



Rôle du lavage utérin dans le diagnostic et le traitement de l'infertilité

Thèse

Sarah Maheux-Lacroix

Doctorat en épidémiologie
Philosophiæ doctor (Ph. D.)

Québec, Canada

Rôle du lavage utérin dans le diagnostic et le traitement de l'infertilité

Thèse

Sarah Maheux-Lacroix

Sous la direction de :

Sylvie Dodin, directrice de recherche
Lynne Moore, codirectrice de recherche

RÉSUMÉ

Contexte : L'hystérosalpingosonographie (sono-HSG) est un examen proposé comme alternative à l'hystérosalpingographie (HSG) pour tester la perméabilité tubaire chez les couples infertiles. Cet examen échographique est supérieur à l'HSG pour le diagnostic des anomalies ovariennes et utérines et permet d'éviter les risques liés aux irradiations et réactions à l'iode. La littérature suggère qu'en plus de sa valeur diagnostique, le lavage utérin encouru lors du test de perméabilité tubaire pourrait s'avérer thérapeutique en augmentant les chances de concevoir dans les mois suivant la procédure.

Objectif : Évaluer le rôle de la sono-HSG et du lavage utérin au salin physiologique dans le diagnostic et le traitement de l'infertilité inexplicée

Méthodes : **1)** Dans le cadre d'une revue systématique avec méta-analyse, la validité diagnostique de la sono-HSG a été évaluée et comparée à celle de l'HSG. **2)** Une étude rétrospective de non-infériorité menée auprès de 440 femmes infertiles a ensuite été réalisée afin d'évaluer si la sono-HSG est aussi efficace que l'HSG pour augmenter les chances de grossesses dans les 6 mois suivant l'intervention. **3)** Nous avons finalement un essai clinique randomisé pilote (ECR) permettant d'étudier l'efficacité du lavage utérin en pré-ovulatoire au salin physiologique, tel que réalisé lors d'une sono-HSG (intervention) en comparaison avec le lavage vaginal (contrôle) comme traitement de l'infertilité inexplicée.

Résultats : **1)** Un total de 28 études (1551 femmes) ont été incluses dans la méta-analyse menant à des estimés globaux de sensibilité et spécificité pour la sono-HSG de 92% (IC à 95% : 82%–96%) et 95% (IC à 95% : 90%–97%), respectivement. La synthèse des résultats de neuf études (582 femmes), a permis une comparaison directe de la sono-HSG et l'HSG résultant en des estimés de sensibilité et spécificité de 95% (IC à 95% : 78%–99%) et 93% (IC à 95% : 89%–96%) pour la sono-HSG et de 94% (IC à 95% : 74%–99%) et 92% (IC à 95% : 87%–95%) pour l'HSG, respectivement. Pour ce qui est de la sono-HSG, nous avons observé un bénéfice à l'utilisation de l'échographie Doppler ($p=0.0497$) en terme de validité diagnostique, mais aucun bénéfice à l'utilisation de contrastes commerciaux plutôt que le salin physiologique ($p=0.7046$). L'analyse de sensibilité ayant pris en compte la qualité méthodologique des résultats n'a pas modifié les résultats. **2)** Les risques relatifs non-ajustés et ajustés de grossesse dans les 6 mois suivant la sono-HSG comparativement à l'HSG étaient de 0,61 (IC à 95% : 0,42-0,89) et 0,58 (IC à 95% : 0.39-0.85), respectivement. Les effets secondaires étaient rares pour les deux procédures (sono-HSG= 1%; HSG= 4%,

p=0.16). **3)** Près de 90% des participantes ont rapporté que le lavage utérin était une option de traitement acceptable. Aucune complication n'a été notée suite à l'intervention et les effets secondaires se limitaient principalement à des douleurs légères (40%) à modérées (21%) transitoires. Au cours de l'étude pilote, nous avons amélioré notre stratégie de recrutement et de rétention et le nombre de femmes recrutées et randomisées mensuellement pour le projet est passé de 1 à 15.

Conclusion : La sono-HSG présente une excellente validité pour le diagnostic de l'occlusion tubaire et devrait remplacer l'HSG dans le bilan initial de l'infertilité étant donné ses autres avantages connus. De plus, lors de cet examen, l'utilisation de salin physiologique, combinée à l'utilisation du Doppler, devrait être favorisée plutôt que l'utilisation de contrastes commerciaux. Selon les résultats de notre étude, dont les résultats sont limités par les biais inhérents aux devis rétrospectif, il est possible que le lavage utérin produit lors d'une sono-HSG ne soit pas aussi efficace que celui produit lors d'une HSG pour augmenter les chances de grossesses. Finalement, ce projet de doctorat a permis de mettre sur pied un ECR qui permettra de déterminer si le lavage utérin au salin physiologique en pré-ovulatoire pourrait constituer une nouvelle option thérapeutique acceptable, abordable et efficace pour les couples souffrant d'infertilité inexplicée.

ABSTRACT

Context: Hysterosalpingosonography (sono-HSG) was proposed as an alternative to hysterosalpingography (HSG) for the detection of tubal occlusion in subfertile couples. This ultrasound test is superior to HSG for diagnosing ovarian and uterine anomalies and avoids risks related to ionizing radiations and iodine reactions. The literature suggests that, in addition to its diagnostic value, the uterine flushing incurred during tubal patency testing could also be therapeutic by increasing the chance of conceiving in the months following the procedure.

Objective: To assess the role of sono-HSG and uterine flushing with physiologic saline in the diagnosis and treatment of unexplained infertility.

Methods: 1) As part of a systematic review with meta-analysis, the diagnostic validity of the sono-HSG was evaluated and compared to HSG. **2)** A retrospective non-inferiority study of 440 infertile women was then conducted to assess whether sono-HSG is as effective as HSG in increasing the chances of pregnancy in the 6 months following the intervention. **3)** We finally conducted a pilot randomized clinical trial (RCT) to study the efficacy of preovulatory uterine flushing with saline, as performed during a sono-HSG (intervention), compared to vaginal flushing (control), as a treatment for unexplained infertility.

Results: 1) A total of 28 studies (1551 women) were included in the meta-analysis leading to pooled estimates of sensitivity and specificity for sono-HSG of 92% (95% CI: 82%-96%) and 95% (95% CI: 90%-97%), respectively. In nine studies (582 women), a direct comparison of sono-HSG and HSG was performed resulting in sensitivity and specificity of 95% (95% CI: 78%-99%) and 93% (95% CI: 89%-96%) for the sono-HSG and 94% (95% CI: 74%-99%) and 92% (95% CI: 87%-95%) for the HSG, respectively. With regard to sono-HSG, we observed a benefit in the use of Doppler ultrasound ($p=0.0497$) in terms of diagnostic accuracy, but no benefit in the use of commercial contrasts rather than saline ($p=0.7046$). Although the methodological quality of the studies was variable, the sensitivity analysis taking this into account did not modify the results. **2)** The unadjusted and adjusted relative risks of pregnancy in the 6 months following sono-HSG compared to HSG were 0.58 (95% CI: 0.39-0.85) and 0.61 (95% CI: 0.42-0.89), respectively. Side effects were rare for both procedures (sono-HSG = 1%, HSG = 4%, $p = 0.16$). **3)** Nearly 90% of participants reported that uterine flushing is an acceptable treatment option. No complication was noted following the intervention and side effects were mainly limited to mild (40%) to moderate

(21%) transient pain. During the pilot study, we managed to improve our recruitment and retention strategies and increase the number of women recruited and randomized for the project per month from 1 to 15.

Conclusion: Sono-HSG has an excellent validity for the diagnosis of tubal occlusion and should replace HSG in the initial infertility workup given its other known benefits. In addition, the use of saline combined with Doppler ultrasound should be favored rather than commercial contrasts. It is possible that the uterine flushing associated with sono-HSG is not as effective as that associated with HSG to increase the chances of pregnancy, but further studies will be necessary given the limits of our retrospective study. Finally, this doctoral project has established the feasibility of an RCT designed to determine whether preovulatory uterine flushing with saline could represent a new, acceptable, affordable and effective therapeutic option for couples with unexplained infertility.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	iii
ABSTRACT	v
TABLE DES MATIÈRES	vii
LISTE DES TABLEAUX.....	x
LISTE DES FIGURES.....	xi
LISTE DES ABBRÉVIATIONS	xii
REMERCIEMENTS	xiv
AVANT-PROPOS	xv
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 PROBLÉMATIQUE ET ÉTAT DES CONNAISSANCES.....	3
1.1 L'infertilité.....	3
1.2 Les facteurs de risque.....	3
1.3 L'infertilité inexplicquée	4
1.4 Les tests de perméabilité tubaire.....	4
1.5 Les options thérapeutiques de l'infertilité inexplicquée.....	6
1.6 Les limites de la FIV.....	7
1.7 Le lavage utérin comme traitement de l'infertilité inexplicquée.....	7
1.7.1 L'efficacité du lavage utérin engendré lors d'une HSG.....	8
1.7.2 L'efficacité du lavage utérin engendré lors d'une sono-HSG	8
1.8 La justification du projet de recherche.....	10
1.9 Les objectifs.....	10
CHAPITRE 2 MÉTHODOLOGIE	12
2.1 Phase 1. La validité diagnostique de la sono-HSG pour le diagnostic de l'occlusion tubaire chez les femmes infertiles : une revue systématique avec méta-analyse.....	12
2.1.1 Le devis	12
2.1.2 Les bases de données et la stratégie de recherche.....	12
2.1.3 Les critères d'éligibilité.....	13
2.1.4 La sélection des études.....	14
2.1.5 La collecte des données.....	14
2.1.6 L'évaluation des risques de biais et préoccupations quant à l'applicabilité des résultats.....	15
2.1.7 Les analyses statistiques et la synthèse des données.....	15
2.2 Phase 2. Taux de grossesse suivant la sono-HSG et l'HSG : une étude rétrospective de non-infériorité	16
2.2.1 Le devis d'étude.....	16
2.2.2 Les participantes.....	16
2.2.3 Les issues	16
2.2.4 La collecte des données.....	17
2.2.5 La taille d'échantillon	17
2.2.6 Les analyses statistiques.....	18
2.3 Phase 3. Le lavage utérin au salin physiologique comme traitement de l'infertilité inexplicquée: un essai clinique randomisé	18
2.3.1 Le devis	18
2.3.2 Le recrutement	18

2.3.3	L'intervention.....	20
2.3.4	Les issues.....	20
2.3.5	La collecte des données.....	21
2.3.6	La randomisation.....	21
2.3.7	L'aveuglement.....	22
2.3.8	La taille d'échantillon.....	22
2.3.9	Les analyses statistiques.....	22
2.3.10	La prévention des biais.....	23
2.3.11	La sécurité des participantes.....	24
CHAPITRE 3 HYSTEROSALPINGOSONOGRAPHY FOR DIAGNOSING TUBAL OCCLUSION IN SUBFERTILE WOMEN: A SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS		26
3.1	Résumé	27
3.2	Abstract	28
3.3	Introduction	29
3.4	Materials and methods.....	29
3.4.1	Design.....	29
3.4.2	Search strategy.....	30
3.4.3	Eligibility criteria and study selection.....	30
3.4.4	Data abstraction.....	31
3.4.5	Assessment of methodological quality.....	32
3.4.6	Statistical analysis and data synthesis.....	32
3.5	Results.....	33
3.5.1	Search results.....	33
3.5.2	Study characteristics.....	33
3.5.3	Accuracy of sono-HSG for diagnosing tubal occlusion.....	33
3.5.4	Direct comparison of sono-HSG and HSG for diagnosing tubal occlusion.....	34
3.5.5	Methodological quality of studies.....	34
3.5.6	Subgroup and sensitivity analyses.....	35
3.6	Discussion.....	35
CHAPITRE 4 HYSTEROSALPINGOSONOGRAPHY IS NOT AS EFFECTIVE AS HYSTEROSALPINGOGRAPHY TO INCREASE CHANCES OF PREGNANCIES 49		
4.1	Résumé	50
4.2	Abstract	51
4.3	Introduction	52
4.4	Material and methods.....	52
4.4.1	Hysterosalpingosonography (sono-HSG).....	53
4.4.2	Hysterosalpingography (HSG).....	53
4.4.3	Sample size.....	54
4.4.4	Statistical analyses.....	54
4.5	Results.....	54
4.6	Discussion.....	55
CHAPITRE 5 PREOVULATORY UTERINE FLUSHING WITH SALINE AS A TREATMENT FOR UNEXPLAINED INFERTILITY: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL PROTOCOL		59
5.1	Résumé	60
5.2	Abstract	61
5.3	Introduction	62

5.4	Methods and analysis	63
5.4.1	Statistical analysis.....	65
5.5	Ethics and dissemination	66
5.6	Registration	67
5.7	Strengths and limitations of the study	67
	CHAPITRE 6 RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES DE LA PHASE III	70
	DISCUSSION GÉNÉRALE	72
6.1	La validité diagnostique	72
6.1.1	La validité diagnostique de la sono-HSG et comparaison avec l'HSG.....	72
6.1.2	L'étude de l'hétérogénéité et des facteurs associés à une meilleure validité diagnostique	73
6.1.3	Les forces et les limites de l'étude	74
6.2	La tolérance des procédures	75
6.3	Le coût des procédures	76
6.4	L'efficacité thérapeutique du lavage utérin	77
6.5	Conclusion	79
	RÉFÉRENCES	81
	ANNEXES	89
	Annexe 1. Endometriosis fertility index (EFI) predicts live births following surgical resection of moderate and severe endometriosis.....	89
	Annexe 2. Liste de vérification pour évaluation du risque de biais des études incluses	106
	Annexe 3. Explications et instructions pour la participante	108
	Annexe 4. Brochure de recrutement.....	109
	Annexe 5. Formulaire de collecte de données.....	111

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Stratégie de recherche pour Pubmed	13
Table 2. Characteristics of included studies.....	40
Table 3. Subgroup and sensitivity analyses.....	48
Table 4. Characteristics of studied women	58
Table 5. Selection criteria.....	68
Tableau 6. Résultats de l'étude pilote	70

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Search results.....	39
Figure 2. A) Forest plot of sono-HSG and B) summary ROC curve for diagnosing tubal occlusion (per tube).....	42
Figure 3. A) Forest plot and B) summary ROC curves from direct comparison of sono-HSG and HSG for diagnosing tubal occlusion (per tube) ¹	44
Figure 4. Risk of bias and applicability concerns based on QUADAS-2 presented as percentages across included studies	46
Figure 5. Risk of bias and applicability concerns based on QUADAS-2 for each study	47
Figure 6. Participant timeline.....	69

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

2D : Deux dimensions

3D : Trois dimensions

AAGL: *Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide*

AOGQ: Association des obstétriciens et gynécologues du Québec

AMH : Anti-Mullerian hormone

ART : *Assisted reproductive technique*

ASRM : *American Society for Reproductive Medicine*

CHU : Centre hospitalier universitaire

ECR : Essai clinique randomisé

EFI : *Endometriosis Fertility Index*

FIV : Fécondation in vitro

FN : Faux négatif

FP : Faux positif

HSG : Hystérosalpingographie

IC : Intervalle de confiance

IUI : Insémination intra-utérine

LH: *Luteinizing hormone*

MHz: Mégahertz

NICE : *National Institute for Health and Care Excellence*

PRISMA : *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

QUADAS-2 : *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Study 2*

ROC : Caractéristiques opérateur-receveur

RR : Rapport de risque

SE : Sensibilité

SEUD: *Society of Endometriosis and Uterine Disorders*

SOGC : Société des obstétriciens et gynécologues du Canada

SP : Spécificité

Sono-HSG : Hystérosalpingosonographie

TRA : Technique de reproduction assistée

VN : Vrai négatif

VP : Vrai positif

*À mes filles, Rosalie et Anna.
Petit à petit l'oiseau fait son nid.*

REMERCIEMENTS

Je souhaite tout d'abord remercier ma directrice de recherche, Sylvie Dodin, pour m'avoir guidée et supportée tout au long de mes études graduées. Telle une marraine bienveillante, tu as toujours été là pour moi, prête à me prévenir des embûches à venir et m'aider à surmonter les aléas de la recherche. Tu m'as permis de réaliser mes études dans le climat le plus agréable du monde, bâti sur la curiosité scientifique, l'intégrité et le plaisir d'apprendre. C'est en grande partie grâce à toi si la recherche a occupé une si grande place dans ma carrière.

Merci également à ma codirectrice Lynne Moore, une épidémiologiste et statisticienne hors pair. Je suis très reconnaissante du temps que tu as pris pour m'aider dans la réalisation de mes projets de recherche. Ton sens de l'organisation et ton succès m'inspire et je suis heureuse que ce doctorat ne soit que le début de nombreuses collaborations. Merci à mon codirecteur Emmanuel Bujold. Ta passion pour la recherche est palpable et tu as su me faire profiter de ton expérience et ton savoir tout au long de mon parcours.

Merci à Philippe Laberge, Madeleine Lemyre, Marie-Ève Bergeron et tout le service de gynécologie du CHUL qui ont un réel désir que la recherche en gynécologie se développe dans notre milieu.

Merci à mes professeurs de doctorat pour m'avoir permis d'acquérir toutes ces nouveaux concepts qui me font aimer la recherche. Merci à Amélie Boutin d'avoir été une compagne d'étude et une amie merveilleuse avec un savoir étonnant dans des sphères insoupçonnées.

Finalement merci à mon conjoint Benoit Mimeault, qui de façon surprenante, n'a jamais trouvé mes projets trop fous, mes ambitions trop grandes ou ma liste de choses à faire trop longue. Tu m'as suivie jusqu'à l'autre bout du monde; tu m'as supportée dans les moments les plus stressants; tu as cru en moi et n'a cessé d'être fier de mes réalisations. Dès qu'un moment libre se présentait, tu étais toujours prêt à le rendre des plus divertissants. Quel bonheur d'avoir pu partager tout ceci avec toi.

AVANT-PROPOS

Sarah Maheux-Lacroix est gynécologue au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Québec. Elle a terminé sa spécialité en obstétrique-gynécologie en 2015 et poursuivi sa formation par une surspécialité en chirurgie minimalement invasive à Sydney en Australie. Suite à une maîtrise en épidémiologie, elle s'est inscrite au doctorat en épidémiologie ainsi qu'au programme clinicien-chercheur du Collège Royal.

Les quatre articles inclus dans cette thèse ont été publiés ou soumis en anglais dans des journaux avec comités de pairs. Sarah Maheux-Lacroix est auteure principale pour chacun de ces articles et a contribué de manière majoritaire à la réalisation des projets (conception, approbation, recrutement, déroulement, collecte de données, analyse statistique et rédaction et soumission de l'article) :

1. **Maheux-Lacroix S**, Boutin A, Moore L, Bergeron ME, Bujold E, Laberge P, Lemyre M, Dodin S. Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod* 2014; 29(5): 953-63.
2. **Maheux-Lacroix S**, Bergeron C, Moore L, Bergeron ME, Lefebvre J, Grenier-Ouellet I, Dodin S. Hysterosalpingosonography is not as effective as hysterosalpingography to increase chances of pregnancy. *Fertil Steril* [soumis pour publication mai 2018].
3. **Maheux-Lacroix S**, Dodin S, Moore L, Bujold E, Lefebvre J, Bergeron ME. Preovulatory uterine flushing with saline as a treatment for unexplained infertility: A randomised controlled trial protocol. *BMJ Open* 2016; 6(1): e009897.
4. **Maheux-Lacroix S**, Nesbitt-Hawes E, Deans R, Won H, Budden A, Adamson D, Abbott JA. Endometriosis fertility index predicts live births following surgical resection of moderate and severe endometriosis. *Hum Reprod* 2017; 32(11): 2243-9 (annexe 1).

Deux de ces articles furent publiés dans l'un des trois meilleurs journaux de la spécialité (*Human Reproduction*, facteur d'impact=5,0). Le premier est une revue systématique ayant été citée 39 fois jusqu'à maintenant (Google Scholar, 10 mai 2018). Ces articles ont été réalisés en collaboration avec plusieurs chercheurs locaux et internationaux. Sylvie Dodin,

gynécologue-chercheur, Lynne Moore, biostatisticienne-chercheur et Emmanuel Bujold, obstétricien-chercheur, travaillent au Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval et ont co-dirigé ce projet de doctorat. Jason Abbott est gynécologue-chercheur au Royal Hospital for Women, University of New South Wales à Sydney en Australie. Erin Nesbitt-Hawes, Rebecca Deans et HaRyun Won sont gynécologues et Aaron Budden est fellow en chirurgie laparoscopique gynécologique dans cette même institution. Marie-Ève Bergeron, Philippe Laberge, Madeleine Lemyre et Jessica Lefebvre sont gynécologues au CHUL. Catherine Bergeron et Iseult Grenier-Ouellette sont étudiantes en médecine et Amélie Boutin poursuit des études post-doctorales à la *University of British Columbia*.

Au cours de ses études graduées, Sarah Maheux-Lacroix a aussi contribué à 12 autres publications, dont huit à titre de première auteure :

1. **Maheux-Lacroix S**, Mennen J, Arnold A, Budden A, Nesbitt-Hawes E, Won H, Abbott JA. Resolution of abnormal uterine bleeding after hysteroscopic morcellation of endometrial polyps. *J Gynecol Surg* 2018 [soumis pour publication 23 août 2018].
2. Delbos L, Laberge PY, Lemyre M, **Maheux-Lacroix S**. Pyomyoma after uterine artery embolization : laparotomy avoided by in-bag morcellation. *J Minim Invasive Gynecol* 2018 [sous presse]
3. **Maheux-Lacroix S**, Mennen J, Arnold A, Budden A, Nesbitt-Hawes E, Won H, Abbott JA. The need for further surgical intervention following primary hysteroscopic morcellation of submucosal leiomyomas in women with abnormal uterine bleeding. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2018 [sous presse].
4. Paquet J, Lemyre M, Marceau C, Bujold E, **Maheux-Lacroix S**. Virtual laparoscopy simulation: a promising pedagogic tool in gynecology. *JSLs* 2017; 21(3). pii: e2017.00048.
5. **Maheux-Lacroix S**, Li F, Bujold E, Nesbitt-Hawes E, Deans R, Abbott JA. Cesarean scar pregnancies: A systematic review of treatment options. *J Minim Invasive Gynecol* 2017; 24(6): 915-25.
6. Langlais EL, Lefebvre J, **Maheux-Lacroix S**, Bujold E, Fortier M, Bouchard C. Treatment of secondary vestibulodynia with conjugated estrogen cream: A pilot, double-blind, randomized placebo-controlled trial. *J Obstet Gynecol Can* 2017; 39(6): 453-8.

7. **Maheux-Lacroix S**, Li F, Laberge P, Abbott JA. Imaging for polyps and leiomyomas in women with abnormal uterine bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2016; 128(6): 1425-36.
8. Kyle EB, **Maheux-Lacroix S**, Boutin A, Lemyre M. Low versus standard pneumoperitoneum pressures in gynecologic laparoscopy: a systematic review and meta-analysis. *JSLs* 2016; 20(1). pii: e2015.00113.
9. Kyle EB, **Maheux-Lacroix S**, Boutin A, Lemyre M. Complications of low compared to standard pneumoperitoneum pressures in laparoscopic surgery for benign gynecologic pathology: a systematic review protocol. *Syst Rev* 2015; 4: 96-9.
10. **Maheux-Lacroix S**, Lemyre M, Couture V, Bernier G, Dodin S. Feasibility and safety of total laparoscopic hysterectomy as an outpatient procedure for benign gynaecological pathology: a prospective observational study. *JSLs* 2015; 19(1): e2014.00251.
11. **Maheux-Lacroix S**, Boutin A, Moore L, Bergeron ME, Bujold E, Laberge P, Lemyre M, Dodin S. Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: a systematic review protocol. *Syst Rev* 2013; 2: 50-54.
12. **Maheux-Lacroix S**, Tremblay M, Dubois N, de Gasquet B, Turcotte S, Girard N, Bourdages M, Houde M, Dodin S. A new method of positioning at delivery compared to the classic dorsal recumbent position: an exploratory retrospective study of obstetric outcomes. *J Obstet Gynecol Can* 2013; 35(6): 523–30.
13. **Maheux-Lacroix S**, Lemyre M, Laberge PY, Lamarre A, Bujold E. Uterine fibroid embolization complicated by uterine perforation at the site of a previous myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2012; 19(1): 128-30.

Ces projets ont également fait l'objet de 21 présentations dans des congrès nationaux et internationaux, remportant un total de huit prix pour meilleure présentation :

Présentations orales

1. **Maheux-Lacroix S**. Fertility stakes of surgical management of endometriosis, *4th International Congress of the Society of Endometriosis and Uterine Disorders (SEUD)*, 26 avril 2018, Florence, IT (conférencière invitée).
2. **Maheux-Lacroix S**. Treatment options for cesarean scar pregnancies, *Plenary Session 7: Reproductive Issues, 46th Advancing Minimally Invasive Gynecology*

Worldwide (AAGL) Global Congress On Minimally Invasive Gynecologic Surgery, 15 novembre 2017, Washington, USA (conférencière invitée).

3. **Maheux-Lacroix S**, Li F, Laberge P, Abbott JA. A systematic review of imaging for polyps and leiomyomas in women with abnormal uterine bleeding, *46th AAGL Global Congress On Minimally Invasive Gynecologic Surgery*, 14 novembre 2017, Washington, USA (**Prix: Daniel F. Kott Award**).
4. **Maheux-Lacroix S**. Approche chirurgicale de l'endométriose. *Journées annuelles du département d'obstétrique et de gynécologie du CHU de Québec-Université Laval*, 30 septembre 2017, Québec, CA (conférencière invitée).
5. **Maheux-Lacroix S**, Li F, Laberge PY, Abbott JA. A systematic review of imaging for polyps and fibroids in women with abnormal uterine bleeding, *Tow Research Awards*, 25 novembre 2016, Sydney, AU.
6. **Maheux-Lacroix S**, Budden A, Soon G, Arnold A, Nesbitt-Hawes E, Lyons S, Deans R, Abbott JA. Caesarean scar pregnancy: A systematic review of diagnosis and management, *Australasian Gynaecological Endoscopy & Surgery XXVI Annual Scientific Meeting*, 27 mars 2016, Brisbane, AU (**Prix: Outstanding New Presenter**).
7. **Maheux-Lacroix S**, Couture V, Bernier G, Lemyre M, Bertrand A, Laberge P. L'hystérectomie totale par laparoscopie comme chirurgie d'un jour pour les pathologies gynécologiques bénignes, *Assemblée annuelle du département d'obstétrique et de gynécologie du CHU de Québec-Université Laval*, 10 octobre 2014, Québec, CA (**2^e prix**).
8. **Maheux-Lacroix S**, Couture V, Bernier G, Lemyre M, Bertrand A, Laberge P. L'hystérectomie totale par laparoscopie comme chirurgie d'un jour pour les pathologies gynécologiques bénignes, *48^e Assemblée annuelle de l'Association des obstétriciens et gynécologues du Québec (AOGQ)*, 31 mai 2014, Mont Tremblant, CA (**3^e prix**).
9. **Maheux-Lacroix S**, Boutin A, Moore L, Bergeron ME, Laberge P, Lemyre M, Bujold E, Dodin S. Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis, *42th AAGL Global Congress On Minimally Invasive Gynecology*, 12 novembre 2013, Washington, USA.
10. **Maheux-Lacroix S**, Boutin A, Moore L, Bergeron ME, Laberge P, Lemyre M, Bujold E, Dodin S. L'hystérosalpingosonographie pour le diagnostic de l'occlusion tubaire chez les femmes infertiles : une revue systématique avec méta-analyse, *Journées*

annuelles du département d'obstétrique et de gynécologie du CHU de Québec-Université Laval, 12 septembre 2013, Québec, CA (1^e prix).

11. **Maheux-Lacroix S**, Boutin A, Moore L, Bergeron ME, Laberge P, Lemyre M, Bujold E, Dodin S. Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis, *69th Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC) Annual clinical meeting*, 11 juin 2013, Calgary, CA.
12. **Maheux-Lacroix S**, Boutin A, Moore L, Bergeron ME, Laberge P, Lemyre M, Bujold E, Dodin S. L'hystérosalpingosonographie pour le diagnostic de l'occlusion tubaire chez les femmes infertiles : une revue systématique avec méta-analyse, *47^e Assemblée annuelle de l'AOGQ*, 1^{er} juin 2013, La Malbaie, CA (1^e prix).
13. **Maheux-Lacroix S**, Boutin A, Moore L, Bergeron ME, Laberge P, Lemyre M, Bujold E, Dodin S. L'hystérosalpingosonographie pour le diagnostic de l'occlusion tubaire chez les femmes infertiles : une revue systématique avec méta-analyse, *Journée annuelle de la recherche de la Faculté de médecine de l'Université Laval*, 30 mai 2013, Québec, CA.
14. **Maheux-Lacroix S**, Tremblay M, Dubois N, de Gasquet B, Turcotte S, Girard N, Bourdages M, Houde M, Dodin S. Alternative birthing positions: A retrospective study of obstetrical outcomes compared to the traditional supine position, *XX^e World Congress of the International Federation of Gynecology and Obstetrics*, 10 octobre 2012, Rome, IT.
15. **Maheux-Lacroix S**, Tremblay M, Dubois N, de Gasquet B, Turcotte S, Girard N, Bourdages M, Houde M, Dodin S. Comparaison d'une méthode alternative de positionnement à l'accouchement à la position classique en décubitus dorsal, *Formation médicale continue du Québec offerte en collaboration avec la SOGC, l'AOGQ et l'Université Laval*, 8 septembre 2012, Québec, CA (1^e prix).
16. **Maheux-Lacroix S**, Tremblay M, Dubois N, de Gasquet B, Turcotte S, Girard N, Bourdages M, Houde M, Dodin S. Comparaison d'une méthode alternative de positionnement à l'accouchement à la position classique en décubitus dorsal, *46^e congrès annuel de l'AOGQ*, 19 mai 2012, Gatineau, CA (2^e prix).

Présentations par affiche

1. **Maheux-Lacroix S**, Nesbitt-Hawes E, Deans R, Won H, Budden A, Abbott JA. The Endometriosis Fertility Index accurately predicts fertility outcomes in women having

surgery for severe endometriosis, *46th AAGL Global Congress On Minimally Invasive Gynecologic Surgery*, Novembre 2017, Washington, USA.

2. **Maheux-Lacroix S**, Mennen J, Arnold A, Budden A, Nesbitt-Hawes E, Won H, Abbott JA. Long-term efficacy of hysteroscopic morcellation of polyps and submucosal leiomyomas in women with abnormal uterine bleeding, *46th AAGL Global Congress On Minimally Invasive Gynecologic Surgery*, Novembre 2017, Washington, USA.
3. **Maheux-Lacroix S**, Nesbitt-Hawes E, Deans R, Abbott JA. Predictors of conception after surgical management of severe endometriosis and external validation of the endometriosis fertility index, *13th World Congress on Endometriosis*, Mai 2017, Vancouver, CA.
4. **Maheux-Lacroix S**, Tremblay M, Dubois N, de Gasquet B, Turcotte S, Girard N, Bourdages M, Houde M, Dodin S. Alternative birthing positions compared to the supine position: a retrospective study of obstetric outcomes, *69th SOGC Annual clinical meeting*, Juin 2012, Ottawa, CA. Lien web: posterdocuments.com/assets/posters/poster-492_4fdf674f66614.pptx
5. Choquette P, Maheux R et **Maheux-Lacroix S**. Une série canadienne de 1001 hystérectomies subtotaux par laparoscopie, *61^e Assemblée clinique annuelle de la SOGC*, Juin 2005, Québec, CA.

Sarah Maheux-Lacroix est également l'une des rares candidates à avoir obtenu avec succès les phases 1 (1^{er} rang, 2015), 2 (2^e rang, 2016) et 3 (1^{er} rang, 2017) du Programme FRQS/MSSS de formation pour les médecins résidents visant une carrière en recherche, en plus d'avoir obtenu une bourse doctorale du FRQS (3^e rang) et des IRSC (déclinée). Au cours de ses études, elle obtient finalement de nombreux prix et distinctions :

1. Daniel F. Kott Award, pour le meilleur résumé de recherche sur une nouvelle instrumentation ou technologie au 46th Global Congress on minimally invasive gynecology, *Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide (AAGL)* (2017).
2. Certificat de reconnaissance décerné aux meilleurs réviseurs (10%), contribution à la révision par les pairs, *ANZJOG* (2017-2018).
3. Obstetrics & Gynecology Staff Award - Highly commended junior teaching staff, *School of Women's & Children's Health, University of New South Wales* (2016).

4. Outstanding New Presenter au XXVI Annual Scientific Meeting de l'Australasian Gynaecological Endoscopy & Surgery (AGES) - 750\$ (2016) .
5. Bourses McLaughlin du doyen, Université Laval - 5000\$ (2015-2016).
6. Bourse du Département d'obstétrique et de gynécologie du CHU de Québec pour la deuxième meilleure présentation lors des Journées annuelles du département d'obstétrique et de gynécologie du CHU de Québec/Université Laval - 650\$ (2014).
7. Bourse Pfizer pour la troisième meilleure présentation quant au contenu, à la qualité visuelle ainsi qu'à l'interaction avec les pairs lors de l'Assemblée annuelle de l'Association des obstétriciens et gynécologues du Québec (AOGQ) - 1000\$ (2014).
8. Bourse du département d'obstétrique et de gynécologie du CHU de Québec pour la meilleure présentation lors des Journées annuelles du département d'obstétrique et de gynécologie du CHU de Québec - 1000\$ (2013).
9. Bourse Pfizer pour la meilleure présentation quant au contenu, à la qualité visuelle ainsi qu'à l'interaction avec les pairs lors de l'Assemblée annuelle de l'AOGQ - 2500\$ (2013).
10. Bourse Didier-Mouginot pour un chercheur prometteur du CHU de Québec parmi les étudiants de 2e et de 3e cycle inscrit dans un programme touchant les sciences de la santé - 20000\$ (2013).
11. Bourse du département d'obstétrique, gynécologie et reproduction- CHUQ/Université Laval pour la meilleure présentation de recherche clinique et fondamentale dans le cadre de la Formation médicale continue du Québec de la SOGC - 825\$ (2013).
12. Bourse Pfizer pour avoir obtenu la deuxième plus haute note d'évaluation quant au contenu, la qualité visuelle ainsi qu'à l'interaction avec les pairs lors de l'Assemblée annuelle de l'AOGQ - 1500\$ (2012).
13. Bourse de la financière des professionnels, pour l'implication en recherche au cours du programme de résidence - 4000\$ (2012).
14. Mention honorable, pour s'être démarquée par ses compétences exceptionnelles en obstétrique-gynécologie (2009).
15. Prix du jury, pour la meilleure présentation au symposium des externes seniors du programme de doctorat en médecine – 100\$ (2009).
16. Prix Edward-Assh pour l'excellence du dossier académique et l'engagement social. Université Laval - 1000\$ (2008).

17. Prix Arthur-Bédard, pour avoir obtenu la meilleure note d'évaluation au cours Appareil urinaire, Université Laval - 500\$ (2008).
18. Bourse d'excellence à l'admission de l'Université Laval, pour avoir été l'un des 10 meilleurs candidats sélectionnés dans le programme de Doctorat en médecine - 1000\$ (2005).

INTRODUCTION

L'infertilité atteint un couple canadien sur six (1). Dans plus du quart des cas, aucune cause n'est mise en évidence. C'est ce qu'on appelle l'infertilité inexpliquée (2). Malheureusement, les traitements indiqués se limitent alors à la fécondation in vitro (FIV) qui est associée à des effets secondaires et des coûts importants et à un impact psychologique non négligeable(3).

L'évaluation de la perméabilité tubaire est essentielle au diagnostic de l'infertilité inexpliquée afin d'exclure une obstruction des trompes utérines (4). Dans le mois suivant la réalisation du test de la perméabilité tubaire, des études ont rapporté une augmentation des grossesses et naissances vivantes (5). En effet, il semble que le lavage utérin engendré lors de cette évaluation pourrait s'avérer thérapeutique (5). Un nombre croissant d'évidences, tant en recherche expérimentale que clinique, suggère que certains cas d'infertilité pourraient être causés par des facteurs mécaniques ou immunologiques au niveau de la cavité utérine empêchant la fécondation (5-10). Ces facteurs seraient palliés par la réalisation du lavage utérin (5).

Un tel traitement constituerait une avancée importante dans le domaine, puisqu'en comparaison avec les traitements actuellement disponibles, le lavage utérin pourrait s'avérer une avenue thérapeutique beaucoup moins invasive et coûteuse. L'hystérosalpingographie (HSG) a longtemps été considérée comme l'examen de première ligne pour l'évaluation de la perméabilité tubaire chez les femmes infertiles (11). L'hystérosalpingosonographie (sono-HSG), une alternative plus récente, pourrait s'avérer être la méthode la moins invasive pour évaluer la perméabilité tubaire et produire le lavage utérin (11). Toutefois, sa validité diagnostique pour le test de la perméabilité tubaire (11, 12) et l'effet thérapeutique du lavage utérin au salin physiologique sur la fertilité (13, 14) nécessitent une meilleure évaluation.

