dans la trompe réalisant un « bouchon » intra-luminal. Seul ce deuxième groupe est accessible à un traitement de reperméabilisation par cathétérisme tubaire. Les études rapportent un taux de grossesse spontanée entre 27 et 33,3 % après cathétérisme tubaire [279–281]. Le cathétérisme associant une hystérocopie au cours d'une coelioscopie semble être la plus appropriée car cette stratégie permettrait le traitement de lésions associées (endométriозe, adhérence, atteinte tubaire distale) [281].

4.5.5. Question 28 : Chez la femme infertile, le traitement chirurgical d'une pathologie utérine endo-cavitaire augmente-t-il les chances de naissance vivante ?

Experts : Hervé Fernandez, Perrine Capmas, Anne-Gaëlle Pourcelot, Marie-Emmanuelle Neveu, Elodie Debras, Margaux Jegaden

RECOMMANDATIONS

R28. 1 : Chez la femme infertile, il est recommandé de réaliser une ablation par hystérocopie opératoire en cas de polype intra cavitaire > 10 mm.

QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE

R28. 2 : Chez la femme infertile, il est recommandé de réaliser une résection par hystérocopie opératoire en cas de myome intra cavitare FIGO 0, 1, 2.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

R28. 3 : Chez la femme infertile, il n'est probablement pas recommandé de proposer systématiquement en première intention une section de cloison par hystérocopie opératoire.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FAIBLE**

R28. 4 : Chez la femme infertile, il n'est probablement pas recommandé de proposer systématiquement en première intention une plastie d'agrandissement des utérus en T (utérus U1).

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FAIBLE**

R28. 5 : Chez la femme infertile, il est recommandé de réaliser une cure de synéchies par hystérocopie opératoire en cas d'adhérences intra-utérines sévères.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE**

R28. 6 : Chez la femme infertile, il n'est probablement pas recommandé de réaliser une cure d'isthmocèle asymptomatique par hystérocopie opératoire.

**QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FAIBLE**

4.5.6. Synthèse de la preuve

Les pathologies endo-cavitaires utérines ayant un potentiel impact sur la fertilité sont multiples. Elles regroupent les myomes de type 0 à 2, les polypes, certaines malformations utérines, les synéchies et les isthmocèles. Concernant les myomes, une seule étude randomisée a comparé le taux de grossesse après myomectomie par hystérocopie *versus* sans myomectomie et a montré une amélioration du taux de grossesse en cas de myome sous muqueux (43,3 % vs 27,2 % $p < 0,05$) ou sous-muqueux et intra-mural (36,4 % vs 15 % $p < 0,05$) [282]. Plusieurs études rétrospectives et méta-analyses de bonne qualité ont ensuite conforté cette hypothèse [283,284]. Dans le cas des polypes, des études observationnelles ont montré une amélioration du taux de grossesse spontanée après résection hystérocopique. Il existe une seule étude randomisée évaluant le taux de grossesse clinique qui montre que le traitement chirurgical augmente le taux de grossesse clinique (RR : 4,4 [2,45–7,96]) [283,285–287]. Dans les malformations utérines, en cas de cloison utérine, les taux de grossesse varient entre 40 et 76 % après résection endo-utérine de cloison et les taux de naissance vivante obtenus sont entre 29 et 73 %. Cependant, les dernières publications de Rikken *et al.* sont contradictoires avec la littérature antérieure [288–292]. Ainsi leur étude multicentrique randomisée ne retrouvait pas de différence significative sur les taux de naissance vivante entre le groupe expectative et le groupe résection de cloison et a appuyé les résultats de leur précédente étude de cohorte. Même si cette étude présentait des effectifs faibles, particulièrement dans le sous-groupe des femmes infertiles, elle représente une étude à haut niveau de preuve. Au vu du faible effectif et du débat toujours présent dans la littérature, il a été décidé de grader la recommandation comme « faible » mais en faveur de l'abstention de prise en charge chirurgicale systématique des cloisons utérines en première intention si infertilité isolée avec absence d'antécédents de fausse-couche ou d'accouchement prématuré. Concernant les utérus en T (Utérus U1), les taux de grossesse varient entre

73 et 83 % et les taux de naissance vivante entre 63 et 80 % après chirurgie [293]. Il n'existe aucune étude comparative. Dans les synéchies, les taux de grossesse varient entre 40 et 76 % après chirurgie et les taux de naissances vivantes entre 28 et 60 %. Il n'existe pas d'études comparatives [294,295]. Dans les isthmocèles, les études sont souvent rétrospectives, non comparatives et incluent un petit nombre de patientes [296,297].

5. Conclusion

La mise à jour des recommandations des RPC concernant la prise en charge du couple infertile devrait permettre d'éviter de faire perdre du temps aux couples infertiles dont la femme a plus de 35 ans. Ces recommandations devraient permettre d'alléger le bilan initial de la femme infertile avec réalisation d'une seule échographie pelvienne 3D avec compte des follicules antraux, une évaluation de la perméabilité tubaire par hystérocopie ou HyFOSy, un dosage hormonal de l'AMH avant assistance médicale à la procréation et un prélèvement vaginal pour recherche d'une vaginose. Si l'échographie 3D est normale, l'hystérocopie et l'hystérocopie diagnostique ne sont pas recommandées en première intention. La sérologie *Chlamydiae trachomatis* n'a pas les performances nécessaires pour prédire à elle-seule la perméabilité des trompes. Le test post-coïtal n'est plus recommandé. Chez l'homme, spermogramme, spermocytogramme et spermo-culture sont recommandés en première intention. Si le spermogramme est normal, il n'est pas recommandé de contrôler le spermogramme. En cas d'anomalies du spermogramme, un examen avec un andrologue, une échographie-Doppler des testicules et un bilan hormonal sont recommandés. Le comité d'organisation a aussi émis des recommandations pour la prise en charge initiale des femmes et hommes infertiles, en sachant que toute prise en charge doit tenir compte de l'âge de la femme, de sa réserve ovarienne et des pathologies associées ayant un impact sur la fertilité du couple afin d'éviter une perte de temps qui serait dommageable sur les chances de grossesse en assistance médicale à la procréation.

Les tableaux GRADE de 1 à 28 sont accessibles en [matériel supplémentaire \(matériel complémentaire 1–28\)](#).

Promoteur

Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), 91, boulevard de Sébastopol, 75002 Paris.

Comité d'organisation

Blandine Courbiere (coordination des RPC, gynécologue obstétricienne, CHU de Marseille), Antoine Torre (méthodologiste, gynécologue obstétricien, Corbeil-Essonnes), Jean-Marie Antoine (gynécologue obstétricien, CHU Tenon, Paris).

Membres de la commission reproduction du CNGOF : Pierre-Emmanuel Bouet (gynécologue obstétricien, CHU, Angers), Arthur Clément (biologiste de la reproduction, laboratoire Clément), Hélène Creux (gynécologue obstétricienne, clinique St-Roch, Montpellier), Veronika Grzegorzczak-Martin (endocrinologue, clinique Mathilde, Rouen), Frédérique Jaffre (gynécologue obstétricienne, clinique de la Sagesse, Rennes), Emmanuelle Mathieu d'Argent (gynécologue obstétricienne, CHU Tenon, Paris), Jean-Luc Pouly (gynécologue obstétricien, CHU, Clermont-Ferrand), Geoffroy Robin (gynécologue médical, CHU, Lille), Nathalie Sermondade (biologie de la reproduction, CHU Tenon, Paris), Charlotte Sonigo (gynécologue médicale, CHU Antoine-Béclère, Paris).

Florence Boitrelle, représentante de la Société d'andrologie de langue française (SALF) pour la coordination des PICO d'andrologie.

Internes représentantes de l'Association des gynécologues obstétriciens en formation (AGOF) : Laura Dijols, Imane Lalami, Marine Lebreton.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Merci à Marie Sadoux du CNGOF pour son aide à diffuser et centraliser les documents de la relecture nationale par les experts.

Merci aux experts ($n = 40$) ayant accepté de relire, noter et commenter la première version des RPC pendant leurs vacances des fêtes de fin d'année : Catherine Avril, Mickael Agopiantz, Aurélie Amar-Hoffet, Anne Bachelot, Mathilde Bourdon, Sarah Blais, Pauline Bottin, Sophie Bringer-Deutsch, Sophie Brouillet, Isabelle Cédric-Durnerin, Nathalie Chabert-Buffer, Marina Colombani, Christine Denoual-Ziad, Jacques de Mouzon (pour la SMR), Pierre Di Pizio, Sophie Dubourdieu, Solène Duros, Thomas Freour, Olivia Gervereau, Audrey Gnisci, Anne-Sophie Greteau, Fabrice Guerif, Pascale Hoffman, Frédérique Jaffré, Vanesse Gayet, Aurore Gueniffey, Claude Hocké, Stéphanie Huberlant, Hélène Letur (pour le GEDO), Nicolas Lucas, Nathalie Massin, Philippe Merviel, Charlotte Methorst, Pierre Oger, Jeanine Ohl (pour le GEDO), Noémie Ranisavljevic, Catherine Rongières, Paul Sagot, Meryl Toledano, Pierre Truong.

Annexe A. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire (matériel complémentaire 1–28) accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2024.01.014>.