Cette thèse de doctorat vise à évaluer le rôle du lavage utérin au salin physiologique dans le diagnostic et le traitement de l'infertilité inexpliquée. L'état des connaissances est en premier lieu présenté, suivi par les méthodes utilisées afin de réaliser chacune des trois phases de ce projet de doctorat, correspondant aux trois études incluses dans cette thèse. La phase I consiste en une revue systématique visant à évaluer la validité diagnostique de la sono-HSG et la comparer à celle de l'HSG pour le diagnostic de l'occlusion tubaire. La phase II est une étude visant à déterminer si la sono-HSG est aussi efficace que l'HSG pour favoriser les grossesses dans les

six mois suivant la procédure. Le projet de phase III est un ECR visant à évaluer l'efficacité du lavage utérin au salin physiologique en pré-ovulatoire comme traitement de l'infertilité inexplicée. Le protocole publié de ce projet de recherche est présenté comme 3^e article et les résultats de l'étude pilote sont présentés dans un dernier chapitre.

CHAPITRE 1 PROBLÉMATIQUE ET ÉTAT DES CONNAISSANCES

1.1 L'infertilité

Au Canada, un couple sur six souffre d'infertilité (1), c'est-à-dire d'incapacité à concevoir après 1 an de relations sexuelles non protégées (1). La fréquence de l'infertilité aurait presque doublé au cours des trente dernières années (15) avec l'augmentation de l'obésité et de l'âge des femmes à la première grossesse (1, 16). Les implications en terme de santé publique sont grandes, avec une incidence accrue de détresse psychologique chez les couples infertiles pouvant mener à des troubles dépressifs (17%) et anxieux (23%) (17) ainsi qu'à une diminution de la productivité au travail et à de l'absentéisme (18, 19). En plus des conséquences financières qui en découlent, mentionnons aussi le coût élevé de certains traitements de fertilité. Par exemple, au Canada en 2003, le coût des techniques de reproduction assistées était estimé à 33,183\$ par naissance vivante (20). D'importants frais de santé découlent également de l'augmentation des grossesses multiples et des naissances prématurées associée à ces traitements (21-23). Il est estimé que plus de 5 milliards de dollars par année dépensés en soins de santé sont attribuables au diagnostic, au traitement et aux séquelles de l'infertilité aux États-Unis (19).

1.2 Les facteurs de risque

Il est clairement établi que l'âge de la femme est un important facteur de risque d'infertilité (24). En effet, l'âge est inversement proportionnel à la fonction ovarienne (1) et une baisse de la fertilité naturelle survient en moyenne à partir de la mi-trentaine (25). Ainsi, l'infertilité augmente proportionnellement à l'âge, sa prévalence étant de 11% à 35 ans, 33% à 40 ans et 87% à 45 ans (26). Notons aussi que les femmes de plus de 37 ans ont des chances de grossesse de moins de 1% par cycle (2). L'âge du conjoint a aussi un impact sur la fertilité du couple; le fait d'être âgé de plus de 40 ans serait associé à une cote de risque d'infertilité deux fois plus élevée par rapport aux hommes de 40 ans et moins (RC=2,00; IC à 95%=1,10-3,61) (27). Un autre important facteur de risque consiste en la durée de l'infertilité. En effet, la probabilité d'une grossesse sans traitement diminue progressivement avec la durée de l'infertilité (28).

La parité est un autre facteur associé à l'infertilité (1). Elle est plus commune chez les femmes n'ayant jamais accouché par rapport aux femmes ayant déjà accouché au moins une fois avec des proportions de 21% et 12%, respectivement (1). L'indice de masse corporelle faible (<18.5 kg/m²) ou élevé (≥30 kg/m²), l'exercice physique excessif, la consommation de tabac et de drogue ou la consommation excessive d'alcool ou de café (>2 tasses/jour) ont été rapportés comme étant associés à une réduction de la fertilité (1). Pour leur part, le stress, le statut marital, le salaire et le niveau d'éducation et l'ethnie ont été associés de façon inconstante avec l'infertilité (1). Finalement, les facteurs de risque spécifiques à l'infertilité due à l'occlusion tubaire sont le nombre de partenaires sexuels à vie, un antécédent d'infection transmissible sexuellement, une atteinte inflammatoire pelvienne et une chirurgie pelvienne antérieure (29).

1.3 L'infertilité inexplicée

L'infertilité inexplicée est un diagnostic d'exclusion qui est retenu dans 28% des cas d'infertilité (2). Ce diagnostic est posé en présence d'une fonction ovulatoire, une cavité utérine, une perméabilité tubaire ainsi qu'un spermogramme normal (3, 30). Il y a quelques années, le diagnostic nécessitait également la réalisation d'une laparoscopie pour exclure la présence d'adhérences pelviennes et d'endométriose. Toutefois, la laparoscopie ne fait maintenant plus partie des critères étant donné son impact limité sur les issues de fertilité (30). Ainsi, les femmes atteintes d'endométriose sont maintenant classées dans cette catégorie. On estime qu'elles représentent environ le tiers des cas d'infertilité inexplicée (31-33).

1.4 Les tests de perméabilité tubaire

Le test de perméabilité tubaire est un examen essentiel au diagnostic d'infertilité inexplicée. Il permet d'éliminer la présence d'une occlusion tubaire bilatérale qui expliquerait l'infertilité. Il existe plusieurs examens permettant d'évaluer la perméabilité tubaire. Ces examens ont tous en commun l'injection de liquide au niveau de col utérin de manière à objectiver le passage du liquide à travers les trompes jusqu'à la cavité pelvienne.

Au cours d'une laparoscopie avec test de perméabilité tubaire, le liquide d'injection est un colorant bleu (bleu de méthylène ou indigo carmin) et le passage du liquide jusqu'à la cavité pelvienne est objectivé à l'aide d'un laparoscope. La laparoscopie est largement acceptée comme étant l'étalon d'or pour le diagnostic de l'occlusion tubaire (3, 11, 34). Cependant, bien qu'il

s'agisse d'une chirurgie mineure réalisée sous anesthésie générale, elle demeure coûteuse et invasive (11). Des complications majeures liées à la chirurgie ou à l'anesthésie générale nécessaire ont d'ailleurs été rapportées incluant des hémorragies sévères, des traumatismes intestinaux ou du système urinaire, des événements cardiaques et même le décès (11).

L'HSG est un examen utilisant un liquide iodé radio-opaque. Après injection du liquide au niveau cervical, le passage à travers les trompes est documenté par fluoroscopie. Cet examen est reconnu comme étant un test fiable pour évaluer la perméabilité tubaire (3) et il a l'avantage d'être moins invasif et coûteux que la laparoscopie (11). Il est donc considéré comme un premier choix diagnostique. Plus récemment, la sono-HSG a été proposée comme alternative à l'HSG. Au cours de cet examen un médium hyperéchogène est injecté au niveau cervical. Le passage de la solution à travers les trompes est alors documenté par visualisation échographique.

La sono-HSG et la HSG sont deux courtes procédures réalisées en externe qui sont bien tolérées par la très grande majorité des femmes (35-37). Cependant, la sono-HSG a l'avantage d'éviter l'exposition aux radiations et les risques d'allergie associés au contraste iodé (11). Comparativement à l'HSG, la sono-HSG a aussi une meilleure sensibilité et spécificité pour détecter les pathologies intra-utérines (38, 39) et elle permet la visualisation concomitante des ovaires et du myomètre (11), une information additionnelle pertinente et utile dans un contexte d'infertilité.

Une revue systématique avec méta-analyse de 1997 a comparé la sono-HSG et l'HSG à la laparoscopie pour le diagnostic de l'occlusion tubaire (12). Dans cette revue, la sono-HSG était associée à un taux de 10% de fausse occlusion et 7% de fausse perméabilité comparativement à 13% et 11%, respectivement, pour l'HSG. Cependant, cette revue n'était pas exhaustive et plusieurs autres études ont été publiées sur le sujet depuis 1997 (11). Au cours des années, les techniques utilisées pour réaliser la sono-HSG ont aussi grandement progressé avec l'arrivée de nouveaux produits de contraste, de l'échographie en trois-dimensions (3D), du doppler couleur 3D et d'appareils échographiques à haute résolution (11). Ces progrès pourraient avoir permis d'améliorer la validité diagnostique de la sono-HSG et sa performance par rapport à l'HSG. Nous pouvons aussi nous questionner à savoir si les nouvelles technologies utilisées au cours d'une sono-HSG sont associées à une meilleure sensibilité et spécificité pour le diagnostic de l'occlusion tubaire.

1.5 Les options thérapeutiques de l'infertilité inexplicée

Puisque qu'en infertilité inexplicée, aucune cause spécifique de l'infertilité n'est identifiée, aucun traitement ciblé n'existe. Les traitements développés pour adresser la dysfonction ovulatoire, l'infertilité mâle et l'occlusion tubaire sont utilisés de façon empirique et leur efficacité (augmentation des naissances vivantes ou grossesses) pour cette condition a fait l'objet de revues systématiques (RS) et d'essais cliniques randomisés (ECR) :

- 1) La stimulation de l'ovulation à l'aide de citrate de clomifène n'est pas supérieure à l'absence de traitement ou au placebo (grossesse, RC 1,03; IC à 95% 0,64 à 1,66, $p=0,91$, 2 ECR, $n=458$) (40) et est associée à un risque élevé de grossesses multiples (7% de jumeaux) (41).
- 2) Les inséminations intra-utérines (IIU) ne sont pas supérieures à l'absence de traitement (42) (14 ECR, $n=1867$), qu'elles soient combinées (40, 42) ou non (42) à la stimulation de l'ovulation par citrate de clomifène.
- 3) La stimulation ovarienne à l'aide de gonadotrophines couplée aux IIU est plus efficace que les IIU seules (25% vs 15%, RC 2,02; IC à 95% 1,18 à 3,61, 3 ECR (43-45), $n=370$) (42), mais associée à un risque de grossesses multiples très élevé (39%) (46).
- 4) La FIV est supérieure à l'absence de traitement avec des proportions de naissances vivantes de 46% dans le groupe soumis à un cycle de FIV comparativement à 4% dans le groupe soumis à 3 mois sans traitement (RC 22,00; IC à 95% 2,56 à 189,37, 1 ECR (47), $n=51$) (48).

Basé sur ces données, le *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* et l'*American Society for Reproductive Medicine (ASRM)* recommandent de cesser d'utilisation de citrate de clomifène et d'IIU et de ne plus avoir recours aux gonadotrophines en dehors d'un protocole de FIV (3, 49). Le seul traitement actuellement recommandé est donc la FIV, et ce un an après avoir posé le diagnostic d'infertilité inexplicée, les couples ayant alors expérimenté un minimum de deux ans d'infertilité (3). Cette recommandation prend en considération la nature invasive du traitement de FIV et les chances de grossesse spontanée (1 à 3% par mois) (2). Cette période d'expectative était toutefois moins bien acceptée par les femmes par rapport à la réalisation d'IIU (96% vs 80%, respectivement, $P<0,001$) (50).

1.6 Les limites de la FIV

La FIV est très exigeante pour les couples et représente un important fardeau émotionnel (17) avec des taux d'abandon de plus de 60% même lorsque les coûts sont couverts par une assurance santé (51, 52). En plus des effets secondaires quasi systématiques incluant les bouffées de chaleur, l'irritabilité et les ballonnements, les femmes sont exposées à un risque d'hyperstimulation ovarienne (3-6%) pouvant entraîner une morbidité grave, voire la mortalité (53, 54). De plus, on estime que 35% des grossesses gémellaires sont le résultat des techniques de procréation assistée (55). La grossesse multiple, comparativement à une grossesse simple, est associée à une augmentation des risques de complications gestationnelles ainsi que de morbidité et mortalité infantile, ce qui représente des coûts importants (21). Les traitements de FIV sont coûteux et nécessitent un suivi médical et échographique serré (56). Une étude économique a estimé que les coûts de la FIV par naissance vivante en infertilité inexplicée étaient de 50 000\$ (57). Le traitement de l'infertilité inexplicée se limitant à la FIV, le développement d'une alternative de traitement moins invasive et moins coûteuse pouvant être initiée dès le diagnostic initial représenterait une importante avancée dans le domaine.

1.7 Le lavage utérin comme traitement de l'infertilité inexplicée

Les tests de perméabilité tubaire permettent d'éliminer la présence d'une occlusion tubaire bilatérale comme cause de l'infertilité. Ces examens ont tous en commun l'injection de liquide au niveau de col utérin de manière à objectiver son passage à travers les trompes jusqu'à la cavité pelvienne. Les examens recommandés pour tester la perméabilité tubaire dans le bilan initial des couples infertiles sont soit l'HSG, durant laquelle le passage tubaire est objectivé par fluoroscopie après injection d'un liquide iodé radio-opaque dans l'utérus, ou l'hystérosalpingosonographie (sono-HSG), durant laquelle le passage tubaire est objectivé par échographie trans-vaginale après injection de salin physiologique ou d'un contraste échogène dans l'utérus (3, 58). Des études révèlent que le lavage utérin engendré lors de ces interventions pourrait s'avérer thérapeutique et augmenter les chances de naissance vivante (5). En effet, les hypothèses sont que le lavage utérin: 1) nettoie l'utérus de débris ou adhérences empêchant la conception ou le transport de l'embryon (9, 59, 60); 2) diminue la phagocytose des spermatozoïdes par les macrophages péritonéaux (7, 61, 62) et 3) améliore la réceptivité endométriale et favorise l'implantation en modifiant l'environnement lymphocytaire (63).

1.7.1 L'efficacité du lavage utérin engendré lors d'une HSG

Il y a plus de 50 ans était décrit pour la première fois une augmentation des taux de grossesse chez les femmes infertiles suivant la réalisation d'un test de perméabilité tubaire (64). Dans une revue systématique du groupe Cochrane (5), le lavage utérin engendré lors d'une HSG était associé à une amélioration de la fertilité dans les 3 à 6 mois suivant l'intervention. En effet, la cote de risque de naissance vivante était plus que triplée dans le groupe ayant reçu le lavage utérin par rapport à l'absence d'intervention (RC 3,09; IC à 95% 1,39 à 6,91; 3 ECR (8, 65, 66); n=382 femmes) sans augmentation des avortements spontanés (RC 1,00; IC à 95% 0,16 à 6,25). Également, aucune augmentation statistiquement significative des grossesses ectopiques (RC 1,58; IC à 95% 0,06 à 41,34) n'a été notée, bien que l'analyse manquait de puissance pour détecter une différence pour cet événement rare. Dans les trois ECR retenus, des contrastes huileux étaient utilisés pour réaliser les HSG.

Dans un ECR multicentrique de bonne qualité (2017), mené auprès de 1 119 femmes infertiles, l'utilisation de contrastes huileux pour l'HSG comparativement aux contrastes aqueux était associée à un plus grand bénéfice sur la fertilité (39% vs 28% de naissance vivante à 6 mois, $p < .0001$, $n=1119$) (67). Toutefois, en 2015, la combinaison des résultats de 5 ECR par le groupe Cochrane n'avait pas permis d'identifier une différence significative entre les deux milieux (huileux versus aqueux : RC 1,44 ; IC à 95% 0,84 à 2,47; 5 ECR (68-72); $n=1454$ femmes) (5), les études ayant le plus faible risque de biais supportant une absence de différence. De plus, en milieu clinique, les milieux aqueux ont progressivement remplacé les milieux huileux, puisqu'ils permettent d'obtenir une meilleure qualité d'image et de réduire les risques d'anaphylaxie et de formation de lipogranulome décrits avec les contrastes huileux (73).

1.7.2 L'efficacité du lavage utérin engendré lors d'une sono-HSG

Au cours des dernières années, l'HSG est de plus en plus remplacée par la sono-HSG pour le diagnostic de l'occlusion tubaire chez les femmes infertiles. En effet, selon une revue systématique que nous avons menée (58), la sono-HSG présente une excellente validité diagnostique pour l'occlusion tubaire (SE 0,92; IC 95% 0,82 à 0,96; SP 0,95; IC 95% 0,90 à 0,97; 28 études, $n=582$ femmes), en plus de présenter des avantages par rapport à l'HSG pour le suivi des femmes en fertilité, c'est-à-dire une meilleure validité diagnostique pour la détection des

anomalies de la cavité utérine (38, 39), une visualisation concomitante des ovaires et du myomètre (11) et une absence d'irradiations et de risques d'allergie à l'iode (11).

L'efficacité du lavage utérin tel qu'engendré lors d'une sono-HSG est toutefois moins bien étudiée. Un premier ECR a été réalisé auprès de 130 couples souffrant d'infertilité inexplicée et dont la perméabilité tubaire avait été préalablement objectivée (14). Les participantes étaient traitées à l'aide de citrate de clomifène et d'IUI. Dans le groupe intervention, la sono-HSG était réalisée le jour du test d'ovulation positif en utilisant un contraste composé de salin physiologique et d'une faible dose de lidocaïne (1,73 mM) ainsi qu'un cathéter à ballonnet. Le groupe de comparaison ne subissait aucune intervention supplémentaire. Au terme du cycle, les naissances vivantes étaient significativement plus fréquentes dans le groupe lavage utérin que dans le groupe contrôle (14% vs 3%, $p=0,03$) et aucune grossesse gémellaire n'est survenue. Les limites de cette étude incluent l'absence d'aveuglement des participantes, du personnel et des évaluateurs, l'utilisation concomitante de citrate de clomifène et d'IUI qui ne sont plus recommandés comme traitement des couples souffrant d'infertilité inexplicée (3, 49). De plus, les auteurs ne justifient pas leur choix quant à l'addition de lidocaïne à la solution saline de lavage et ne rapportent aucune donnée sur la tolérance de l'intervention.

Dans un autre ECR mené auprès de 334 couples infertiles et identifié dans la revue systématique du groupe Cochrane (13), le lavage utérin engendré à l'aide d'une solution de galactose, communément utilisée en sono-HSG, et d'un cathéter souple à ballonnet, était comparé à l'absence d'intervention. Aucune différence dans l'incidence cumulée des grossesses sur une période de 6 mois entre le groupe sono-HSG et le groupe contrôle n'a été observée (29% vs 27%, $p=0,63$). La discordance entre les résultats des 2 études peut être expliquée en partie par la différence dans le moment de l'intervention. Dans la dernière étude, la procédure n'était réalisée à aucun moment précis du cycle alors qu'il est possible que le lavage pré-ovulatoire (juste avant la conception) puisse maximiser les chances de succès. De plus, la population à l'étude ne se limitait pas aux femmes ayant une perméabilité tubaire prouvée à l'imagerie et 37 femmes ont dérogé du protocole (entre autres, 11 femmes du groupe contrôle ont reçu une sono-HSG dans une autre clinique). Ces deux facteurs ont pu réduire l'effet de l'intervention. Finalement, les autres limites incluent l'étude des grossesses (issues intermédiaires) plutôt que des naissances vivantes et l'absence d'aveuglement. De plus, il n'est pas clair si les couples pouvaient avoir recouru à d'autres traitements de fertilité au cours de la période de suivi et si ceux-ci avaient été utilisés de façon équivalente dans les groupes.

1.8 La justification du projet de recherche

La sono-HSG pourrait être amenée à remplacer l'HSG dans le dépistage de l'occlusion tubaire. En effet, si sa validité diagnostique est comparable à celle de l'HSG, l'utilisation de la sono-HSG pourrait être favorisée étant donné ses nombreux avantages tels que l'absence de radiations et de risque d'allergie à l'iode (11), la meilleure sensibilité et spécificité pour détecter les pathologies intra-utérines (38, 39) et la visualisation concomitante des ovaires et du myomètre (11). La validité diagnostique de la sono-HSG et sa performance par rapport à l'HSG ont été évaluées dans plusieurs études depuis la dernière revue systématique faite sur le sujet en 1997 (12).

La majorité des études ayant observé un effet thérapeutique du lavage utérin lors du test de perméabilité tubaire ont été réalisées en ayant recours à l'HSG et il est important de s'assurer que la sono-HSG est au moins aussi performante que l'HSG pour ce qui est d'augmenter les chances de grossesses dans les mois suivant l'intervention.

Finalement, le lavage utérin, tel qu'engendré lors d'une sono-HSG, pourrait constituer un traitement efficace de l'infertilité inexplicée, particulièrement lorsqu'il est administré en pré-ovulatoire. Les études peu nombreuses sont toutefois contradictoires (13, 14) et son efficacité doit être clarifiée à l'aide d'un ECR bien conçu. Une telle découverte permettrait d'offrir une alternative de traitement moins invasive et moins coûteuse que la FIV aux couples souffrant d'infertilité inexplicée.

1.9 Les objectifs

L'objectif général de ce projet de doctorat est d'évaluer le rôle du lavage utérin au salin physiologique dans le diagnostic et le traitement de l'infertilité inexplicée. Cet objectif fut réalisé en trois phases.

L'objectif principal de la première phase est d'évaluer la validité diagnostique de la sono-HSG pour le dépistage de l'occlusion tubaire chez les femmes infertiles. L'objectif secondaire est de

comparer la validité de la sono-HSG à celle de l'HSG, et de rechercher les caractéristiques de la sono-HSG associées avec la plus grande validité diagnostique.

L'objectif principal de la deuxième phase de ce projet de doctorat est de comparer les proportions de grossesse dans les six mois suivant la réalisation de sono-HSG et d'HSG. Les objectifs secondaires sont de comparer les effets secondaires et complications de ces deux examens.

L'objectif principal de la troisième et dernière phase de ce projet de doctorat est d'évaluer la faisabilité d'un ECR visant à évaluer l'efficacité-du lavage utérin au salin physiologique en pré-ovulatoire comme traitement de l'infertilité inexplicée. Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'acceptabilité de l'intervention ainsi que les effets secondaires et complications associés.

CHAPITRE 2 MÉTHODOLOGIE

2.1 Phase 1. La validité diagnostique de la sono-HSG pour le diagnostic de l'occlusion tubaire chez les femmes infertiles : une revue systématique avec méta-analyse

2.1.1 Le devis

Pour répondre aux objectifs de la première phase de ce projet de doctorat, nous avons planifié une revue systématique en nous basant sur les approches méthodologiques décrites dans le *Cochrane Handbook for Systematic Review of Diagnostic Test Accuracy* (74). Le protocole a été révisé par une équipe multidisciplinaire d'experts en endocrinologie de la reproduction, en échographie, en gynécologie minimalement invasive, en épidémiologie et en biostatistique et a ensuite été enregistré sur Prospero (#CRD42013003829), puis publié (75) dans le journal *Systematic Review*. L'article final, présenté au Chapitre 3, a été rédigé en accord avec le *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (76).

2.1.2 Les bases de données et la stratégie de recherche

Nous avons cherché dans les bases de données *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library* et *Web of science* depuis leur création. La base de données *Biosis* a été utilisée pour identifier les résumés et rapports de conférences pertinents. La stratégie de recherche utilisée est présentée dans le Tableau 1. Nous avons utilisé les termes relatifs au test et à la condition médicale d'intérêt, c'est à dire la sono-HSG et l'occlusion tubaire. Tel que recommandé dans la littérature, les termes relatifs à la population (couples infertiles) et au test de référence (laparoscopie) ainsi que les filtres pour les études de test diagnostic n'ont pas été utilisés afin de maximiser la sensibilité de la recherche (77-79). La stratégie a été révisée par un bibliothécaire spécialisé dans le domaine de la santé et par le groupe multidisciplinaire mentionné plus haut. Finalement, nous avons exploré les listes de références et les citations des articles pertinents (revues de la littérature et articles inclus dans la revue systématique) pour identifier toute étude admissible supplémentaire.

Tableau 1. Stratégie de recherche pour Pubmed

	Search	Results
#1	Fallopian Tube Patency Tests [Mesh] OR Hysterosalpingo-contrast-sonography [tiab] OR “Hysterosalpingo-contrast sonography” [tiab] OR “Hysterosalpingo contrast sonography” [tiab] OR Hysterosalpingo-contrast-ultrasonography [tiab] OR “Hysterosalpingo-contrast ultrasonography” [tiab] OR “Hysterosalpingo contrast ultrasonography” [tiab] OR Hysterosalpingo-foam-sonography [tiab] OR “Hysterosalpingo-foam sonography” [tiab] OR “Hysterosalpingo foam sonography” [tiab] OR Hysterosalpingosonography [tiab] OR Hysterosonosalpingography [tiab] OR Sonohysterosalpingography [tiab] OR HyCoSy [tiab] OR HyFoSy [tiab] OR Sono-HSG [tiab] OR SonoHSG [tiab] OR “Sono HSG” [tiab] OR Ultrasonography [Mesh] OR *Ultrasound* [tiab] OR *Sonogra* [tiab] OR *Ultrason* [tiab] OR *Echograph* [tiab]	387435
#2	Fallopian tube diseases [Mesh] OR (Fallopian tubes [Mesh] OR Tubal [tiab] OR tube [tiab] OR tubes [tiab]) AND (patenc* [tiab] OR block* [tiab] OR occlusi* [tiab] OR obstructi* [tiab] OR damage* [tiab])	15021
#3	Animals [Mesh] NOT Humans [Mesh]	3728027
#4	#1 AND #2 AND #3	962

résultats du 14 novembre 2012

2.1.3 Les critères d'éligibilité

Nous avons inclus toutes les études évaluant la validité diagnostique de la sono-HSG pour le diagnostic de l'occlusion tubaire chez les femmes infertiles. Nous n'avons effectué aucune restriction en terme de date et de langue de publication. Les études incluant des femmes souffrant d'avortements spontanés répétés étaient admissibles. Nous avons exclu les études portant sur des populations de femmes n'ayant aucun désir de fertilité.

La laparoscopie est largement reconnue comme l'étalon d'or dans l'évaluation de la perméabilité tubaire (3, 11). Ainsi, nous avons seulement inclus les études ayant utilisé la laparoscopie comme test de référence. Les études ayant utilisé d'autres modalités pour vérifier les résultats, tel que l'HSG et le cathétérisme sélectif des trompes par hystérocopie ou fluoroscopie, ont été exclues (80). Finalement, les données des études ayant utilisé l'HSG comme test de comparaison ont été utilisées de manière à faire une comparaison directe entre la sono-HSG et l'HSG. Dans ces études, les résultats de la sono-HSG et de l'HSG devaient avoir été vérifiés à l'aide de la laparoscopie avec test de perméabilité tubaire.

Nous avons inclus les séries consécutives et aléatoires de femmes ainsi que les études diagnostiques de type cas-témoins. Les études ayant eu recours à une vérification partielle des résultats (test de référence effectué sur un sous-groupe de participantes), n'ont pas été exclues systématiquement de manière à maximiser la précision et la validité externe des résultats (81, 82). Elles étaient incluses en autant que l'ajustement pour le biais de vérification soit possible, c'est-à-dire dans les cas où la vérification partielle était menée de façon aléatoire ou dans les cas où les déterminants de la vérification partielle étaient connus et que la vérification dans chaque strate était aléatoire et dans des proportions connues.

2.1.4 La sélection des études

L'évaluation de l'éligibilité a été effectuée par deux personnes indépendantes par l'examen des titres et résumés et, au besoin, du texte complet. Si des discordances n'étaient pas résolues par consensus, une troisième personne était amenée à trancher. Nous avons recueilli les raisons d'exclusion à partir du texte complet. Afin d'éviter les doublons, le nom des auteurs, la taille d'échantillon et les résultats des études ont été comparés.

2.1.5 La collecte des données

Deux personnes indépendantes ont procédé à l'extraction des données des études incluses et les discordances ont été discutées. Si un consensus n'était pas obtenu, un troisième examinateur était alors consulté. Nous avons utilisé un formulaire de collecte des données que nous avons testé sur trois études (83-85) et amélioré en conséquence. Les informations suivantes étaient extraites de chaque étude:

- 1) les caractéristiques et la méthodologie de l'étude: devis de l'étude, critères d'inclusion et d'exclusion, diagramme de flot, contexte, pays, langue de publication;
- 2) la technique utilisée pour la sono-HSG: résolution de l'appareil, deux dimensions ou trois dimensions, sonde endovaginale ou abdominale, type de produit de contraste, type de cathéter, utilisation du doppler;
- 3) la sensibilité et la spécificité de la sono-HSG (et de l'HSG lorsque disponible) en référence à la laparoscopie.

Si les données publiées ne permettaient pas de calculer le nombre de vrais positifs (VP), faux positifs (FP), vrais négatifs (VN) et faux négatifs (FN) par trompe, les auteurs ont été contactés afin d'obtenir l'information nécessaire à ces calculs.

2.1.6 *L'évaluation des risques de biais et préoccupations quant à l'applicabilité des résultats*

Deux personnes indépendantes ont procédé à l'évaluation du risque de biais et des préoccupations quant à l'applicabilité des résultats en utilisant une liste de vérification inspirée de l'outil *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Study 2 (QUADAS-2)* (86) (Annexe 2). En cas de divergence, une troisième personne était consultée. Un intervalle de moins d'un mois entre les tests a été considéré comme étant associé à un faible risque de biais. De plus, l'interprétation des résultats de la sono-HSG et, lorsque disponible, de l'HSG devait avoir été réalisée en aveugle des résultats du test de référence, c'est-à-dire de la laparoscopie. Les résultats de cette évaluation ont été utilisés afin d'analyser l'effet de la qualité méthodologique des études incluses sur les estimations de sensibilité et de spécificité.

2.1.7 *Les analyses statistiques et la synthèse des données*

La méta-analyse a été effectuée en intégrant les VP, FP, VN et FN de chaque étude dans des modèles bivariés hiérarchiques à effet aléatoire. Nous avons utilisé le logiciel SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 2011) pour les analyses et Cochrane Review Manager version 5.2 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark, 2012) pour présenter les résultats. Les estimations individuelles et globales de la sensibilité et spécificité et leurs intervalles de confiance à 95% ont été présentés à l'aide de *forest plots*. Nous avons généré des courbes des caractéristiques opérateur-receveur (ROC) sommaires avec régions de confiance et de prédiction à 95%. La comparaison directe entre la sono-HSG et l'HSG a elle aussi été réalisée à l'aide de modèles hiérarchiques bivariés à effet aléatoire.

La magnitude de l'hétérogénéité a été évaluée en calculant des régions de prédiction à 95% sur les courbes ROC sommaires (87). Nous avons effectué des analyses de sensibilité, toujours en utilisant des modèles hiérarchiques bivariés à effet aléatoire en examinant l'effet des différences dans la technique utilisée pour effectuer la sono-HSG (deux dimensions [2D] versus trois dimensions [3D], résolution faible [≤ 5 MHz] versus élevée [> 5 MHz], sonde vaginale versus abdominale, solution de galactose versus saline, utilisation d'un cathéter avec versus sans

ballonnet et utilisation ou non du Doppler) et la qualité méthodologique des études (risque faible versus élevé ou incertain de biais et de préoccupations d'applicabilité) sur les résultats.

2.2 Phase 2. Taux de grossesse suivant la sono-HSG et l'HSG : une étude rétrospective de non-infériorité

2.2.1 Le devis d'étude

Afin de répondre aux objectifs de la deuxième phase de ce projet doctoral, nous avons réalisé une étude comparative rétrospective de non-infériorité. Ce projet de recherche a été acceptée par le comité d'éthique du CHU de Québec (ref.:2018-3632) et l'article final, rapporté au Chapitre 4, a été rédigé en accord avec *The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies* (88).

2.2.2 Les participantes

Nous avons étudié les femmes ayant subi une HSG ou une sono-HSG dans un contexte d'infertilité (incapacité à concevoir après une période d'au moins 12 mois) au CHU de Québec. Nous avons exclu toute femme n'ayant pas tenté d'obtenir une grossesse suite à l'examen ainsi que celles présentant une obstruction tubaire bilatérale ou dont le conjoint présentait des anomalies sévères au spermogramme (concentration <15 millions/ml ou < 1 million de spermatozoïdes mobiles), c'est-à-dire celles dont les chances de conception sans FIV sont presque nulles (13).

Afin d'identifier les candidates éligibles, nous avons généré à l'aide du système informatisé de rendez-vous, une liste de toutes les femmes ayant obtenu une HSG ou sono-HSG au cours des années 2015 et 2016. L'éligibilité a été vérifiée à partir du dossier informatisé de l'hôpital.

2.2.3 Les issues

L'**issue primaire** était la grossesse confirmée par une échographie avec visualisation d'un cœur foetal dans les six mois suivant l'examen. Les **issues secondaires** comprenaient les effets secondaires (douleurs, symptômes vaso-vagaux, nausées, vomissements, etc.) et les complications (température, infection pelvienne, consultation et réadmission, etc.) des examens.

2.2.4 La collecte des données

La collecte de données a été réalisée à partir du dossier médical informatisé en utilisant un formulaire de collecte de données développé à cet effet. Nous avons recueilli les informations suivantes : l'âge de la femme et de son partenaire, la durée de l'infertilité, l'indice de masse corporelle, la consommation de tabac, d'alcool et de drogues, la présence de cycle ovulatoire, de dysménorrhée, ainsi que les antécédents de grossesses, naissances vivantes, avortements spontanés, interruptions volontaires, césariennes ou autres chirurgies abdominales et d'infection transmissibles sexuellement. Ces informations sont rapportées au dossier du patient à l'aide d'un questionnaire standardisé lors de la première consultation à la clinique de fertilité du CHU de Québec.

Nous avons également recueilli les résultats de l'hormone anti mullerienne (AMH), marqueur de la réserve ovarienne et ceux du spermogramme du conjoint, tous deux faisant parti du bilan d'infertilité et étant d'importants facteurs pronostics de fertilité (89, 90). Les notes médicales ont été consultées pour documenter les effets secondaires, complications immédiates et trouvailles de l'HSG ou sono-HSG, respectivement. Finalement, nous avons consulté les notes de suivi pour documenter la survenue de grossesses confirmées à l'échographie ou de complications (jusqu' à 2 semaines) suivant l'examen. Les femmes suivies au CHU de Québec pour infertilité sont habituellement suivies de façon mensuelle jusqu'à l'obtention d'une grossesse ou jusqu'à ce qu'elles soient référées à une clinique offrant des techniques de reproduction assistée après un minimum de deux ans d'infertilité et de six à 12 mois de traitement. Une échographie est offerte à toute femme ayant un test de grossesse urinaire positif, nous permettant de documenter de façon fiable notre issue primaire. Nous avons également eu accès, par le système informatique, au rapport d'échographie obstétricale de tous les hôpitaux de la ville de Québec offrant ce type d'examen.

2.2.5 La taille d'échantillon

Compte tenu du devis de non-infériorité, nous avons privilégié pour le calcul de taille d'échantillon un test unilatéral avec une erreur alpha de 2,5% et beta de 20% (puissance 80%) en utilisant le test de score de Farrington et Manning. En fixant le seuil d'équivalence à 10% et en estimant à partir de la littérature, une proportion de grossesse de 28% (5) et 29% (13) dans les groupes HSG

et sono-HSG respectivement, nous avons déterminé qu'un minimum de 530 femmes (265 par groupe) devront être incluses dans l'étude.

2.2.6 *Les analyses statistiques*

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS 9.3 (SAS Institute Inc). Les données manquantes sur les variables indépendantes ont été prises en charge par l'imputation multiple afin d'éviter une perte de puissance. Les candidates potentielles ayant une donnée manquante sur la variable dépendante n'ont pas été retenues dans l'étude. Nous avons calculé des différences de risque non ajustées et ajustées pour l'issue primaire à l'aide de modèles de régressions de Poisson robustes. La sono-HSG était considérée comme étant non-inférieure à l'HSG si l'IC à 95% n'excédait pas le seuil de non-infériorité. Les variables indépendantes ont été choisies a priori par les investigateurs en se basant sur la littérature (1, 2, 24-29).

2.3 **Phase 3. Le lavage utérin au salin physiologique comme traitement de l'infertilité inexpliquée: un essai clinique randomisé**

2.3.1 *Le devis*

Afin de répondre aux objectifs de la troisième phase de ce projet de doctorat, nous avons réalisé une étude pilote d'ECR. Le protocole de recherche de l'ECR complet, développé en accord avec les *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT)* (91), a été accepté par le comité d'éthique du CHU de Québec (ref.: 2015-1146), enregistré sur clinicaltrials.gov (NCT02539290) et publié (92). L'article du protocole est présenté au Chapitre 5 et les résultats de l'étude pilote au Chapitre 6. Le protocole a été révisé par un groupe multidisciplinaire d'experts en endocrinologie de la reproduction, en échographie, en épidémiologie et en biostatistique et tout changement par rapport à son format initial sera rapporté dans l'article final.