Références

- [1] Hamamah S, Berlioux S. Rapport sur les causes d'infertilité – Vers une stratégie nationale de lutte contre l'infertilité. [internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention; 2023 [cité 2 déc 2023]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/rapports/sante/article/rapport-sur-les-causes-d-infertilite-vers-une-strategie-nationale-de-lutte>.
- [2] Hédon B, Ayl JP. La prise en charge du couple infertile. Introduction. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2010;39(8 Suppl. 2):S3–4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0368-2315\(10\)70025-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0368-2315(10)70025-9).
- [3] Schmitz T, Senat MV, Sentilhes L, Azria E, Deneux-Tharaux C, Huchon C, et al. Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF : révision méthodologique du processus d'élaboration. Gynecol Obstet Fertil Senol 2020;48(1):3–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2019.10.028>.
- [4] Brun JL, Sentilhes L, Torre A, Huchon C, Garabedian C, Legendre G, et al. Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF : évaluation un an après révision de la méthodologie. Gynecol Obstet Fertil Senol 2022;50(2):130–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2021.11.008>.
- [5] Gougeon A, Ecochard R, Thalabard JC. Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. Biol Reprod 1994;50(3):653–63. <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod50.3.653>.
- [6] Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoblast biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. Fertil Steril 2014;101(3):656–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.004> [e1].
- [7] Gnath C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. Hum Reprod Oxf Engl 2003;18(9):1959–66. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deg366>.
- [8] Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. Obstet Gynecol 2004;103(1):51–6. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000100153.24061.45>.
- [9] Heffner LJ. Advanced maternal age – how old is too old? N Engl J Med 2004;351(19):1927–9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp048087>.
- [10] Steiner AZ, Jukic AMZ. Impact of female age and nulligravida on fecundity in an older reproductive age cohort. Fertil Steril 2016;105(6):1584–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.028> [e1].
- [11] Wesselink AK, Rothman KJ, Hatch EE, Mikkelsen EM, Sørensen HT, Wise LA. Age and fecundability in a North American preconception cohort study. Am J Obstet Gynecol 2017;217(6). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.09.002> [667.e1–667.e8].
- [12] Wang YA, Healy D, Black D, Sullivan EA. Age-specific success rate for women undertaking their first assisted reproduction technology treatment using their own oocytes in Australia, 2002–2005. Hum Reprod Oxf Engl 2008;23(7):1633–8. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/den135>.
- [13] Luke B, Brown MB, Wantman E, Lederman A, Gibbons W, Schattman GL, et al. Cumulative birth rates with linked assisted reproductive technology cycles. N Engl J Med 2012;366(26):2483–91. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJ-Moa1110238>.
- [14] Mariappan U, Keane KN, Hinchliffe PM, Dhaliwal SS, Yovich JL. Neither male age nor semen parameters influence clinical pregnancy or live birth outcomes from IVF. Reprod Biol 2018;18(4):324–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.repbio.2018.11.003>.
- [15] NICE. Fertility problems: assessment and treatment. Clinical guideline [CG156] [Internet]. NICE; 2013 [cité 28 nov 2023]. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156>.
- [16] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. Fertil Steril 2021;116(5):1255–65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.08.038>.
- [17] Freour T, Delvigne A, Barrière P. L'exploration de l'homme du couple infécond. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2010;39(8 Suppl. 2):S45–52. [http://dx.doi.org/10.1016/S0368-2315\(10\)70030-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0368-2315(10)70030-2).
- [18] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. NICE Clinical Guidelines, No. 156 [Internet]. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2013 [cité 26 mai 2023]. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247932/>.
- [19] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril 2015;103(6):e44–50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.019>.
- [20] Leushuis E, van der Steeg JW, Steures P, Koks C, Oosterhuis J, Bourdrez P, et al. Prognostic value of the postcoital test for spontaneous pregnancy. Fertil Steril 2011;95(6):2050–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.02.038>.
- [21] Scholten I, Moolenaar LM, Gianotten J, van der Veen F, Hompes PGA, Mol BWJ, et al. Long-term outcome in subfertile couples with isolated cervical factor. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013;170(2):429–33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.06.042>.
- [22] Nahuis MJ, Weiss NS, Van der Velde M, Oosterhuis JJE, Hompes PGA, Kaaijk EM, et al. Does the postcoital test predict pregnancy in WHO II anovulatory women? A prospective cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;199:127–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.01.005>.
- [23] Hessel M, Brandes M, de Bruin JP, Bots RSGM, Kremer JAM, Nelen WLDM, et al. Long-term ongoing pregnancy rate and mode of conception after a positive and negative post-coital test. Acta Obstet Gynecol Scand 2014;93(9):913–20. <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.12442>.
- [24] Iwase A, Osuka S, Goto M, Murase T, Nakamura T, Takikawa S, et al. Clinical application of serum anti-Müllerian hormone as an ovarian reserve marker: a review of recent studies. J Obstet Gynaecol Res 2018;44(6):998–1006. <http://dx.doi.org/10.1111/jog.13633>.
- [25] Koo HS, Song IO, Cha SH, Park CW, Kim HO. The likelihood of achieving pregnancy through timed coitus in young infertile women with decreased ovarian reserve. Clin Exp Reprod Med 2018;45(1):31–7. <http://dx.doi.org/10.5653/cerm.2018.45.1.31>.
- [26] Murto T, Bjuresten K, Landgren BM, Stavreus-Evers A. Predictive value of hormonal parameters for live birth in women with unexplained infertility and male infertility. Reprod Biol Endocrinol 2013;11:61. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-11-61>.
- [27] Yarde F, Voorhuis M, Dölleman M, Knauff EAH, Eijkemans MJC, Broekmans FJM. Antimüllerian hormone as predictor of reproductive outcome in subfertile women with elevated basal follicle-stimulating hormone levels: a follow-up study. Fertil Steril 2013;100(3):831–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.009>.
- [28] Casadei L, Dominici F, Scaldaferrri D, Vicomandi V, Ciacci S, Piccione E. Anti-Müllerian hormone levels and spontaneous pregnancy in women undergoing surgery for benign ovarian cysts. Gynecol Endocrinol 2018;34(10):909–12. <http://dx.doi.org/10.1080/09513590.2018.1465548>.
- [29] Stochino-Loi E, Darwish B, Mircea O, Touleimat S, Millochau JC, Abo C, et al. Does preoperative antimüllerian hormone level influence postoperative pregnancy rate in women undergoing surgery for severe endometriosis? Fertil Steril 2017;107(3):707–13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.013> [e3].
- [30] Murugappan G, Shahine L, Lathi RB. Antimüllerian hormone is a predictor of live birth in patients with recurrent pregnancy loss. Fertil Res Pract 2019;5:2. <http://dx.doi.org/10.1186/s40738-019-0054-z>.
- [31] Pils S, Stepien N, Kurz C, Nouri K, Springer S, Hager M, et al. Does anti-Müllerian hormone predict the outcome of further pregnancies in idiopathic recurrent miscarriage? A retrospective cohort study. Arch Gynecol Obstet 2019;299(1):259–65. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-018-4946-7>.