2.3.2 *Le recrutement*

Les participantes sont recrutées parmi les femmes se présentant à la clinique de fertilité du CHU de Québec. Les femmes potentiellement éligibles sont identifiées par une professionnelle de recherche après consultation du dossier médical électronique et sollicitées par leur médecin traitant au moment d'une visite de suivi. Les femmes qui acceptent de participer se voient alors

remettre la documentation explicative (Annexe 3 et 4) et le matériel nécessaire à leur participation. Elles sont alors contactées par téléphone par une professionnelle de recherche dans la semaine suivante pour assurer de la bonne compréhension du projet.

Les **critères d'inclusion** sont:

- 1) Une infertilité primaire ou secondaire d'une durée de ≥ 12 mois
- 2) Être âgée entre 18 et 37 ans inclusivement
- 3) Avoir un diagnostic d'infertilité inexplicée, c'est-à-dire une investigation dans les 36 mois précédant la randomisation démontrant:
 - a. Un dosage sérique de FSH en phase folliculaire précoce ≤ 13 UI/l et/ou d'AMH $\geq 0,4$ ng/mL;
 - b. Un cycle régulier de 25-35 jours, des tests d'ovulation positifs et/ou une progestérone sérique en phase lutéale ≥ 25 mmol/L dans un cycle spontané;
 - c. Un spermogramme normal selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (93);
 - d. Une cavité utérine normale (les femmes dont les utérus sont arqués, c'est-à-dire dont l'indentation fundique est inférieure à 1 cm, ne seront pas exclues étant donné leur impact négligeable sur la fertilité (94));
 - e. Un test de perméabilité tubaire normal (perméabilité bilatérale et absence d'hydrosalpinx) réalisé par HSG, sono-HSG ou lors d'une laparoscopie;
- 4) Un prélèvement génito-urinaire négatif pour la gonorrhée et la chlamydia dans les 12 mois précédant la randomisation.

Les **critères d'exclusion** sont :

- 1) Une grossesse en cours;
- 2) Un indice de masse corporelle ≥ 35 kg/m².

Les couples doivent accepter de ne prendre aucun autre traitement de fertilité lors du cycle de traitement. Les deux membres du couple doivent également être disponibles dans la période prévue de l'ovulation.

2.3.3 *L'intervention*

Les participantes sont informées de ne pas utiliser de médication stimulant l'ovulation ou d'IUI lors du cycle visé par l'étude puisque les interventions sont réalisées au cours d'un cycle ovulatoire naturel et ce, le jour où le test d'ovulation est positif. Les participantes ciblent leur ovulation à l'aide de tests de détection urinaires qu'elles débutent trois jours avant la date anticipée de l'ovulation, en utilisant la 2^e urine du matin. Le jour du test positif, les femmes réalisent un test de grossesse urinaire pour exclure la possibilité d'une grossesse puis se présentent entre 9 et 11 heures à la clinique de fertilité où elle sont accueillies de semaine comme de fin de semaine par l'infirmière et le gynécologue responsables des échographies de fertilité. Après avoir revérifié l'éligibilité, l'intervention est assignée par randomisation et le gynécologue procède à l'intervention.

Les femmes randomisées dans le groupe lavage utérin (intervention) sont placées en position gynécologique et un spéculum est installé. Après localisation du col, l'excédent de sécrétion vaginale est retiré et un cathéter de Cook d'un calibre de 5 French est introduit dans le canal cervical, en utilisant au besoin une pince à col (celle-ci n'étant que rarement nécessaire et peut causer douleurs et saignements (95)). Ensuite, 20 millilitres de salin physiologique sont injectés par ce cathéter puis les instruments sont retirés. En cas de fuites, 20 millilitres de salin physiologique supplémentaires peuvent être administrés à la discrétion du médecin. Dans le groupe lavage vaginal (contrôle), les femmes sont placées en position gynécologique avec installation d'un spéculum. Après localisation du col, l'excédent de sécrétion est retiré. Dix millilitres de salin physiologique sont injectés au niveau du vagin sans aucune installation de cathéter intra-cervical. Après 1 minute d'attente, les instruments sont retirés.

Dans les deux groupes, aucune image échographique n'est saisie puisqu'elle n'entraînerait aucun bénéfice supplémentaire, la perméabilité tubaire ayant déjà été documentée. De plus, l'absence de capture d'image échographique permet de raccourcir l'intervention et la rendre plus abordable et reproductible. Les couples doivent finalement avoir une relation sexuelle dans les 12 heures suivant l'intervention.

2.3.4 *Les issues*

Les issues de l'étude pilote sont : 1) le taux de recrutement et de rétention, 2) la proportion de participantes ayant respecté le protocole, 3) l'acceptabilité de l'intervention, les effets secondaires

et les complications, 4) le pourcentage de données manquantes ainsi que 5) la proportion de femmes pensant avoir reçu le lavage utérin, afin de valider notre méthode d'aveuglement.

Pour l'ECR complet, l'**issue primaire** est définie comme une naissance vivante obtenue suite à un cycle de traitement. L'**issue secondaire** est définie comme une grossesse (test de grossesse urinaire ou sérique positif, sac gestationnel à l'échographie ou évidence histologique de tissus trophoblastiques) obtenue suite à un cycle de traitement. Les avortements spontanés, grossesses ectopiques, grossesses multiples et effets adverses de la procédure (douleur, symptômes vaso-vagaux, nausée, vomissement, température et infection pelvienne), ainsi que l'acceptabilité de l'intervention sont également documentés.

2.3.5 La collecte des données

Le nombre de femmes évaluées pour éligibilité, randomisées, perdues de vue et exclues après la randomisation est colligé ainsi que les raisons rapportées. La collecte de données est réalisée en quatre parties distinctes (Annexe 5). Premièrement, les femmes complètent un questionnaire auto-administré le jour de la randomisation recueillant des données démographiques ainsi que des informations sur les antécédents et habitudes de vie. Suite à la complétion de ce questionnaire, un médecin ou une infirmière est disponible pour répondre aux questions afin de limiter les données manquantes dues à des incompréhensions. La deuxième partie du questionnaire est complétée par le médecin ou l'infirmière et porte sur le déroulement de l'intervention. Suit ensuite un questionnaire téléphonique le mois suivant l'intervention. Celui-ci permet de documenter les grossesses et de recueillir des données concernant les effets secondaires tardifs, le respect du protocole (relation sexuelle dans les 12h suivant l'intervention, traitements additionnels) et l'acceptabilité du traitement. Finalement, les participantes enceintes sont rappelées 10 mois suivant l'intervention afin d'évaluer l'issue de la grossesse.

2.3.6 La randomisation

Une randomisation simple est effectuée puisque la taille d'échantillon de l'ECR complet devrait permettre une bonne répartition des facteurs de confusion à travers les deux groupes de façon aléatoire. La dissimulation de la randomisation est assurée par des enveloppes scellées et opaques dont le contenu n'est connu que par le médecin réalisant l'intervention.

2.3.7 L'aveuglement

Les femmes sont en aveugle de l'intervention afin d'éviter les problèmes d'observance du traitement et le recours à des co-interventions hors protocole. Ainsi, les femmes du groupe contrôle auront un examen gynécologique avec insertion du spéculum, sans lavage utérin afin qu'elles ne puissent pas identifier leur groupe de traitement. Seul un lavage vaginal est effectué. Les femmes ne pourront connaître leur groupe d'attribution qu'à la fin de l'étude. Finalement, la collecte de données est réalisée en aveugle de l'intervention. Si certains aveuglements sont levés ils seront rapportés ainsi que leurs raisons.

2.3.8 La taille d'échantillon

Nous avons estimé la taille d'échantillon de notre étude pilote à 30 femmes afin de répondre aux objectifs fixés. Pour l'étude principale, nous avons évalué le nombre de cycles à étudier à 218 (considérant $\alpha=0,05$; $\beta=0,20$, test bilatéral, Fisher exact test), à partir des données de l'étude d'Edelstam et al. Ces auteurs ont vérifié l'effet du lavage utérin en pré-ovulatoire sur un cycle de traitement (14), et ont rapporté une augmentation de la fécondité (naissances vivantes par cycle) de 3% dans le groupe contrôle et de 14% dans le groupe recevant le lavage utérin. En supposant une perte au suivi de 5% (0% dans les études de Edelstam et al. 2008 (14) et Lindborg et al. 2009 (13)), un nombre conservateur de 230 femmes seront randomisées.

2.3.9 Les analyses statistiques

Les analyses statistiques seront effectuées à l'aide du logiciel SAS 9.4 (SAS Institute Inc). Pour l'étude pilote, les issues seront présentées par groupe d'intervention et comparées par un test exact de Fisher ou de Chi-carré.

Pour ce qui est de l'ECR complet, l'effet de l'intervention sur la proportion de naissances vivantes (issue primaire) sera quantifié à l'aide de rapports de risque (RR) avec intervalle de confiance (IC) à 95%. Il en sera de même pour les issues secondaires. Si certaines caractéristiques des participantes sont différentes entre les groupes d'un point de vue clinique, nous présenterons aussi des RR ajustés et non ajustés pour ces caractéristiques en effectuant des analyses par régression de Poisson robuste. Les analyses seront menées en intention de traiter mais les résultats des analyses *per protocole* seront aussi présentés. Les données manquantes sur les

variables dépendantes seront censurées. Dans une éventuelle analyse ajustée, les données manquantes sur les variables d'ajustement, si elles semblent aléatoires, seront prises en charge par l'imputation multiple afin d'éviter une perte de puissance et un biais de sélection due à une altération de la randomisation.

Des analyses exploratoires par sous-groupes sont prévues pour l'ECR complet pour les facteurs modifiants potentiels suivants :

- 1) Femme de < 30 ans versus \geq 30 ans;
- 2) Durée de l'infertilité < 2 ans versus \geq 2 ans;
- 3) Endométriose suspectée versus non-suspectée;
- 4) Pression utilisée pour administrer le lavage utérin;
- 5) Utilisation d'une pince sur le col pour introduire le cathéter;
- 6) Présence de fuites lors de la technique;
- 7) Titre de la personne ayant réalisé la technique (gynécologue, médecin résident, infirmière);
- 8) Quantité de liquide administrée.

De plus, une fois que la collecte de données des 115 premières participantes sera complétée (moitié du N total), les données dénominalisées seront analysées par un comité de surveillance en aveugle de l'intervention tel que détaillé plus bas. Les données seront ensuite analysées et publiées une fois que le recrutement et la collecte de données auprès des 230 participantes seront complétés. Si certaines analyses sont ajoutées à posteriori, elles seront identifiées comme telles dans l'article final.

2.3.10 La prévention des biais

Afin de pallier à une importante faille des études précédentes, nous évitons les biais de confusion en procédant à une randomisation de qualité et en maintenant l'aveuglement des participantes et des évaluateurs tout au long de l'étude. L'aveuglement permet d'éviter les problèmes d'observance au traitement et le recours à des co-interventions hors protocole. En effet, dans l'étude de Lindborg et al. (13) sur 6 mois, 37/334 couples ont dérogé du protocole, notamment, 11 femmes du groupe sans intervention ayant reçu une sono-HSG dans une autre clinique. Nous suspectons également que les couples ont pu avoir recours à d'autres traitements de fertilité au cours de cette période, représentant un facteur de confusion potentiel non-documenté, plusieurs couples n'acceptant pas de n'avoir recours à aucun autre traitement sur une aussi longue période.

Dans notre étude, le respect du protocole (l'absence d'utilisation d'autres traitements de fertilité et relation sexuelle dans les 12 heures suivant l'intervention) sur le cycle étudié est questionné lors de la relance téléphonique à un mois. De plus, il est aussi possible que le simple fait d'offrir une intervention, efficace ou non, puisse avoir un impact sur la fertilité (96), rehaussant l'importance de l'aveuglement. De plus, les analyses et l'évaluation de l'issue primaire (naissances vivantes) et des issues secondaires seront réalisées en aveugle de l'intervention.

Afin d'éviter un biais de sélection, nous minimisons les perdus de vue par relance téléphonique (maximum trois relances) et en nous procurant, avec le consentement des participantes, une méthode alternative pour les rejoindre, c'est-à-dire une adresse de courrier électronique, compte Facebook ou adresse postale. De plus, afin de maximiser le recrutement de toutes les femmes potentiellement éligibles, une professionnelle de recherche identifie tous les couples éligibles à partir du dossier médical électronique avant chaque clinique de fertilité. Pour éviter les biais d'information, les données sont recueillies à partir d'un questionnaire exhaustif ayant été testé auprès de 10 femmes et tout évènement colligé ayant nécessité une visite médicale est reconfirmé par un gynécologue après consultation du dossier médical électronique du patient (ex : naissance, grossesse ectopique, avortement spontané et complication suivant l'intervention).

Si des facteurs de confusion sont répartis inégalement entre les groupes, nous avons prévu réaliser une analyse ajustée. Nous avons procédé à une revue de littérature extensive nous ayant permis d'identifier les facteurs confondants potentiels qui sont recueillis dans le formulaire de collecte de données (âge des partenaires, réserve ovarienne, concentration du spermogramme, durée de l'infertilité, parité, indice de masse corporelle, exercice physique, usage de tabac, café, alcool et drogue, ethnie, stress, salaire, niveau d'éducation, statut marital, fréquence des relations sexuelles, nombre de partenaires sexuels à vie, antécédents d'infection transmissibles sexuellement et d'atteinte inflammatoire pelvienne, antécédents de chirurgie pelvienne) (1, 2, 25-29, 65).

2.3.11 La sécurité des participantes

Le lavage utérin est habituellement bien toléré avec une fréquence d'effets secondaires de 8,8% selon une série de 1153 sono-HSG (35). Ceux-ci incluent des symptômes vaso-vagaux (3%), des nausées (1%) ou des vomissements (0,5%) et des douleurs modérées à sévères (4%) (35) habituellement transitoires et efficacement soulagées par un anti-inflammatoire (35). Dans des

séries de cas (N=568), une interruption temporaire des procédures due à la douleur a été rapportée dans 1 à 2 % des cas sans que celles-ci n'empêchent de compléter l'examen et aucune douleur n'a été signalée dans les jours suivants l'intervention (97, 98). Afin de maximiser la tolérance des femmes, nous utiliserons un cathéter intra-utérin sans ballonnet, associé à moins de douleur que les cathéters avec ballonnet (99). De la température ou une infection pelvienne peuvent survenir dans moins de 1% des cas (0,8% et 0,2% des cas respectivement) (35). Afin de réduire ce risque, chaque femme devra avoir présenté un test de dépistage de chlamydia-gonorrhée négatif dans les derniers 12 mois avant de participer à l'étude. Contrairement à la FIV, le lavage utérin n'augmente pas les risques de grossesses multiples et de syndromes d'hyperstimulation ovarienne puisque cette intervention n'a aucun impact sur la fonction ovulatoire. Le lavage utérin pourrait nuire à une grossesse en cours, voir même provoquer un avortement spontané et la possibilité d'une grossesse sera donc écartée à l'aide d'un test de grossesse urinaire fourni gratuitement aux participantes le matin de l'intervention.

**CHAPITRE 3 HYSTEOSALPINGOSONOGRAPHY FOR
DIAGNOSING TUBAL OCCLUSION IN SUBFERTILE WOMEN: A
SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS**

**L'HYSTÉROSALPINGOSONOGRAPHIE POUR LE DIAGNOSTIC DE
L'OCCLUSION TUBAIRE CHEZ LES FEMMES INFERTILES : UNE
REVUE SYSTÉMATIQUE AVEC MÉTA-ANALYSE**

Ce chapitre présente l'article issu de la première phase de ce projet de doctorat. Cet article est rédigé en anglais et la version présentée correspond à celle publiée dans le journal *Human Reproduction* en mai 2014 (58). Les auteurs sont Sarah Maheux-Lacroix, Amélie Boutin, Lynne Moore, Marie-Ève Bergeron, Emmanuel Bujold, Philippe Laberge, Madeleine Lemyre et Sylvie Dodin.

3.1 Résumé

Question de l'étude : L'hystérosalpingosonographie (sono-HSG) est-elle un test valide pour diagnostiquer l'occlusion tubaire et se compare-t-elle à l'hystérosalpingographie (HSG)?

Réponse résumée : La sono-HSG est un test valide pour diagnostiquer l'occlusion tubaire et performe de façon similaire à l'HSG.

Ce qui est déjà connu: La sono-HSG et l'HSG sont deux courtes procédures, bien tolérées et pouvant être réalisées en externe. Cependant, la sono-HSG a l'avantage sur l'HSG d'éviter les irradiations et les risques d'allergie à l'iode, d'être associée à une meilleure sensibilité et spécificité pour la détection des anomalies de la cavité utérine et de permettre la visualisation concomitante des ovaires et du myomètre.

Devis, taille et durée de l'étude : Une revue systématique avec méta-analyse des études publiées dans n'importe quelle langue jusqu'au 14 novembre 2012 a été réalisée. Toutes les études évaluant la validité de la sono-HSG pour le diagnostic de l'occlusion tubaire chez les femmes infertiles ont été considérées.

Participants/matériels, lieux et méthodes: Nous avons consulté Medline, Embase, Cochrane Library, Web of Science et Biosis ainsi que dans les articles connexes et les citations et les listes de référence. Les études de test diagnostique étaient éligibles si elles comparaient la sono-HSG (\pm HGS) à la laparoscopie avec chromotubation chez des femmes souffrant d'infertilité inexplicée. Deux auteurs ont indépendamment évalué l'éligibilité, extrait les données et évalué la qualité des études incluses. Les risques de biais et préoccupations d'applicabilité ont été investigués en accord avec le *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Study* (QUADAS-2). Des modèles bivariés à effets aléatoires ont été utilisés pour estimer des sensibilités et spécificités globales avec leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%), pour générer des courbes des caractéristiques opérateur-receveur sommaires et pour évaluer les sources d'hétérogénéité.

Résultats principaux et rôle du hasard : Parmi les 4221 citations identifiées, 30 études étaient éligibles. De celles-ci, 28 dont les résultats étaient rapportés par trompe individuelle ont été incluses dans la méta-analyse, représentant un total de 1551 femmes et 2740 trompes. Les estimés globaux de sensibilité et de spécificité pour la sono-HSG étaient de 0,92 (IC 95% : 0,82–0,96) et 0,95 (IC 95% : 0,90–0,97), respectivement. Dans neuf études (582 femmes, 1055 trompes), la sono-HSG et l'HSG étaient toutes deux comparées à la laparoscopie, résultant en des estimées globales de sensibilité et de spécificité de 0,95 (IC 95% : 0,78–0,99) et 0,93 (IC 95% : 0,89–0,96) pour la sono-HSG, and 0,94 (IC 95% : 0,74–0,99) et 0,92 (IC 95% : 0,87–0,95) pour l'HSG, respectivement. L'échographie Doppler était associée avec une sensibilité et une spécificité significativement plus grandes comparativement à sa non-utilisation (0,93 et 0,95 versus 0,86 et 0,89, respectivement, $P = 0.0497$). Nous n'avons aussi trouvé aucun bénéfice aux agents de contraste commercialisés par rapport à une solution saline en égard à la validité diagnostique de la sono-HSG.

Limitations et raisons de prudence : La qualité méthodologique variait considérablement entre les études. Cependant, l'analyse de sensibilité, tenant compte de la qualité méthodologique des études, ne modifiait pas les résultats. Cette revue systématique n'a pas permis de faire la distinction entre l'occlusion proximale et distale. Ceci pourrait être intéressant à prendre en compte dans de futures études, la performance du test pourrait en effet varier pour chaque localisation.

Implications étendues des trouvailles : à la lumière de nos résultats et des bénéfices connus de la sono-HSG sur l'HSG dans un contexte d'infertilité, la sono-HSG devrait remplacer l'HSG dans l'évaluation initiale des couples infertiles.

Numéro d'enregistrement de l'essai: Cette revue a été enregistrée sur PROSPERO : Numéro d'enregistrement #CRD42013003829.

Keywords: hysterosalpingosonographie, hysterosalpingographie, diagnostic, perméabilité tubaire, revue systématique

3.2 Abstract

Study question: Is hysterosalpingosonography (sono-HSG) an accurate test for diagnosing tubal occlusion in subfertile women and how does it perform compared with hysterosalpingography (HSG)?

Summary answer: sono-HSG is an accurate test for diagnosing tubal occlusion and performs similarly to HSG.

What is known already: sono-HSG and HSG are both short, well-tolerated outpatient procedures. However, sono-HSG has the advantage over HSG of obviating ionizing radiation and the risk of iodine allergy, being associated with a greater sensitivity and specificity in detecting anomalies of the uterine cavity and permitting concomitant visualization of the ovaries and myometrium.

Study design, size, duration: A systematic review and meta-analysis of studies published in any language before 14 November 2012 were performed. All studies assessing the accuracy of sono-HSG for diagnosing tubal occlusion in a subfertile female population were considered.

Participants/materials, setting, methods: We searched Medline, Embase, Cochrane Library, Web of Science and Biosis as well as related articles, citations and reference lists. Diagnostic studies were eligible if they compared sono-HSG (\pm HSG) to laparoscopy with chromotubation in women suffering from subfertility. Two authors independently screened for eligibility, extracted data and assessed the quality of included studies. Risk of bias and applicability concerns were investigated according to the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Study (QUADAS-2). Bivariate random-effects models were used to estimate pooled sensitivity and specificity with their 95% confidence intervals (95% CIs), to generate summary receiver operating characteristic curves and to evaluate sources of heterogeneity.

Main results and role of chance: Of the 4221 citations identified, 30 studies were eligible. Of the latter, 28 reported results per individual tube and were included in the meta-analysis, representing a total of 1551 women and 2740 tubes. Pooled estimates of sensitivity and specificity of sono-HSG were 0.92 (95% CI: 0.82–0.96) and 0.95 (95% CI: 0.90–0.97), respectively. In nine studies (582 women, 1055 tubes), sono-HSG and HSG were both compared with laparoscopy, giving pooled estimates of sensitivity and specificity of 0.95 (95% CI: 0.78–0.99) and 0.93 (95% CI: 0.89–0.96) for sono-HSG, and 0.94 (95% CI: 0.74–0.99) and 0.92 (95% CI: 0.87–0.95) for HSG, respectively. Doppler sonography was associated with significantly greater sensitivity and specificity of sono-HSG compared with its non-use (0.93 and 0.95 versus 0.86 and 0.89, respectively, $P = 0.0497$). We also found no benefit of the commercially available contrast media over saline solution in regard to the diagnostic accuracy of sono-HSG.

Limitations, reasons for caution: Methodological quality varied greatly between studies. However, sensitivity analysis, taking methodological quality of studies into account, did not modify the results. This systematic review did not allow the distinction between distal and proximal occlusion. This could be interesting to take into account in further studies, as the performance of the test may differ for each localization.

Wider implications of the findings: Given our findings and the known benefits of sono-HSG over HSG in the context of subfertility, sono-HSG should replace HSG in the initial workup of subfertile couples.

Trial registration number: This review has been registered at PROSPERO: Registration number #CRD42013003829.

Keywords: hysterosalpingosonography, hysterosalpingography, diagnostic, tubal patency, systemic review

3.3 Introduction

Hysterosalpingosonography (sono-HSG), an ultrasound-based technique, has been proposed as an alternative to hysterosalpingography (HSG) to assess tubal patency in the initial workup of subfertile couples (3). Sono-HSG and HSG are both short, well-tolerated outpatient procedures (35, 100, 101). However, sono-HSG has the advantage of obviating ionizing radiation and the risk of iodine allergy associated with HSG (11). Compared with HSG, sono-HSG also has greater sensitivity and specificity in detecting anomalies of the uterine cavity (38, 39) and permits concomitant visualization of the ovaries and myometrium (11).

Both sono-HSG and HSG are substitutes for laparoscopy, which is largely accepted as the gold standard for diagnosing tubal occlusion (3, 11, 34). However, being a more costly and invasive test (11), laparoscopy is usually indicated for women who could also benefit from a laparoscopy for the assessment or treatment of another pelvic pathology (3).

A systematic review with meta-analysis comparing sono-HSG and HSG to laparoscopy for diagnosing tubal occlusion was published in Holz et al. (12). In this review, sono-HSG was associated with a 10% rate of false occlusion and 7% of false patency compared with 13 and 11%, respectively, with HSG. Since then, several reports have been published (11) and the techniques implemented for sono-HSG have greatly improved with the arrival of new contrast media, three-dimensional (3D) ultrasonography, colour-coded 3D power Doppler imaging and heightened ultrasound resolution (102-104).

Our primary objective was to determine the diagnostic accuracy of sono-HSG for detecting tubal occlusion in women suffering from subfertility. Our secondary objective was to compare the diagnostic accuracy of sono-HSG and HSG. We planned to investigate sources of heterogeneity, namely differences in sono-HSG techniques and methodological quality of the included studies.

3.4 Materials and methods

3.4.1 Design

The design of this systematic review was elaborated by a multidisciplinary group of experts (in reproductive endocrinology and infertility, ultrasound in obstetrics and gynaecology, minimally invasive gynaecology and research methodologies) according to approaches outlined in the

'Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy (74). This article was written in accordance with 'Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses' (PRISMA) (76). Our protocol was registered with PROSPERO (#CRD42013003829) and published a priori (75).

3.4.2 Search strategy

We searched Medline, Embase, Cochrane Library and the Web of Science from their inception to 14 November 2012. Biosis was used to identify relevant abstracts and conference proceedings. The search strategy is presented in the published protocol (75). As recommended in the literature (77-79), we developed a search strategy with terms related to the index test (sono-HSG) and the target condition (tubal occlusion) and did not use any filter for diagnostic studies to maximize the sensitivity of the search. The strategy was revised by a healthcare librarian and all authors. Finally, we looked at reference lists and citations of relevant articles (previous reviews and included studies) to identify additional eligible reports.

3.4.3 Eligibility criteria and study selection

We considered all studies assessing the accuracy of sono-HSG for diagnosing tubal occlusion in a subfertile female population. There were no restrictions in terms of publication date or language. Articles written in languages other than English or French were translated before completing the selection process and data abstraction. Studies including women suffering from recurrent spontaneous miscarriages were eligible. We excluded studies that undertook sono-HSG to confirm occlusion after tubal sterilization, these samples being significantly different from the population of interest.

We only considered studies using exclusively laparoscopy as reference standard. Studies considering other modalities as reference standard, such as HSG, hysteroscopic selective tubal cannulation under fluoroscopic guidance or vaginal laparoscopy, were excluded. For studies using HSG as a comparator test (that is, additionally assessing the accuracy of HSG compared with laparoscopy), data on the diagnostic accuracy of HSG was retained in order to make a direct comparison of accuracy between sono-HSG and HSG.

We considered consecutive and random series of patients as well as case-control designs.

Studies utilizing random partial verification and non-random partial verification were eligible, provided the determinants of partial verification were known and verification in each strata was random and in known proportions (80-82).

Study eligibility was assessed independently by two reviewers screening titles, abstracts and full-text publications, when required. If disagreements were not resolved by consensus, a third reviewer was consulted. Attempts were made to contact the author for further information on studies that fulfilled the eligibility criteria but did not have sufficient data to build 2-by-2 tables. We collected reasons for full-text exclusion. To avoid duplication, author names, sample sizes and study results were compared.

3.4.4 Data abstraction

Two authors independently extracted data from included studies, and disagreements were resolved by discussion. If consensus was not reached, a third reviewer was consulted. We developed a standardized data abstraction form, which was pilot-tested on three studies (83, 85, 105) and refined accordingly. The following information was extracted from each of them:

- Study characteristics and methods: study design, inclusion and exclusion criteria, flow diagram, setting, country, language of publication.
- Description of the sono-HSG technique: resolution, two-dimensional (2D) or 3D device, vaginal or abdominal probe, contrast type, catheter type and Doppler sonography.
- Measures of diagnostic accuracy of sono-HSG (and HSG when available) in reference to laparoscopy.

In some studies, a positive test was defined as the presence of an occluded tube and, in others, by the presence of a patent tube. In order to pool the results, we reported the data of all studies by considering a positive test as an occluded tube. If published data did not allow us to obtain or derive the number of true positives (TP), false positives (FP), true negatives (TN) and false negatives (FN), we attempted to contact the corresponding author of the study.

3.4.5 *Assessment of methodological quality*

Two persons independently assessed the risk of bias and applicability concerns with a quality checklist derived from the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Study (QUADAS-2) (86) and available in our published protocol (75). In case of discrepancy, a third reviewer was consulted. An interval of no more than 1 month between tests was considered appropriate. Sono-HSG (\pm HSG) results had to be interpreted without knowledge of the laparoscopy results. Reviewers' judgements about risks of bias and applicability concerns were used in sensitivity analysis to examine the effect of methodological quality of studies.

3.4.6 *Statistical analysis and data synthesis*

Meta-analysis was performed by computing the number of TP, TN, FP and FN of each study in bivariate hierarchical random-effects models using SAS 9.3 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA, 2011). The results were presented with Cochrane Review Manager version 5.2 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark, 2012). Pooled and individual estimates of sensitivity and specificity and 95% confidence intervals (95% CIs) were presented in paired forest plots. We generated summary receiver operating characteristic (SROC) curves with point estimates for each study as well as symmetrical summary curves, summary point estimates, 95% confidence region and 95% prediction region. The magnitude of heterogeneity was assessed with the 95% prediction region on SROC curves.

Direct comparison of sono-HSG and HSG accuracy as well as subgroup and sensitivity analyses were achieved using bivariate models. We a priori planned to examine the effect of differences in sono-HSG technique [2D versus 3D, low (<5 MHz) versus high resolution (\geq 5 MHz), Doppler versus standard sonography, vaginal versus abdominal probe, saline versus other contrast and flexible versus rigid catheter] and in the methodological quality of studies (low versus high or unclear global risks of bias and applicability concerns). We calculated P-values (a $P < 0.05$ was considered statistically significant) by computing the change in the -2 Log likelihood when the covariate was added to the model using the χ^2 statistic.

3.5 Results

3.5.1 Search results

We identified 4221 citations, with 160 studies that were considered potentially eligible for our systematic review after screening titles and abstracts (Figure 1). One hundred and twenty-six studies were excluded because they did not meet the inclusion criteria. Four additional studies were excluded because we did not have sufficient data to build 2-by-2 tables and attempts to contact the authors failed. At the end of this process, a total of 30 studies were included in the systematic review (83, 85, 105-132). Of them, 28 (83, 85, 105-112, 114-125, 127-132) reported their results per tube and were considered in the meta-analyses. In nine studies (83, 106-109, 111, 116, 121, 128), all participants underwent HSG in addition to sono-HSG and laparoscopy, allowing direct comparison of sono-HSG and HSG accuracies (Table 2).

3.5.2 Study characteristics

Table 2 summarizes the characteristics of the included studies. All of them were published in peer-reviewed journals between 1986 and 2012. Studies were from North and South America, Europe, Asia and Africa, and six were not published in English. The prevalence of tubal occlusion varied from 7 to 89% across studies. Sono-HSGs were performed with a vaginal probe of 5 MHz or more and a flexible balloon catheter (5–10 French) in 24 studies, with an abdominal probe (<5 MHz) and rigid catheter in four studies and with either mode in two studies. The contrast agent was saline solution in 13 studies, galactose solution (Echovist, Schering AG, Berlin, Germany) in 15 studies and sulphur hexafluoride solution (SonoVue, Bracco, Milan, Italy) in one study. Thirteen studies reported using Doppler technology, and in five studies a 3D device was used.

3.5.3 Accuracy of sono-HSG for diagnosing tubal occlusion

Twenty-eight studies, representing 1551 women and 2740 tubes, served to estimate the global accuracy of sono-HSG for diagnosing tubal occlusion. Pooled estimates of sensitivity and specificity were 0.92 (95% CI: 0.82–0.96) and 0.95 (95% CI: 0.90–0.97), respectively. Paired forest plots and the corresponding SROC curve are presented in Figure 2. The large prediction region on the SROC curve reflects heterogeneity between studies.

Two studies (113, 126) were excluded from the meta-analysis because they did not report results per individual tube. The study by de Almeida et al. (113) (n = 30 women) achieved sensitivity and

specificity of 1.00 (95% CI: 0.40–1.00) and 0.91 (95% CI: 0.80–0.97), respectively, for the detection of bilateral obstruction, and Randolph et al. study (126) (n = 61 women) reached a specificity of 0.92 (95% CI: 0.74–0.99) for the detection of at least one occluded tube (TP number was unknown, which prevented the calculation of sensitivity).

3.5.4 Direct comparison of sono-HSG and HSG for diagnosing tubal occlusion

Sono-HSG and HSG were directly compared with laparoscopy by chromotubation in nine studies, representing 582 women and 1055 tubes. Figure 3 presents individual and pooled estimates of diagnostic accuracy parameters of both tests and SROC curves. For sono-HSG, pooled estimates of sensitivity and specificity were 0.95 (95% CI: 0.78–0.99) and 0.93 (95% CI: 0.89–0.96), respectively. For HSG, pooled estimates of sensitivity and specificity were 0.94 (95% CI: 0.74–0.99) and 0.92 (95% CI: 0.87–0.95), respectively. Differences between the two techniques were not statistically significant with a P-value of 0.4.

3.5.5 Methodological quality of studies

Figure 4 summarizes the risks of bias and applicability concerns of studies based on QUADAS-2 (the assessment of each individual study is presented in Figure 5). Only six studies specified that they presented consecutive series of patients (low risk of bias in terms of patient selection). Most studies (n = 19) reported a clear definition of a positive test and how they ensured adequate blinding (low risk of bias in terms of 'index test'). In terms of 'flow and timing', 10 studies were considered a high risk of bias either because an interval of more than 1 month separated the tests or more than 10% of tubes were excluded from the final analysis. Reasons reported for exclusions were: poor visualization, cervical stenosis, pain, suspicion of hydrosalpinx at sonography (sono-HSG cancelled), pregnancy and the women failed to return for the other test. All included studies had a complete verification design (gold standard performed on all participants; low risk of bias in terms of reference standard). Applicability concerns were raised in 11 studies that either exclusively recruited subfertile women with planned laparoscopy, included women suffering from recurrent pregnancy loss or undertook sono-HSG under general anaesthesia just before laparoscopy (applicability concerns in terms of 'patient selection'). In summary, 14 studies were considered a high risk of bias or raised applicability concerns for at least one item of the QUADAS-2 tool.

3.5.6 Subgroup and sensitivity analyses

Subgroup and sensitivity analyses are presented in Table 3. Doppler sonography for sono-HSG was associated with significantly higher sensitivity and specificity compared with its non-use (0.93 and 0.95 versus 0.86 and 0.89, respectively, $P = 0.0497$). Estimates were not statistically different when comparing 3D with 2D and saline with other contrasts. Data available for the estimation of pooled sensitivity and specificity with abdominal probes, low-resolution devices (<5 MHz), and rigid catheters came from only four studies (106, 107, 121, 124) of unclear methodological quality (3/7 to 5/7 items on QUADAS-2 were unclear); therefore, these subgroup analyses were not performed.

Analysis based on global score of risk of bias and applicability concerns revealed that the methodological quality of the studies did not modify pooled estimates of sono-HSG sensitivity or specificity ($P = 0.5$).

3.6 Discussion

In this systematic review, we observed high diagnostic accuracy of sono-HSG for tubal occlusion with overall sensitivity of 0.92 (95% CI: 0.82–0.96) and specificity of 0.95 (95% CI: 0.90–0.97). We also found that the diagnostic accuracy of sono-HSG and HSG was comparable with no significant difference in performance of the two tests.

Sono-HSG presents some advantages over HSG. First, sono-HSG avoids the risk of allergy and ionizing radiation associated with iodinate contrast and fluoroscopic guidance of HSG. Secondly, sono-HSG was associated with greater sensitivity and specificity for the detection of intrauterine pathologies, such as fibromas, polyps and synechiae in subfertile populations (38, 39). Finally, unlike HSG, sono-HSG permits concomitant visualization of the ovaries and myometrium, which can result in relevant findings in a context of subfertility, such as polycystic ovaries, endometriomas, other ovarian cysts and Müllerian anomalies (11).

Sono-HSG and HSG are both short and well-tolerated outpatient procedures (35, 100, 133, 134). In a series of 1153 sono-HSG (35), adverse effects occurred in only 8.8% of cases (moderate or severe pelvic pain 3.8%, vasovagal symptoms 3.5%, nausea 1.0%, vomiting 0.5% and fever 0.8%). Patient tolerance of sono-HSG was compared with HSG in a RCT (133) and no difference in pain, need for analgesia or side-effects was observed at 2 h, 24 h and 28 days after the procedure. There was also no significant difference in terms of procedure duration.

The costs of sono-HSG and HSG can vary but are nonetheless considered similar (134). However, sono-HSG could be considered as more cost-effective since it allows a complete assessment of the pelvis. Some authors argue that a complete pelvic ultrasound scan should be part of the evaluation of subfertile women as it provides useful information for treatment decisions and prognosis (135). In fact, complete assessment of the uterus, uterine cavity, endometrium, ovaries, follicles, tubes and their patency could detect relevant anomalies that would otherwise result in prolonged, invasive or unnecessary interventions (135).

We observed heterogeneity of our results, which is to be expected in diagnostic test accuracy reviews (87). Some between-study heterogeneity could be due to differences in study populations (e.g. BMI, pain tolerance) and in provider expertise (136). Subgroup analyses showed that heterogeneity is partly explained by variations in the sono-HSG technique. Doppler sonography leads to coloration of fluid flow through the tubes and was associated in our review with significantly greater sensitivity and specificity of sono-HSG. Spilling of contrast from the fimbrial end of the tube is difficult to distinguish from the bowel, both of them having similar echogenicity (103). The benefits of Doppler sonography could be explained by its capacity to enhance the visualization of fluid flow from tubes to the pelvis (103).

Hyperechogenic contrast media, e.g. Echovist-200 (Schering AG, Berlin, Germany), ExEm-gel foam (GynaecologIQ, Delft, The Netherlands) and SonoVue (Bracco, Milan, Italy), have been commercialized to facilitate the liquid visualization in the tubes (136). In our review, we found no benefit of these contrast media over saline solution in regard to the diagnostic accuracy of sono-HSG. Saline solution mixed with air also has a hyperechoic appearance (136). In addition, saline is safe, has no risk of allergy, and is far less expensive than commercial contrast media (136). This economical aspect further enhances the advantages of using sono-HSG over HSG.

We observed no significant increase in the diagnostic accuracy of sono-HSG with a 3D device. However, 3D has other benefits compared with 2D that must be considered, namely, it requires less time (103), avoids difficult probe movements and is less dependent on operator skill (136). Image acquisition also permits storage and later analyses of captures (136).

Our systematic review has some strengths and limitations. First, laparoscopy with chromotubation is largely accepted as the gold standard for diagnosing tubal occlusion (3, 11, 34) as its findings

are highly correlated with spontaneous pregnancy rates (34), but still diagnostic errors can occur with technical problems (e.g. improper catheter placement, lack of sealing) or severe adhesions (11). In some studies, tubes could not be assessed by either sono-HSG or laparoscopy given a lack of visualization. Such exclusions from the analysis may have affected the validity of the results of the concerned studies. Also, applicability concerns were raised in 2 of the 30 included studies that did not only consider subfertile women, but also women suffering from recurrent pregnancy losses. These aspects were taken into account in the assessment of risk bias and applicability concerns using the QUADAS-2 tool. In a sensitivity analysis, the pooled estimates of sensitivity and specificity of sono-HSG did not significantly differ for the 15 studies that were attributed at least one high risk of bias or applicability concern compared with the other studies included in our systematic review. In other words, the variation in the methodological quality of the included studies did not significantly modify the results of our pooled estimates.

In 28 of the 30 included studies, results were reported per tube, not per woman, which allowed us to calculate pooled estimate per tube. Reporting the results per woman brings the problem of multiple possible definitions of a positive test (both tubes occluded or at least on tube occluded) and, thereby, different values of sensitivity and specificity (137). However, the data for each tube of a woman are not independent. In our analyses, we have not been able to account for this cluster effect, as the results reported for each individual study did not allow us to link tubes together in regards to their belonging to a single woman. To ignore the cluster effect has no effect on the point estimates of sensitivity and specificity but can affect the width of the 95% CI; however, given the high number of women (cluster), the estimates were probably hardly affected. Finally, this systematic review did not allow the distinction between distal and proximal occlusion. This could be interesting to take into account in further studies as the performance of the test may differ for each localization.

Direct comparison of sono-HSG and HSG (all tests performed on all participants) reduced the possibility of confounding biases and increased the validity of our results (Macaskill et al., 2010) (87). Our searches were extensive in different databases. We applied no restrictions based on language and did not systematically exclude studies with partial verification bias, enhancing the validity, precision and generalizability of our results (80-82). Finally, important strengths of our review lay in the a priori nature of our protocol (75) and methods adhering to recent guidelines for diagnostic test accuracy reviews (76, 78, 86, 87).

In conclusion, sono-HSG is an accurate test for diagnosing tubal occlusion and performs similarly to HSG. Given their comparable patient tolerability and the advantages of sono-HSG over HSG (visualization of ovaries and myometrium, better sensitivity and specificity for the diagnosis of uterine cavity abnormalities, absence of radiation and risk of iodine allergy), sono-HSG should replace HSG in the initial workup of subfertile couples. An economic study comparing cost-utility of sono-HSG and HSG would add an interesting perspective to these considerations. Finally, Doppler sonography potentially improves the diagnostic accuracy of sono-HSG and deserves further evaluation.

Figure 1. Search results

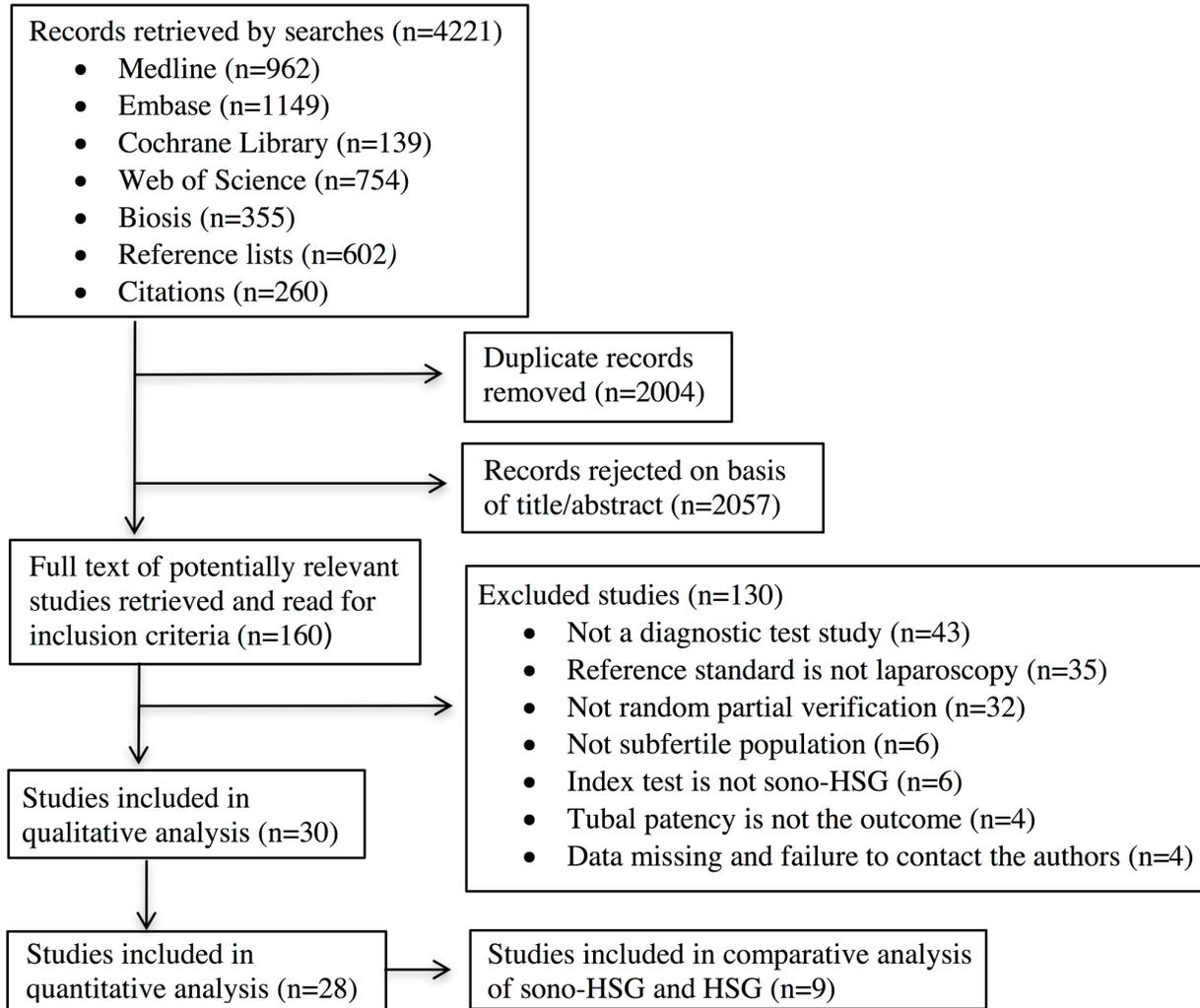


Table 2. Characteristics of included studies

Studies	Participants	Tubes ¹ (excluded)	Country	Language	Population	Prevalence ²	Contrast	Catheter	Resolution (MHz)	Probe	2D or 3D	Doppler	Comparison with HSG ²	In MA
Allahbadia 1992	129	129 (0)	India	English	Subfertility	0.11	Saline + air	Flexible with balloon (8 Fr) or rigid	3.5-5	Vaginal or abdominal	2D	Yes	Yes	Yes
Allahbadia 1993	27	54 (0)	India	English	Subfertility	0.22	Saline	Rigid	2.5	Abdominal	2D	Yes	Yes	Yes
Allahbadia 1994	53	106 (0)	India	English	Subfertility	0.11	Saline	Rigid or flexible with balloon (8 Fr)	2.5-5	Vaginal or abdominal	2D	Yes	Yes	Yes
Allahbadia et al.1992	50	100 (0)	India	English	Subfertility	0.15	Saline + air	Flexible with balloon (8 Fr)	5	Vaginal	2D	Yes	Yes	Yes
Ayida et al. 1997	20	32 (7)	England	English	Subfertility with planned laparoscopy	0.12	Galactose	Flexible with balloon (5-7 Fr)	5-6	Vaginal	2D	No	No	Yes
Battaglia et al 1996	59	114 (4)	Italy	English	Subfertility	0.17	Saline	Flexible with balloon	5-6.5	Vaginal	2D	Yes	Yes	Yes
Chan et al. 2005	21	34 (8)	China	English	Subfertility with planned laparoscopy	0.26	Galactose	Flexible with balloon (8 Fr)	7	Vaginal	3D	Yes	No	Yes
de Almeida et al. 2000	30	60 (8)	Brazil	Portuguese	Subfertility	0.04	Galactose	Flexible with balloon (10 Fr)	5	Vaginal	2D	No	Yes	No
De Jonge et al. 2001	100	178 (22)	South Africa	English	Primary subfertility	0.89	Galactose	Flexible with balloon (5 Fr)	6	Vaginal	2D	No	No	Yes
Dietrich et al. 1996	20	39 (1)	Germany	English	Subfertility	0.13	Saline + Galactose	Flexible with balloon (6 Fr)	5	Vaginal	2D	Yes	No	Yes
Dijkman et al. 2000	100	200 (106)	Netherlands	English	Subfertility	0.28	Saline + Galactose	Flexible with balloon	7.5	Vaginal	2D	No	Yes	Yes
Friberg & Joergense 1994	14	28 (10)	Sweden	English	Subfertility with planned laparoscopy	0.50	Saline	Flexible with balloon	6.5	Vaginal	2D	No	No	Yes
Guerriero et al. 1996	30	60 (0)	Italy	English	Subfertility	0.30	Galactose	Flexible with balloon (5 Fr)	5	Vaginal	2D	Yes	No	Yes
Hauge et al. 2000	33	66 (0)	Norway	English	Subfertility with planned laparoscopy	0.21	Saline + Galactose	Flexible with balloon (4 Fr)	7.5	Vaginal	2D	No	No	Yes
Heikkinen et al. 1995	31	61 (0)	Finland and Italy	English	Subfertility	0.18	Saline + air	Flexible with balloon (6-10 Fr)	5-6.5	Vaginal	2D	Yes	No	Yes
Inki et al. 1998	32	53 (11)	Finland	English	Subfertility	0.23	Saline + air	Flexible with balloon (6 Fr)	6	Vaginal	2D	No	No	Yes
Kozarzewski et al. 1995	25	50 (0)	Poland	Polish	Subfertility	0.20	Galactose	Rigid	3,75	Abdominal	2D	Yes	Yes	Yes
Kupesic & Plavsic 2007	268	536 (0)	Croatia	English	Subfertility (91%) and RPL (9%)	0.46	Galactose	Flexible with balloon (5 Fr)	5-7	Vaginal	2D 3D	Yes	No	Yes
Luciano et al. 2011	62	121 (0)	USA	English	Subfertility with planned laparoscopy	0.41	Saline + air	Flexible with balloon (5 Fr)	5-9	Vaginal	2D	No	No	Yes
Omigbodun et al. 1992	31	62 (6)	Nigeria	English	Subfertility	0.36	Saline	Rigid	3.5	Abdominal	2D	No	No	Yes

Radic et al. 2005	68	135 (0)	Croatia	English	Subfertility (66%) and RPL (34%)	0.35	Saline + Galactose	Flexible with balloon (8 Fr)	6.5	Vaginal	2D	No	No	Yes
Randolph et al. 1986	61	122 (2)	United States	English	Subfertility and RPL	0.07	Saline	Rigid	3.5	Abdominal	2D	No	Yes	No
Reis et al. 1998	44	88 (0)	Brazil	English	Subfertility	0.31	Saline + Galactose	Flexible with balloon	-	Vaginal	2D	No	Yes	Yes
Schwarzler et al. 1997	57	108 (0)	Austria	German	Subfertility	0.22	-	(6 Fr)	7.5	Vaginal	2D	Yes	No	Yes
Socolov et al. 2009	95	181 (0)	Romania	Romanian	Subfertility	0.36	Saline + air	Flexible with balloon	7	Vaginal	3D	No	Yes	Yes
Spalding et al. 1997	32	59 (4)	Finland	English	Subfertility with planned laparoscopy	0.22	Saline + air or Galactose	Flexible with balloon	6	Vaginal	2D	No	No	Yes
Tanawattanacharoen et al. 1998 ⁵⁰	15	25 (5)	Thailand	English	Subfertility	0.36	Galactose	?	5	Vaginal	2D	Yes	No	Yes
Tufekci et al. 1992	44	88 (16)	Turkey	English	Subfertility	0.28	Saline	Flexible with balloon (8 Fr)	5	Vaginal	2D	No	No	Yes
Wang et al. 2012	70	140 (0)	China	Mandarin	Subfertility	0.46	SonoVue	?	9	Vaginal	2D 3D	No	No	Yes
Watermann et al. 2004	21	42 (0)	Germany	German	Subfertility with planned laparoscopy	0.12	Galactose	Flexible with balloon (5 Fr)	5-8	Vaginal	3D	No	No	Yes

Fr: French, HSG: hysterosalpingography, MA: meta-analysis, RPL: recurrent pregnancy loss

¹Number of tubes may not be consistent with the number of patients because of past salpingectomy and unicornuate uterus. In parenthesis is the number of tubes excluded from the analyses for each study. The reasons reported for exclusions were: poor visualisation, cervical stenosis, pain, suspicion of hydrosalpinx at sonography (sono-HSG cancelled), pregnancy, and the women failed to return for the other test.

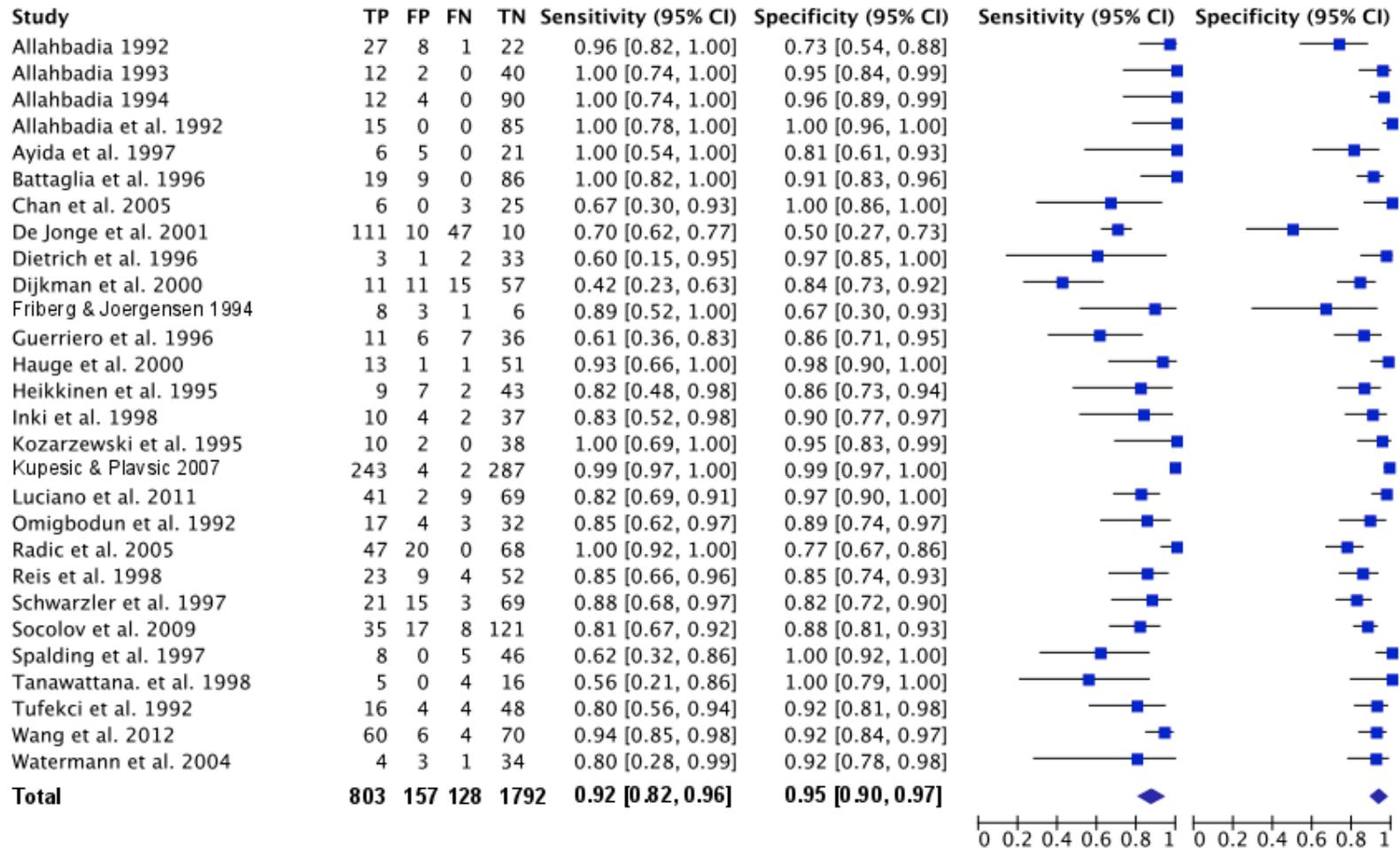
²Prevalence of tubal occlusion per tube

³V:vaginal, A:abdominal

⁴Global appreciation for risk of bias and applicability concerns based on QUADAS-2. H: high, U: unclear, L: low

Figure 2. A) Forest plot of sono-HSG and B) summary ROC curve for diagnosing tubal occlusion (per tube)

A)



B)

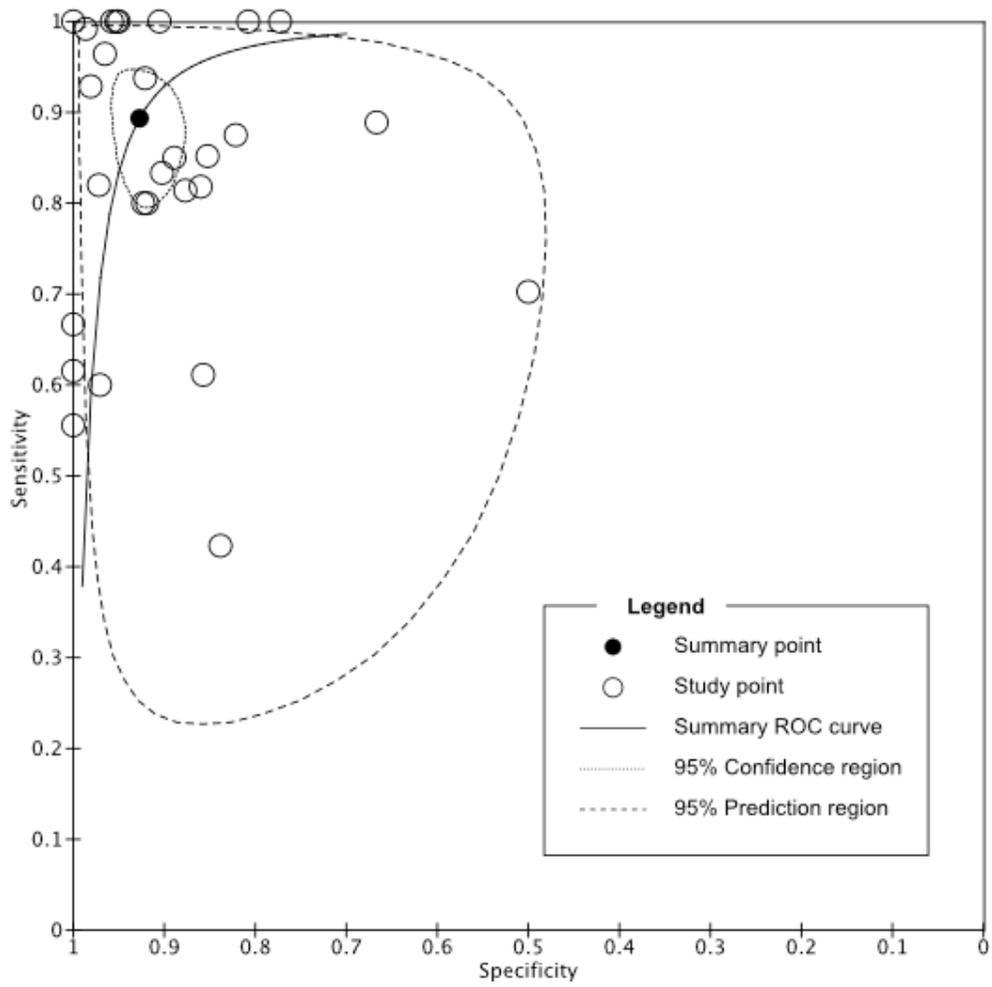
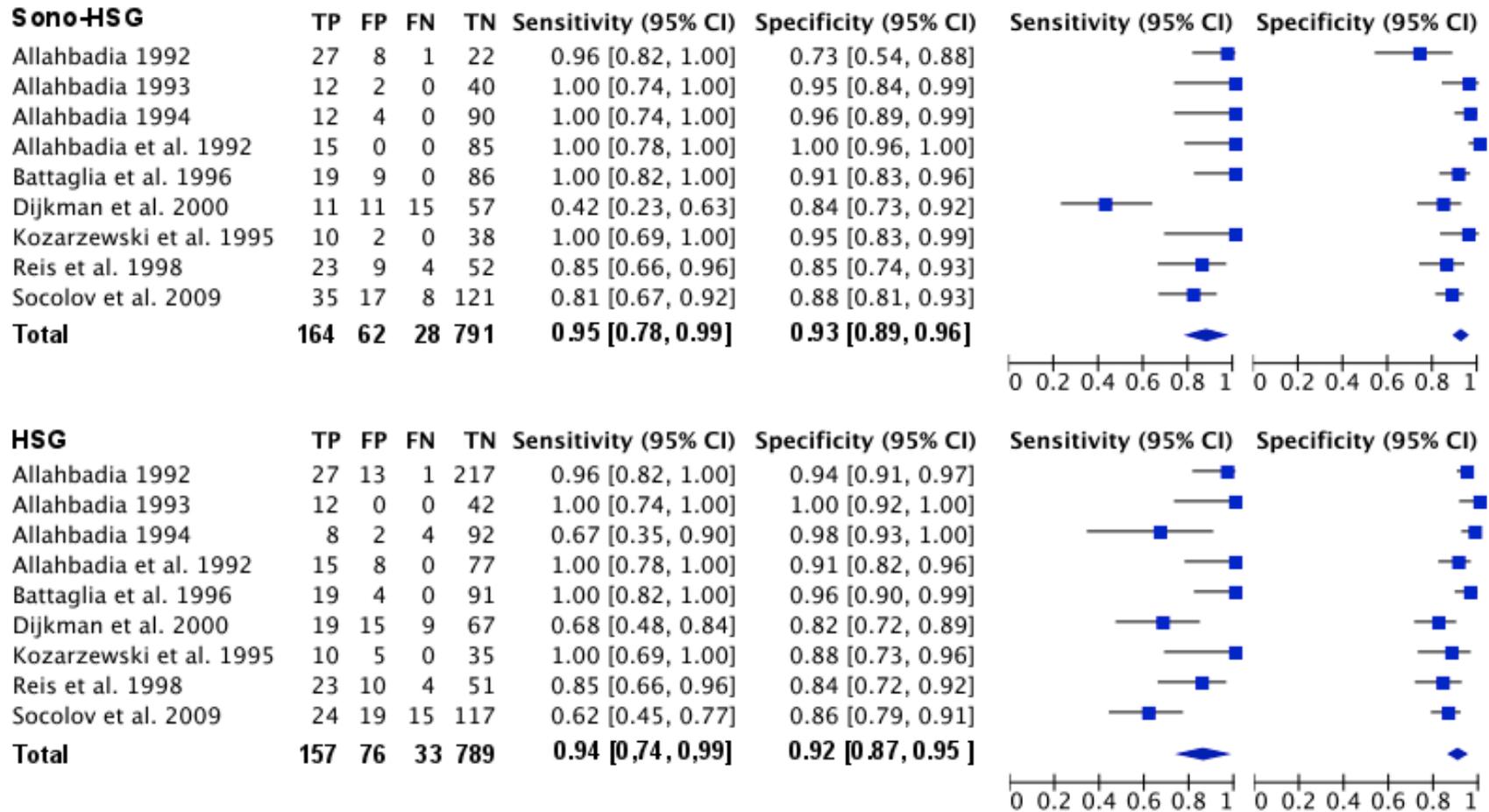
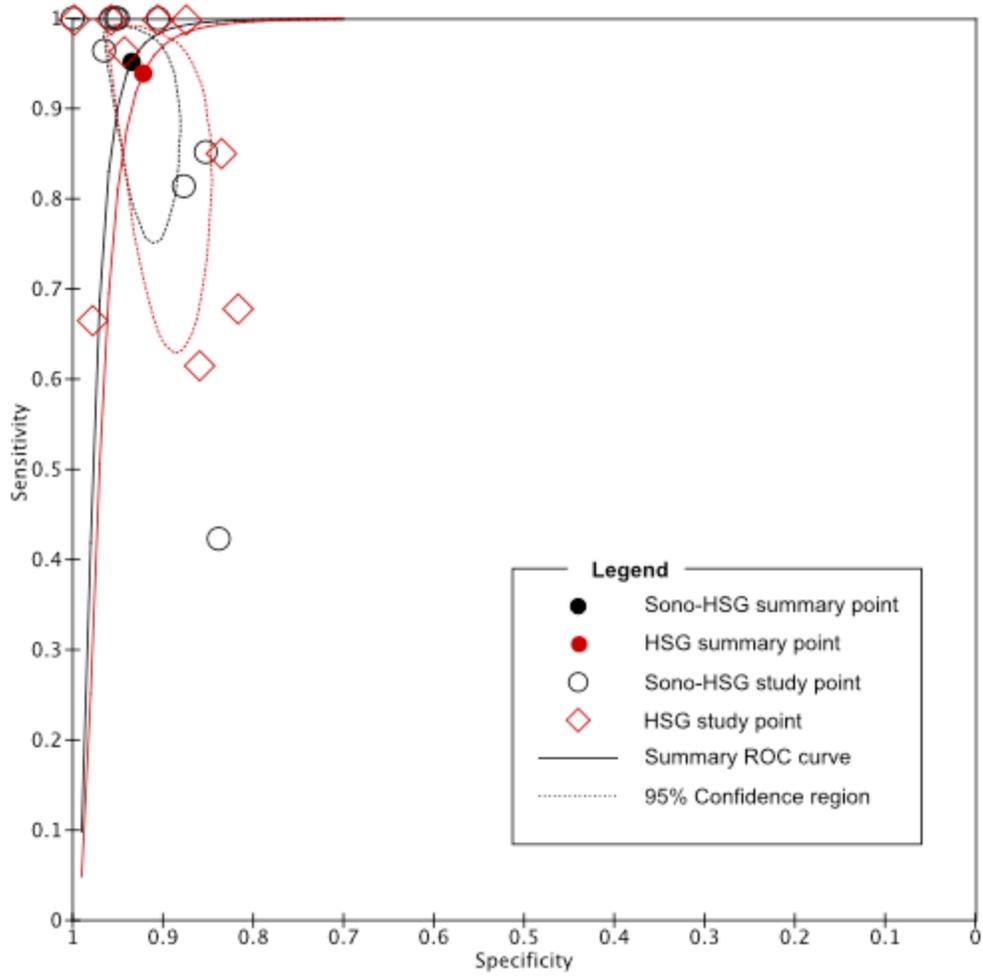


Figure 3. A) Forest plot and B) summary ROC curves from direct comparison of sono-HSG and HSG for diagnosing tubal occlusion (per tube)¹

A)



B)



¹P-value based on likelihood ratio chi-squared statistic=0.4

Figure 4. Risk of bias and applicability concerns based on QUADAS-2 presented as percentages across included studies

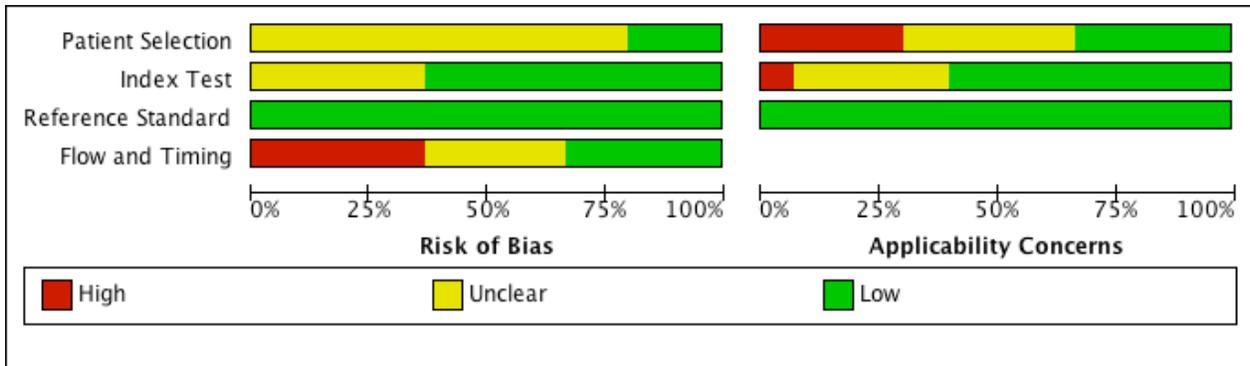


Figure 5. Risk of bias and applicability concerns based on QUADAS-2 for each study

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Allahbadia 1992	?	?	+	?	?	?	+
Allahbadia 1993	?	+	+	?	?	+	+
Allahbadia 1994	?	+	+	?	?	+	+
Allahbadia et al. 1992	?	+	+	?	?	+	+
Ayida et al. 1997	?	+	+	-	-	+	+
Battaglia et al. 1996	?	+	+	-	+	+	+
Chan et al. 2005	+	+	+	-	-	+	+
De Almeida et al. 2000	?	?	+	-	?	?	+
De Jonge et al. 2001	+	+	+	-	+	+	+
Dietrich et al. 1996	?	+	+	+	?	+	+
Dijkman et al. 2000	+	+	+	-	+	+	+
Friberg & Joergensen 1994	?	?	+	-	-	?	+
Guerrero et al. 1996	?	+	+	+	+	+	+
Hauge et al. 2000	?	+	+	+	-	+	+
Heikkinen et al. 1995	?	+	+	+	?	+	+
Inki et al. 1998	?	+	+	-	+	+	+
Kozarzewski et al. 1995	?	?	+	?	+	?	+
Kupesic & Plavsic 2007	?	+	+	+	-	+	+
Luciano et al. 2011	+	+	+	?	-	+	+
Omigbodun et al. 1992	?	?	+	?	?	?	+
Radic et al. 2005	?	+	+	?	-	+	+
Randolph et al. 1996	?	+	+	+	?	-	+
Reis et al. 1998	+	?	+	?	+	?	+
Schwarzler et al. 1997	?	?	+	+	?	?	+
Socolov et al. 2009	+	?	+	-	+	?	+
Spalding et al. 1997	?	?	+	+	-	?	+
Tanawattana. et al. 1998	?	?	+	-	+	?	+
Tufekci et al. 1992	?	+	+	-	?	+	+
Wang et al. 2012	?	+	+	+	+	+	+
Watermann et al. 2004	?	?	+	+	-	-	+

 High	 Unclear	 Low
--	---	---

Table 3. Subgroup and sensitivity analyses

Variables	Number of studies¹	Number of women	Number of tubes	Sensitivity [95% CI]	Specificity [95% CI]	p
Doppler						
Yes	13	785	1,545	0.93 [0.84 to 0.97]	0.95 [0.92 to 0.98]	0.0497
No	15	766	1,335	0.86 [0.74 to 0.93]	0.89 [0.83 to 0.93]	
2D or 3D						
3D	5	293	641	0.89 [0.77 to 0.95]	0.94 [0.86 to 0.98]	0.6703
2D	26	1,258	2,281	0.88 [0.80 to 0.94]	0.92 [0.87 to 0.95]	
Contrast						
Saline	14	643	1,223	0.91 [0.82 to 0.96]	0.93 [0.88 to 0.96]	0.7046
Other contrasts	16	851	1,657	0.87 [0.76 to 0.94]	0.92 [0.86 to 0.96]	
Risk of bias²						
High	15	952	1,701	0.88 [0.77 to 0.94]	0.91 [0.85 to 0.95]	0.5488
Low/unclear	13	599	1,179	0.91 [0.80 to 0.96]	0.94 [0.89 to 0.97]	

¹Studies that reported several techniques were retained in subgroup analyses if they provided data separately for each technique. For this reason, some studies may be counted more than once in each analysis.

²Global appreciation for risk of bias and applicability concerns based on QUADAS-2.

**CHAPITRE 4 HYSTÉROSALPINGOSONOGRAPHY IS NOT AS
EFFECTIVE AS HYSTÉROSALPINGOGRAPHY TO INCREASE
CHANCES OF PREGNANCIES**

**L'HYSTÉROSALPINGOSONOGRAPHIE N'EST PAS AUSSI EFFICACE
QUE L'HYSTÉROSALPINGOGRAPHIE POUR AUGMENTER LES
CHANCES DE GROSSESSES**

Ce chapitre présente l'article issu de la deuxième phase de ce projet de doctorat. Cet article est rédigé en anglais et la version présentée correspond à celle acceptée pour publication dans le *Journal of obstetrics and gynaecology Canada* en septembre 2018. Les auteurs sont Sarah Maheux-Lacroix, Catherine Bergeron, Lynne Moore, Marie-Ève Bergeron, Jessica Lefebvre, Iseult Grenier-Ouellette et Sylvie Dodin.

4.1 Résumé

Objectif: Vérifier si l'hystérosalpingosonographie (sono-HSG) est aussi efficace que l'hystérosalpingographie (HSG) afin de faciliter la conception en comparant les taux de grossesse dans les 6 mois suivant ces procédures.

Méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective de non-infériorité auprès de 440 femmes infertiles éligibles consécutives ayant reçu une HSG ou sono-HSG dans le cadre de leur bilan initial d'infertilité dans notre centre tertiaire universitaire. Nous avons exclu les femmes présentant une occlusion tubaire bilatérale, une infertilité masculine sévère et celles ayant reçu les deux procédures. L'issue primaire était définie comme une grossesse obtenue sans techniques de reproduction assistée, et objectivée par un battement cardiaque fœtal positif à l'examen échographique dans les 6 mois suivant la procédure.

Résultats: Un total de 57 grossesses (26%) ont été observées dans le groupe HSG et 33 (15%) dans le groupe sono-HSG. Les risques relatifs non-ajustés et ajustés de grossesse dans les 6 mois suivant la sono-HSG comparativement à l'HSG étaient de 0,58 (IC à 95% : 0.39-0.85) et de 0,61 (IC à 95% : 0,42-0,89). Les effets secondaires étaient rares pour les deux procédures (sono-HSG= 1%; HSG= 4%, p=0.16).

Conclusion: Cette étude suggère que le lavage utérin tel que réalisé lors d'une sono-HSG n'est pas aussi efficace que celui réalisé lors d'une HSG pour augmenter les chances de grossesse, mais d'autres études seront nécessaires étant donné les biais liés au devis rétrospectif.

Mots clé: Hystérosalpingosonographie, hystérosalpingographie, grossesse, lavage, infertilité

4.2 Abstract

Objective: To study if hysterosalpingosonography (sono-HSG) is as effective as hysterosalpingography (HSG) to facilitate conception by comparing pregnancy rates in the 6 months following the procedures.