- [32] Metello JL, Tomás C, Ferreira P. Can we predict the IVF/ICSI live birth rate? *JBRA Assist Reprod* 2019;23(4):402–7. <http://dx.doi.org/10.5935/1518-0557.20190043>.
- [33] Eze K, Ni X, Kobayashi T, Kato K. Anti-Müllerian hormone is correlated with cumulative live birth in minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020;20(1):740. <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-020-03446-1>.
- [34] Grynnerup AG, Løssl K, Pilsgaard F, Lunding SA, Storgaard M, Bogstad JW, et al. Prediction of the lower serum anti-Müllerian hormone threshold for ovarian stimulation prior to in-vitro fertilization using the Elecsys[®] AMH assay: a prospective observational study. *Reprod Biol Endocrinol* 2019;17(1):11. <http://dx.doi.org/10.1186/s12958-019-0452-4>.
- [35] Alson SSE, Bungum LJ, Giwercman A, Henic E. Anti-müllerian hormone levels are associated with live birth rates in ART, but the predictive ability of anti-müllerian hormone is modest. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;225:199–204. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.04.039>.
- [36] Balachandren N, Salman M, Diu NL, Schwab S, Rajah K, Mavrelou D. Ovarian reserve as a predictor of cumulative live birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;252:273–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.063>.
- [37] Tiegs AW, Tao X, Zhan Y, Whitehead C, Kim J, Hanson B, et al. A multicenter, prospective, blinded, nonselection study evaluating the predictive value of an aneuploid diagnosis using a targeted next-generation sequencing-based preimplantation genetic testing for aneuploidy assay and impact of biopsy. *Fertil Steril* 2021;115(3):627–37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.07.052>.
- [38] Law YJ, Zhang N, Kolibianakis EM, Costello MF, Keller E, Chambers GM, et al. Is there an optimal number of oocytes retrieved at which live birth rates or cumulative live birth rates per aspiration are maximized after ART? A systematic review. *Reprod Biomed Online* 2021;42(1):83–104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.10.008>.
- [39] Sermondade N, Sonigo C, Pasquier M, Ahad-Yata N, Fraison E, Grynberg M. Searching for the optimal number of oocytes to reach a live birth after in vitro fertilization: a systematic review with meta-analysis. *FS Rev* 2023;4(2):101–15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.xfnr.2023.03.002>.
- [40] Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update* 2013;19(1):26–36. <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dms041>.
- [41] Li HWR, Lee VCY, Lau EYL, Yeung WSB, Ho PC, Ng EHY. Role of baseline antral follicle count and anti-Müllerian hormone in prediction of cumulative live birth in the first in vitro fertilisation cycle: a retrospective cohort analysis. *PLoS One* 2013;8(4):e61095. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0061095>.
- [42] Li HWR, Lee VCY, Lau EYL, Yeung WSB, Ho PC, Ng EHY. Ovarian response and cumulative live birth rate of women undergoing in-vitro fertilisation who had discordant anti-Müllerian hormone and antral follicle count measurements: a retrospective study. *PLoS One* 2014;9(10):e108493. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0108493>.
- [43] Nelson SM, Fleming R, Gaudoin M, Choi B, Santo-Domingo K, Yao M. Anti-müllerian hormone levels and antral follicle count as prognostic indicators in a personalized prediction model of live birth. *Fertil Steril* 2015;104(2):325–32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.04.032>.
- [44] Lukaszuk K, Kunicki M, Liss J, Lukaszuk M, Jakiel G. Use of ovarian reserve parameters for predicting live births in women undergoing in vitro fertilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;168(2):173–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.01.013>.
- [45] Keane K, Cruzat VF, Wagle S, Chaudhary N, Newsholme P, Yovich J. Specific ranges of anti-Müllerian hormone and antral follicle count correlate to provide a prognostic indicator for IVF outcome. *Reprod Biol* 2017;17(1):51–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.repbio.2016.12.002>.
- [46] Majumder K, Gelbaya TA, Laing I, Nardo LG. The use of anti-Müllerian hormone and antral follicle count to predict the potential of oocytes and embryos. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;150(2):166–70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.02.029>.
- [47] Lee Y, Kim TH, Park JK, Eum JH, Lee HJ, Kim J, et al. Predictive value of antral follicle count and serum anti-Müllerian hormone: which is better for live birth prediction in patients aged over 40 with their first IVF treatment? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;221:151–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.12.047>.
- [48] Liao CC, Lee RKK, Lin SY, Lin MH, Hwu YM. Outcomes of anti-Müllerian hormone-tailored ovarian stimulation protocols in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles in women of advanced age. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2016;55(2):239–43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2015.03.008>.
- [49] Zebitay AG, Cetin O, Verit FF, Keskin S, Sakar MN, Karahuseynoglu S, et al. The role of ovarian reserve markers in prediction of clinical pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2017;37(4):492–7. <http://dx.doi.org/10.1080/01443615.2016.1269730>.
- [50] Romito A, Bardi E, Errazuriz J, Blockeel C, Santos-Ribeiro S, Vos MD, et al. Heterogeneity among poor ovarian responders according to Bologna criteria results in diverging cumulative live birth rates. *Front Endocrinol* 2020;11:208. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00208>.
- [51] Liu L, Zhou C. Anti-Müllerian hormone and antral follicle count differ in their ability to predict cumulative treatment outcomes of the first complete ovarian stimulation cycle in patients from POSEIDON groups 3 and 4. *J Obstet Gynaecol Res* 2020;46(9):1801–8. <http://dx.doi.org/10.1111/jog.14269>.
- [52] Ghi T, Casadio P, Kuleva M, Perrone AM, Savelli L, Giunchi S, et al. Accuracy of three-dimensional ultrasound in diagnosis and classification of congenital uterine anomalies. *Fertil Steril* 2009;92(2):808–13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.05.086>.
- [53] Faivre E, Fernandez H, Deffieux X, Gervaise A, Frydman R, Levaillant JM. Accuracy of three-dimensional ultrasonography in differential diagnosis of septate and bicornuate uterus compared with office hysteroscopy and pelvic magnetic resonance imaging. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19(1):101–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2011.08.724>.
- [54] Grimbizis GF, Di Spiezio Sardo A, Saravelos SH, Gordts S, Exacoustos C, Van Schoubroeck D, et al. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Hum Reprod Oxf Engl* 2016;31(1):2–7. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dev264>.
- [55] Turkeldi E, Urman B, Ata B. Role of three-dimensional ultrasound in gynecology. *J Obstet Gynaecol India* 2015;65(3):146–54. <http://dx.doi.org/10.1007/s13224-014-0635-z>.
- [56] Graupera B, Pascual MA, Hereter L, Browne JL, Úbeda B, Rodríguez I, et al. Accuracy of three-dimensional ultrasound compared with magnetic resonance imaging in diagnosis of Müllerian duct anomalies using ESHRE-ESGE consensus on the classification of congenital anomalies of the female genital tract. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46(5):616–22. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.14825>.
- [57] Kupesic S, Plavsic BM. 2D and 3D hysterosalpingo-contrast-sonography in the assessment of uterine cavity and tubal patency. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;133(1):64–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.10.010>.
- [58] Apirakviriy C, Rungkruxsirivorn T, Phupong V, Wisawasukmongchol W. Diagnostic accuracy of 3D-transvaginal ultrasound in detecting uterine cavity abnormalities in infertile patients as compared with hysteroscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;200:24–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.01.023>.
- [59] Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysteroscopy, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril* 2000;73(2):406–11. [http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(99\)00532-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00532-4).
- [60] Wu V, Mar W, Milad MP, Horowitz JM. Magnetic resonance imaging in the evaluation of female infertility. *Curr Probl Diagn Radiol* 2022;51(2):181–8. <http://dx.doi.org/10.1067/j.cpradiol.2020.11.011>.
- [61] Seshadri S, El-Toukhy T, Douiri A, Jayaprakasan K, Khalaf Y. Diagnostic accuracy of saline infusion sonography in the evaluation of uterine cavity abnormalities prior to assisted reproductive techniques: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2015;21(2):262–74. <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmu057>.
- [62] Saravelos SH, Jayaprakasan K, Ojha K, Li TC. Assessment of the uterus with three-dimensional ultrasound in women undergoing ART. *Hum Reprod Update* 2017;23(2):188–210. <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmw040>.
- [63] Smit JG, Kasius JC, Eijkemans MJC, Koks CAM, van Golde R, Nap AW, et al. Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2016;387(10038):2622–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00231-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00231-2).
- [64] El-Toukhy T, Campo R, Khalaf Y, Tabanelli C, Gianaroli L, Gordts SS, et al. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2016;387(10038):2614–21. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00258-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00258-0).
- [65] Mol BW, Collins JA, Burrows EA, van der Veen F, Bossuyt PM. Comparison of hysterosalpingography and laparoscopy in predicting fertility outcome. *Hum Reprod Oxf Engl* 1999;14(5):1237–42. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/14.5.1237>.
- [66] Broeze KA, Opmeer BC, Van Geloven N, Coppus SFPJ, Collins JA, Den Hartog JE, et al. Are patient characteristics associated with the accuracy of hysterosalpingography in diagnosing tubal pathology? An individual patient data meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17(3):293–300. <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmq056>.
- [67] Van Schoubroeck D, Van den Bosch T, Ameye L, Boes AS, D'Hooghe T, Timmerman D. Pain during Fallopian-tube patency testing by hysterosalpingo-foam sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(3):346–50. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.14646>.
- [68] Campbell S, Bourne TH, Tan SL, Collins WP. Hysterosalpingo contrast sonography (HyCoSy) and its future role within the investigation of infertility in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4(3):245–53. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0705.1994.04030245.x>.
- [69] Maheux-Lacroix S, Boutin A, Moore L, Bergeron ME, Bujold E, Laberge P, et al. Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2014;29(5):953–63. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deu024>.
- [70] Strandell A, Lindhard A, Waldenström U, Thorburn J. Hydrosalpinx and IVF outcome: cumulative results after salpingectomy in a randomized controlled trial. *Hum Reprod Oxf Engl* 2001;16(11):2403–10. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/16.11.2403>.
- [71] van Welie N, van Rijswijk J, Dreyer K, van Hooft MHA, de Bruin JP, Verhoeve HR, et al. Can hysterosalpingo-foam sonography replace hysterosalpingography as first-choice tubal patency test? A randomized non-inferiority trial. *Hum Reprod Oxf Engl* 2022;37(5):969–79. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deac034>.

- [72] Spring DB, Barkan HE, Pruyn SC. Potential therapeutic effects of contrast materials in hysterosalpingography: a prospective randomized clinical trial. Kaiser Permanent Infertility Work Group. Radiology 2000;214(1):53–7. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.214.1.r00ja2353>.
- [73] Dreyer K, van Rijswijk J, Mijatovic V, Goddijn M, Verhoeve HR, van Rooij IAJ, et al. Oil-based or water-based contrast for hysterosalpingography in infertile women. N Engl J Med 2017;376(21):2043–52. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1612337>.
- [74] Mohiyideen L, Hardiman A, Fitzgerald C, Hughes E, Mol BWJ, Johnson N, et al. Tubal flushing for subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2015;2015(5):CD003718. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003718.pub4>.
- [75] Lindborg L, Thorburn J, Bergh C, Strandell A. Influence of HyCoSy on spontaneous pregnancy: a randomized controlled trial. Hum Reprod Oxf Engl 2009;24(5):1075–9. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/den485>.
- [76] Tanaka K, Chua J, Cincotta R, Ballard EL, Duncombe G. Hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy): tolerability, safety and the occurrence of pregnancy post-procedure. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2018;58(1):114–8. <http://dx.doi.org/10.1111/ajo.12716>.
- [77] Exalto N, Emanuel MH. Clinical aspects of HyFoSy as tubal patency test in subfertility workup. BioMed Res Int 2019;2019:4827376. <http://dx.doi.org/10.1155/2019/4827376>.
- [78] HAS. Réévaluation de la stratégie de dépistage des infections à Chlamydia trachomatis. [Internet]. Haute Autorité de santé; 2018 [cité 2 déc 2023]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2879401/fr/reevaluation-de-la-strategie-de-depistage-des-infections-a-chlamydia-trachomatis.
- [79] Price MJ, Ades AE, Soldan K, Welton NJ, Macleod J, Simms I, et al. The natural history of Chlamydia trachomatis infection in women: a multi-parameter evidence synthesis. Health Technol Assess Winch Engl 2016;20(22):1–250. <http://dx.doi.org/10.3310/hta20220>.
- [80] Muvunyi CM, Claeys L, De Sutter T, De Sutter P, Temmerman M, Van Renterghem L, et al. Comparison of four serological assays for the diagnosis of Chlamydia trachomatis in subfertile women. J Infect Dev Ctries 2012;6(5):396–402. <http://dx.doi.org/10.3855/jidc.1740>.
- [81] Raofi Z, Barchinegad M, Haghighi L. The value of negative Chlamydia trachomatis antibody in prediction of normal tubes in infertile women. Clin Exp Obstet Gynecol 2013;40(1):95–7.
- [82] Menon S, Stansfield SH, Logan B, Hocking JS, Timms P, Rombauts L, et al. Development and evaluation of a multi-antigen peptide ELISA for the diagnosis of Chlamydia trachomatis-related infertility in women. J Med Microbiol 2016;65(9):915–22. <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.000311>.
- [83] Olaleye O, Olamijulo JA. The value of chlamydial antibody level for predicting tubal blockage among women undergoing hysterosalpingography in Lagos, Nigeria. Int J Gynaecol Obstet 2016;134(1):33–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.12.009>.
- [84] Rantsi T, Ohman H, Puolakkainen M, Bloigu A, Paavonen J, Surcel HM, et al. Predicting tubal factor infertility by using markers of humoral and cell-mediated immune response against Chlamydia trachomatis. Am J Reprod Immunol 2018;80(5):e13051. <http://dx.doi.org/10.1111/aji.13051>.
- [85] Berestoviy VO, Sokol IV, Mahmood AA, Ginzburg VG, Govsieiev DO. A prospective study to analyze the specificity of Chlamydial heat shock protein (CHSP60) antibodies to diagnose tubal infertility. Wiad Lek 2021;74(2):184–9.
- [86] Dietrich W, Rath M, Stanek G, Apfalter P, Huber JC, Tempfer C. Multiple site sampling does not increase the sensitivity of Chlamydia trachomatis detection in infertility patients. Fertil Steril 2010;93(1):68–71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.047>.
- [87] Hjelholt A, Christiansen G, Johannesson TG, Ingerslev HJ, Birkelund S. Tubal factor infertility is associated with antibodies against Chlamydia trachomatis heat shock protein 60 (HSP60) but not human HSP60. Hum Reprod Oxf Engl 2011;26(8):2069–76. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/der167>.
- [88] van Ess EF, Ouburg S, Spaargaren J, Land JA, Morré SA. Performance of the multitarget Mikrogen Chlamydia trachomatis IgG ELISA in the prediction of tubal factor infertility (TFI) in subfertile women: comparison with the Medac MOMP IgG ELISA plus. Pathog Dis 2017;75(7). <http://dx.doi.org/10.1093/femspd/ftx067> [PMID: 28854690].
- [89] Rantsi T, Land JA, Joki-Korpela P, Ouburg S, Hokynar K, Paavonen J, et al. Predictive values of serum Chlamydia trachomatis TroA and HtrA IgG antibodies as markers of persistent infection in the detection of pelvic adhesions and tubal occlusion. Microorganisms 2019;7(10):391. <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms7100391>.
- [90] van Ess EF, Eck-Hauer A, Land JA, Morré SA, Ouburg S. Combining individual Chlamydia trachomatis IgG antibodies MOMP, TARP, CPAF, OMP2, and HSP60 for tubal factor infertility prediction. Am J Reprod Immunol 2019;81(3):e13091. <http://dx.doi.org/10.1111/aji.13091>.
- [91] Coppus SFPJ, Land JA, Opmeer BC, Steures P, Eijkemans MJC, Hompes PGA, et al. Chlamydia trachomatis IgG seropositivity is associated with lower natural conception rates in ovulatory subfertile women without visible tubal pathology. Hum Reprod Oxf Engl 2011;26(11):3061–7. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/der307>.
- [92] Steiner AZ, Diamond MP, Legro RS, Schlaff WD, Barnhart KT, Casson PR, et al. Chlamydia trachomatis immunoglobulin G3 seropositivity is a predictor of reproductive outcomes in infertile women with patent fallopian tubes. Fertil Steril 2015;104(6):1522–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.022>.
- [93] Hoenderboom BM, van Bergen JEAM, Dukers-Muijers NHTM, Götz HM, Hoebe CJPA, de Vries HJC, et al. Pregnancies and time to pregnancy in women with and without a previous Chlamydia trachomatis infection. Sex Transm Dis 2020;47(11):739–47. <http://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001247>.
- [94] Klatt TE, Cole DC, Eastwood DC, Barnabei VM. Factors associated with recurrent bacterial vaginosis. J Reprod Med 2010;55(1–2):55–61.
- [95] Hay P. Bacterial vaginosis. F1000Research 2017;6:1761. <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.11417.1>.
- [96] Haahr T, Zacho J, Bräuner M, Shathmigha K, Skov Jensen J, Humaidan P. Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis. BJOG 2019;126(2):200–7. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.15178>.
- [97] Salah RM, Allam AM, Magdy AM, Mohamed AS. Bacterial vaginosis and infertility: cause or association? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013;167(1):59–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.10.031>.
- [98] van Oostrum N, De Sutter P, Meys J, Verstraeten L. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Oxf Engl 2013;28(7):1809–15. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/det096>.
- [99] Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS 2018;29(13):1258–72. <http://dx.doi.org/10.1177/0956462418785451>.
- [100] García-Velasco JA, Budding D, Campe H, Malfertheiner SF, Hamamah S, Santjohanser C, et al. The reproductive microbiome – clinical practice recommendations for fertility specialists. Reprod Biomed Online 2020;41(3):443–53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.06.014>.
- [101] Patel AS, Leong JY, Ramasamy R. Prediction of male infertility by the World Health Organization laboratory manual for assessment of semen analysis: a systematic review. Arab J Urol 2018;16(1):96–102. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aju.2017.10.005>.
- [102] Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S, et al. Male infertility. Lancet 2021;397(10271):319–33. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32667-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32667-2).
- [103] World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen [Internet]. 6th ed., Geneva: World Health Organization; 2021 [cité 20 janv 2022]. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/343208>.
- [104] Stokes-Riner A, Thurston SW, Brazil C, Guzik D, Liu F, Overstreet JW, et al. One semen sample or 2? Insights from a study of fertile men. J Androl 2007;28(5):638–43. <http://dx.doi.org/10.2164/jandrol.107.002741>.
- [105] Francavilla F, Barbonetti A, Necozione S, Santucci R, Cordeschi G, Macerola B, et al. Within-subject variation of seminal parameters in men with infertile marriages. Int J Androl 2007;30(3):174–81. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2605.2006.00727.x>.
- [106] Leushuis E, van der Steeg JW, Steures P, Reppling S, Bossuyt PMM, Blankens-tein MA, et al. Reproducibility and reliability of repeated semen analyses in male partners of subfertile couples. Fertil Steril 2010;94(7):2631–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.03.021>.
- [107] Christman MS, Kraft KH, Tasian GE, Zderic SA, Kolon TF. Reproducibility and reliability of semen analysis in youths at risk for infertility. J Urol 2013;190(2):683–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.030>.
- [108] Mishail A, Marshall S, Schulsinger D, Sheynkin Y. Impact of a second semen analysis on a treatment decision making in the infertile man with varicocele. Fertil Steril 2009;91(5):1809–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.100>.
- [109] Zhu QX, Gao ES, Pathak N, Wu JQ, Zhou WJ. Single or double semen samples: the dilemma in epidemiological studies on semen quality. Hum Reprod Oxf Engl 2016;31(3):511–7. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dev326>.
- [110] Poland ML, Moghissi KS, Giblin PT, Ager JW, Olson JM. Variation of semen measures within normal men. Fertil Steril 1985;44(3):396–400. [http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)48866-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(16)48866-7).
- [111] Berman NG, Wang C, Paulsen CA. Methodological issues in the analysis of human sperm concentration data. J Androl 1996;17(1):68–73.
- [112] Carlsen E, Petersen JH, Andersson AM, Skakkebaek NE. Effects of ejaculatory frequency and season on variations in semen quality. Fertil Steril 2004;82(2):358–66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.01.039>.
- [113] Castilla JA, Alvarez C, Aguilar J, González-Varea C, Gonzalo MC, Martínez L. Influence of analytical and biological variation on the clinical interpretation of seminal parameters. Hum Reprod Oxf Engl 2006;21(4):847–51. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dei423>.
- [114] Keel BA. Within- and between-subject variation in semen parameters in infertile men and normal semen donors. Fertil Steril 2006;85(1):128–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.06.048>.
- [115] Chiu YH, Edifor R, Rosner BA, Nassan FL, Gaskins AJ, Mínguez-Alarcón L, et al. What does a single semen sample tell you? Implications for male factor infertility research. Am J Epidemiol 2017;186(8):918–26. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwx169>.
- [116] Huyghe E, Boitrelle F, Methorst C, Mieuisset R, Ray PF, Akakpo W, et al. Recommandations de l'AFU et de la SALF concernant l'évaluation de l'homme infertile. Prog Urol 2021;31(3):131–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2020.09.011>.