Methods: We performed a retrospective non-inferiority study of 440 consecutive eligible infertile women who underwent a HSG or sono-HSG as part of the initial fertility workup in our tertiary university center. We excluded women with bilateral tubal occlusion, severe male infertility and those who received both procedures. The primary outcome was non-ART pregnancy, defined as a positive fetal heartbeat on ultrasonographic examination, in the 6 months following the procedure.

Results: A total of 57 pregnancies (26%) were observed in the HSG group and 33 (15%) in the sono-HSG group. Non-adjusted and adjusted relative risks of pregnancy in the 6 months following sono-HSG compared to HSG were 0.58 (95% CI 0.39-0.85) and 0.61 (95% CI 0.42-0.89). Adverse events were infrequent in both procedures (sono-HSG= 1%; HSG= 4%, $p=0.16$).

Conclusion: This study suggests that the uterine flushing as performed during a sono-HSG is not as effective as when performed during a HSG to increase chances of pregnancy, but further studies will be required due to bias related to the retrospective design.

Keywords: Hysterosalpingosonography, hysterosalpingography, pregnancy, flushing, infertility

4.3 Introduction

The flushing of the uterine cavity and fallopian tubes that occurs during tubal patency test increases chances of pregnancy in the months following the intervention (5). In fact, growing evidence suggests that mechanical and immunological factors could cause subfertility and be overcome by this procedure (5-10). In a systematic review (5) of three randomized controlled trials (RCT) (8, 65, 66), the odds of conceiving were more than tripled following hysterosalpingography (HSG) compared to no intervention (odds ratio: 3.6; 95% confidence interval (CI): 2.1 to 6.3). In this same review, no difference was detected between the use of water-based and oil-based contrasts (5 RCT, 1454 women) (5), although a more recent RCT (1119 women) reported a higher pregnancy rate with the later (67). Still, oil-based contrasts have progressively been replaced by water-based contrasts being associated with better imaging and tolerability as well as lower costs (5).

More recently, hysterosalpingography (sono-HSG) was proposed as an alternative to HSG to screen for tubal patency (3). Both HSG and sono-HSG are well-tolerated outpatient procedures (35-37) with similar sensitivity and specificity for diagnosing tubal occlusion (58). Nevertheless, sono-HSG has the advantage over HSG of obviating ionizing radiation and the risk of iodine allergy (11), being associated with a better diagnostic accuracy for detecting anomalies of the uterine cavity (38, 39) and permitting concomitant visualization of the ovaries and myometrium (11). The contrast used are water-soluble, with commercialized hyperechogenic solutions not offering a better diagnostic accuracy than a saline solution (11). Studies on the effect of sono-HSG on pregnancies have reported contradictory results (13, 14) and we do not know whether sono-HSG is at least as effective as HSG to facilitate pregnancy. The primary objective of this study is to compare pregnancy rates in the 6 months following HSG and sono-HSG performed using water-based contrasts. The secondary objective is to compare side effects and complications of the two procedures.

4.4 Material and methods

We performed a retrospective non-inferiority study of infertile women (≥ 12 months of unprotected intercourse without pregnancy) who underwent a HSG or sono-HSG in our tertiary university center (CHU de Québec-Université Laval, QC, Canada) between July 2014 and June 2016. Women who did not attempt pregnancy in the six months following the intervention were excluded as well as women with bilateral tubal occlusion confirmed at laparoscopy, severe male infertility

(concentration <15 million/mL in the ejaculate or <1 million motile sperms in a swim-up preparation) and those who received both procedures during the follow-up period. The protocol was approved by the local Human Research Ethics committee (ref.: 2018-3632). During the study period, tubal testing was performed by either sono-HSG or HSG during the follicular phase by nine gynaecologists being experienced with both procedures. A negative genitourinary test for gonorrhoea and chlamydia was required before the procedure (< 12 months). In case of tubal dilation, antibioprophylaxis with 5 days of oral doxycycline was administered (138).

4.4.1 Hysterosalpingosonography (sono-HSG)

Sono-HSG were performed in a gynecologic position using a 3D ultrasound device and a 5-13 MHz vaginal probe (Voluson E8, RIC6-12, General Electric Healthcare, Little Chalfont, United Kingdom). After a preliminary assessment of the uterine cavity and adnexa, a cervix disinfection (Baxedin 0.05%) was performed, followed by the insertion of a 5-French catheter (Cooper Surgical, Trumbull, United States) and inflation of the balloon with 1 to 2 mL of saline. The cervix was grasped with a tenaculum if needed. Once correct positioning of the catheter was confirmed, tubal patency was assessed as previously described (139) using a 20-mL syringe containing 15 mL of saline solution and 5 mL of air. The balloon was then deflated and slowly pulled back while saline was injected for 3D assessment of the uterine cavity.

4.4.2 Hysterosalpingography (HSG)

For HSG, women were in gynecologic position, the cervix was disinfected and grasped with a tenaculum if needed. A total of 5 to 20 mL of iodine water-based contrast (iohexol, Omnipaque) was then infused into the uterus by a rigid cannula (Cohen cannula). Radiographs were then obtained and examined to evaluate the patency of both fallopian tubes and anomalies of the uterine cavity.

Potential candidates were identified from appointment lists. Eligibility assessment and data collection were performed by reviewing electronic medical records of potential candidates. The primary outcome was pregnancy, defined as a positive fetal heartbeat on ultrasonographic examination in the 6 months following the procedure (first day of the last menstrual cycle < 6 months following the date of the procedure). We included pregnancies following expectant management or conventional treatment with ovulation induction or ovarian stimulation and/or

intrauterine insemination. We excluded pregnancies obtained with donor sperm or ART technologies using either conventional oocyte insemination or intracytoplasmic sperm injection.

Demographics and medical history were collected using the initial consultation at the fertility clinic based on a standardized questionnaire. A first-trimester ultrasound is usually performed in all women with a positive pregnancy test. The electronic medical records also give access to obstetric ultrasound reports from any hospital in the city. We collected any reported side effect, complication, readmission or consultation at the emergency department <2 weeks after the procedure.

4.4.3 Sample size

The non-inferiority threshold was set to 10%, in order to preserve at least 50% of the 20% increase in pregnancy following HSG (5, 140). We calculated that the study would therefore need to include 440 women (220 in each group) by using the Farrington and Manning's test (unilateral, $\alpha=.025$, $\text{power}=.80$) and estimating pregnancy rates in the HSG and sono-HSG groups at 27% (5) and 29% (13), respectively.

4.4.4 Statistical analyses

Statistical analyses were undertaken using SAS 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC). Womens' characteristics for each group were presented using means and frequencies. We calculated adjusted and non-adjusted risk differences and 95% confidence interval (CI) using robust Poisson regression. All potential confounders presented in Table 1 were considered and retained in the final model if their withdrawal changed the relative risk by $\geq 10\%$. The pattern of data missingness was examined and missing data on independent variables were imputed using multiple imputation with chained equations. Quantitative variables were grouped as presented in Table 1 based on literature (1,2, 24-28) and clinical judgment of the research team.

4.5 Results

In order to reach our target of 440 studied women (220 in each group), the files of 501 consecutive women were reviewed, of which 463 women were eligible and 23 excluded due to lack of the follow-up after the procedure (HSG: $n=5$, sono-HSG: $n=3$) or because they received both

interventions (n=15). Procedures were performed between July 2014 and June 2016. Women's characteristics were similar in both groups, except for anomalies of the uterine cavity and AMH level (Table 4). Missing data were infrequent (<5%) except for anti-Mullerian hormone (AMH) level (34%), which was not systematically measured in all infertile women at the beginning of the study period.

In the 6 months following the procedures, 57 pregnancies (26%) were observed in the HSG group and 33 (15%) in the sono-HSG group. Non-adjusted and adjusted RR of obtaining a pregnancy in the 6 months following sono-HSG compared to HSG were 0.58 (95% CI 0.39-0.85) and 0.61 (95% CI 0.42-0.89). Adverse events following HSG occurred in 4% of cases and included severe pain (n=6, 3%) and vagal reaction (n=3, 1%) preventing the completion of the exam in 3 cases. Adverse events following sono-HSG were also infrequent, with severe pain (n=3, 1%) and vagal reaction (n=1, 0.5%) occurring in <2% and none of them preventing the completion of the exam (p=0.16). No fever or pelvic infection were reported.

4.6 Discussion

This retrospective study of 440 women suggests that sono-HSG is not as effective as HSG to facilitate conception. In fact, more pregnancies were observed following HSG compared to sono-HSG and it is possible that discrepancies between techniques could explain the difference in therapeutic effect. Still, this study is limited by its retrospective design and potential bias. Women who received sono-HSG had a worse fertility prognosis compared to those in the HSG group. In fact, intra-uterine pathologies (141) were more frequently observed in the sono-HSG group, likely due to the higher sensitivity of the exam for such anomalies (38, 39) or a higher propensity to prescribe this test when an anomaly is suspected. In fact, although there are no differences in the indications for HSG and sono-HSG in our service, we suspect that clinicians are more likely to prescribe a sono-HSG when intra-uterine pathologies are suspected, this procedure being associated with a better diagnostic accuracy for such anomalies. Also, women had lower ovarian reserve with lower AMH level (89) in the sono-HSG group, but unfortunately this data was not available for all women and were imputed to allow adjustment for confounding factors, after which sono-HSG remained significantly inferior to HSG with a net reduction of about 40% in pregnancies.

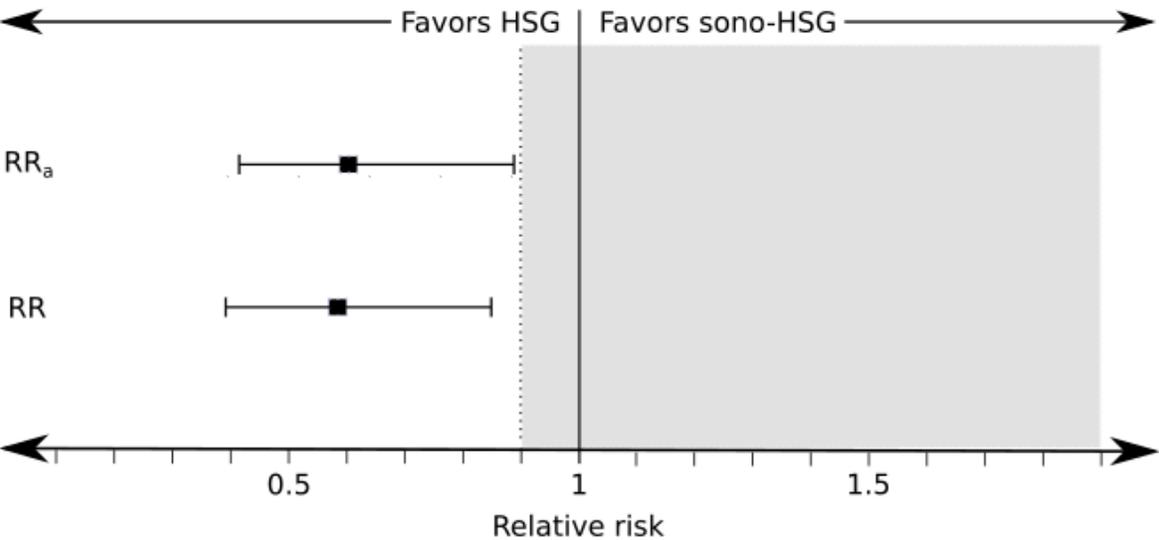
A growing body of evidence suggests that uterine flushing could promote fertilization by removing debris and mucus plugs from otherwise undamaged tubes (5). The soft catheter that we use for

sono-HSG is known to be better tolerated than the metal canula used for HSG, with less associated pain (99). At the same time, the metal canula could allow for a better seal at the cervix, higher pressure of injection and better therapeutic effect. Otherwise, the nature of the contrast used could explain some discrepancies between the two techniques as suggested by the superiority of oil-based contrast over water-based contrast (67). In fact, the higher viscosity of the iodine contrast used for HSG compared to the saline solution could improve the mechanical effect of the flushing. In the same vein, commercialized hyperechogenic contrast media, such as Echovist-200 (Schering AG, Berlin, Germany), ExEm-gel foam (GynaecologIQ, Delft, The Netherlands) and SonoVue (Bracco, Milan, Italy), could be more effective than a saline solution to facilitate pregnancies.

Even if sono-HSG seems to have a weaker therapeutic effect compared to HSG, it remains a better diagnostic exam for infertile women, being associated with equivalent diagnostic accuracy for tubal occlusion, better safety (no irradiation and risk of iodine allergy) (11) and having net advantages for the diagnosis of uterine and ovarian anomalies (11, 38, 39). If we want to use the therapeutic effect of uterine flushing to offer an alternative treatment to women suffering from infertility, we will need to conduct further research to identify which component of the intervention optimizes its efficacy. We are currently performing an RCT in our center (92) to assess pre-ovulatory uterine flushing as a simple procedure performed without any imaging, compared to vaginal flushing (control) for the treatment of unexplained infertility. Over and above the technique in itself, this timing in the cycle (the day of the LH surge detected in urine) has been associated with a fivefold increase in pregnancies compared to no uterine flushing (14).

This study suggests that the uterine flushing as performed during a sono-HSG is not as effective as when performed during a HSG. Uterine flushing could represent a well-tolerated, cheap and accessible alternative for women suffering from infertility and our results will have to be balanced with known literature to develop an effective and well-tolerated intervention.

Figure 1. Adjusted and non-adjusted relative risks and noninferiority zone for comparison of pregnancies in the 6 months following HSG and sono-HSG



The tinted area represents the noninferiority zone with a noninferiority threshold fixed at 10%.
 HSG: hysterosalpingography, sono-HSG: hysterosalpingosonography, RR: relative risk, RR_a: adjusted relative risk
 Adjustment for duration of infertility, prior pregnancy, body mass index, anovulation, male infertility, abnormal cavity, AMH level, endometriosis, past sexually transmitted infection and smoking status.

Table 4. Characteristics of studied women

Characteristics	Sono-HSG (N=220)	HSG (N=220)	p
Age (years)	33±5 (22-43)	33±4 (23-42)	1.0000
<35	145 (66)	143 (65)	0.8411
≥35	75 (34)	77 (35)	
Partner's age (years)	35±5 (24-55)	34±6 (24-64)	0.2700
<40	182 (83)	187 (85)	0.5170
≥40	38 (17)	33 (15)	
Infertility duration (months)	29±22 (6-219)	29±22 (6-156)	0.8238
<36	172 (78)	172 (78)	1.000
≥36	48 (22)	48 (22)	
Primary infertility	104 (47)	105 (48)	0.9239
BMI (kg/m ²)	25±6 (13-45)	26±6 (12-40)	0.5325
>25	86 (39)	86 (39)	1.000
Smoker			0.2415
None	205 (93)	202 (92)	
Current	7 (3)	2 (1)	
Past	8 (4)	16 (7)	
Alcohol			0.1069
none	112 (51)	124 (56)	
≤ 3 drinks/week	86 (39)	66 (30)	
>3 drinks/week	22(10)	30 (14)	
Drugs	6 (3)	11 (5)	0.3572
Past cesarean delivery	25 (11)	16 (7)	0.1399
Past sexually transmitted infection	50 (23)	46 (21)	0.6443
Past abdominal surgery	77 (35)	78 (35)	0.9205
Past ectopic pregnancy	10 (5)	20 (9)	0.0586
Dysmenorrhea	96 (44)	105 (48)	0.3891
Anovulation	58 (26)	66 (30)	0.3966
Male infertility	100 (51)	113 (57)	0.2983
Abnormal cavity [§]	31 (14)	18 (8)	*0.0489
Endometriosis [#]	19 (9)	21 (10)	0.7401
AMH ^{&}	3.0±2.6 (<0.3-12.4)	3.7±3.5 (<0.3-17.8)	*0.0331
<1.5	48 (31)	40 (30)	*0.0287
1.5-4.0	74 (48)	49 (36)	
>4.0	32 (21)	46 (34)	

Data are presented as mean ± standard deviation (range) or *n* (%); missing data were removed from denominator

[§]Including leiomyomas (sono-HSG=16, HSG=7), polyps (sono-HSG=13, HSG=2) and others (sono-HSG=2 HSG=9).

[#]Endometriosis diagnosed at laparoscopy with only 14% of women having had a diagnostic laparoscopy.

[&]151 (34%) missing data (sono-HSG=66[30%], HSG=85[39%], p=0.056)

**CHAPITRE 5 PREOVULATORY UTERINE FLUSHING WITH
SALINE AS A TREATMENT FOR UNEXPLAINED INFERTILITY:
A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL PROTOCOL**

**LE LAVAGE UTÉRIN PRÉ-OVULATOIRE AU SALIN PHYSIOLOGIQUE
COMME TRAITEMENT DE L'INFERTILITÉ INEXPLIQUÉE : LE
PROTOCOLE D'UN ESSAI CLINIQUE RANDOMISÉ**

Ce chapitre présente l'article correspond à la publication du protocole de l'essai clinique proposé pour réponse à l'objectif de la phase III. Cet article est rédigé en anglais et la version présentée correspond à celle publiée dans le journal *BMJ Open* en janvier 2016 (92). Les auteurs sont Sarah Maheux-Lacroix, Sylvie Dodin, Lynne Moore, Emmanuel Bujold, Jessica Lefebvre et Marie-Ève Bergeron.

5.1 Résumé

Introduction: La fertilisation in vitro (FIV) est le traitement de choix de l'infertilité inexplicée. Le lavage utérin pré-ovulatoire pourrait réduire les débris intra-cavitaires et les facteurs inflammatoires empêchant la grossesse et ainsi constituer une alternative à la FIV. Notre objectif est d'évaluer l'efficacité du lavage utérin pré-ovulatoire au salin physiologique pour le traitement de l'infertilité inexplicée.

Méthodes et analyses: Nous réaliserons un essai clinique randomisé auprès de femmes âgées entre 18 et 37 ans consultant pour une infertilité inexplicée d'au moins un an. Le jour du pic d'hormone lutéinisante, 192 participantes seront randomisées en deux groupes égaux pour recevoir soit 20 millilitres de salin physiologique par un cathéter intra-utérin ou 10 millilitres de salin en intra-vaginal. Le risque relatif de naissance vivante (issue primaire) et de grossesse (issue secondaire) seront calculés sur un cycle de traitement. Nous rapporterons les effets secondaires, les complications et l'acceptabilité de l'intervention seront documentés.

Éthique et dissémination: Ce projet a été approuvé par le comité d'éthique du CHU de Québec (no 2015-1146). Le lavage utérin est habituellement bien toléré par les femmes et pourrait s'avérer constituer un traitement simple, abordable et minimalement invasif de l'infertilité inexplicée. Nous planifions communiquer les résultats de cet essai clinique en présentant des résumés de recherche à des conférences et en publiant les résultats dans des journaux avec comités de pairs.

Numéro d'enregistrement:

Ce protocole a été enregistré à [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov): numéro d'enregistrement NCT02539290.

Mots clé: Infertilité, médecine reproductive, essai clinique, infertilité inexplicée, lavage utérin, lavage tubaire.

5.2 Abstract

Introduction: In vitro fertilisation (IVF) is the treatment of choice for unexplained infertility. Preovulatory uterine flushing could reduce intra-uterine debris and inflammatory factors preventing pregnancy and constitute an alternative to IVF. Our objective is to assess the efficacy of pre-ovulatory uterine flushing with physiological saline for the treatment of unexplained infertility.

Methods and analysis: We will perform a randomized controlled trial based on consecutive women aged between 18 and 37 years consulting for unexplained infertility for at least one year. The day of their luteinizing hormone surge, 192 participants will be randomized in two equal groups to either receive 20 millilitres of physiological saline by an intra-uterine catheter or 10 millilitres of saline intravaginally. We will assess relative risk of live birth (primary outcome), as well as pregnancy (secondary outcome) over one cycle of treatment. We will report side effects, complications, and acceptability of the intervention.

Ethics and dissemination: This project was approved by the Ethics committee of the *CHU de Québec* (no 2015-1146). Uterine flushing is usually well tolerated by women and would constitute a simple, affordable, and minimally invasive treatment for unexplained infertility. We plan to communicate the results of the review by presenting research abstracts at conferences and by publishing the results in a peer-reviewed journal.

Registration number: This protocol has been registered at ClinicalTrials.gov: Registration number NCT02539290.

Keywords: Subfertility, reproductive medicine, clinical trials, unexplained infertility, uterine flushing, tubal flushing.

5.3 Introduction

Infertility affects approximately one in six couples (1). In over a quarter of cases, the infertility remains unexplained (2). Unfortunately, effective treatment options are then limited (3). Ovarian stimulation with clomiphene citrate (40) and intrauterine insemination (142) have not been shown to be effective treatments. The *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* (3) and the *American Society for Reproductive Medicine (ASRM)* (49) no longer recommend their use in unexplained infertility. Gonadotropins are associated with such high rates of multiple pregnancy that their use is only recommended as part of in vitro fertilisation (IVF) protocols, leaving IVF as the only current reasonable treatment (3, 49).

In the months following tubal patency tests, studies have reported an increase in pregnancies and live births (5). A growing body of evidence suggests that uterine flushing could promote fertilisation by removing debris from otherwise undamaged tubes and altering interleukin and prostaglandin production by macrophages (5, 62, 63, 143). The endometrial abrasion caused by the insertion of a catheter could also contribute to the therapeutic effect (144). In a randomised controlled trial, Edelstam et al. found a five-fold increase in pregnancy rates following a pre-ovulatory hysterosalpingosonography with diluted lidocaine (15% versus 3%, $p=0,04$) (14). The 130 studied couples were suffering from unexplained infertility and otherwise treated with clomiphene citrate and intrauterine insemination. Those findings were not supported by a subsequent study by Lindborg et al., in which there was no difference in pregnancy rates between infertile couples receiving an hysterosalpingosonography using a galactose solution and the control group receiving no intervention (risk difference of 2,7%, CI -6,9-12,3%, $p=0,63$) (13). However, in the latter study, no specific timing in the cycle was evaluated. Moreover, 11% of participants were not compliant with the protocol, of which 11 women allocated to no intervention received a hysterosalpingosonography in another clinic during the study period. This could have been avoided with an adequate blinding of participants by providing, for example, a vaginal flushing in the control group.

Uterine flushing is usually well tolerated (35) and could represent a less expensive and better-tolerated option than IVF. Physiologic saline is the most affordable and the least invasive contrast avoiding any risk of allergy (11). In order to obtain an appropriate visualization of the tubes, an average of 9 mL and up to 22 mL of contrast are injected into the uterus (133). The amount of fluid may have an important role to play in the ability to dislodge plugs or other debris from within the fallopian tubes.

We designed this randomized, controlled, evaluator and patient blinded superiority trial with two parallel groups to assess the efficacy of uterine flushing with 20 mL of saline compared to vaginal flushing with 10 mL of saline the day of the LH surge for the treatment of unexplained infertility. Our objective is to assess its effect on the proportion of live births (primary outcome) and pregnancies (secondary outcome) over a cycle of treatment. We will also report side effects, complications, and acceptability of the intervention.

5.4 Methods and analysis

The study will be conducted at the fertility clinic of the *CHU de Québec* from August 1st, 2015. This protocol is written in accordance with the *Standard protocol items: Recommendations for interventional trials (SPIRIT)* and has been registered at ClinicalTrials.gov (NCT02539290). Any changes from the original protocol will be reported in the final article.

Women aged between 18 and 37 years with unexplained infertility for at least one year will be consecutively invited to participate in the study at a follow-up visit. Selection criteria are shown in Table 5. We define unexplained infertility as a normal semen analysis, a proof of ovulation, a normal ovarian reserve, patent tubes and a normal uterine cavity (145). Tubal patency must be established by hysterosalpingography, hysterosalpingosonography or laparoscopy prior to enrolment (58). Women with an abnormal uterine cavity will be excluded except for those with arcuate uterus given the lack of impact of the latter on reproductive outcomes (146).

Electronic records of all women presenting at the fertility clinic will be assessed for eligibility by a research assistant. Eligible women will be identified and offered to participate by their clinician at the time of their consultation. Further information will then be provided by a research assistant at the end of the consultation or by phone in the following days.

A simple computer-generated randomization will be carried out by an independent statistician in a ratio of 1:1 and transferred into sealed opaque envelopes. Participating women will monitor their cycle by detecting the LH surge using test sticks in a urine sample. On the morning of their positive result, women will come to the clinic. A consultant gynaecologist or a trained resident in gynaecology will then obtain their written consent, allocate the intervention, and administer the intervention.

After removing excess vaginal and cervical secretions with a cotton swab, a 5-French shapeable intrauterine insemination catheter (Thomas Medical, Indianapolis, USA) will be introduced into the cervical canal, preferably without the use of a tenaculum. Then, 20 millilitres of physiological saline will be injected through the catheter. In case of leakage, an additional 20 millilitres may be administered at the clinician's discretion. In the control group, 10 millilitres of physiological saline will be injected intravaginally to ensure that participants are blinded to the intervention. This will avoid the use of co-interventions and control for any placebo effect (96). No catheter will be introduced into the uterus given that endometrial scratching could be therapeutic in itself (144). We will use physiological saline at room temperature.

In both groups, sexual intercourse will be recommended within 12 hours of the intervention. Couples must agree to take no other fertility treatment in the studied cycle. No pre-medication will be given. In case of pelvic pain, women will be advised to take acetaminophen if needed and avoid anti-inflammatory drugs. Participants, care providers, outcome assessors, and data analysts will be blinded to treatment assignment.

The primary outcome is the difference in the proportion of live births resulting from one cycle of treatment, between the two intervention groups. This outcome will be assessed 10 months after randomization using a phone interview and will be confirmed by medical record. Live births must result from the cycle targeted by the intervention, which will be verified using the first or second trimester ultrasound. The secondary outcome is the difference in the proportion of pregnancies (positive urinary or serum pregnancy test, gestational sac on ultrasound or histological evidence of trophoblastic tissue) resulting from one cycle of treatment between the two groups. This outcome will be assessed one month after randomization using a phone interview and, when possible, medical data. Live births were chosen as primary outcome rather than pregnancies, the latter being a surrogate outcome in infertility. Adverse effects will be reported. After completing the intervention, the clinician will document the following symptoms: pain (none, mild, moderate, severe), nausea, vomiting, weakness, dizziness, or loss of consciousness. At one month, participants will be asked if they have experienced fever, pelvic infection or any other late adverse effects in a phone interview. They will also be asked if they think uterine flushing is an acceptable treatment option and if they would be willing to repeat this treatment for a new cycle. Finally, phone interviews at one and 10 months will be used to document the occurrence of spontaneous abortions, ectopic pregnancies, and multiple pregnancies.

Baseline information will be collected using a paper based questionnaire completed by participants at home and presented to the gynaecologist on the day of the intervention. The questionnaire gathers information about potential confounders including: age of the male and female partner, ovarian reserve, sperm concentration, duration of infertility, previous fertility treatments, frequency of sexual intercourse, parity, body mass index, physical activity, use of tobacco, coffee, alcohol and drugs, ethnicity, salary, stress level, education level, marital status, number of sexual partners, as well as history of sexually transmitted infection, pelvic inflammatory disease, and pelvic surgery (1, 2, 24-29, 65). Details on the conduct of the intervention (injection pressure [low, moderation or high], leakage [yes or no], ease of procedure [easy, difficult or impossible], use of a tenaculum [yes or no], quantity of saline injected [in milliliters]) will be reported by the gynaecologist or the resident performing the intervention.

All participants will be contacted by phone one month following the intervention to document pregnancy, late adverse effects, compliance with the protocol (sexual intercourse within 12 hours after the intervention and non-use of other fertility treatment), and treatment acceptability. At that time, we will assess the success of blinding by asking participants which intervention they think was administered. Pregnant participants will be reached over the phone nine months later to assess pregnancy outcome. A blinded research assistant will administer phoned based interviews with a structured questionnaire. If not reachable after three attempts, participants will be contacted by e-mail with their consent previously obtained. The primary outcome (live birth) and any event requiring a medical consultation will be verified using the medical record (ex: pelvic infection, spontaneous abortion, and ectopic pregnancy). All questionnaires were piloted on five women. The participant timeline is shown in Figure 6.

5.4.1 Statistical analysis

Results will be presented using frequencies and means. We will calculate relative risks with exact 95% confidence intervals. If participant characteristics are poorly balanced between the two groups, we will also present adjusted and unadjusted relative risks using a modified Poisson model. Results of intention to treat and per-protocol analyses will be presented.

Exploratory subgroup analyses will be conducted for the following potential modifiers: age <30 years versus ≥ 30 years old; duration of infertility <2 years versus ≥ 2 years; suspected versus

non-suspected endometriosis; high versus low injection pressure; use versus non-use of a tenaculum; occurrence versus non-occurrence of leakage; intervention done by a gynaecologist versus a resident; and ≤ 20 milliliters versus > 20 milliliters of saline. Observations with missing data on the outcome variables will be censored at the date of the last contact. If multivariable regression analyses are performed, missing data on adjustment variables, if they appear random, will be addressed using multiple imputation.

Sample size estimation was based on live birth rates observed in the study of Edelstam and al. (14% in the flushing group and 3% in the non-flushing group) and an estimated drop-out rate of 3% (0% in two previous studies (13, 14)). With $\alpha=0,05$, $\beta=0,20$, and bilateral testing, we will need to recruit 192 women.

5.5 Ethics and dissemination

Approval was obtained from the Ethics Committee of the *CHU de Quebec* (no 2015-1146). Participating women will be asked to sign the informed consent form. At any time, women will be able to withdraw from the study. Data will be entered electronically. Original study forms will be kept locked at the study site and maintained in storage for a period of three years after the completion of the study. All data sets will be password protected and only available to project investigators. Data sets cleaned and blinded of any identifying participant information, as well as the full protocol, will be available after the completion of the trial upon request to the contacting author.

Uterine flushing is generally well tolerated. In a previous study, adverse effects occurred in 8.8% of women and included moderate to severe pain (4%), vagal symptoms (3%), nausea (1%), and vomiting (0.5%) (35). Pelvic infections are infrequent and were reported to occur in 0.17% of cases (35). To reduce the risk of infection, all participants will have to present a negative genitourinary test for gonorrhoea and chlamydia in the last 12 months. In addition, we will rule out the possibility of an ongoing pregnancy by performing a urinary pregnancy test before the intervention.

A data and safety monitoring committee will review adverse events after 92 women are enrolled. The committee consists of two independent researchers with experience in gynecology. They will be unaware of treatment assignment unless they raise concerns and unblinding is judged necessary.

We anticipate that the study will be completed by July 31st, 2017. We plan to communicate the results by presenting research abstracts at conferences and by publishing the results in a peer-reviewed journal. This study could bring a new alternative for the treatment of unexplained infertility. Compared to IVF, uterine flushing causes no increased risk of hyperstimulation syndrome and multiple pregnancy and would represent a less expensive and better tolerated option. It could constitute a simple, minimally invasive, and easily available treatment, even in limited resource facilities.

5.6 Registration

The original protocol was registered at ClinicalTrials.gov on 26 August 2015: Registration number NCT02539290. This article presents the second version of the protocol issued on 27 November 2015 (statements were added to better clarify the methodology in response to comments of the reviewers and editorial board).

5.7 Strengths and limitations of the study

- This study could lead to a new, simple, minimally invasive, and easily available treatment for unexplained infertility.
- This randomized controlled trial protocol adopts rigorous methodology and is written in accordance with the *Standard protocol items: Recommendations for interventional trials (SPIRIT)*.
- This trial is powered to compare live births.
- Blinding of participants may not be effective given the additional discomfort that may be felt by women receiving uterine flushing compared to vaginal flushing. For this reason, we will assess the success of blinding by asking participants which intervention they think was administered.

Table 5. Selection criteria

Inclusion criteria	
1	Primary or secondary infertility ≥ 12 months
2	Women age ≥ 18 and ≤ 37 years
3	Diagnosis of unexplained infertility ≤ 36 months:
a	AMH ≥ 0.4 ng/mL and/or FSH ≤ 13 IU/L in early follicular phase
b	regular cycle of 25-35 days, positive ovulation tests, and/or luteal phase serum progesterone ≥ 25 nmol/L in a natural cycle
c	normal semen analysis *
d	normal uterine cavity
e	patent tubes
4	Negative genitourinary test for gonorrhoea and chlamydia ≤ 12 months
Exclusion criteria	
1	Body mass index ≥ 35 kg/m ²
2	Ongoing pregnancy

* According to the World Health Organization criteria 2010

AMH=Anti-mullerian hormone, FSH=Follicle-stimulating hormone

Figure 6. Participant timeline

TIMEPOINT	STUDY PERIOD			
	Enrolment	Allocation	Close-out	
	<i>Previous cycle</i>	Ovulation	<i>1 month</i>	<i>10 months (if pregnant)</i>
ENROLMENT:				
Eligibility screen	X			
Informed consent	X••••	••••>		
Allocation		X		
INTERVENTIONS:				
<i>Uterine washing</i>		X		
<i>Vaginal washing</i>		X		
ASSESSMENTS:				
<i>Baseline questionnaire</i>	X••••	••••>		
<i>Intervention questionnaire</i>		X		
<i>Phone questionnaire</i>			X	
<i>Phone questionnaire</i>				X

CHAPITRE 6 RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES DE LA PHASE III

Le recrutement de l'ECR proposé en phase III a débuté en août 2015 grâce à une subvention de 33 144\$, accordée par le *Fonds d'approche intégrée en santé des femmes*. Un total de 92 participantes ont été recrutées, randomisées et ont complété leur suivi en date du 1^{er} octobre 2018. Les 30 premières participantes ont été incluses dans une étude pilote dont les objectifs étaient d'évaluer l'acceptabilité et la tolérance de l'intervention, d'améliorer notre stratégie de recrutement, de perfectionner nos outils de collecte de données, de valider notre méthode d'aveuglement. Les résultats ont été présentés dans le cadre d'une demande de subvention aux *Institut de recherche en santé du Canada* en février 2018 et sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6. Résultats de l'étude pilote

Issues, n (%)	Lavage utérin (n=15)	Lavage vaginal (n=15)	p
Effets secondaires			<0.01
- Douleur légère	6 (40)	1 (7)	
- Douleur modérée	3 (21)	0 (0)	
- Douleur sévère	0 (0)	0 (0)	
- Étourdissements	1 (7)	0 (0)	
Complications	0 (0)	0 (0)	-
Examen impossible	1 (7)	0 (0)	1.00
Croit avoir reçu le lavage utérin	9 (64)	6 (43)	0.27
Respect du protocole	15 (100)	15 (100)	-
Perdu de vue	0 (0)	0 (0)	-

Notre étude pilote nous a premièrement permis de confirmer que le lavage utérin est bien toléré par les femmes. Aucune complication n'est survenue suite à l'intervention. Vingt-et-un pourcent des femmes ayant reçu le lavage utérin ont rapporté avoir eu des douleurs modérées (0% dans le groupe lavage vaginal) sans que celles-ci n'aient empêché de compléter l'examen et aucune n'a rapporté de douleurs sévères. Une participante du groupe lavage utérin, pour laquelle l'intervention n'a pas pu être complétée en raison d'une sténose cervicale, a rapporté des étourdissements suite à l'intervention. Aucun autre effet indésirable n'a été rapporté. Au total, 89% des participantes considéraient que le lavage utérin était un traitement acceptable et 78% se disaient encline à recommencer lors d'un cycle ultérieur en n'utilisant aucun autre traitement de fertilité.

Nous avons également confirmé que le lavage vaginal (contrôle) permet un certain aveuglement des participantes. En effet, 43% des femmes ayant reçu le lavage vaginal et 64% des femmes ayant reçu le lavage utérin pensaient avoir reçu le lavage utérin comme traitement. Ces chiffres se rapprochant de 50% dans les deux groupes supportent la validité de notre technique d'aveuglement. Il est également à noter qu'aucune donnée manquante n'a été observée lors de la collecte de données et que toutes les participantes ont rapporté avoir respecté le protocole (relation sexuelle dans les 12 heures suivant l'intervention et utilisation d'aucun autre traitement de fertilité) et ont complété leur suivi.

Finalement, les données préliminaires nous ont aidés à développer des stratégies afin d'améliorer le recrutement. Initialement, pas plus d'une patiente par semaine était approchée pour participer à l'étude. Nous avons ensuite mis sur pied un système d'identification des patientes potentiellement éligibles nous ayant permis d'augmenter notre capacité de recrutement à une moyenne de 5 par semaine. Une professionnelle de recherche révise maintenant le dossier médical électronique de toutes les patientes se présentant aux cliniques de fertilité afin d'identifier celles représentant des candidates potentielles pour le projet de recherche et de faire part de cette information à l'équipe traitante. Sur une période de 10 semaines, une moyenne de 7 femmes par semaine étaient éligibles (2 à 15). Malgré cette amélioration, une faible proportion des femmes ayant démontré un premier intérêt revenaient pour leur intervention (10%). La mise sur pied d'un système de rappel par une professionnelle de recherche des femmes consentantes dans la semaine suivant le recrutement, a permis d'augmenter la proportion des femmes revenant pour l'intervention à 85% (11/13). Sur la base de ces données, nous estimons qu'avec l'identification des femmes potentiellement éligibles lors des cliniques de fertilité et le rappel par une professionnelle de recherche des femmes intéressées, environ 15 femmes seront randomisées par mois.