- [117] Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. *Fertil Steril* 2021;115(1):54–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.11.015>.
- [118] Bujan L, Miesusset R, Mansat A, Moatti JP, Mondinat C, Pontonnier F. Testicular size in infertile men: relationship to semen characteristics and hormonal blood levels. *Br J Urol* 1989;64(6):632–7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410x.1989.tb05325.x>.
- [119] Walsh TJ, Croughan MS, Schembri M, Chan JM, Turek PJ. Increased risk of testicular germ cell cancer among infertile men. *Arch Intern Med* 2009;169(4):351–6. <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2008.562>.
- [120] Hanson BM, Eisenberg ML, Hotaling JM. Male infertility: a biomarker of individual and familial cancer risk. *Fertil Steril* 2018;109(1):6–19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.11.005>.
- [121] Hanson HA, Anderson RE, Aston KI, Carrell DT, Smith KR, Hotaling JM. Subfertility increases risk of testicular cancer: evidence from population-based semen samples. *Fertil Steril* 2016;105(2):322–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.027> [e1].
- [122] Lagabrielle S, Durand X, Droupy S, Izard V, Marcelli F, Huyghe E, et al. Testicular tumours discovered during infertility workup are predominantly benign and could initially be managed by sparing surgery. *J Surg Oncol* 2018;118(4):630–5. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.25203>.
- [123] Oliva A, Multigner L. Chronic epididymitis and Grade III varicocele and their associations with semen characteristics in men consulting for couple infertility. *Asian J Androl* 2018;20(4):360–5. <http://dx.doi.org/10.4103/ajia.ajia.78.17>.
- [124] Methorst C, Akakpo W, Graziana JP, Ferretti L, You R, Morel-Journel N, et al. Recommandations du Comité d'andrologie et de médecine sexuelle de l'AFU concernant la prise en charge de la Varicocèle. *Prog Urol* 2021;31(3):119–30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2020.11.006>.
- [125] Bieth E, Hamdi SM, Miesusset R. Genetics of the congenital absence of the vas deferens. *Hum Genet* 2021;140(1):59–76. <http://dx.doi.org/10.1007/s00439-020-02122-w>.
- [126] Henkel R, Offer U, Fisher D. The role of infections and leukocytes in male infertility. *Andrologia* 2021;53(1):e13743. <http://dx.doi.org/10.1111/and.13743>.
- [127] Sharma R, Gupta S, Agarwal A, Henkel R, Finelli R, Parekh N, et al. Relevance of leukocytospermia and semen culture and its true place in diagnosing and treating male infertility. *World J Mens Health* 2022;40(2):191–207. <http://dx.doi.org/10.5534/wjmh.210063>.
- [128] Calogero AE, Duca Y, Condorelli RA, La Vignera S. Male accessory gland inflammation, infertility, and sexual dysfunctions: a practical approach to diagnosis and therapy. *Andrology* 2017;5(6):1064–72. <http://dx.doi.org/10.1111/andr.12427>.
- [129] Rowe PJ, World Health Organization, editors. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge; New York: Published on behalf of the World Health Organization by Cambridge University Press; 1993 [83 p.].
- [130] Ahmadi MH, Mirsalehian A, Gilani MAS, Bahador A, Talebi M. Improvement of semen parameters after antibiotic therapy in asymptomatic infertile men infected with Mycoplasma genitalium. *Infection* 2018;46(1):31–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-017-1075-3>.
- [131] Ahmadi MH, Mirsalehian A, Sadighi Gilani MA, Bahador A, Talebi M. Asymptomatic infection with mycoplasma hominis negatively affects semen parameters and leads to male infertility as confirmed by improved semen parameters after antibiotic treatment. *Urology* 2017;100:97–102. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolgy.2016.11.018>.
- [132] Motamedifar M, Malekzadegan Y, Namdari P, Dehghani B, Jahromi BN, Sarvari J. The prevalence of bacteriospermia in infertile men and association with semen quality in southwestern Iran. *Infect Disord Drug Targets* 2020;20(2):198–202. <http://dx.doi.org/10.2174/187526519666181123182116>.
- [133] Huang C, Long X, Jing S, Fan L, Xu K, Wang S, et al. Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis infections and semen quality in 19,098 infertile men in China. *World J Urol* 2016;34(7):1039–44. <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-015-1724-z> [Epub 2015 Nov 4].
- [134] Qing L, Song QX, Feng JL, Li HY, Liu G, Jiang HH. Prevalence of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium and Ureaplasma urealyticum infections using a novel isothermal simultaneous RNA amplification testing method in infertile males. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2017;16(1):45. <http://dx.doi.org/10.1186/s12941-017-0220-2>.
- [135] Moazzeni M, Totonchi M, Salman Yazdi R, Hratian K, Mohseni Meybodi MA, Ahmadi Panah M, et al. The impact of Chlamydia trachomatis infection on sperm parameters and male fertility: a comprehensive study. *Int J STD AIDS* 2018;29(5):466–73. <http://dx.doi.org/10.1177/0956462417735245>.
- [136] Boeri L, Pederzoli F, Capogrosso P, Abbate C, Alfano M, Mancini N, et al. Semen infections in men with primary infertility in the real-life setting. *Fertil Steril* 2020;113(6):1174–82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.01.034>.
- [137] Kim SJ, Paik DJ, Lee JS, Lee HS, Seo JT, Jeong MS, et al. Effects of infections with five sexually transmitted pathogens on sperm quality. *Clin Exp Reprod Med* 2017;44(4):207–13. <http://dx.doi.org/10.5653/cepm.2017.44.4.207>.
- [138] Moridi K, Ghazvini K, Hemmaty M, Hoseiniun H, Torkaman M, Fallah Mehrabadi MH. Prevalence determination of m. Hominis and m. Genitalium in the semen samples in the northeast of Iran using culture and multiplex polymerase chain reaction. *Arch Razi Inst* 2021;76(1):41–9. <http://dx.doi.org/10.22092/ari.2019.125966.1338>.
- [139] Agarwal A, Farkouh A, Parekh N, Zini A, Arafa M, Kandil H, et al. Sperm DNA fragmentation: a critical assessment of clinical practice guidelines. *World J Mens Health* 2022;40(1):30–7. <http://dx.doi.org/10.5534/wjmh.210056>.
- [140] Vicari LO, Castiglione R, Salemi M, Vicari BO, Mazzarino MC, Vicari E. Effect of levofloxacin treatment on semen hyperviscosity in chronic bacterial prostatitis patients. *Andrologia* 2016;48(4):380–8. <http://dx.doi.org/10.1111/and.12456>.
- [141] Gallegos G, Ramos B, Santiso R, Goyanes V, Gosalvez J, Fernández JL. Sperm DNA fragmentation in infertile men with genitourinary infection by Chlamydia trachomatis and Mycoplasma. *Fertil Steril* 2008;90(2):328–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.06.035>.
- [142] Bourlet T, Bouchara JP, Galinier JL, editors. Rémic : référentiel en microbiologie médicale. 7^e éd., Paris: Société française de microbiologie; 2022.
- [143] Freeman S, Bertolotto M, Richenberg J, Belfield J, Dogra V, Huang DY, et al. Ultrasound evaluation of varicoceles: guidelines and recommendations of the European Society of Urogenital Radiology Scrotal and Penile Imaging Working Group (ESUR-SPIWG) for detection, classification, and grading. *Eur Radiol* 2020;30(1):11–25. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-019-06280-y>.
- [144] Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, et al. European Association of urology guidelines on male sexual and reproductive health: 2021 update on male infertility. *Eur Urol* 2021;80(5):603–20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.014>.
- [145] Lotti F, Frizza F, Balercia G, Barbonetti A, Behre HM, Calogero AE, et al. The European Academy of Andrology (EAA) ultrasound study on healthy, fertile men: an overview on male genital tract ultrasound reference ranges. *Andrology* 2022;10(Suppl. 2 (Suppl. 2)):118–32.
- [146] Handelsman DJ, Staraj S. Testicular size: the effects of aging, malnutrition, and illness. *J Androl* 1985;6(3):144–51. <http://dx.doi.org/10.1002/j.1939-4640.1985.tb00830.x>.
- [147] Sakamoto H, Saito K, Ogawa Y, Yoshida H. Testicular volume measurements using Prader orchidometer versus ultrasonography in patients with infertility. *Urology* 2007;69(1):158–62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolgy.2006.09.013>.
- [148] Condorelli R, Calogero AE, La Vignera S. Relationship between testicular volume and conventional or nonconventional sperm parameters. *Int J Endocrinol* 2013;2013:145792. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/145792>.
- [149] Sakamoto H, Ogawa Y, Yoshida H. Relationship between testicular volume and testicular function: comparison of the Prader orchidometric and ultrasonographic measurements in patients with infertility. *Asian J Androl* 2008;10(2):319–24. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1745-7262.2008.00340.x>.
- [150] Liguori G, Trombetta C, Garaffa G, Bucci S, Gattuccio I, Salamè L, et al. Color Doppler ultrasound investigation of varicocele. *World J Urol* 2004;22(5):378–81. <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-004-0421-0>.
- [151] Jarow JP. Effects of varicocele on male fertility. *Hum Reprod Update* 2001;7(1):59–64. <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/7.1.59>.
- [152] Bieniek JM, Juvet T, Margolis M, Grober ED, Lo KC, Jarvi KA. Prevalence and management of incidental small testicular masses discovered on ultrasonographic evaluation of male infertility. *J Urol* 2018;199(2):481–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2017.08.004>.
- [153] Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, Hansen J, Olsen JH, Skakkebaek NE, et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ* 2000;321(7264):789–92. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.321.7264.789>.
- [154] Fedder J, Crüger D, Oestergaard B, Petersen GB. Etiology of azoospermia in 100 consecutive nonvasectomized men. *Fertil Steril* 2004;82(5):1463–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.06.035>.
- [155] Kassogué A, El Ammari JE, Diarra A, Amiroune D, Ahsaini M, Ouldin K, et al. Agénésie bilatérale des vésicules séminales et des canaux déférents. *Can Urol Assoc J* 2014;8(7–8):E490–2. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.1503>.
- [156] Singh R, Hamada AJ, Bukavina L, Agarwal A. Physical deformities relevant to male infertility. *Nat Rev Urol* 2012;9(3):156–74. <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2012.11>.
- [157] Jequier AM, Ansell ID, Bullimore NJ. Congenital absence of the vasa deferentia presenting with infertility. *J Androl* 1985;6(1):15–9.
- [158] Fedder J, Jørgensen MW, Engvad B. Prevalence of CBAVD in azoospermic men carrying pathogenic CFTR mutations – Evaluated in a cohort of 639 non-vasectomized azoospermic men. *Andrology* 2021;9(2):588–98. <http://dx.doi.org/10.1111/andr.12925>.
- [159] Schlegel PN, Shin D, Goldstein M. Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. *J Urol* 1996;155(5):1644–8.
- [160] Raviv G, Mor Y, Levron J, Shefi S, Zilberman D, Ramon J, et al. Role of transrectal ultrasonography in the evaluation of azoospermic men with low-volume ejaculate. *J Ultrasound Med* 2006;25(7):825–9. <http://dx.doi.org/10.7863/jum.2006.25.7.825>.
- [161] Richenberg J, Belfield J, Ramchandani P, Rocher L, Freeman S, Tsili AC, et al. Testicular microlithiasis imaging and follow-up: guidelines of the ESUR scrotal imaging subcommittee. *Eur Radiol* 2015;25(2):323–30. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-014-3437-x>.
- [162] Bourcigaux N, Christin-Maître S. Dosages hormonaux chez l'homme infertile. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36(5):551–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gybofe.2008.03.006>.
- [163] McGriff SC, Lo EM, Hotaling JM, Pastuszak AW. Optimal endocrine evaluation and treatment of male infertility. *Urol Clin North Am* 2020;47(2):139–46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2019.12.002>.