DISCUSSION GÉNÉRALE

Cette thèse a permis de mieux comprendre la place du lavage utérin dans le diagnostic et le traitement de l'infertilité. En effet, au terme de la phase I de ce projet doctoral nous sommes en mesure de confirmer que la sono-HSG est un test valide pour diagnostiquer l'occlusion tubaire et performe de façon similaire à l'HSG. Notre revue systématique nous a aussi permis d'identifier les facteurs favorisant une meilleure validité diagnostique, tels que l'utilisation du Doppler, et l'absence de bénéfice à l'utilisation de contrastes commerciaux par rapport au salin physiologique. Nous avons constaté lors de la phase II de ce projet que la sono-HSG et l'HSG sont deux interventions bien tolérées par les femmes mais que le lavage utérin engendré lors d'une sono-HSG semble moins efficace que celui de l'HSG pour faciliter la conception, avec une plus faible proportion de grossesses dans les 6 mois suivant l'intervention. Finalement, les résultats de ces études, en lien avec la littérature, nous ont permis de mettre sur pied et de confirmer la faisabilité d'un ECR qui permettra d'évaluer l'efficacité du lavage utérin au salin physiologique en pré-ovulatoire comme traitement de l'infertilité inexplicée.

6.1 La validité diagnostique

6.1.1 *La validité diagnostique de la sono-HSG et comparaison avec l'HSG*

La sono-HSG a été proposée comme alternative dans le diagnostic de l'occlusion tubaire chez les femmes infertiles mais plusieurs cliniciens craignaient qu'elle ne soit pas aussi performante que l'HSG, les trompes étant des structures de petits calibres qui peuvent parfois être difficilement identifiable à l'échographie (103). Toutefois, notre revue systématique a permis de confirmer ce que les résultats de plusieurs études laissaient entrevoir (106-109, 117, 124, 126), c'est à dire que la sono-HSG présente une excellente validité diagnostique. En effet, notre étude a permis de regrouper les résultats de 28 études, représentant plus de 1500 femmes, et de fournir une estimation précise de la sensibilité et de la spécificité de cet examen avec des estimés globaux de 0,92 (IC à 95% : 0,82–0,96) et de 0,95 (IC à 95%: 0.90–0.97), respectivement. Neuf études nous ont également permis de comparer la validité diagnostique de la sono-HSG à celle de l'HSG chez un total de 582 femmes. Nous n'avons observé aucune différence statistiquement significative entre les deux tests ($p=0.4$) avec des valeurs d'estimés semblables et suffisamment précises pour nous rassurer sur l'absence de manque de puissance de nos analyses. De plus, ces données sont issues d'une comparaison directe des examens, chaque femme ayant reçu les

deux procédures ainsi que le test de référence, permettant de réduire le risque de biais de confusion et ainsi supporter la validité de ces résultats (87).

D'un point de vue diagnostique, nous savons également que la sono-HSG, comparativement à l'HSG, est associée à une plus grande sensibilité et spécificité pour la détection des anomalies de la cavité utérine, tels que les fibromes, les polypes et les synéchies chez les femmes infertiles (38, 39). La sono-HSG permet également une visualisation concomitante des ovaires et du myomètre, ce qui peut résulter en des trouvailles significatives dans un contexte d'infertilité, tels que des ovaires polykystiques, des fibromes intra-muraux et sous-séreux, des anomalies mullériennes, ainsi que des endométriomes ou autres kystes ovariens (11). Compte tenu de ces avantages et des résultats de notre revue systématique, nous croyons que la sono-HSG devrait remplacer l'HSG dans l'investigation initiale des couples infertiles.

6.1.2 L'étude de l'hétérogénéité et des facteurs associés à une meilleure validité diagnostique

Le suivi des récentes avancées dans les méthodes statistiques pour les revues systématiques de tests diagnostiques, nous a permis de prendre en compte l'interdépendance des estimés de sensibilité et de spécificité pour chacune des études grâce à l'utilisation de modèles hiérarchiques bivariés à effet aléatoire (74). En effet, l'atteinte d'une plus grande sensibilité peut se produire aux dépens d'une plus faible spécificité du test et vice-versa et il serait donc inadéquat de traiter ces données telles deux issues indépendantes. Nous avons observé une certaine hétérogénéité dans nos résultats, ce qui est attendu pour ce type de revue systématique (87). Une partie de cette hétérogénéité peut être due à des différences dans les populations étudiées ou dans l'expérience des fournisseurs de soins (136). Nos analyses de sous-groupes ont également montré qu'une partie est explicable par des variations dans les techniques utilisées. En effet, nous avons observé que le Doppler améliore la validité diagnostique de la sono-HSG en permettant la coloration du flot de liquide à travers les trompes. Toutefois, l'utilisation de contrastes hyperéchogènes, tels que l'Echovist-200 (Schering AG, Berlin, Germany), l'ExEm-gel foam (GynaecologIQ, Delft, The Netherlands) et le SonoVue (Bracco, Milan, Italy), commercialisés pour faciliter la visualisation du liquide dans les trompes (136), se sont avérés n'avoir aucun bénéfice par rapport au salin physiologique. Bien qu'il s'agissait d'une analyse de sous-groupe, une bonne répartition des études nous a permis de générer des estimés précis dans les deux cas. Il faut noter que lors d'une sono-HSG, le salin physiologique injecté avec de l'air permet d'obtenir un aspect hyperéchogène à un moindre coût et sans risque d'allergie ou de réaction à la substance de contraste (136).

Finalement, l'utilisation de l'échographie 3D comparativement au 2D ne semble pas offrir de bénéfice sur la validité diagnostique de la sono-HSG. De façon similaire, il y a peu d'évidences suggérant que le 3D apporte un quelconque bénéfice dans le diagnostic des anomalies de la cavité utérine (147). Toutefois, l'échographie 3D est de plus en plus largement disponible (136) et peut offrir d'autres avantages non négligeables pouvant justifier son utilisation, tels que d'éviter des mouvements difficiles avec la sonde endovaginale pouvant occasionner de l'inconfort, de dépendre moins de l'expérience de l'opérateur (136), de raccourcir la durée de l'examen (103) et de faciliter l'acquisition et la sauvegarde d'images pour une analyse ultérieure (136). Finalement, l'impact de l'utilisation d'un cathéter rigide plutôt que souple, d'une sonde abdominale plutôt que vaginale et d'une résolution faible (<5MHz) plutôt qu'élevée n'a pas pu être analysé, les données provenant seulement de quatre études (106, 107, 121, 124) dont trois ou plus des items du QUADAS-2 étant incertains et risquant de mener à des résultats biaisés.

6.1.3 Les forces et les limites de l'étude

Nous avons utilisé pour cette revue systématique des méthodes rigoureuses adhérant aux recommandations publiées pour les études de test diagnostique (76, 78, 86, 87). Nous avons procédé à des recherches étendues, dans plusieurs bases de données et sans critères basés sur la langue de publication, optimisant ainsi la précision et la validité interne et externe de nos résultats (80-82). Notre étude présente également certaines limites dont l'impact sur les conclusions de l'étude nous semble mineur. La laparoscopie avec test au bleu est largement acceptée comme test de référence pour la perméabilité tubaire (3, 11, 34) et bien que des erreurs diagnostiques soient possibles dans certaines situations (adhérences sévères ou difficultés techniques), celles-ci sont rares (34) et risquent peu d'avoir eu un impact sur les estimés. Les études avec un biais de vérification partielle, c'est-à-dire celles dans lesquelles la laparoscopie n'était pas réalisée chez toutes les femmes, ont finalement été exclues, puisqu'aucune d'entre elles ne fournissait les déterminants de la vérification partielle permettant une correction (80-82). Certaines études présentaient des failles méthodologiques : exclusion de plus de 10% des participantes de leurs analyses pour des raisons telles que des pertes au suivi et l'incapacité à réaliser ou interpréter adéquatement l'un des examens. Dans d'autres études, plus de 3 mois séparaient les différents examens. Ces éléments peuvent avoir affecté la validité des estimés de sensibilité et spécificité. Dans certaines études, des femmes souffrant d'avortements spontanés répétés notamment ont été incluses, soulevant un problème d'applicabilité des résultats obtenus. Au total, un risque élevé de biais ou des préoccupations quant à l'applicabilité ont été soulevés

pour 15/30 études à l'aide de notre grille d'évaluation développé à partir de l'outil QUADAS-2 (86). Dans une analyse de sensibilité, les résultats de ces études ne différaient pas significativement par rapport à celles ayant un faible risque de biais. La validité de nos estimés globaux ne semble donc pas être affectée par les variations dans la qualité méthodologique des études incluses.

Les méthodes statistiques visant à détecter les biais de publication dans les revues systématiques d'ECR ne peuvent pas être utilisées dans le cas des études de tests diagnostiques (74). En effet, puisqu'une plus grande hétérogénéité entre les études est anticipée et que la taille des études a moins de chance d'être en lien avec la qualité méthodologique, il est estimé dans le contexte des revues systématiques d'études de test diagnostique que l'asymétrie de l'entonnoir, même avec des méthodes statistiques adaptées (148), amène trop souvent à l'identification inappropriée d'un biais de publication. De plus, la signification statistique n'est pas particulièrement pertinente dans les études de tests diagnostiques, des hypothèses n'étant habituellement pas testées, et il est donc probable que le biais de publication affecte moins de type de revue (74). Finalement, toujours en lien avec nos analyses, nos estimés ont été calculés à partir des résultats obtenus pour chaque trompe utérine, en accord avec les données rapportées par les études individuelles, plutôt que par femme où les variations dans la définition d'un test positif (deux trompes ou au moins une trompe non perméables) auraient mené à des variations dans les estimés (137). Le fait de ne pas avoir pu tenir compte dans nos analyses du fait que les données pour chaque trompe d'une même patiente ne sont pas indépendantes pourrait avoir sous-évalué la largeur des intervalles de confiance sans avoir affecté la valeur de nos estimations ponctuelles.

6.2 La tolérance des procédures

Dans notre étude rétrospective réalisée auprès de 440 femmes infertiles, nous avons observé que la sono-HSG et l'HSG sont deux procédures bien tolérées par les femmes et sont associées à une faible fréquence d'effets indésirables dans les deux groupes (sono-HSG= 1%; HSG= 4%, $p=0.16$). Cependant, notre devis rétrospectif amène un potentiel biais d'information, certains effets indésirables ont pu ne pas être rapportés au dossier du patient. Il demeure que nos trouvailles sont en accord avec la littérature (35, 100, 133, 134). Dans un ECR auprès de 66 femmes, aucune différence entre la sono-HSG et l'HSG n'a été observée en terme de douleur, de nécessité d'analgésie, de durée des procédures et d'effets secondaires jusqu'à 28 jours suivant la procédure (133). Il est à noter qu'un cathéter souple à pression négative était utilisé pour l'HSG, celui-ci était associé à moins de douleur que les cathéters rigides métalliques (99) ayant été utilisés dans notre

étude. Dans une étude prospective ayant comparé différents types de cathéters auprès de plus de 600 femmes ayant une sono-HSG, l'utilisation d'un cathéter souple sans ballonnet était associée à la meilleure tolérance (99).

Selon une large série prospective de plus de 1000 femmes, la sono-HSG n'a pu être complétée dans près de 7% des cas en raison d'une sténose cervicale (3%), de fuites de contrastes au niveau du col (1%), de fibromes nuisant à la visibilité (1%), de douleur (1%) ou de symptômes vasovagaux (1%) (35). Malheureusement, ces données sont sous-rapportées dans le cas des HSG (149, 150), et n'ont d'ailleurs été rapportées dans aucune des études de notre revue systématique (83, 106-109, 111, 116, 121, 128). Il est probable que l'HSG soit impossible à réaliser dans des proportions semblables à la sono-HSG compte tenu des similitudes entre les examens.

L'HSG est associée à un risque d'hypersensibilité au contraste iodé dont la prévalence est de 1 à 3%, avec des réactions sévères rares mais pouvant mener à la mortalité (151, 152). De plus, les contrastes iodés huileux seraient associés à un risque de formation de lipogranulome utérin pouvant affecter la fertilité (73). Finalement, les radiations ionisantes de l'HSG entraînent un risque potentiel d'induction de cancer et d'anomalies chez un futur embryon (153) et doivent ainsi être évitées ou réduites au minimum lorsque possible. Ces risques additionnels pour les femmes renforcent l'idée que la sono-HSG devrait être amenée à remplacer l'HSG dans l'investigation initiale des couples infertiles.

6.3 Le coût des procédures

Le coût de la sono-HSG et de l'HSG peuvent varier d'un milieu à l'autre mais sont considérés comme étant similaires (134). Toutefois, la sono-HSG pourrait être considérée comme ayant un meilleur rapport coût-efficacité puisqu'elle permet, du même coup, une évaluation complète du pelvis qui est nécessaire dans l'évaluation initiale des femmes souffrant d'infertilité. En effet, l'échographie pelvienne fournit des informations servant à la prise de décisions thérapeutiques et à l'évaluation du pronostic (135), en incluant entre autre l'évaluation de la réserve ovarienne par le décompte des follicules antraux. Cette évaluation doit être réalisée au plus tard le 5^e jour du cycle alors que l'évaluation de la cavité utérine et des trompes est habituellement réalisée entre les jours 5 à 10 pour éviter que des débris menstruels ne nuisent à l'interprétation du test (135, 154). Les femmes doivent donc se présenter le jour 5 du cycle pour éviter une duplication des

examens.

D'autre part, d'importantes différences au niveau des coûts des procédures résultent du choix du matériel utilisé. En effet, les cathéters souples à ballonnet représentent l'option la plus dispendieuse par rapport aux cathéters souples sans ballonnet ou canules métalliques réutilisables (99). Leses contrastes commerciaux, autant pour la sono-HSG que pour l'HSG, sont naturellement beaucoup plus dispendieux que le salin physiologique pouvant être utilisé dans le cas de la sono-HSG (11).

6.4 L'efficacité thérapeutique du lavage utérin

Un nombre croissant d'évidences suggère que le lavage utérin, tel que produit lors des tests de perméabilité tubaire, favorise la fertilité en délogeant des débris ou du mucus obstruant des trompes autrement normales (5). Dans notre étude rétrospective (phase II), nous avons observé que la sono-HSG ne semble pas aussi efficace que l'HSG pour favoriser la conception, les proportions de grossesse à 6 mois étant de 15% et 26%, respectivement. Cependant, notre étude présentait d'importantes failles méthodologiques, principalement dues à son devis rétrospectif. Bien que la proportion de grossesses du groupe HSG était semblable à la proportion globale de 28% rapporté dans la revue Cochrane sur le sujet (5), celle observée pour la sono-HSG était inférieure à celle que nous avons attendue (13). En effet, Lindborg et al. (13) ont rapporté une proportion de grossesse à 6 mois de 29% avec la sono-HSG. N'ayant pas de groupe de comparaison possible représentant l'absence d'intervention, ceci nous amène à nous questionner sur la présence d'un effet thérapeutique dans le groupe sono-HSG. Toutefois, cette différence entre les deux interventions pourrait s'expliquer par un pronostic de fertilité moindre dans notre groupe sono-HSG avec une plus faible réserve ovarienne (89). En effet, dans le groupe sono-HSG, le taux sérique d'AMH était plus bas, et les anomalies de la cavité utérine (141) étaient plus souvent observées, par rapport à notre groupe HSG. La plus grande proportion d'anomalies de la cavité utérine dans le groupe sono-HSG pourrait aussi être le résultat d'un biais d'indication, les cliniciens pourraient avoir été potentiellement plus enclins à prescrire la sono-HSG lorsqu'une telle pathologie était suspectée (38, 39), ou le résultat d'un biais d'information étant donnée la plus grande sensibilité diagnostique de cet examen (38, 39). Un moins bon pronostic de fertilité dans le groupe sono-HSG aurait surestimé la supériorité de l'HSG. Toutefois, la sono-HSG demeurait nettement inférieure à l'HSG avec une réduction d'environ 40% des grossesses, malgré l'ajustement pour ces facteurs. Il faut se rappeler par contre que 34% des données concernant

l'AMH étaient manquantes et ont été gérées en réalisant 25 imputations et qu'une hypothèse erronée quant à la nature aléatoire de celles-ci pourrait avoir introduit un important biais. Il est également probable qu'une confondance résiduelle persiste suite à l'ajustement, de par nos choix de modélisation des variables, ainsi que par la limite de facteur imposée par notre nombre limité d'événements. L'étude d'autres marqueurs de la réserve ovarienne, tels que le décompte de follicules antraux et le dosage sérique de la FSH, aurait pu permettre une meilleure imputation et un meilleur ajustement pour ce facteur de confusion, mais ces facteurs n'étaient pas documentés dans notre base de données. Notons que la technique utilisée dans l'étude de Lindborg et al. était semblable à la nôtre sauf pour l'utilisation d'un contraste commercial (Echovist) plutôt que du salin physiologique (13). Des études suggèrent que la nature du contraste utilisé pourrait affecter l'efficacité du lavage utérin (5, 67). En effet, il est possible que la viscosité supérieure des contrastes commerciaux, pourrait améliorer l'effet mécanique du lavage (5). Il a aussi été proposé que certains contrastes, tels que les contrastes huileux utilisés en HSG, puissent avoir un effet immunologique en diminuant la phagocytose des spermatozoïdes en affectant l'activité des macrophages péritonéaux (143).

Certaines autres hypothèses peuvent être générées pour expliquer la différence d'efficacité entre les techniques. La canule métallique que nous avons utilisée pour réaliser les HSG pourrait permettre une meilleure étanchéité au niveau du col utérin et de plus fortes pressions d'injection. Cette canule pourrait également créer une plus grande abrasion de l'endomètre, sachant qu'une telle abrasion semble augmenter les chances de grossesse (155). Il est aussi possible que l'utilisation de pinces à col puisse augmenter les chances de grossesses par une augmentation des crampes utérines (95). Il est probable que la pince à col ait été plus souvent nécessaire dans le groupe HSG que dans le groupe sono-HSG, bien que son utilisation n'ait malheureusement pas été rapportée de façon fiable dans notre étude rétrospective. Ces derniers éléments ont tous précédemment été associés à une moins bonne tolérance de l'examen et plus de douleurs ressenties, soulignant que les recherches futures devront prendre en compte ces résultats afin de développer une intervention à la fois efficace et suffisamment bien tolérée pour en permettre une acceptabilité adéquate.

Si nous voulons utiliser l'effet thérapeutique du lavage utérin pour offrir une alternative de traitement aux femmes souffrant d'infertilité, d'autres études sont nécessaires afin d'identifier quelles composantes de l'intervention maximisent son efficacité. Au-delà de la technique utilisée, la littérature suggère que le moment auquel le lavage est réalisé par rapport au cycle menstruel

pourrait jouer un rôle important. En effet, une étude rapportait cinq fois plus de grossesses lorsque la sono-HSG était réalisée le jour du pic de LH (environ 24h avant l'ovulation) comparativement à l'absence d'intervention (14).

L'essai clinique randomisé en cours, présenté en phase III de ce projet doctoral, permettra d'évaluer l'efficacité, la tolérance et l'acceptabilité du lavage utérin au salin physiologique en pré-ovulatoire, comme procédure simple, dépourvue d'imagerie, pour traiter l'infertilité inexplicée. Le protocole de cette étude a été développé en respectant une méthodologie rigoureuse. L'utilisation du salin physiologique et d'un cathéter souple sans ballonnet pour procéder au lavage a été privilégiée afin d'offrir l'intervention la mieux tolérée, la plus abordable et la plus accessible possible (136). Nos analyses de sous-groupes, nous permettront également d'explorer un possible effet modifiant lié à la pression utilisée, la présence de fuites au col utérin, le recours à la pince à col et la quantité de liquide injectée. Notre étude pilote nous a permis de confirmer la faisabilité de l'étude et l'acceptabilité de l'intervention. Bien que plusieurs défis quant au recrutement ont dû être relevés, nous estimons qu'avec la mise en place de l'identification des femmes potentiellement éligibles lors des cliniques de fertilité et le rappel par un professionnel de recherche des femmes intéressées, environ 15 femmes par mois seront randomisées. Le dernier suivi des femmes se déroulant 10 mois après l'intervention, nous estimons que l'étude sera terminée dans environ deux ans.

À l'heure actuelle, les tests de perméabilité tubaire sont utilisés en pratique clinique pour leur valeur diagnostique et ne sont pas utilisés comme option thérapeutique (3). La FIV est actuellement la seule option thérapeutique recommandée pour les couples souffrant d'infertilité inexplicée. Le lavage utérin pré-ovulatoire au salin physiologique pourrait constituer une nouvelle alternative de traitement beaucoup moins invasive et coûteuse. En effet, contrairement à la FIV, le lavage utérin a le potentiel de n'être associé à aucune augmentation du risque de grossesses multiples et d'hyperstimulation ovarienne et représenterait une option beaucoup plus accessible et mieux tolérée pour les couples souffrant d'infertilité inexplicée.

6.5 Conclusion

Bien que les résultats de notre étude rétrospective suggèrent que l'effet thérapeutique de la sono-HSG pourrait être moindre que celui de l'HSG, il demeure que la sono-HSG est un meilleur examen diagnostique pour les couples infertiles et devrait remplacer l'HSG dans le bilan

d'infertilité. En effet, la sono-HSG possède une excellente validité diagnostique pour l'occlusion tubaire, présente de nets avantages quant aux diagnostics des anomalies utérines et ovariennes (11, 38, 39) et offre une meilleure sécurité des patientes en évitant les irradiations et réactions à l'iode (11). De plus, l'utilisation de salin physiologique mélangé à l'air, combinée à l'utilisation du Doppler, devrait être favorisée plutôt que l'utilisation de contrastes commerciaux, permettant une meilleure validité diagnostique à un moindre coût.

Notre étude rétrospective, bien que les résultats sont d'interprétation limitée en raison des nombreux biais inhérents à ce type de devis, a permis de faire progresser les connaissances quant aux déterminants de l'efficacité du lavage utérin. En effet, ce projet doctoral a permis d'avancer de nouvelles hypothèses pour expliquer son efficacité et le rôle de chacune des composantes de l'intervention, incluant le choix du cathéter, du produit injecté et du moment dans le cycle. Le lavage utérin n'est à ce jour pas recommandé comme traitement de l'infertilité, son effet thérapeutique ayant été décrit comme bénéfique secondaire de l'intervention diagnostique. Ce projet de doctorat a permis de mettre sur pied un ECR qui permettra de déterminer si le lavage utérin au salin physiologique en pré-ovulatoire pourrait constituer une nouvelle option thérapeutique acceptable, abordable et efficace pour les couples souffrant d'infertilité inexplicée.

RÉFÉRENCES

1. Bushnik T, Cook JL, Yuzpe AA, Tough S, Collins J. Estimating the prevalence of infertility in Canada. *Hum Reprod* 2012;27:738-46.
2. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA *et al.* Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:1693-7.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. London: NICE; 2013. CG156. Disponible à : <http://www.nice.org.uk/CG156> (consulté le 1er mai 2018).
4. Ray A, Shah A, Gudi A, Homburg R. Unexplained infertility: an update and review of practice. *Reprod Biomed Online* 2012;24:591-602.
5. Mohiyiddeen L, Hardiman A, Fitzgerald C, Hughes E, Mol BW, Johnson N *et al.* Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:Cd003718.
6. Johnson NP, Farquhar CM, Hadden WE, Suckling J, Yu Y, Sadler L. The FLUSH Trial—Flushing with Lipiodol for Unexplained (and endometriosis-related) Subfertility by Hysterosalpingography: a randomized trial. *Hum Reprod* 2004;19:2043-51.
7. Johnson JV, Montoya IA, Olive DL. Ethiodol oil contrast medium inhibits macrophage phagocytosis and adherence by altering membrane electronegativity and microviscosity. *Fertil Steril* 1992;58:511-7.
8. Nugent D, Watson AJ, Killick SR, Balen AH, Rutherford AJ. A randomized controlled trial of tubal flushing with lipiodol for unexplained infertility. *Fertil Steril* 2002;77:173-5.
9. Sulak PJ, Letterie GS, Coddington CC, Hayslip CC, Woodward JE, Klein TA. Histology of proximal tubal occlusion. *Fertil Steril* 1987;48:437-40.
10. Thurmond AS, Rosch J. Nonsurgical fallopian tube recanalization for treatment of infertility. *Radiology* 1990;174:371-4.
11. Saunders RD, Shwayder JM, Nakajima ST. Current methods of tubal patency assessment. *Fertil Steril* 2011;95:2171-9.
12. Holz K, Becker R, Schurmann R. Ultrasound in the investigation of tubal patency. A meta-analysis of three comparative studies of Echovist-200 including 1007 women. *Zentralbl Gynakol* 1997;119:366-73.
13. Lindborg L, Thorburn J, Bergh C, Strandell A. Influence of HyCoSy on spontaneous pregnancy: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2009;24:1075-9.
14. Edelstam G, Sjösten A, Bjuresten K, Ek I, Wånggren K, Spira J. A new rapid and effective method for treatment of unexplained infertility. *Hum Reprod* 2008;23:852-6.
15. Dulberg C, Stephens T. The prevalence of infertility in Canada, 1991–1992: analysis of three national surveys. Dans: *The Prevalence of Infertility in Canada: Research Studies of the Royal Commission on New Reproductive Technologies*. Ottawa: Minister of Supply and Services Canada, 1993, 61–106.
16. Statistiques Canada. Le Quotidien. Disponible à : <http://www.statcan.gc.ca/daily-quotidien/080924/dq080924a-fra.htm> (consulté le 31 août 2011).
17. Chen TH, Chang SP, Tsai CF, Juang KD. Prevalence of depressive and anxiety disorders in an assisted reproductive technique clinic. *Hum Reprod* 2004;19:2313-8. Epub 004 Jul 8.
18. Goldman MB, Missmer SA, Barbieri RL. Infertility. Dans : Goldman MB and Missmer SA, eds. *Women and Health*. San Diego, CA. Academic Press 2000:196-214.
19. Macaluso M, Wright-Schnapp TJ, Chandra A, Johnson R, Satterwhite CL, Pulver A *et al.* A public health focus on infertility prevention, detection, and management. *Fertil Steril* 2010;93:16. e1-0.

20. Chambers GM, Sullivan EA, Ishihara O, Chapman MG, Adamson GD. The economic impact of assisted reproductive technology: a review of selected developed countries. *Fertil Steril* 2009;91:2281-94.
21. Allen VM, Wilson RD, Cheung A. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:220-50.
22. Bouzayen R, Eggertson L. In vitro fertilization: A private matter becomes public. *CMAJ* 2009;181:243.
23. Deonandan R. The public health implications of assisted reproductive technologies. *Chronic Dis Can* 2010;30:119-24.
24. Collins JA, Rowe TC. Age of the female partner is a prognostic factor in prolonged unexplained infertility: a multicenter study. *Fertil Steril* 1989;52:15-20.
25. Maher J, Macfarlane A. Trends in live births and birthweight by social class, marital status and mother's age, 1976-2000. *Health Stat Q* 2004:34-42.
26. Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. *Fertil Steril* 1957;8:89-97.
27. de La Rochebrochard E, de Mouzon J, Thepot F, Thonneau P. Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France. *Fertil Steril* 2006;85:1420-4. Epub 2006 Apr 17.
28. Collins JA, Burrows EA, Wilan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril* 1995;64:22-8.
29. Bahamondes L, Bueno JG, Hardy E, Vera S, Pimentel E, Ramos M. Identification of main risk factors for tubal infertility. *Fertil Steril* 1994;61:478-82.
30. Fritz MA, Speroff L. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 8th edition, 2010.
31. Collins JA, Crosignani PG. Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *Int J Gynaecol Obstet* 1992;39:267-75.
32. Templeton AA, Penney GC. The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril* 1982;37:175-82.
33. Guzick DS, Grefenstette I, Baffone K, Berga SL, Krasnow JS, Stovall DW *et al*. Infertility evaluation in fertile women: a model for assessing the efficacy of infertility testing. *Hum Reprod* 1994;9:2306-10.
34. Mol B, Collins J, Burrows E, van der Veen F, Bossuyt P. Comparison of hysterosalpingography and laparoscopy in predicting fertility outcome. *Hum Reprod* 1999;14:1237-42.
35. Dessole S, Farina M, Rubattu G, Cosmi E, Ambrosini G, Nardelli GB. Side effects and complications of sonohysterosalpingography. *Fertil Steril* 2003;80:620-4.
36. De Feuce C, Porfiri LM, Savelli S, Alfano G, Pace S, Manganaro L *et al*. Infertility in Women: Combined Sonohysterography and Hysterosalpingography in the Evaluation of the Uterine Cavity. *Ultraschall Med* 2009;30:52-7.
37. David C, Lupascu IA, Socolov D, Socolov R. Follow-up of laparoscopic treatment in hydrosalpinx. A clinical study of 99 cases. *Gynecol Surg* 2010;7:S171.
38. Acholonu UC, Silberzweig J, Stein DE, Keltz M. Hysterosalpingography versus sonohysterography for intrauterine abnormalities. *JSLs* 2011;15:471-4.
39. Soares SR, dos Reis MMBB, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril* 2000;73:406-11.
40. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vanderkerchove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD000057.
41. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 34, February 2002. Management of infertility caused by ovulatory dysfunction. *Obstet Gynecol* 2002;99:347-58.

42. Veltman-Verhulst SM, Hughes E, Ayeleke RO, Cohlen BJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:Cd001838.
43. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000;355:13-8.
44. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP *et al.* Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med* 1999;340:177-83.
45. Murdoch AP, Harris M, Mahroo M, Williams M, Dunlop W. Gamete intrafallopian transfer (GIFT) compared with intrauterine insemination in the treatment of unexplained infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:1107-11.
46. Kaplan PF, Patel M, Austin DJ, Freund R. Assessing the risk of multiple gestation in gonadotropin intrauterine insemination cycles. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1244-7; discussion 7-9.
47. Hughes EG, Beecroft ML, Wilkie V, Burville L, Claman P, Tummon I *et al.* A multicentre randomized controlled trial of expectant management versus IVF in women with Fallopian tube patency. *Hum Reprod* 2004;19:1105-9.
48. Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:Cd003357.
49. . Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;100:341-8.
50. Bhattacharya S, Harrild K, Mollison J, Wordsworth S, Tay C, Harrold A *et al.* Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337:a716.:10.1136/bmj.a716.
51. Land JA, Courtar DA, Evers JL. Patient dropout in an assisted reproductive technology program: implications for pregnancy rates. *Fertil Steril* 1997;68:278-81.
52. Olivius K, Friden B, Lundin K, Bergh C. Cumulative probability of live birth after three in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2002;77:505-10.
53. Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44:430-40.
54. Shmorgun D, Claman P. The diagnosis and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:1156-62.
55. Callahan TL, Hall JE, Ettner SL, Christiansen CL, Greene MF, Crowley WF, Jr. The economic impact of multiple-gestation pregnancies and the contribution of assisted-reproduction techniques to their incidence. *N Engl J Med* 1994;331:244-9.
56. Vause TD, Cheung AP, Sierra S, Claman P, Graham J, Guillemin JA *et al.* Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:495-502.
57. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP *et al.* Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998;70:207-13.
58. 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* 2014;29:953-63.
59. Grant A. Infertility surgery of the oviduct. *Fertil Steril* 1971;22:496-503.
60. Kerin JF, Surrey ES, Williams DB, Daykhovsky L, Grundfest WS. Falloposcopic observations of endotubal isthmic plugs as a cause of reversible obstruction and their histological characterization. *J Laparoendosc Surg* 1991;1:103-10.
61. Sawatari Y, Hori T, Hoshiai H. Oily contrast medium as a therapeutic agent for infertility because of mild endometriosis. *Fertil Steril* 1993;59:907-11.

62. Mikulska D, Kurzawa R, Rózewicka L. Morphology of in vitro sperm phagocytosis by rat peritoneal macrophages under influence of oily contrast medium (Lipiodol). *Acta Eur Fertil* 1994;25:203-6.
63. Fukui A, Fujii S, Yamaguchi E, Kimura H, Sato S, Saito Y. NK cell subpopulations and cytotoxicity for infertile patients undergoing in vitro fertilisation. *Am J Reprod Immunol* 1999;41:413-22.
64. WC W, DR W. Therapeutic value of salpingograms in infertility. *Fertil Steril* 1951;2:514-22.
65. Johnson NP, Farquhar CM, Hadden WE, Suckling J, Yu Y, Sadler L. The FLUSH trial--flushing with lipiodol for unexplained (and endometriosis-related) subfertility by hysterosalpingography: a randomized trial. *Hum Reprod* 2004;19:2043-51.
66. Ogata R, Nakamura G, Uchiumi Y, Yokoyama M, Watanabe Y, Nozak iM *et al.* Therapeutic efficacy of hysterosalpingography (HSG) in infertility, a prospective, randomized, clinical study. *Jap J Fertil Steril* 1993;38:91-4.
67. 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;376:2043-52.
68. Rasmussen F, Lindequist S, Larsen C, Justesen P. Therapeutic effect of hysterosalpingography: oil- versus water-soluble contrast media - a randomized prospective study. *Radiology* 1991;179:75-9.
69. Spring DB, Barkan HE, Pruyn SC. Potential therapeutic effects of contrast materials in hysterosalpingography: a prospective randomized clinical trial. Kaiser Permanente Infertility Work Group. *Radiology* 2000;214:53-7.
70. Alper MM, Garner PR, Spence JE, Quarrington AM. Pregnancy rates after hysterosalpingography with oil- and water-soluble contrast media. *Obstet Gynecol* 1986;68:6-9.
71. Lindequist S, Justesen P, Larsen C, Rasmussen F. Diagnostic quality and complications of hysterosalpingography: oil- versus water-soluble contrast media--a randomized prospective study. *Radiology* 1991;179:69-74.
72. De Boer A, Vemer H, Willemsen W, Saunders F. Oil or aqueous contrast media for hysterosalpingography: a prospective, randomized, clinical study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;28:65-8.
73. Luttjeboer F, Harada T, Hughes E, Johnson N, Lilford R, Mol BW. Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003718.
74. Deeks J, Bossuyt P, Gatsonis C. *Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy version 1.0.0.* Cochrane Collaboration, 2008. Disponible à : srda.cochrane.org 2008 (consulté 1er mai 2018).
75. Maheux-Lacroix S, Boutin A, Moore L, Bergeron M, Bujold E, Laberge P *et al.* Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: a systematic review protocol. *Syst Rev* 2013;2:50.
76. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.
77. de Vet H, Eisinga A, Riphagen I, Aertgeerts B, Pewsner D, Mitchell R. Chapter 7: Searching for studies. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0.0.* The Cochrane Collaboration, 2008. Disponible à : srda.cochrane.org 2008 (consulté le 1er mai 2018).
78. Reitsma JB, Moons KG, Bossuyt PM, Linnet K. Systematic reviews of studies quantifying the accuracy of diagnostic tests and markers. *Clin Chem* 2012;58(11):1534-45.
79. Leeflang MM, Scholten RJ, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM. Use of methodological search filters to identify diagnostic accuracy studies can lead to the omission of relevant studies. *J Clin Epidemiol* 2006;59:234-40.

80. de Groot JA, Dendukuri N, Janssen KJ, Reitsma JB, Bossuyt PM, Moons KG. Adjusting for differential-verification bias in diagnostic-accuracy studies: a Bayesian approach. *Epidemiol* 2011;22:234-41.
81. de Groot JA, Dendukuri N, Janssen KJ, Reitsma JB, Brophy J, Joseph L *et al.* Adjusting for partial verification or workup bias in meta-analyses of diagnostic accuracy studies. *Am J Epidemiol* 2012;175:847-53.
82. Irwig L, Tosteson ANA, Gatsonis C, Lau J, Colditz G, Chalmers TC *et al.* Guidelines for Meta-analyses Evaluating Diagnostic Tests. *Ann Intern Med* 1994;120:667-76.
83. Reis MM, Soares SR, Cancado ML, Camargos AF. Hysterosalpingo contrast sonography (HyCoSy) with SH U 454 (Echovist) for the assessment of tubal patency. *Hum Reprod* 1998;13:3049-52.
84. Spalding H, Tekay A, Martikainen H, Jouppila P. Assessment of tubal patency with transvaginal salpingosonography after treatment for tubal pregnancy. *Hum Reprod* 1997;12:306-9.
85. Inki P, Palo P, Anttila L. Vaginal sonosalpingography in the evaluation of tubal patency. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:978-82.
86. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB *et al.* QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529-36.
87. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks JJ, Harbord RM, Takwoingi Y. Chapter 10: Analysing and Presenting Results. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0*. The Cochrane Collaboration, 2010. Disponible à : <http://srdta.cochrane.org/> (consulté 1er mai 2018).
88. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg* 2014;12:1495-9.
89. Bukman A, Heineman MJ. Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. *Hum Reprod* 2001;7:581-90.
90. Ghaffari F, Sadatmahalleh SJ, Akhoond MR, Eftekhari Yazdi P, Zolfaghari Z. Evaluating The Effective Factors in Pregnancy after Intrauterine Insemination: A Retrospective Study. *Int J Fertil Steril* 2015;9:300-8.
91. Agha RA, Altman DG, Rosin D. The SPIRIT 2013 statement--defining standard protocol items for trials. *Int J Surg* 2015;13:288-91.
92. Maheux-Lacroix S, Dodin S, Moore L, Bujold E, Lefebvre J, Bergeron M-È. Preovulatory uterine flushing with saline as a treatment for unexplained infertility: a randomised controlled trial protocol. *BMJ Open* 2016;6:e009897.
93. World Health Organization DoRHaR. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edition, 2010.
94. Lin PC, Bhatnagar KP, Nettleton GS, Nakajima ST. Female genital anomalies affecting reproduction. *Fertil Steril* 2002;78:899-915.
95. Balci O, Acar A, Colakoglu MC. Does tenaculum application to the cervix during intrauterine insemination affect pregnancy rates? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:1053-6.
96. Barnhart KT. Placebo effect in fertility: advantageous or false advertisement? *Fertil Steril* 2014;101:36-7.
97. Schwärzler P, Concin H, Bösch H, Berlinger A, Wohlgenannt K, Collins WP *et al.* An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:337-42.
98. Aslam M, Ijaz L, Tariq S, Shafiqat K, Meher Un N, Ashraf R *et al.* Comparison of transvaginal sonography and saline contrast sonohysterography in women with abnormal uterine bleeding: correlation with hysteroscopy and histopathology. *Int J Health Sci (Qassim)* 2007;1:17-24.

99. Dessole S, Farina M, Capobianco G, Nardelli GB, Ambrosini G, Meloni GB. Determining the best catheter for sonohysterography. *Fertil Steril* 2001;76:605-9.
100. Savelli L, Pollastri P, Guerrini M, Villa G, Manuzzi L, Mabrouk M *et al.* Tolerability, side effects, and complications of hysterosalpingocontrast sonography (HyCoSy). *Fertil Steril* 2009;92:1481-6.
101. Socolov D, Boian I, Boiculese L, Tamba B, Anghelache-Lupasclu I, Socolov R. Comparison of the pain experienced by infertile women undergoing hysterosalpingo contrast sonography or radiographic hysterosalpingography. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;111:256-9.
102. Kiyokawa K, Masuda H, Fuyuki T, Koseki M, Uchida N, Fukuda T *et al.* Three-dimensional hysterosalpingo-contrast sonography (3D-HyCoSy) as an outpatient procedure to assess infertile women: a pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:648-54.
103. Sladkevicius P, Ojha K, Campbell S, Nargund G. Three-dimensional power Doppler imaging in the assessment of Fallopian tube patency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:644-7.
104. Sankpal RS, Confino E, Matzel A, Cohen LS. Investigation of the uterine cavity and fallopian tubes using three-dimensional saline sonohysterosalpingography. *Int J Gynecol Obstet* 2001;73:125-9.
105. Spalding H, Martikainen H, Tekay A, Jouppila P. A randomized study comparing air to Echovist(registered trademark) as a contrast medium in the assessment of tubal patency in infertile women using transvaginal salpingosonography. *Hum Reprod* 1997;12:2461-4.
106. Allahbadia GN. Fallopian tubes and ultrasonography: the Sion experience. *Fertil Steril* 1992;58:901-7.
107. Allahbadia GN. Fallopian tube patency using color Doppler. *Int J Gynaecol Obstet* 1993;40:241-4.
108. Allahbadia GN. Colour-coded duplex sonography for the assessment of fallopian tube patency. *Ann Acad Med Singapore* 1994;23:98-101.
109. Allahbadia GN, Nalawade YV, Patkar VD, Niyogi GM, Shah PK. The Sion test. *Aus N Z J Obstet Gynaecol* 1992;32:67-70.
110. Ayida G, Chamberlain P, Barlow D, Koninckx P, Golding S, Kennedy S. Is routine diagnostic laparoscopy for infertility still justified? A pilot study assessing the use of hysterosalpingo-contrast sonography and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 1997;12:1436-9.
111. Battaglia C, Artini PG, D'Ambrogio G, Genazzani AD, Genazzani AR, Volpe A. Color Doppler hysterosalpingography in the diagnosis of tubal patency. *Fertil Steril* 1996;65:317-22.
112. Chan CC, Ng EH, Tang OS, Chan KK, Ho PC. Comparison of three-dimensional hysterosalpingo-contrast-sonography and diagnostic laparoscopy with chromopertubation in the assessment of tubal patency for the investigation of subfertility. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:909-13.
113. de Almeida I, Souza C, Reginatto F, Cunha Filho JS, Facin A, Freitas F *et al.* [Hysterosonosalingography and hysterosalpingography in the diagnosis of tubal patency in infertility patients]. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2000;46:342-5.
114. De Jonge ETM, Hartman CR, Swaenepoel HM, Pistorius LR, Ombelet W. Hysterosalpingo-contrast-sonography as a triage for tubal patency in a population at risk for pelvic infection. *Middle East Fertil Soc J* 2001;6:239-44.
115. Dietrich M, Suren A, Hinney B, Osmers R, Kuhn W. Evaluation of tubal patency by hysterocontrast sonography (HyCoSy, Echovist) and its correlation with laparoscopic findings. *J Clin Ultrasound* 1996;24(9):523-7.
116. Dijkman AB, Mol BW, van der Veen F, Bossuyt PM, Hogerzeil HV. Can hysterosalpingocontrast-sonography replace hysterosalpingography in the assessment of tubal subfertility? *Eur J Radiol* 2000;35:44-8.
117. Friberg B, Joergensen C. Tubal patency studied by ultrasonography. A pilot study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:53-5.

118. Guerriero S, Ajossa S, Mais V, Paoletti AM, Melis GB. The screening of tubal abnormalities in the infertile couple. *J Assist Reprod Genet* 1996;13:407-12.
119. Hauge K, Flo K, Riedhart M, Granberg S. Can ultrasound-based investigations replace laparoscopy and hysteroscopy in infertility? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:167-70.
120. Heikkinen H, Tekay A, Volpi E, Martikainen H, Jouppila P. Transvaginal salpingosonography for the assessment of tubal patency in infertile women: methodological and clinical experiences. *Fertil Steril* 1995;64:293-8.
121. Kozarzewski M, Szaflik K, Pertynski T, Banaszczyk R, Radwan J. [Evaluation of the value of clinical doppler sonography and sonographic contrast media for assessment of tubal patency]. *Ginekologia polska* 1995;66:633-7.
122. 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;133:64-9.
123. Luciano DE, Exacoustos C, Johns A, Luciano AA. Can hysterosalpingo-contrast sonography replace hysterosalpingography in confirming tubal blockage after hysteroscopic sterilization and in the evaluation of the uterus and tubes in infertile patients? *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(1):79.e1-5.
124. Omigbodun AO, Fatukasi JI, Abudu T. Ultrasonography as an adjunct to hydrotubation in the management of female infertility. *Cent Afr J Med* 1992;38:345-50.
125. Radic V, Canic T, Valetic J, Duic Z. Advantages and disadvantages of hysterosonosalingography in the assessment of the reproductive status of uterine cavity and fallopian tubes. *Eur J Radiol* 2005;53:268-73.
126. Randolph JF, Jr., Ying YK, Maier DB, Schmidt CL, Riddick DH. Comparison of real-time ultrasonography, hysterosalpingography, and laparoscopy/hysteroscopy in the evaluation of uterine abnormalities and tubal patency. *Fertil Steril* 1986;46:828-32.
127. Schwarzler P, Concin H, Wohlgenannt K. Cost effective media in vaginal ultrasound uterus and fallopian tube diagnosis. *Ultraschall Med* 1997;18:8-13.
128. Socolov D, Lupascu IA, Danciu E, Doroftei B, Boian I, Boiculese L *et al.* Sonohysterosalpingography versus hysterosalpingography in the evaluation of uterine and tubal infertility. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2009;113:803-8.
129. Tanawattanacharoen S, Suwajanakorn S, Uerpaiojkit B, Wisawasukmongchol W, Boonkasemsanti W, Virutamasen P. Transvaginal hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy) compared with chromolaparoscopy: a preliminary report. *J Med Assoc Thai* 1998;81:520-6.
130. Tufekci EC, Girit S, Bayirli E, Durmusoglu F, Yalti S. Evaluation of tubal patency by transvaginal sonosalpingography. *Fertil Steril* 1992;57:336-40.
131. Wang Y, Zhang Y, Qu X, She Y. A Comparison between 3D Coded Contrast Imaging and 2D Hysterosalpingo-contrast-sonography. *Journal of China Medical University* 2012;41:650.
132. Watermann D, Denschlag D, Hanjalic-Beck A, Keck C, Karck U, Prompeler H. Hysterosalpingo-contrast-sonography with 3-d-ultrasound -- a pilot study. *Ultraschall Med* 2004;25:367-72.
133. Ayida G, Kennedy S, Barlow D, Chamberlain P. A comparison of patient tolerance of hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy) with Echovist-200 and X-ray hysterosalpingography for outpatient investigation of infertile women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:201-4.
134. Lim CP, Hasafa Z, Bhattacharya S, Maheshwari A. Should a hysterosalpingogram be a first-line investigation to diagnose female tubal subfertility in the modern subfertility workup? *Hum Reprod* 2011;26:967-71.
135. Kelly SM, Sladkevicius P, Campbell S, Nargund G. Investigation of the infertile couple: a one-stop ultrasound-based approach. *Hum Reprod* 2001;16:2481-4.

136. Exacoustos C, Di Giovanni A, Szabolcs B, Binder-Reisinger H, Gabardi C, Arduini D. Automated sonographic tubal patency evaluation with three-dimensional coded contrast imaging (CCI) during hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:609-12.
137. Breeze KA, Opmeer BC, Van Geloven N, Coppus SF, 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* 2011;17:293-300.
138. The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin No. 104: antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. *Obstet Gynecol* 2009;113:1180-9.
139. Exacoustos C, Zupi E, Carusotti C, Lanzi G, Marconi D, Arduini D. Hysterosalpingo-contrast sonography compared with hysterosalpingography and laparoscopic dye pertubation to evaluate tubal patency. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:367-72.
140. Mulla SM, Scott IA, Jackevicius CA, You JJ, Guyatt GH. How to use a noninferiority trial: users' guides to the medical literature. *JAMA* 2012;308:2605-11.
141. Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fertil Steril* 2008;89:1-16.
142. Veltman-Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD001838.
143. Johnson J, Montoya I, Olive D. Ethiodol oil contrast medium inhibits macrophage phagocytosis and adherence by altering membrane electronegativity and microviscosity. *Fertil Steril* 1992;58:511-7.
144. Gibreel A, Badawy A, El-Refai W, El-Adawi N. Endometrial scratching to improve pregnancy rate in couples with unexplained subfertility: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39:680-4.
145. Gelbaya TA, Potdar N, Jeve YB, Nardo LG. Definition and epidemiology of unexplained infertility. *Obstet Gynecol Surv* 2014;69:109-15.
146. Lin P, Bhatnagar K, Nettleton G, Nakajima S. Female genital anomalies affecting reproduction. *Fertil Steril* 2002;78:899-915.
147. Maheux-Lacroix S, Li F, Laberge PY, Abbott JA. Imaging for Polyps and Leiomyomas in Women With Abnormal Uterine Bleeding: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2016;128:1425-36.
148. Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *J Clin Epidemiol* 2005;58:882-93.
149. Chalazonitis A, Tzovara I, Laspas F, Porfyridis P, Ptohis N, Tsimitselis G. Hysterosalpingography: technique and applications. *Curr Probl Diagn Radiol* 2009;38:199-205.
150. Simpson WL, Jr., Beitia LG, Mester J. Hysterosalpingography: a reemerging study. *Radiographics* 2006;26:419-31.
151. Khachman D, Gandia P, Sallerin F, Mailly N. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to iodinated radiographic contrast agents: an update. *Therapie* 2009;64:331-9.
152. Pradubpongsa P, Dhana N, Jongjarearnprasert K, Janpanich S, Thongngarm T. Adverse reactions to iodinated contrast media: prevalence, risk factors and outcome-the results of a 3-year period. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013;31:299-306.
153. Perisinakis K, Damilakis J, Grammatikakis J, Theocharopoulos N, Gourtsoyiannis N. Radiogenic risks from hysterosalpingography. *Eur Radiol* 2003;13:1522-8.
154. Jeelani R, Puscheck EE. Imaging and the Infertility Evaluation. *Clin Obstet Gynecol* 2017;60:93-107.
155. Nastri CO, Gibreel A, Raine-Fenning N, Maheshwari A, Ferriani RA, Bhattacharya S *et al.* Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD009517.:10.1002/14651858.CD009517.pub2.

ANNEXES

Annexe 1. Endometriosis fertility index (EFI) predicts live births following surgical resection of moderate and severe endometriosis

L'*Endometriosis fertility index (EFI)* prédit les naissances vivantes suivant la résection chirurgicale d'endométriose modérée et sévère

Cet article additionnel est rédigé en anglais et la version présentée correspond à celle publiée dans le journal *Human Reproduction* en septembre 2017. Les auteurs sont Sarah Maheux-Lacroix, Erin Nesbitt-Hawes, Rebecca Deans, HaRyun Won, Aaron Budden, David Adamson et Jason Abbott

Résumé

Question de l'étude: Les chances de naissance vivante peuvent-elles être prédites après une résection chirurgicale de l'endométriose modérée à sévère (stade III-IV)?

Réponse résumée: Les naissances vivantes peuvent être prédites avec l'*Endometriosis fertility index* (EFI), la fonction annexielle consistant en le facteur le plus important pour prédire la fertilité sans technique de reproduction assistée (TRA) ou la nécessité d'avoir recours à la TRA.

Ce qui est déjà connu: Le pronostic de fertilité est important pour de nombreuses femmes atteintes d'endométriose sévère. Une controverse persiste concernant la gestion post-opératoire optimale pour obtenir une grossesse et la durée des traitements conventionnels avant d'orienter vers les TRA. Il a été rapporté que l'EFI présente une bonne corrélation avec les taux de grossesse spontanée, bien que les validations externes ont été réalisées dans des populations principalement affectées par l'endométriose légère à modérée sans adresser spécifiquement la fertilité des femmes avec l'endométriose modérée et sévère.

Devis, taille et durée de l'étude: Une étude de cohorte rétrospective de 279 femmes a été réalisée de septembre 2001 à juin 2016.

Participants/matériaux, paramètres et méthodes: Nous avons inclus des femmes subissant une résection laparoscopique de l'endométriose stade III-IV qui ont tenté une grossesse après la chirurgie. L'EFI a été calculé sur la base de rapports opératoires détaillés et des photos laparoscopiques. Les issues de fertilité ont été obtenues par contact direct des patients. Le modèle de Kaplan-Meier, le test du log-rank et la régression de Cox ont été utilisés pour les analyses.

Principaux résultats et rôle du hasard: Le taux de suivi était de 84% avec une durée moyenne de 4,1 ans. Un total de 147 femmes (63%) ont eu une naissance vivante après la chirurgie, 94 d'entre eux (64%) sans TRA. L'EFI était fortement associé aux naissances vivantes ($p < 0,001$): pour les femmes ayant un EFI de 0-2, l'incidence cumulée estimée de naissances vivantes sans TRA à 5 ans était de 0% et augmentait progressivement jusqu'à 91% avec une EFI de 9-10, alors que la proportion de femmes qui ont tenté une grossesse avec TRA et qui ont eu une naissance vivante a augmenté de façon constante de 38% à 71% parmi les mêmes strates d'EFI ($p = 0,1$). Le score de la fonction la plus faible était le prédicteur le plus significatif d'échec ($p = 0,003$), suivi d'une résection antérieure ($p = 0,019$) ou d'une résection incomplète ($p = 0,028$), d'être âgée >40 ans comparé à <35 ans ($p = 0,027$), et le fait d'avoir des léiomyomes ($p = 0,037$).

Limites et raisons de prudence: La principale limite de cette étude réside dans sa conception rétrospective. L'imprécision était plus élevée avec un EFI faible en raison de la taille réduite de l'échantillon dans ce sous-groupe. Enfin, l'EFI est quelque peu subjectif et pourrait être sujet à des variations intra- et inter-observateur.

Implications plus larges des résultats: Les femmes avec un score EFI élevé ont un excellent pronostic de fertilité et peuvent être conseillées d'essayer de devenir enceintes avec des relations sexuelles à l'ovulation comparés aux femmes avec faible score, pour lesquelles la référence rapide en TRA semble plus raisonnable. D'autres facteurs pronostiques peuvent être utilisés pour guider la prise en charge des femmes ayant un score EFI intermédiaire. Ces données sont issues d'un suivi des femmes pendant de nombreuses années après la résection et représentent des données longitudinales de fécondité rarement démontrées dans une telle cohorte. L'emplacement et l'impact des lésions sur la capacité de l'annexe à fonctionner semblent cruciaux pour le pronostic de fertilité et devraient être étudiés plus en détail.

Mots-clés: endométriose; grossesse; chirurgie; indice de fertilité de l'endométriose

Abstract

Study question: Can live birth be accurately predicted following surgical resection of moderate-severe (stage III-IV) endometriosis?

Summary answer: Live births can accurately be predicted with the endometriosis fertility index (EFI), with adnexal function the most important factor to predict non-assisted reproductive technology (non-ART) fertility or the requirement for ART.

What is known already: Fertility prognosis is important to many women with severe endometriosis. Controversy persists regarding optimal post-operative management to achieve pregnancy and the counselling of patients regarding duration of conventional treatments before undergoing ART. The EFI is reported to correlate with expectant management pregnancy rate, although external validation has been performed in populations mainly affected by mild to moderate endometriosis without specifically addressing fertility in women with moderate and severe endometriosis.

Study design, size, duration: Retrospective cohort study of 279 women from September 2001 to June 2016.

Participants/materials, settings, methods: We included women undergoing laparoscopic resection of stage III-IV endometriosis who attempted pregnancy post-operatively. The EFI was calculated based on detailed operative reports and surgical images. Fertility outcomes were obtained by direct patient contact. Kaplan-Meier model, log rank test and Cox regression were used for analyses.

Main results and the role of chance: The follow-up rate was 84% with a mean duration of 4.1 years. A total of 147 women (63%) had a live birth following surgery, 94 of them (64%) without ART. The EFI was highly associated with live births ($p < .001$): for women with an EFI of 0-2 the estimated cumulative non-ART live birth rate at 5 years was 0% and steadily increased up to 91% with an EFI of 9-10, while the proportion of women who attempted ART and had a live birth, steadily increased from 38% to 71% among the same EFI strata ($p = .1$). A low least function score was the most significant predictor of failure ($p = .003$), followed by having had a previous resection ($p = .019$) or incomplete resection ($p = .028$), being older than 40 compared to < 35 years of age ($p = .027$), and having leiomyomas ($p = .037$).

Limitations, reasons for caution: The main limitation of this study is its retrospective design. Imprecision was higher with low EFI due to smaller sample size in this subgroup. Finally, the EFI is somewhat subjective and could be prone to intra- and inter-observer variations.

Wider implications of the findings: Women with a high EFI score have excellent fertility prognosis and may be advised to try to become pregnant with timed intercourse compared to women with a low score, for which prompt referral to ART seems more reasonable. Other prognostic factors can be used to guide the management of women with an intermediate EFI score. These data follow women over many years post-resection and represent longitudinal fertility data rarely demonstrated in such a cohort. The location and impact of lesions on the ability of the adnexa to function seems crucial for the fertility prognosis and should be further investigated.

Key words: Severe endometriosis; pregnancy outcomes; surgical management; endometriosis fertility index

Introduction

Endometriosis negatively impacts fertility (Schwartz and Mayaux, 1982) and surgical removal of minimal to mild disease improves chances of pregnancy based on two randomised controlled trials (Marcoux, et al., 1997, Parazzini, 1999) and subsequent systematic review (Jacobson, et al., 2002). Other non-randomised studies suggest that removal of deeply infiltrating endometriosis also improves fertility (Abbott, et al., 2003, Adamson and Pasta, 1994, Darai, et al., 2005, Lyons, et al., 2006, Meuleman, et al., 2014, Stepniewska, et al., 2009), although pregnancy rates with expectant fertility management in such women are difficult to predict and contribute to the controversy regarding optimal postoperative management. In fact, the reasonable time to attempt expectant fertility management before referring to assisted reproductive technology (ART) remains unknown when endometriosis severely affects the pelvis. Guidelines mainly rely on expert opinion (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2012, Johnson and Hummelshoj, 2013, Leyland, et al., 2010).

Management decisions usually consider prognostic factors such as age, duration of infertility, prior pregnancy (Collins, et al., 1995) and extent of endometriosis, although evidence shows that endometriosis classified by the revised American Society of Reproductive Medicine (r-ASRM) (American Society for Reproductive Medicine, 1997) fails to predict chances of pregnancy (Guzick, et al., 1997). Previous work (Adamson and Pasta, 2010) suggests considering the impact of endometriosis on the function of the adnexa to better predict fertility outcomes. The proposed endometriosis fertility index (EFI) has been externally validated, for prediction of non-ART as well as ART outcomes, (Boujenah, et al., 2015, Garavaglia, et al., 2015, Ibrjam, et al., 2016, Tomassetti, et al., 2013, Wang, et al., 2013, Wei, et al., 2011, Zeng, et al., 2014), with none specifically addressing the case of severe endometriosis, where the greatest controversy exists. The objective of this study is to determine fertility outcomes and predictors, including clinical characteristics and EFI scoring system, of non-ART live births and live births resulting from ART following resection of stage III-IV endometriosis.

Materials and methods

Study design

This retrospective cohort study was conducted in two hospitals (Prince of Wales Private Hospital and Royal Hospital for Women, Sydney, Australia) - tertiary referral units for women with severe endometriosis. Women were included who underwent a fertility-sparing surgery between September 2001 and June 2016 for stage III-IV endometriosis (r-ASRM score ≥ 16) confirmed at histopathology and who attempted pregnancy post-operatively. Women with less than six months of follow-up after their index surgery were excluded.

Surgical procedure

Surgeries were undertaken by consultant gynaecological surgeons and advanced trainees in laparoscopic gynaecologic surgery under direct supervision of a consultant. Procedures were performed under general anaesthesia using a 4-port approach after establishment of pneumoperitoneum via a Veress needle. A visual inspection of the abdomen and pelvis was undertaken, adhesions were divided as required to normalise anatomy as much as possible, and endometriosis was resected with monopolar scissors using a retroperitoneal approach (Garry, et al., 2000). Endometriomas were excised using a stripping technique (Busacca, et al., 1999). Deeply invasive endometriosis in the cul-de-sac was removed by sharp dissection and laparoscopic segmental or disc bowel resection was undertaken, as appropriate, for symptomatic

lesions. Complete surgical treatment of all recognisable endometriotic lesions was performed whenever achievable without fertility impairment or alteration of consent.

Data sources and variables

From May 2010, potentially eligible participants were identified using a coded electronic database of surgical procedures and then contacted by telephone for further assessment of eligibility and data collection. If women could not be contacted twice by phone, they were sent two emails to notify them of the study. Participants were asked to report pregnancy attempts pre- and postoperatively, live births and whether they were delivered following expectant management, conventional treatment with ovulation induction/ovarian stimulation and/or intrauterine stimulation (non-ART live births), or with the addition of ART using either conventional oocyte insemination or intracytoplasmic sperm injection (overall live births).

Electronic medical records were reviewed and the r-ASRM score was confirmed from the detailed operative report and pictures. When not recorded at the time of surgery, records were also used to calculate the EFI as previously described in the literature (Adamson and Pasta, 2010), combining historical (the age, duration of infertility and prior pregnancy of the woman) and surgical factors (least function score at conclusion of surgery, r-ASRM endometriosis score and ASRM total score) to comprise a total score from 0 to 10 (Figure 1). The least function score was obtained by addition of the lowest function score at the conclusion of surgery on each side from the fallopian tube, fimbria, and ovary (Figure 1). If an ovary was absent on one side, the least function score was obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary (Adamson and Pasta, 2010). The EFI was calculated independently and without knowledge of subsequent fertility outcomes.

Statistical analyses

Statistical analyses and figures were undertaken using SAS 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC). Survival curves and estimated cumulative live birth rates were calculated according to the Kaplan-Meier model and subgroups were compared using the log rank test. Women were censored from the survival analyses when they were lost to follow-up or became pregnant with or without ART. We processed a Cox proportional hazards regression model with all variables in a backward fashion to identify predictors of success. Adjusted hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated. The Cochrane-Armitage exact test was used to test trend among ordinal categories of scoring. Missing data were infrequent (<5%) and were therefore ignored. Two-tailed *p* values less than .05 were considered statistically significant.

Ethical approval

The protocol was approved by the local Human Research Ethics committee (ref.:09/120).

Results

Of the 279 eligible women who underwent a fertility-sparing resection of moderate-severe endometriosis and attempted pregnancy in the post-operative period, 235 (84%) were reached and agreed to participate in the study (flow diagram available in a supplementary file) with a mean follow-up of 4.1 years. Calculation of the EFI was not possible in seven participants due to missing data. Demographic data for the participants are reported in Table I. Residual disease was present in 18% of women at the end of the surgery and reasons reported were: “not compatible with conservative removal” (mainly serosal uterine endometriosis, adenomyosis or deeply infiltrating endometriosis of uterine or ovarian vessels) and “beyond the scope of the consent” (mainly deeply

infiltrating endometriosis requiring bowel resection). Leiomyomas were observed in 26 participants (12%) at the time of surgery and laparoscopic and hysteroscopic myomectomy were performed in six (3%) and two (1%) of them, respectively.

Overall, 147 (63%) women had a live birth following surgery, 94 of them (64%) without ART. Life-table analyses are presented in Table II and Figure II. Stratifying the EFI into five classes, we observed a significant relationship between EFI and time to achieve non-ART and overall live births ($p < .001$ for both). The cumulative non-ART live birth rate at 5 years was 0% for women with an EFI of 0 to 2 and steadily increased up to 91% for women with an EFI of 9 or 10. Similarly, the cumulative overall live birth rate (including ART) steadily increased from 39% to 95% in women with an EFI of 0 to 2 and 9 or 10, respectively. Cumulative non-ART live birth rate continued to increase after two years for women with a high EFI score with an increase from 58% at two years to 91% at five years for women with an EFI of 9 or 10.

Following index surgery, 46% ($n=107$) of women underwent ART. The proportion of live births obtained by ART steadily increased with the EFI score stratified into five classes from 38% (EFI=0-2) to 71% (EFI=9-10) although this increase did not reach statistical significance ($p=.1$; Table III).

Cox proportional hazards analysis of all participant characteristics revealed that having a least function score of 1 to 3 compared to 7 to 8 (HR=0.2; CI=0.1-0.5; $p=.003$), having had a previous (HR=0.6; CI=0.4-0.9; $p=.019$) or incomplete resection of endometriosis (HR=0.5; CI=0.2-0.9; $p=.028$), being age 40 years or more compared to less than 35 years (HR=0.6; CI=0.4-0.9; $p=.027$), and having uterine leiomyomas (HR=0.3; CI=0.1-0.9; $p=.037$) were negatively correlated with the probability to obtain a non-ART live birth.

Discussion

In our study of 235 women attempting pregnancy after resection of moderate-severe (stage III-IV) endometriosis, we found that chances of live births are variable and highly correlated with the EFI - a higher EFI being associated with better fertility prognosis. The least function score, accounting for the impact of endometriosis on the function of the adnexa, was the strongest predictor of poor outcome, followed by an incomplete or previous resection of endometriosis, older age and uterine leiomyomas.

For women with stage III-IV endometriosis and an EFI score of ≥ 7 , the chance of non-ART live birth after surgery is approximately 60% at three years, rising to 75% at 5 years. Women may be appropriately counselled in this regard, since expectant management allows avoidance of costly and invasive fertility treatments, particularly in low resource areas, where access to ART is poor or simply when women choose not to have ART. These data are consistent with previous validations of the EFI scoring system for all stages of disease (Adamson and Pasta, 2010, Boujenah, Bonneau, Hugues, Sifer and Poncelet, 2015). We also observed that live births continue to increase even after three years, suggesting that ART may not be required in appropriately selected and counselled patients who still have additional chance of pregnancy with expectant management. However, for women with a poor EFI score (≤ 2) the chance of pregnancy with expectant management is very low (0-10%) and it is most appropriate to refer these women for ART early in the post-operative course to optimise their chance of pregnancy (Adamson and Pasta, 2010, Boujenah, Bonneau, Hugues, Sifer and Poncelet, 2015). Despite ART in these women, live birth rates remain low at less than 40% and women should be counselled regarding this fact when undergoing treatment. In fact, the success of ART linearly increased with the EFI score although this increase was not statistically significant, most likely due to insufficient power. In contrast to mild endometriosis, stage III-IV endometriosis was found to negatively impact ART

outcomes in a systematic review of 36 studies (Hamdan, et al., 2015). Data from a retrospective comparative study of 661 women suggest that resection of deeply infiltrating endometriosis also improves success of ART (Opoien, et al., 2011) compared to no resection. Surgery could therefore have both a therapeutic and predictive role to play in these women attempting ART.

Data from this and previous studies (Adamson and Pasta, 2010, Tomassetti, Geysenbergh, Meuleman, Timmerman, Fieuws and D'Hooghe, 2013) suggest that it is not the severity of endometriosis based on r-ASRM stage that is of primary importance in predicting pregnancy, but rather adnexal involvement, including ovarian disease, and extensive endometriosis. It is also clear that all three criteria for surgical findings, i.e. least function score, high r-ASRM lesion score and high r-ASRM total score, are highly correlated and interdependent. For example, the presence of an endometrioma increases the r-ASRM endometriosis lesion score and total score, while decreasing least function score; with all three decreasing the EFI and subsequent pregnancy rate.

The EFI takes into account surgical findings both pre- surgery (ASRM scores, essentially amount of disease) and post-surgery (Least Function score, essentially functional capacity post resection), and also well-known historical factors including age, duration of infertility, and pregnancy history (Collins, Burrows and Wilan, 1995). However, as we can expect, it does not explain all variations among women (Tomassetti, Geysenbergh, Meuleman, Timmerman, Fieuws and D'Hooghe, 2013). Other significant prognostic factors are not included in the EFI scoring system and could be used to help choose optimal post-operative management for women with intermediate EFI score (from 3 to 6). In fact, ovarian reserve, although highly correlated with age, is by itself an important factor to take into consideration because poor ovarian reserve is associated with failure to achieve pregnancy (Boujenah, et al., 2017), even with ART (Broekmans, et al., 2006). We also found that residual disease at the end of the surgery negatively affect chances of non-ART live births. The finding of adenomyosis at surgery has been reported to decrease fertility (Abbott, 2017, Darai, et al., 2011, Ferrero, et al., 2009, Stepniewska, Pomini, Bruni, Mereu, Ruffo, Ceccaroni, Scioscia, Guerriero and Minelli, 2009) and, similarly to leiomyomas, uterotubal disturbance was described as a likely contributor (Kunz, et al., 2005). However, fertility sparing procedures to remove adenomyosis require a high degree of surgical skills (Gordts, et al., 2014) and benefits on fertility are only reported in case series (Grimbizis, et al., 2014, Osada, et al., 2011); such an approach will therefore need to be better studied before being recommended to increase fertility. Leiomyomas were also identified as poor prognostic factors in women with endometriosis (Adamson and Pasta, 2010, Ferrero, Anserini, Abbamonte, Ragni, Camerini and Remorgida, 2009) but it remains unclear if their removal would improve the fertility prognosis and could depend on their localization (Casini, et al., 2006, Carranza-Mamane, et al., 2015,). Finally, when the location of the residual disease is unlikely to affect the function of the adnexa and uterus, which is the case in bowel disease, the impact on fertility may be lessened. In fact, a recent prospective study of 203 women with deeply infiltrating endometriosis of the bowel reported no difference in pregnancy rates between bowel resection and conservative management (Meuleman, Tomassetti, Wolthuis, Van Cleynenbreugel, Laenen, Penninckx, Vergote, D'Hoore and D'Hooghe, 2014).

Previous non-randomised studies suggest that resection of deeply infiltrating endometriosis improves fertility (Abbott, Hawe, Clayton and Garry, 2003, Darai, Marpeau, Thomassin, Dubernard, Barranger and Bazot, 2005, Lyons, Chew, Thomson, Lenart, Camaris, Vancaillie and Abbott, 2006, Meuleman, Tomassetti, Wolthuis, Van Cleynenbreugel, Laenen, Penninckx, Vergote, D'Hoore and D'Hooghe, 2014, Stepniewska, Pomini, Bruni, Mereu, Ruffo, Ceccaroni, Scioscia, Guerriero and Minelli, 2009); our study results support those findings. Pain management is another essential aspect to consider, with most women in this study (80%) having pelvic pain. Resection of deeply infiltrating endometriosis has been associated with significant improvement

of dyspareunia and quality of sex life (Abbott, Hawe, Clayton and Garry, 2003, Ferrero, et al., 2007, Fritzer, et al., 2016, Garry, Clayton and Hawe, 2000). The role of surgery for pain is especially important, as hormonal therapy is not an option for women who wish to become pregnant. Our findings suggest that, to optimise chances of pregnancy, surgeons should focus on the restoration or preservation of the function of the adnexa, as supported by the importance of the least function score at the conclusion of surgery, and complete resection of the disease. They should also keep in mind the potential risks of surgery, including complications, scar tissue and adhesions formation and reduction of ovarian reserve (Ergun, et al., 2015, Kwon, et al., 2014), that may negatively impact the prognosis. These risks increase with repeated procedures (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2006) and could explain why first surgery was associated with better chances of success in our study, emphasizing the importance to avoid repeated procedures (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2006).

A limitation of our study is its retrospective design. However, the primary outcome, live birth, is objective and unlikely affected by recall bias. Women were followed over a long period of time, with a follow-up rate of 84% among eligible women, allowing us to present valid and representative estimates beyond the first one to three years reported in previous studies (Adamson and Pasta, 2010, Boujenah, Bonneau, Hugues, Sifer and Poncelet, 2015, Tomassetti, Geysenbergh, Meuleman, Timmerman, Fieuws and D'Hooghe, 2013). Imprecision in estimated cumulative live birth rates was higher with low EFI due to smaller sample size in this subgroup. Decision to attempt ART and duration of expectant management were highly dependent on women's preferences and ability to afford ART; clinician's advice was based on women's choices and clinical presentation but did not directly rely on the EFI during the study period. Also, subgroup analysis of women who attempted ART was limited by the small sample size and lack of details on ART therapy (indication, number of cycles, etc.). A criticism is that the least function score is prone to intra- and inter-observer variability; this should be assessed further in a future study. However, sensitivity analysis has already shown that variation in the least function score does not necessarily change the EFI score substantially (being reported as a range of more than 1 index point only 5% of the time) and the Least Function score only represents 30% of the final EFI (Adamson and Pasta, 2010). Finally, compared to previous external validation of the EFI (Boujenah, Bonneau, Hugues, Sifer and Poncelet, 2015, Tomassetti, Geysenbergh, Meuleman, Timmerman, Fieuws and D'Hooghe, 2013), a further strength of this study relies in the specific examination of women with moderate-severe (stage III-IV) endometriosis for which there is a paucity of sound evidence in the literature.

In conclusion, chances of pregnancy with expectant management following resection of moderate-severe (stage III-IV) endometriosis are highly variable among women but may be predicted with the EFI scoring system. Women with a high score have an excellent prognosis of pregnancy from expectant fertility management compared to women with a low score, and for women with a low EFI, prompt referral for ART seems prudent and appropriate. Women for whom complete resection of endometriosis could not be achieved; with clinically-significant uterine pathology including leiomyomas, adenomyosis, intrauterine adhesions or congenital anomalies; or those having repeat surgery, have poorer prognosis. These factors can be used to further guide management decisions, especially those with intermediate EFI, for individualisation of care. Ovarian function and the impact of location and extent of adhesions and lesions on the function of the adnexa appears crucial for fertility prognosis and should be documented with each surgical procedure for endometriosis so that the EFI may be calculated.