- [164] Andrade DL, Viana MC, Esteves SC. Differential diagnosis of azoospermia in men with infertility. *J Clin Med* 2021;10(14):3144. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10143144>.
- [165] Keskin MZ, Budak S, Zeyrek T, Çelik O, Mertoglu O, Yoldas M, et al. The relationship between serum hormone levels (follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, total testosterone) and semen parameters. *Arch Ital Urol Androl* 2015;87(3):194–7. <http://dx.doi.org/10.4081/aiua.2015.3.194>.
- [166] Jensen TK, Andersson AM, Hjollund NH, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, et al. Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(12):4059–63. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.82.12.4456>.
- [167] Christman MS, Gudeman SR, Nork JJ, Walters RC, L'Esperance JO, Crain DS. Operating characteristics of follicle-stimulating hormone in azoospermic men. *Fertil Steril* 2014;101(5):1261–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.034>.
- [168] Lardone MC, Piottante A, Valdevenito R, Ebensperger M, Castro A. Histological and hormonal testicular function in oligo/azoospermic infertile men. *Andrologia* 2013;45(6):379–85. <http://dx.doi.org/10.1111/and.12026>.
- [169] Chen SC, Hsieh JT, Yu HJ, Chang HC. Appropriate cut-off value for follicle-stimulating hormone in azoospermia to predict spermatogenesis. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:108. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-8-108>.
- [170] Mitchell V, Robin G, Boitrelle F, Massart P, Marchetti C, Marcelli F, et al. Correlation between testicular sperm extraction outcomes and clinical, endocrine and testicular histology parameters in 120 azoospermic men with normal serum FSH levels. *Int J Androl* 2011;34(4):299–305. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2605.2010.01094.x>.
- [171] Boitrelle F, Robin G, Marcelli F, Albert M, Leroy-Martin B, Dewailly D, et al. A predictive score for testicular sperm extraction quality and surgical ICSI outcome in non-obstructive azoospermia: a retrospective study. *Hum Reprod Oxf Engl* 2011;26(12):3215–21. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/der314>.
- [172] Masson P, Brannigan RE. The varicocele. *Urol Clin North Am* 2014;41(1):129–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2013.08.001>.
- [173] Dubin L, Amelar RD. Varicocele size and results of varicocele repair in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril* 1970;21(8):606–9. [http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)37684-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(16)37684-1).
- [174] Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol* 2011;60(4):796–808. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2011.06.018>.
- [175] Birowo P, Rahendra Wijaya J, Atmoko W, Rasyid N. The effects of varicocele repair on the DNA fragmentation index and other sperm parameters: a meta-analysis. *Basic Clin Androl* 2020;30:15. <http://dx.doi.org/10.1186/s12610-020-00112-6>.
- [176] Fallara G, Capogrosso P, Pozzi E, Belladelli F, Corsini C, Boeri L, et al. The effect of varicocele treatment on fertility in adults: a systematic review and meta-analysis of published prospective trials. *Eur Urol Focus* 2023;9(1):154–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2022.08.014>.
- [177] Schauer I, Madersbacher S, Jost R, Hübner WA, Imhof M. The impact of varicocele repair on sperm parameters: a meta-analysis. *J Urol* 2012;187(5):1540–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2011.12.084>.
- [178] Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S, Agarwal R, Short RA, Benoff S, et al. Reassessing the value of varicocele repair as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Fertil Steril* 2007;88(3):639–48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.12.008>.
- [179] Abdel-Meguid TA, Al-Sayyad A, Tayib A, Farsi HM. Does varicocele repair improve male infertility? An evidence-based perspective from a randomized, controlled trial. *Eur Urol* 2011;59(3):455–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2010.12.008>.
- [180] Daitch JA, Bedaiwy MA, Pasqualotto EB, Hendin BN, Hallak J, Falcone T, et al. Varicocele repair improves intrauterine insemination success rates in men with varicocele. *J Urol* 2001;165(5):1510–3.
- [181] Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM Guideline Part II. *J Urol* 2021;205(1):44–51. <http://dx.doi.org/10.1097/JU.0000000000001520>.
- [182] Kirby EW, Wiener LE, Rajanahally S, Crowell K, Coward RM. Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2016;106(6):1338–43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1093>.
- [183] Zini A, Dohle G. Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? *Fertil Steril* 2011;96(6):1283–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.10.016>.
- [184] Smit M, Romijn JC, Wildhagen MF, Veldhoven JLM, Weber RFA, Dohle GR. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocele repair is associated with increased pregnancy rate. *J Urol* 2013;189(1 Suppl.):S146–50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.11.024>.
- [185] Neves da Silva HV, Meller RL, Ogundipe EA, Rochon PJ. Varicoceles: overview of treatment from a radiologic and surgical perspective. *Semin Interv Radiol* 2022;39(5):490–7. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-1757939>.
- [186] Ding H, Tian J, Du W, Zhang L, Wang H, Wang Z. Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocele repair for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int* 2012;110(10):1536–42. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11093.x>.
- [187] Samplaski MK, Lo KC, Grober ED, Zini A, Jarvi KA. Varicocele repair to “upgrade” semen quality to allow couples to use less invasive forms of assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2017;108(4):609–12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.017>.
- [188] Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, Hertzmark E, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. *Epidemiol Camb Mass* 2002;13(2):184–90. <http://dx.doi.org/10.1097/00001648-200203000-00013>.
- [189] Bellver J, Marín C, Lathi RB, Murugappan G, Labarta E, Vidal C, et al. Obesity affects endometrial receptivity by displacing the window of implantation. *Reprod Sci* 2021;28(11):3171–80. <http://dx.doi.org/10.1007/s43032-021-00631-1>.
- [190] Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, Arbo E, Gallot V, Colombani M, et al. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019;25(4):439–51. <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmz011>.
- [191] Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, Bhattacharya S. Effect of body mass index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health* 2007;7:168. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-7-168>.
- [192] Crosignani PG, Colombo M, Vegetti V, Somigliana E, Gessati A, Ragni G. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod* 2003;18(9):1928–32. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deg367>.
- [193] Mutsaerts MAQ, van Oers AM, Groen H, Burggraaf JM, Kuchenbecker WKH, Perquin DAM, et al. Randomized trial of a lifestyle program in obese infertile women. *N Engl J Med* 2016;374(20):1942–53. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1505297>.
- [194] Einarsson S, Bergh C, Friberg B, Pinborg A, Klajnbard A, Karlström PO, et al. Weight reduction intervention for obese infertile women prior to IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2017;32(8):1621–30. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex235>.
- [195] Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskevidis E, Gabra H, Mitra A, et al. Obesity and gynaecological and obstetric conditions: umbrella review of the literature. *BMJ* 2017;359:j4511. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4511>.
- [196] Grzegorzczak-Martin V, Fréour T, De Bantel Finet A, Bonnet E, Merzouk M, Roset J, et al. IVF outcomes in patients with a history of bariatric surgery: a multicenter retrospective cohort study. *Hum Reprod* 2020;35(12):2755–62. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deaa208>.
- [197] Benito E, Gómez-Martin JM, Vega-Piñero B, Priego P, Galindo J, Escobar-Morreale HF, et al. Fertility and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome following bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(9):dgaa439. <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa439>.
- [198] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2018;110(4):611–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.06.016>.
- [199] Budani MC, Fensore S, Di Marzio M, Tiboni GM. Cigarette smoking impairs clinical outcomes of assisted reproductive technologies: a meta-analysis of the literature. *Reprod Toxicol* 2018;80:49–59. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.06.001>.
- [200] Benedict MD, Missmer SA, Vahratian A, Berry KF, Vitonis AF, Cramer DW, et al. Secondhand tobacco smoke exposure is associated with increased risk of failed implantation and reduced IVF success. *Hum Reprod* 2011;26(9):2525–31. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/der226>.
- [201] Nassan FL, Arvizu M, Mínguez-Alarcón L, Gaskins AJ, Williams PL, Petrozza JC, et al. Marijuana smoking and outcomes of infertility treatment with assisted reproductive technologies. *Hum Reprod* 2019;34(9):1818–29. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dez098>.
- [202] Har-Gil E, Heled A, Dixon M, Ahamed AMS, Bentov Y. The relationship between cannabis use and IVF outcome—a cohort study. *J Cannabis Res* 2021;3(1):42. <http://dx.doi.org/10.1186/s42238-021-00099-5>.
- [203] Nassan FL, Arvizu M, Mínguez-Alarcón L, Gaskins AJ, Williams PL, Petrozza JC, et al. Marijuana smoking and outcomes of infertility treatment with assisted reproductive technologies. *Hum Reprod* 2019;34(9):1818–29. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dez098>.
- [204] Gunn JKL, Rosales CB, Center KE, Nuñez A, Gibson SJ, Christ C, et al. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6(4):e009986. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009986>.
- [205] Rossi BV, Berry KF, Hornstein MD, Cramer DW, Ehrlich S, Missmer SA. Effect of alcohol consumption on in vitro fertilization. *Obstet Gynecol* 2011;117(1):136–42. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31820090e1>.
- [206] Dodge LE, Missmer SA, Thornton KL, Hacker MR. Women's alcohol consumption and cumulative incidence of live birth following in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 2017;34(7):877–83. <http://dx.doi.org/10.1007/s10815-017-0923-5>.
- [207] Lyngsø J, Ramlau-Hansen CH, Bay B, Ingerslev HJ, Strandberg-Larsen K, Kesmodel US. Low-to-moderate alcohol consumption and success in fertility treatment: a Danish cohort study. *Hum Reprod* 2019;34(7):1334–44. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dez050>.
- [208] Ricci E, Noli S, Ferrari S, La Vecchia I, De Cosmi V, Castiglioni M, et al. Pretreatment maternal lifestyle and outcomes of assisted reproduction: an Italian cohort study. *BMJ Open* 2020;10(11):e038837. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038837>.

- [209] Popova S, Lange S, Probst C, Gmel G, Rehm J. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017;5(3):e290–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30021-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30021-9).
- [210] Firms S, Cruzat VF, Keane KN, Joesbury KA, Lee AH, Newsholme P, et al. The effect of cigarette smoking, alcohol consumption and fruit and vegetable consumption on IVF outcomes: a review and presentation of original data. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13:134. <http://dx.doi.org/10.1186/s12958-015-0133-x>.
- [211] Hoek J, Schoenmakers S, Baart EB, Koster MPH, Willemsen SP, van Marion ES, et al. Preconceptional maternal vegetable intake and paternal smoking are associated with pre-implantation embryo quality. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif* 2020;27(11):2018–28. <http://dx.doi.org/10.1007/s43032-020-00220-8>.
- [212] Vanegas JC, Chavarro JE, Williams PL, Ford JB, Toth TL, Hauser R, et al. Discrete survival model analysis of a couple's smoking pattern and outcomes of assisted reproduction. *Fertil Res Pract* 2017;3(1):5. <http://dx.doi.org/10.1186/s40738-017-0032-2>.
- [213] Gundersen TD, Jørgensen N, Andersson AM, Bang AK, Nordkap L, Skakkebaek NE, et al. Association between use of marijuana and male reproductive hormones and semen quality: a study among 1215 healthy young men. *Am J Epidemiol* 2015;182(6):473–81. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwv135>.
- [214] Whan LB, West MCL, McClure N, Lewis SEM. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, the primary psychoactive cannabinoid in marijuana, on human sperm function in vitro. *Fertil Steril* 2006;85(3):653–60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.08.027>.
- [215] Kasman AM, Thoma ME, McLain AC, Eisenberg ML. Association between use of marijuana and time to pregnancy in men and women: findings from the National Survey of Family Growth. *Fertil Steril* 2018;109(5):866–71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.015>.
- [216] Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P, Gonzalez C. Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril* 2003;79(2):330–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)04582-x](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(02)04582-x).
- [217] Grieger JA, Grzeskowiak LE, Bianco-Miotto T, Jankovic-Karasoulos T, Moran LJ, Wilson RL, et al. Pre-pregnancy fast food and fruit intake is associated with time to pregnancy. *Hum Reprod* 2018;33(6):1063–70. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dev079>.
- [218] Hatch EE, Wesselink AK, Hahn KA, Michiel JJ, Mikkelsen EM, Sorensen HT, et al. Intake of sugar-sweetened beverages and fecundability in a North American Preconception Cohort. *Epidemiology* 2018;29(3):369–78. <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0000000000000812>.
- [219] Afeiche MC, Chiu YH, Gaskins AJ, Williams PL, Souter I, Wright DL, et al. Dairy intake in relation to in vitro fertilization outcomes among women from a fertility clinic. *Hum Reprod* 2016;31(3):563–71. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dev344>.
- [220] Karayiannis D, Kontogianni MD, Mendorou C, Mastrominas M, Yiannakouris N. Adherence to the Mediterranean diet and IVF success rate among non-obese women attempting fertility. *Hum Reprod Oxf Engl* 2018;33(3):494–502. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dev003>.
- [221] Ricci E, Bravi F, Noli S, Somigliana E, Cipriani S, Castiglioni M, et al. Mediterranean diet and outcomes of assisted reproduction: an Italian cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221(6). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jajog.2019.07.011> [627.e1–627.e14].
- [222] Gaskins AJ, Nassan FL, Chiu YH, Arvizu M, Williams PL, Keller MG, et al. Dietary patterns and outcomes of assisted reproduction. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220(6). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jajog.2019.02.004> [567.e1–567.e18].
- [223] Twigt JM, Bolhuis MEC, Steegers EaP, Hammiche F, van Inzen WG, Laven JSE, et al. The preconception diet is associated with the chance of ongoing pregnancy in women undergoing IVF/ICSI treatment. *Hum Reprod* 2012;27(8):2526–31. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/des157>.
- [224] Salas-Huetos A, Bulló M, Salas-Salvadó J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Hum Reprod Update* 2017;23(4):371–89. <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmx006>.
- [225] Braga DP de AF, Halpern G, Figueira R de CS, Setti AS, Iaconelli A, Borges E, et al. Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertil Steril* 2012;97(1):53–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.10.011>.
- [226] Foucaut AM, Faure C, Julia C, Czernichow S, Levy R, Dupont C, et al. Sedentary behavior, physical inactivity and body composition in relation to idiopathic infertility among men and women. *PLoS One* 2019;14(4):e0210770. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0210770>.
- [227] Dhair A, Abed Y. The association of types, intensities and frequencies of physical activity with primary infertility among females in Gaza Strip, Palestine: a case-control study. *PLoS One* 2020;15(10):e0241043. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0241043>.
- [228] Mena GP, Mielke GI, Brown WJ. Do physical activity, sitting time and body mass index affect fertility over a 15-year period in women? Data from a large population-based cohort study. *Hum Reprod* 2020;35(3):676–83. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dez300>.
- [229] Mena GP, Mielke GI, Brown WJ. The effect of physical activity on reproductive health outcomes in young women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019;25(5):541–63. <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmz013>.
- [230] Gaskins AJ, Afeiche MC, Hauser R, Williams PL, Gillman MW, Tanrikut C, et al. Paternal physical and sedentary activities in relation to semen quality and reproductive outcomes among couples from a fertility center. *Hum Reprod* 2014;29(11):2575–82. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deu212>.
- [231] Ibañez-Perez J, Santos-Zorrozua B, Lopez-Lopez E, Matorras R, Garcia-Orad A. An update on the implication of physical activity on semen quality: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2019;299(4):901–21. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-019-05045-8>.
- [232] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril* 2020;113(2):305–22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.10.014>.
- [233] Badawy A, Shokeir T, Allam AF, Abdelhady H. Pregnancy outcome after ovulation induction with aromatase inhibitors or clomiphene citrate in unexplained infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88(2):187–91. <http://dx.doi.org/10.1080/00016340802638199>.
- [234] Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vanderkerckhove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2010(1):CD000057. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000057.pub2>.
- [235] Veltman-Verhulst SM, Hughes E, Ayeleke RO, Cohlén BJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD001838. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001838.pub5>.
- [236] Danhof NA, Wang R, van Wely M, van der Veen F, Mol BWJ, Mochtar MH. IUI for unexplained infertility – a network meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2020;26(1):1–15. <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmz035>.
- [237] Kocak M, Dilbaz B, Demir B, Taşci Y, Tarcan A, Dede S, et al. Lyophilised hMG versus rFSH in women with unexplained infertility undergoing a controlled ovarian stimulation with intrauterine insemination: a prospective, randomised study. *Gynecol Endocrinol* 2010;26(6):429–34. <http://dx.doi.org/10.3109/09513591003632175>.
- [238] Rashidi M, Aaleysin A, Aghahosseini M, Loloi S, Kokab A, Najmi Z. Advantages of recombinant follicle-stimulating hormone over human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in intrauterine insemination: a randomized clinical trial in unexplained infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;169(2):244–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.03.002>.
- [239] Azargoon A, Bahrami M, Alavy Toussy J. Comparing clomiphene citrate plus HMG with clomiphene citrate plus rFSH in IUI cycles in couples with unexplained or male factor infertility: a prospective randomized study. *Iran J Reprod Med* 2013;11(3):243–8.
- [240] Zolton JR, Lindner PG, Terry N, DeCherney AH, Hill MJ. Gonadotropins versus oral ovarian stimulation agents for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2020;113(2):417–25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.042> [e1].
- [241] Ayeleke RO, Asseler JD, Cohlén BJ, Veltman-Verhulst SM. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3(3):CD001838. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001838.pub6>.
- [242] Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2016;106(1):6–15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.003>.
- [243] Panay N. Progress in understanding and management of premature ovarian insufficiency. *Climacteric* 2021;24(5):423–4. <http://dx.doi.org/10.1080/13697137.2021.1919460>.
- [244] European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016;31(5):926–37. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew027>.
- [245] Franik S, Kremer JAM, Nelen WLDM, Farquhar C, Marjoribanks J. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome: summary of a Cochrane review. *Fertil Steril* 2015;103(2):353–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.10.016>.
- [246] Roque M, Tostes ACI, Valle M, Sampaio M, Geber S. Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(12):917–21. <http://dx.doi.org/10.3109/09513590.2015.1096337>.
- [247] Tsiami AP, Goulis DG, Sotiriadis AI, Kolibianakis EM. Higher ovulation rate with letrozole as compared with clomiphene citrate in infertile women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hormones* 2021;20(3):449–61. <http://dx.doi.org/10.1007/s42000-021-00289-z>.
- [248] Wang R, Li W, Bordewijk EM, Legro RS, Zhang H, Wu X, et al. First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019;25(6):717–32. <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmz029>.
- [249] Brown J, Farquhar C. Clomiphene and other antioestrogens for ovulation induction in polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12(12):CD002249. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002249.pub5>.
- [250] Seyedoshohadaei F, Zandvakily F, Shahgeibi S. Comparison of the effectiveness of clomiphene citrate, tamoxifen and letrozole in ovulation induction in infertility due to isolated anovulation. *Iran J Reprod Med* 2012;10(6):531–6.
- [251] Weiss NS, Kostova E, Nahuis M, Mol BWJ, van der Veen F, van Wely M. Gonadotropins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1(1):CD010290. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010290.pub3>.

- [252] Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD007506. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007506.pub2>.
- [253] Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2012;27(1):14–24. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/der396>.
- [254] Abu Hashim H, Ombao O, Abd Elaal I. Intrauterine insemination versus timed intercourse with clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90(4):344–50. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0412.2010.01063.x>.
- [255] Gronier H, Peigné M, Cateau-Jonard S, Dewailly D, Robin G. Induction de l'ovulation par administration pulsatile de GnRH en 2014 : revue de la littérature et synthèse des pratiques courantes. *Gynecol Obstet Fertil* 2014;42(10):732–40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2014.07.017>.
- [256] Tranoulis A, Laios A, Pampanos A, Yannoukakos D, Loutradis D, Michala L. Efficacy and safety of pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy among patients with idiopathic and functional hypothalamic amenorrhea: a systematic review of the literature and a meta-analysis. *Fertil Steril* 2018;109(4):708–19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.12.028> [e8].
- [257] Dubourdieu S, Fréour T, Dessolle L, Barrière P. Prospective, randomized comparison between pulsatile GnRH therapy and combined gonadotropin (FSH + LH) treatment for ovulation induction in women with hypothalamic amenorrhea and underlying polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;168(1):45–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.12.016>.
- [258] Filicori M, Flamigni C, Dellai P, Cognigni G, Michelacci L, Arnone R, et al. Treatment of anovulation with pulsatile gonadotropin-releasing hormone: prognostic factors and clinical results in 600 cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(4):1215–20. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.79.4.7962297>.
- [259] Christou F, Pitteloud N, Gomez F. The induction of ovulation by pulsatile administration of GnRH: an appropriate method in hypothalamic amenorrhea. *Gynecol Endocrinol* 2017;33(8):598–601. <http://dx.doi.org/10.1080/09513590.2017.1296948>.
- [260] Carone D, Caropreso C, Vitti A, Chiappetta R. Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in WHO type I anovulation infertility: clinical evidences of human recombinant FSH/human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotropin stimulation protocols. *J Endocrinol Invest* 2012;35(11):996–1002. <http://dx.doi.org/10.3275/8657>.
- [261] Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod* 2005;20(10):2688–97. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dei128>.
- [262] van Santbrink EJP, Fauser BCJM. Ovulation induction in normogonadotropic anovulation (PCOS). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20(2):261–70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2006.03.002>.
- [263] Jacquesson L, Belaisch-Allart J, Ayel JP. L'induction de l'ovulation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2010;39(8 Suppl. 2):S67–74. [http://dx.doi.org/10.1016/S0368-2315\(10\)70032-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0368-2315(10)70032-6).
- [264] Balen AH. Ovulation induction in the management of anovulatory polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2013;373(1–2):77–82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2012.10.008>.
- [265] Birch Petersen K, Pedersen NG, Pedersen AT, Lauritsen MP, la Cour Freiesleben N. Mono-ovulation in women with polycystic ovary syndrome: a clinical review on ovulation induction. *Reprod Biomed Online* 2016;32(6):563–83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.03.006>.
- [266] Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23(3):462–77. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dem426>.
- [267] Dumont A, Dewailly D, Plouvier P, Cateau-Jonard S, Robin G. Comparison between pulsatile GnRH therapy and gonadotropins for ovulation induction in women with both functional hypothalamic amenorrhea and polycystic ovarian morphology. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(12):999–1004. <http://dx.doi.org/10.1080/09513590.2016.1191462>.
- [268] Bonneau C, Chanellès O, Sifer C, Poncelet C. Use of laparoscopy in unexplained infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;163(1):57–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.03.036>.
- [269] Nakagawa K, Ohgi S, Horikawa T, Kojima R, Ito M, Saito H. Laparoscopy should be strongly considered for women with unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33(5):665–70. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2007.00629.x>.
- [270] Shimizu Y, Yamaguchi W, Takashima A, Kaku S, Kita N, Murakami T. Long-term cumulative pregnancy rate in women with unexplained infertility after laparoscopic surgery followed by in vitro fertilization or in vitro fertilization alone: strategy for unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37(5):412–5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01369.x>.
- [271] Yu X, Cai H, Guan J, Zheng X, Han H. Laparoscopic surgery: any role in patients with unexplained infertility and failed in vitro fertilization cycles? *Medicine (Baltimore)* 2019;98(13):e14957. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000014957>.
- [272] Tanahatoo S, Hompes PGA, Lambalk CB. Accuracy of diagnostic laparoscopy in the infertility work-up before intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2003;79(2):361–6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)04686-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(02)04686-1).
- [273] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103(6):e37–43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.032>.
- [274] Chu J, Harb HM, Gallos ID, Dhillion R, Al-Rshoud FM, Robinson L, et al. Salpingostomy in the treatment of hydrosalpinx: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2015;30(8):1882–95. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dev135>.
- [275] Watrelot A, Guan J. Bilateral hydrosalpinges, what to do: salpingectomy or salpingoplasty? Result of a 480 cases continuous series. *Gynecol Obstet Clin Med* 2021;1(1):5–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gocm.2020.10.003>.
- [276] Strandell A, Lindhard A, Waldenström U, Thorburn J, Janson PO, Hamberger L. Hydrosalpinx and IVF outcome: a prospective, randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF. *Hum Reprod* 1999;14(11):2762–9. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/14.11.2762>.
- [277] Melo P, Georgiou EX, Johnson N, van Voorst SF, Strandell A, Mol BWJ, et al. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;10(10):CD002125. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002125.pub4> [http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002125.pub4].
- [278] Capmas P, Suarathana E, Tulandi T. Management of hydrosalpinx in the era of assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2021;28(3):418–41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2020.08.017>.
- [279] Ikechebelu JJ, Eleje GU, Bhamare P, Joe-Ikechebelu NN, Okafor CD, Akintobi AO. Fertility outcomes following laparoscopy-assisted hysteroscopic fallopian tube cannulation: a preliminary study. *Obstet Gynecol Int* 2018;2018:1–6. <http://dx.doi.org/10.1155/2018/7060459>.
- [280] Tanaka Y, Tajima H, Sakuraba S, Shimokawa R, Kamei K. Renaissance of surgical recanalization for proximal fallopian tubal occlusion: falloscopic tuboplasty as a promising therapeutic option in tubal infertility. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18(5):651–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2011.06.014>.
- [281] De Silva PM, Chu JJ, Gallos ID, Vidyasagar AT, Robinson L, Coomarasamy A. Fallopian tube catheterization in the treatment of proximal tubal obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2017;32(4):836–52. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex022>.
- [282] Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol* 2006;22(2):106–9. <http://dx.doi.org/10.1080/09513590600604673>.
- [283] Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, Broekmans FJ, D'Hooghe TM, Bongers MY, et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12(12):CD009461. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009461.pub4>.
- [284] Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91(4):1215–23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.051>.
- [285] Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2005;20(6):1632–5. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deh822>.
- [286] Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fertil Steril* 2008;89(1):1–16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.09.069>.
- [287] Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, Bontis J. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Arch Gynecol Obstet* 2008;277(5):395–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-007-0460-z>.
- [288] Grynberg M, Gervaise A, Faivre E, Deffieux X, Frydman R, Fernandez H. Treatment of twenty-two patients with complete uterine and vaginal septum. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19(1):34–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2011.08.726>.
- [289] Bendifallah S, Faivre E, Legendre G, Deffieux X, Fernandez H. Metroplasty for AFS Class V and VI septate uterus in patients with infertility or miscarriage: reproductive outcomes study. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20(2):178–84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2012.11.002>.
- [290] Rikken JFW, Verhorstert KWJ, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, Kuchenbecker W, et al. Septum resection in women with a septate uterus: a cohort study. *Hum Reprod* 2020;35(7):1578–88. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dez284>.
- [291] Rikken JFW, Kowalik CR, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, Jansen FW, et al. Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: an international multicentre open-label randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2021;36(5):1260–7. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deab037>.
- [292] Pabuccu R, Gomel V. Reproductive outcome after hysteroscopic metroplasty in women with septate uterus and otherwise unexplained infertility. *Fertil Steril* 2004;81(6):1675–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.035>.
- [293] Alonso Pacheco L, Laganà AS, Garzon S, Pérez Garrido A, Flores Gornés A, Ghezzi F. Hysteroscopic outpatient metroplasty for T-shaped uterus in women with reproductive failure: results from a large prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;243:173–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.09.023>.
- [294] Roy KK, Baruah J, Sharma JB, Kumar S, Kachawa G, Singh N. Reproductive outcome following hysteroscopic adhesiolysis in patients with infertility due

- to Asherman's syndrome. Arch Gynecol Obstet 2010;281(2):355–61. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-009-1117-x>.
- [295] March CM. Management of Asherman's syndrome. Reprod Biomed Online 2011;23(1):63–76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.11.018>.
- [296] Brown K, Tkacz Z. Hysteroscopic and laparoscopic management of caesarean scar (niche) defects in symptomatic patients. J Obstet Gynaecol 2018;38(5):730. <http://dx.doi.org/10.1080/01443615.2018.1444394>.
- [297] Xie H, Wu Y, Yu F, He M, Cao M, Yao S. A comparison of vaginal surgery and operative hysteroscopy for the treatment of cesarean-induced isthmocele: a retrospective review. Gynecol Obstet Invest 2014;77(2):78–83. <http://dx.doi.org/10.1159/000356961>.