Reference list

- Abbott JA. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)-Pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 40: 68-81.
- Abbott JA, Hawe J, Clayton RD, Garry R. The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow-up. *Hum Reprod* 2003; 18: 1922-1927.
- Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1488-1504.
- Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril* 2010; 94: 1609-1615.
- American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67: 817-821.
- Boujenah J, Bonneau C, Hugues JN, Sifer C, Poncelet C. External validation of the Endometriosis Fertility Index in a French population. *Fertil Steril* 2015; 104: 119-123.e111.
- Boujenah J, Cedrin-Durnerin I, Herbemont C, Sifer C, Poncelet C. Non-ART pregnancy predictive factors in infertile patients with peritoneal superficial endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 211: 182-187.
- Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 685-718.
- Busacca M, Marana R, Caruana P, Candiani M, Muzii L, Calia C, Bianchi S. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 519-523.
- Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R, Cheung A, Sierra S, Carranza-Mamane B, Case A, Dwyer C, Graham J, Havelock J *et al.* The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37: 277-288.
- Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 106-109.
- Collins JA, Burrows EA, Wilan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril* 1995; 64: 22-28.
- Darai E, Lesieur B, Dubernard G, Rouzier R, Bazot M, Ballester M. Fertility after colorectal resection for endometriosis: results of a prospective study comparing laparoscopy with open surgery. *Fertil Steril* 2011; 95: 1903-1908.
- Darai E, Marpeau O, Thomassin I, Dubernard G, Barranger E, Bazot M. Fertility after laparoscopic colorectal resection for endometriosis: preliminary results. *Fertil Steril* 2005; 84: 945-950.
- Ergun B, Ozsurmeli M, Dundar O, Comba C, Kuru O, Bodur S. Changes in Markers of Ovarian Reserve After Laparoscopic Ovarian Cystectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2015; 22: 997-1003.
- Ferrero S, Abbamonte LH, Giordano M, Ragni N, Remorgida V. Deep dyspareunia and sex life after laparoscopic excision of endometriosis. *Hum Reprod* 2007; 22: 1142-1148.
- Ferrero S, Anserini P, Abbamonte LH, Ragni N, Camerini G, Remorgida V. Fertility after bowel resection for endometriosis. *Fertil Steril* 2009; 92: 41-46.
- Fritzer N, Tammaa A, Haas D, Oppelt P, Renner S, Hornung D, Wolfner M, Ulrich U, Hudelist G. When sex is not on fire: a prospective multicentre study evaluating the short-term effects of radical resection of endometriosis on quality of sex life and dyspareunia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 197: 36-40.
- Garavaglia E, Pagliardini L, Tandoi I, Sigismondi C, Vignani P, Ferrari S, Candiani M. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) for predicting spontaneous pregnancy after surgery: further considerations on its validity. *Gynecol Obstet Invest* 2015; 79: 113-118.
- Garry R, Clayton R, Hawe J. The effect of endometriosis and its radical laparoscopic excision on quality of life indicators. *BJOG* 2000; 107: 44-54.

- Gordts S, Campo R, Brosens I. Hysteroscopic diagnosis and excision of myometrial cystic adenomyosis. *Gynecol Surg* 2014; 11: 273-278.
- Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril* 2014; 101: 472-487.
- Guzick DS, Silliman NP, Adamson GD, Buttram VC, Jr., Canis M, Malinak LR, Schenken RS. Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 67: 822-829.
- Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 79-88.
- Ibrjam I, Veleva G, Karagjozova G, Ivanov S. [ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2016; 55 : 5-10.
- Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: Cd001398.
- Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013; 28: 1552-1568.
- Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G. Adenomyosis in endometriosis--prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 2005; 20: 2309-2316.
- Kwon SK, Kim SH, Yun SC, Kim DY, Chae HD, Kim CH, Kang BM. Decline of serum antimullerian hormone levels after laparoscopic ovarian cystectomy in endometrioma and other benign cysts: a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2014; 101: 435-441.
- Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS. Endometriosis: diagnosis and management. *J Obstet Gynecol Can* 2010; 32: S1-S2.
- Lyons SD, Chew SS, Thomson AJ, Lenart M, Camaris C, Vancaillie TG, Abbott JA. Clinical and quality-of-life outcomes after fertility-sparing laparoscopic surgery with bowel resection for severe endometriosis. *Journal Minim Invasive Gynecol* 2006; 13: 436-441.
- Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 217-222.
- Meuleman C, Tomassetti C, Wolthuis A, Van Cleynenbreugel B, Laenen A, Penninckx F, Vergote I, D'Hoore A, D'Hooghe T. Clinical outcome after radical excision of moderate-severe endometriosis with or without bowel resection and reanastomosis: a prospective cohort study. *Ann Surg* 2014; 259: 522-531.
- Opoien HK, Fedorcsak P, Byholm T, Tanbo T. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. *Reprod Biomed Online* 2011; 23: 389-395.
- Osada H, Silber S, Kakinuma T, Nagaishi M, Kato K, Kato O. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. *Reprod Biomed Online* 2011; 22: 94-99.
- Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Hum Reprod* 1999; 14: 1332-1334.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Control and prevention of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. *Fertil Steril* 2006; 86: S1-5.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 98: 591-598.
- Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. Federation CECOS. *N Engl J Med* 1982; 306: 404-406.

- Stepniewska A, Pomini P, Bruni F, Mereu L, Ruffo G, Ceccaroni M, Scioscia M, Guerriero M, Minelli L. Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. *Hum Reprod* 2009; 24: 1619-1625.
- Tomassetti C, Geysenbergh B, Meuleman C, Timmerman D, Fieuws S, D'Hooghe T. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) staging system for predicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery. *Hum Reprod* 2013; 28: 1280-1288.
- Wang W, Li R, Fang T, Huang L, Ouyang N, Wang L, Zhang Q, Yang D. Endometriosis fertility index score maybe more accurate for predicting the outcomes of in vitro fertilisation than r-AFS classification in women with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol* 2013; 11: 112.
- Wei DM, Yu Q, Sun AJ, Tian QJ, Chen R, Deng CY, Sun ZY, Zhen JR, He FF. [Relationship between endometriosis fertility index and pregnancies after laparoscopic surgery in endometriosis-associated infertility]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2011; 46: 806-808.
- Zeng C, Xu JN, Zhou Y, Zhou YF, Zhu SN, Xue Q. Reproductive performance after surgery for endometriosis: predictive value of the revised American Fertility Society classification and the endometriosis fertility index. *Gynecol Obstet Invest* 2014; 77: 180-185.

Table I. Characteristics of participants

Variable	N=235
Age (years)	34±5 (20-47)
≤35	150 (64)
36-39	59 (25)
≥40	26 (11)
Partner's age (years)	34±5 (21-54)
Previous pregnancy	66 (28)
BMI (kg/m ²)	24±5 (17-41)
Ever smoked	83 (35)
Previous resection of endometriosis	80 (34)
Indication of surgery	
Subfertility and pelvic pain	125 (53)
Pelvic pain	62 (26)
Subfertility	43 (18)
Ovarian cyst(s)	5 (2)
Infertility duration (months)	23±29(0-156)
≤36	195 (83)
>36	40 (17)
r-ASRM staging	
Stage III	88 (37)
Stage IV	147 (63)
Complete cul-de-sac obliteration	87 (38)
Resection of endometrioma(s)	118 (50)
Bowel resection	7 (3)
Uterine leiomyomas	26 (12)
Complete resection of disease	193 (82)
Least function score	
7-8	71 (31)
4-6	119 (52)
1-3	38 (17)
r-ASRM endometriosis score	
<16	59 (26)
≥16	169 (74)
r-ASRM total score	
<71	155 (68)
≥71	73 (32)
Attempted ART post-operatively	102 (43)
Follow-up (months)	49±25 (6-120)

Data are presented as mean ± standard deviation (range) or *n* (%).

ART: assisted reproductive technology; BMI: body mass index; r-ASRM: revised American Society for Reproductive Medicine.

Table II. Life table estimated cumulative non-ART and overall live birth rate at 1, 2, 3 and 5 years according to the endometriosis fertility index

EFI	No. of women	Cumulative incidence in percent \pm SD			
		1 y	2 y	3 y	5 y
Non-ART live births*					
9-10	39	46 \pm 9	58 \pm 9	64 \pm 10	91 \pm 10
7-8	72	40 \pm 6	56 \pm 6	59 \pm 7	63 \pm 7
5-6	83	27 \pm 5	32 \pm 6	34 \pm 6	34 \pm 6
3-4	25	9 \pm 6	21 \pm 10	21 \pm 10	21 \pm 10
0-2	9	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Overall live births*					
9-10	39	62 \pm 8	72 \pm 7	78 \pm 7	95 \pm 6
7-8	72	43 \pm 6	63 \pm 6	70 \pm 6	81 \pm 6
5-6	83	41 \pm 6	50 \pm 6	58 \pm 6	60 \pm 6
3-4	25	28 \pm 9	49 \pm 10	49 \pm 10	49 \pm 10
0-2	9	11 \pm 11	39 \pm 20	39 \pm 20	39 \pm 20

ART: assisted reproductive technology; EFI: endometriosis fertility index; SD: standard deviation; y: year.

* $p < .001$

Table III. Endometriosis fertility index and percentage of live births obtained by ART among women who attempted ART following the surgery (N=107)

EFI	No. of patients	ART live birth*
9-10	14	10 (71)
7-8	27	16 (59)
5-6	43	21 (49)
3-4	15	8 (53)
0-2	8	3 (38)

Data are presented as *n* (%).

ART: assisted reproductive technology; EFI: endometriosis fertility index.

**p*=.1

	Points
Historical factors	
Age	
≤35 years	2
36-39 years	1
≥40 years	0
Years infertile	
≤3 years	2
>3 years	0
Prior pregnancy	
Yes	1
No	0
Surgical factors	
Least function score	
7-8	3
4-6	2
1-3	0
r-ASRM endometriosis score	
<16	1
≥16	0
r-ASRM total score	
<71	1
≥71	0
Total	EFI score

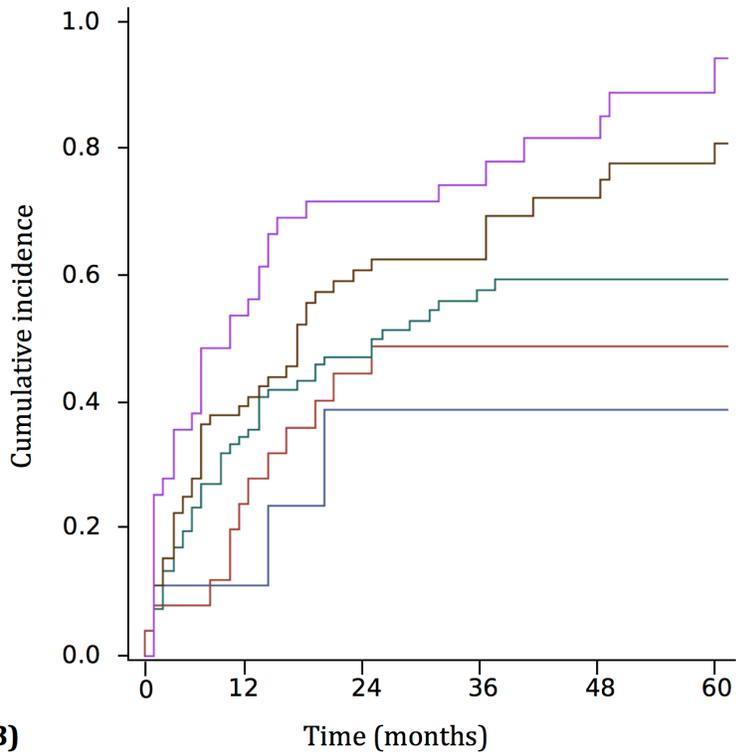
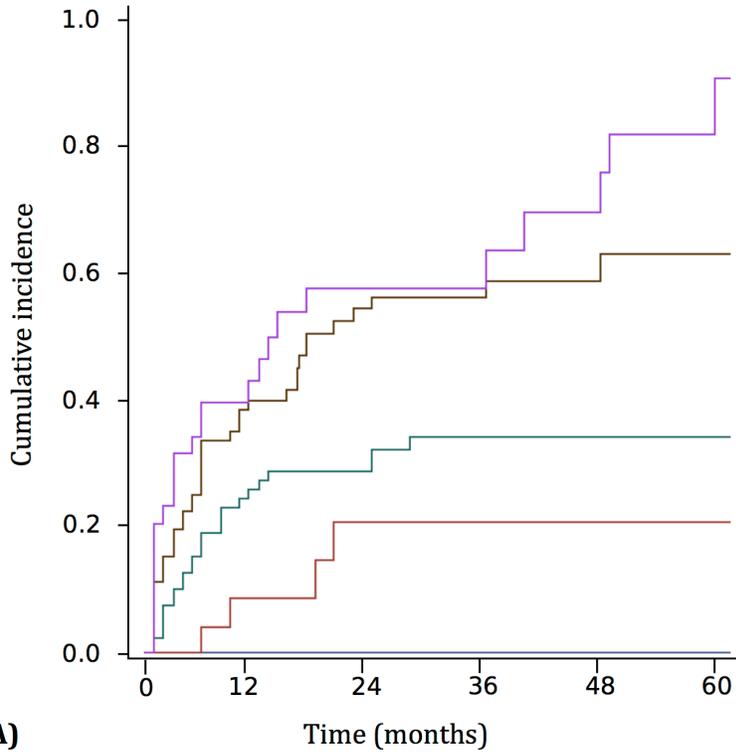
Least function (LF) score
at conclusion of surgery

	Left	Right
Fallopian tube	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Fimbria	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ovary	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Lowest score + = LF score

Score	=	Description
4	=	Normal
3	=	Mild dysfunction
2	=	Moderate dysfunction
1	=	Severe dysfunction
0	=	Absent or nonfunctional

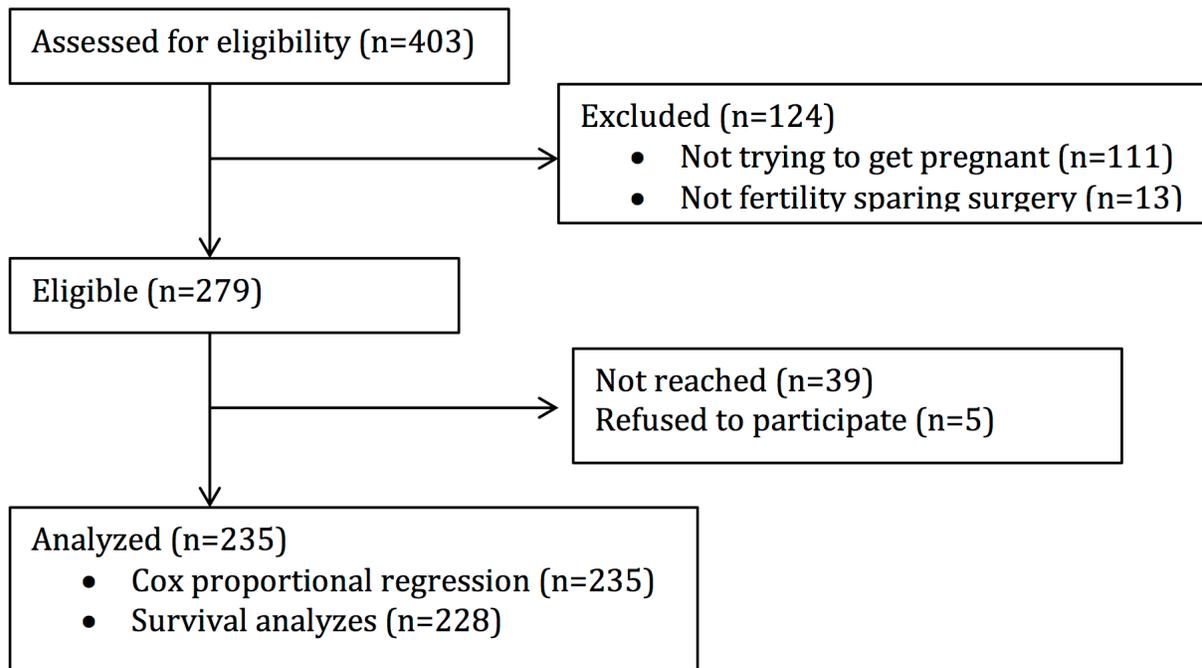
Figure I. Endometriosis fertility index (EFI) and least function (LF) score calculation. As described in Adamson et al. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril* 2010;94:1609-1615.
r-ASRM: revised American Society for Reproductive Medicine.



EFI score — 0-2 — 3-4 — 5-6 — 7-8 — 9-10

Figure II. Cumulative 5-year incidence following resection of severe endometriosis of A) non-ART live births and B) overall live births

Supplementary file



Flow diagram

EFI: Endometriosis fertility Index.

Annexe 2. Liste de vérification pour évaluation du risque de biais des études incluses

1.1. Patient selection

Risk of bias

- Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Yes/Y, No/N, Unclear/U
- Was a case-control design avoided? Yes/Y, No/N, Unclear/U
- Did the study avoided inappropriate exclusion? Yes/Y, No/N, Unclear/U
- Could the selection of patients have introduced bias? Low/L, High/H, Unclear/U

Concern regarding applicability

- Is there concern that the included patients do not match the review question (prior testing, presentation, intended use of index test and setting)? Low/L, High/H, Unclear/U

1.2. Index test: HSSG

Risk of bias

- Was the HSSG results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Yes/Y, No/N, Unclear/U
- Was the definition of a positive test pre-specified? Yes/Y, No/N, Unclear/U
- Could the conduct or interpretation of the HSSG have introduced bias? Low/L, High/H, Unclear/U

Concern regarding applicability

- Is there concern that HSSG, its conduct, or interpretation differ from the review question? Low/L, High/H, Unclear/U

1.3. Comparator: HSG

Risk of bias

- Was the HSG results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Yes/Y, No/N, Unclear/U
- Was the definition of a positive test pre-specified? Yes/Y, No/N, Unclear/U
- Could the conduct or interpretation of the HSG have introduced bias? Low/L, High/H, Unclear/U

Concern regarding applicability

- Is there concern that HSG, its conduct, or interpretation differ from the review question? Low/L, High/H, Unclear/U

1.4. Reference standard: laparoscopy with chromotubation

Risk of bias

- Is there standard likely to correctly classify the target condition? Yes/Y, No/N, Unclear/U
- Were the laparoscopy results interpreted without knowledge of the results of the index test(s)? Yes/Y, No/N, Unclear/U
- Could the conduct or interpretation of the laparoscopy have introduced bias? Low/L, High/H, Unclear/U

Concern regarding applicability

- Is there concern that tubal patency as defined by the reference standard does not match the review question? Low/L, High/H, Unclear/U

1.5. Flow and timing

Risk of bias

- Was there an interval than no more than one month or one cycle between HSSG +/- HSG and laparoscopy? Yes/Y, No/N, Unclear/U
- Did all patient receive the reference standard? Yes/Y, No/N, Unclear/U
- Did patients receive the same reference standard? Yes/Y, No/N, Unclear/U
- Were all patients included in the analysis? Yes/Y, No/N, Unclear/U
- Could the patient flow have introduced bias? Low/L, High/H, Unclear/U

1.6. Sponsoring

Risk of bias

- Was sponsoring precluded? Yes/Y, No/N, Unclear/U
- Could sponsoring have introduced bias? Low/L, High/H, Unclear/U

Annexe 3. Explications et instructions pour la participante

Selon de récentes études, le lavage utérin augmente les chances de grossesses chez les couples souffrant d'infertilité inexplicée en libérant l'utérus et les trompes de certains débris, facteurs inflammatoires ou bouchons de mucus. La réalisation de ce lavage juste avant l'ovulation pourrait être d'autant plus efficace et quadruplerait vos chances de grossesse.

Sachant qu'une période d'infertilité peut être difficile psychologiquement, cette étude se veut aussi une opportunité de décrire l'état émotionnel des femmes présentant de l'infertilité inexplicée dans le but d'améliorer leur prise en charge par l'équipe médicale en clinique de fertilité.

Si vous acceptez de participer, vous pouvez passer de 8h30 à 12h00 et 13h00 à 16h en semaine à la clinique de gynécologie du CHUL et nous vous remettrons :

- 3 tests d'ovulation
- 1 test de grossesse
- Le formulaire de consentement
- Le formulaire de collecte de données (partie 1)

Pour le cycle ciblé par ce projet de recherche, vous ne devez utiliser aucun autre traitement de fertilité (incluant Clomid ou citrate de clomiphène, Femara ou letrozole, insémination, acupuncture, produits naturels). Vous devez toutefois **continuer à prendre votre acide folique**.

Si vous ou votre partenaire prévoyez être absent dans **la période prévue de l'ovulation** (ne permettant pas une relation sexuelle dans les 12 heures suivant l'intervention) la participation au projet devra être remise au cycle suivant.

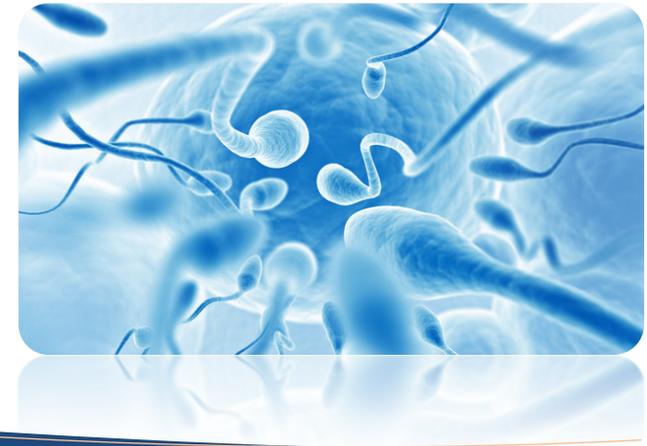
Étapes:

- Débuter les tests d'ovulation trois jours avant la date anticipée de l'ovulation. Faire les tests le matin en urinant sur le dispositif. Évitez d'utiliser la première urine du matin.
- Le jour du test d'ovulation positif, faire un **test de grossesse** pour être certain que vous n'êtes pas enceinte et présentez-vous à la clinique de gynécologie du CHUL entre **9h et 11h** (ou 9h et 10h s'il s'agit de la fin de semaine).
- Amenez avec vous le formulaire de consentement signé et le formulaire (Partie 1) complété.

Afin de maximiser les chances de grossesses, vous devez avoir **une relation sexuelle dans les 12 heures** suivant l'intervention. Si les tests d'ovulation ne deviennent jamais positifs au cours du cycle, vous avez la possibilité de réessayer le cycle suivant (retournez à la clinique externe entre 8h00 et 15h30 pour obtenir les tests d'ovulation et le test de grossesse) ou de consulter votre médecin en fin de cycle pour reprendre le plan de traitement.

Si vous avez des questions, vous pouvez contacter les infirmières du service de gynécologie du CHUL au (418) 525-4444 poste 47714. Si vous laissez un message sur la boîte vocale, mentionnez que vous participez au projet de recherche sur le lavage utérin.

Annexe 4. Brochure de recrutement



LES COUPLES ÉLIGIBLES

Tout couple souffrant d'infertilité inexplicée dont la femme est âgée entre 18 et 37 ans.

LES BÉNÉFICES

Vous aurez accès à des tests d'ovulation gratuits permettant une synchronisation optimale des relations sexuelles avec l'ovulation ainsi qu'un test de grossesse. De plus, vous bénéficierez potentiellement d'un traitement qui pourrait quadrupler vos chances de grossesse.

Ce projet est approuvé par le Comité d'éthique de la recherche du CHU de Québec (no 2015-1146).

Pour plus d'information concernant cette recherche, Discutez-en à votre médecin lors de votre prochaine visite de fertilité ou contactez les infirmières du service de gynécologie du CHUL
(418) 525-4444 poste 47714

PROJET DE RECHERCHE Le lavage utérin comme traitement de l'infertilité inexpliquée

Investigateurs principaux :

Sarah Maheux-Lacroix, MD, MSc

Marie-Ève Bergeron, MD

Dr Emmanuel Bujold

OBJECTIF DE L'ÉTUDE

Cette étude vise à déterminer si le lavage utérin à l'aide d'eau le jour précédant l'ovulation permet d'augmenter les chances d'obtenir une grossesse menant à une naissance.

LE LAVAGE UTÉRIN

- En position gynécologique, un spéculum est introduit (comme lors de l'examen gynécologique annuel)
- Un cathéter en plastique de 2 mm est introduit dans le col
- 20 mL d'eau saline sont injectés par le cathéter dans l'utérus

LE LAVAGE UTÉRIN

Des études suggèrent que le lavage utérin augmente les chances de grossesses en libérant l'utérus et les trompes de certains débris, facteurs inflammatoires ou bouchons de mucus. La réalisation de ce lavage juste avant l'ovulation pourrait être d'autant plus efficace.

DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

- Vous devrez détecter votre ovulation à l'aide de tests urinaires fournis gratuitement et vous présenter à l'hôpital le jour du test positif
- Les participantes seront séparées en deux groupes au hasard, le 1^{er} recevra le lavage utérin et le 2^e un lavage vaginal
- Nous recommandons une relation sexuelle dans les 12h suivant l'intervention
- Vous aurez un appel le mois suivant l'intervention, puis, si vous êtes enceinte, 10 mois plus tard pour confirmer la naissance

Annexe 5. Formulaire de collecte de données

PARTIE 1 : Questionnaire à compléter par la participante

- 1- Quelle est votre date de naissance? (JJ/MM/AAAA) _____
- 2- Quelle est la date de naissance de votre partenaire? (JJ/MM/AAAA) _____
- 3- Quelle est votre origine ethnique?
- Caucasienne (« race blanche) Premières Nations Afro Canadienne
- Latino Canadienne Asiatique Je ne sais pas
- Autres (spécifiez) _____
- 4- Quel est votre état civil ?
- Marié Conjoint de fait (vie commune)
- Autre : _____
- 5- Quel est le plus haut niveau d'éducation que vous avez complété?
- Étude primaire
- Étude secondaire
- Étude professionnelle (DEP)
- Cégep
- Université
- Aucun
- 6- Laquelle des situations suivantes décrit le mieux votre situation?
- J'ai un emploi
- Je suis aux études
- Je suis à la maison
- Je suis à la recherche d'emploi
- Autre : _____

7- Quelle catégorie correspond le mieux à votre revenu annuel familial brut (la dernière année)?

- Moins de 50 000\$
- 50 000\$ à 99 999\$
- 100 000\$ à 199 999\$
- Plus de 200 000\$
- Je ne sais pas
- Je refuse de répondre à cette question

8- Quel est votre poids? _____ livres **ou** _____ kilos

9- Quelle est votre taille _____ pieds _____ pouces **ou** _____ centimètres

10-Face au tabagisme, êtes vous :

- Non-fumeuse
- Fumeuse
- Ex-fumeuse

11-Est-ce que vous consommez des drogues illicites?

- Non
- Oui

12-Quelle catégorie correspond le mieux à votre consommation de café par jour ?

- Aucune
- 2 tasses ou moins par jour
- 3 tasses ou plus par jour

13-Quelle catégorie correspond le mieux à votre consommation d'alcool par semaine?

- Aucune
- 3 consommations ou moins par semaine
- 4 consommations ou plus par semaine

14-Au cours des 3 derniers mois, combien de temps en moyenne par semaine avez-vous pratiqué de l'activité physique?

- Moins d'une heure par semaine
- 1 à 3 heures par semaine
- Plus de 3 heures par semaine

15- Les troubles de fertilité ont-ils affecté négativement votre relation de couple?

- Non
- Oui

16- Recevez-vous du support de votre famille ou de vos amis face à l'infertilité?

- Non
- Oui

17-Comment qualifiez-vous votre niveau de stress ressenti dans votre vie de tous les jours?

- Bas
- Modéré
- Élevé

18-Avez-vous déjà été enceinte ?

- Non, **sautez à la question suivante**
- Oui

a. Combien de fois avez-vous été enceinte? _____

b. Combien de fois avez-vous accouché (\geq 20 semaines de grossesse)? _____

c. Combien de fausses couches avez-vous eues? _____

d. Combien d'interruptions volontaires de grossesse (avortements) avez-vous eues ? _____

19-Quelle est la durée de l'infertilité pour la tentative actuelle (nombre de mois où vous avez eu des relations sexuelles non protégées sans obtenir de grossesse)?

_____ mois

20-Avez-vous des douleurs menstruelles nécessitant la prise de médicament ou entraînant de l'absentéisme au travail?

Non Oui

21-Avez-vous déjà eu un diagnostic d'endométriose ?

Non, **sautez à la question suivante** Oui

Si oui, le diagnostic a-t-il été posé lors d'une chirurgie ?

Non Oui

22-Avez-vous déjà souffert d'une infection à chlamydia ou à gonorrhée?

Non Oui Je refuse de répondre à cette question

23-Avez-vous déjà souffert d'une infection pelvienne (aussi appelée PID, salpingite, endométrite, abcès tubo-ovarien ou atteinte inflammatoire pelvienne)?

Non Oui

24-Combien de partenaires sexuels avez-vous eu au cours de votre vie? _____

Je refuse de répondre

25-Avez-vous déjà eu une chirurgie au niveau de l'abdomen ?

Non, **sauter à la question suivante** Oui

Si oui, quelle(s) étai(en)t la ou les chirurgie(s) : _____

26-Cochez les traitements que vous avez reçus pour la tentative de grossesse actuelle et indiquez, s'il y a lieu, le nombre de cycle d'utilisation?

- Citrate de clomiphene (Clomid, Sérophène) _____ cycle (s)
- Letrozole (Femara) _____ cycle (s)
- Insémination intra-utérine _____ cycle (s)
- Gonadotrophines (Gonal-F, Menopur) sans fécondation in vitro _____ cycle (s)
- Fécondation in vitro (ponction d'ovules et transfert d'un embryon) _____ cycle (s)
- Metformine (Glucophage) _____ cycle (s)

Afin de pouvoir vérifier si vous êtes enceinte, nous vous contacterons par téléphone le mois prochain. Dans l'éventualité d'une grossesse nous vous contacterons à nouveau 10 mois plus tard. S'il vous plaît fournir :

Votre nom : _____

Date de l'intervention (AAAA/MM/JJ) : _____

Un ou des numéro(s) de téléphone pour vous rejoindre : _____

Si vous consentez, nous aimerions aussi avoir une adresse e-mail, compte Facebook et/ou une adresse postale pour vous rejoindre en cas de tentative téléphonique infructueuse et pour vous envoyer une lettre de rappel peu avant l'entretien téléphonique à 10 mois :

—

—

—

Je préfère être contactée par :

e-mail

compte Facebook

adresse postale

PARTIE 2 : Questionnaire à compléter par l'infirmière

1- Les critères d'éligibilité ont-ils été revérifiés ?

Oui Non, ne pas randomiser

2- La participante et son conjoint sont-ils disponibles pour avoir une relation sexuelle dans les prochains 12 heures ?

Oui Non, ne pas randomiser

3- Quelle est la date de l'intervention? (JJ/MM/AAAA) _____

4- Quelle est la date des dernières menstruations? (JJ/MM/AAAA) _____

Jour du cycle # _____

5- Quelle est la date du dernier test de perméabilité tubaire ? (JJ/MM/AAAA) _____

a. S'agissait-il d'une ...

Hystérosalpingographie (HSG)

Hystérosalpingosonographie (écho-salin, sono-HSG)

Laparoscopie avec test de perméabilité tubaire

6- Quelle est la valeur de l'AMH et/ou FSH la plus récente ? AMH _____ ng/mL

FSH _____ UI/L

7- Quelle est la concentration du spermogramme le plus récent ? _____ (x10⁹/mL)

Vous pouvez maintenant randomiser la participante.

1- Quel était le niveau de douleur de la participante ?

- Aucune
- Légère
- Modéré
- Sévère

2- Cochez les symptômes que la patiente a présentés :

- Nausée
- Vomissement
- Faiblesse
- Étourdissement
- Perte de conscience
- Autre : _____

3- Quel cathéter a été utilisé ?

4- La réalisation de la technique a-t-elle été ... ?:

- Facile
- Moyenne
- Difficile
- Impossible (échec)

Si impossible, précisez la raison :

5- Avez-vous eu besoin d'utiliser une pince Pozzi ?

- Non
- Oui

6- Y a-t-il eu des fuites?

Non

Oui

7- Comment qualifiez-vous la pression d'injection?

Faible

Modérée

Élevée

8- Quelle quantité de liquide a été injectée ? ____ mL

9- Quelle a été la durée approximative de l'intervention (de l'installation au retrait du spéculum) ? ____ min

Nom du médecin, résident ou de l'infirmière ayant procédé à l'intervention :

Commentaires additionnels?

PARTIE 3 : Questionnaire téléphonique 1 mois suivant l'intervention

Bonjour, je suis _____, infirmière de recherche pour le projet «*lavage utérin comme traitement de l'infertilité inexplicée*». Je vous contacte afin de procéder à la relance téléphone prévue un mois suivant votre intervention. S'agit-il d'un bon moment pour vous poser quelques questions? Le questionnaire comprend 9 questions et devrait prendre environ 5 minutes à compléter.

1- Avez-vous présenté de la température dans le mois suivant l'intervention?

Non Oui

2- Avez-vous présenté des effets indésirables dans le mois suivant l'intervention?

Non Oui

Si oui, lequel ou lesquels :

3- Avez-vous présenté une complication dans le mois suivant l'intervention (consultation à la clinique, à l'urgence ou hospitalisation) ?

Non Oui

Si oui, précisez la nature de la complication :

4- Au cours du dernier cycle, qu'elle a été la fréquence de vos relations sexuelles ?

- ≥ 5 fois /semaine
- 2 à 4 fois /semaine
- 1 à 2 fois /2 semaines
- 1 à 2 fois /mois
- Je refuse de répondre à cette question

5- Avez-vous eu une relation sexuelle dans les 12 heures suivant l'intervention?

- Non
- Oui

6- Avez-vous utilisé des traitements d'infertilité additionnels (acupuncture, citrate de clomiphène, etc)?

- Non
- Oui

Si oui, lequel ou lesquels :

7- Avez-vous eu un test de grossesse positif ?

- Non. C'est dommage, avez-vous repris contact avec votre médecin afin de reprendre un plan de traitement avec lui ? (sautez à la question 9)
- Oui (continuez à la question 8)

8- Si oui, la grossesse est-elle encore en cours?

Oui. Je vous félicite pour votre grossesse, je vous rappelle que vous serez contactée à nouveau dans 9 mois par téléphone pour vérifier comment s'est déroulé votre grossesse.

Non. Comment la grossesse s'est-elle terminée ? (précisez le nombre de semaines)

Dans l'éventualité d'une fausse couche :

C'est dommage. Comment vous sentez-vous ?

Il existe certains groupes de soutien qui peuvent parfois nous aider à passer à travers ces épreuves. Seriez-vous intéressée à ce que je vous laisse leurs coordonnées ? Il s'agit des *Perséides*, un groupe de soutien et d'accompagnement au deuil périnatal (acclesperseides.wix.com, 418-948-1615, acclesperseides@gmail.com).

Pour toutes :

9- Quel traitement pensez-vous avoir reçu?

Lavage vaginal

Lavage utérin

10-Croyez-vous que l'intervention proposée constitue une option de traitement acceptable?

Non

Oui

11-Seriez-vous encline à recommencer ce traitement pour un nouveau cycle si ceci vous était offert?

Non

Oui

Auriez-vous des questions ou quelques choses dont vous aimeriez me faire part.
Je vous remercie de votre participation à ce projet de recherche.

PARTIE 4 : Questionnaire téléphonique 10 mois suivant l'intervention

Bonjour, je suis _____, infirmière de recherche pour le projet «*lavage utérin comme traitement de l'infertilité inexplicée*». Je vous contacte afin de procéder à la relance téléphonique prévue 10 mois suivant votre intervention. S'agit-il d'un bon moment pour vous poser quelques questions? Ceci devrait ne prendre que quelques minutes.

Lors que notre dernière relance téléphonique, vous étiez alors enceinte. Comment s'est déroulée votre grossesse?

1^{er} scénario : la patiente a vécue une expérience positive :

- Je vous félicite. (Compléter les questions 1 et 2).

2^e scénario : la patiente a vécue une expérience négative : Ce doit-être difficile pour vous.
Comment vous sentez-vous?

- Dans le cas du décès du fœtus ou nouveau-né : Il existe certains groupes de soutien qui peuvent parfois nous aider à passer à travers ces épreuves. Seriez-vous intéressée à ce que je vous laisse leurs coordonnées ? Il s'agit des *Perséides*, un groupe de soutien et d'accompagnement au deuil périnatal (acclesperseides.wix.com, 418-948-1615).
- Dans le cas d'un enfant malade ou d'une humeur dépressive en post-partum : Il existe certaines ressources qui peuvent vous fournir du soutien dans cette situation difficile. Seriez-vous intéressée à ce que je vous laisse leurs coordonnées ? Il s'agit du groupe *Les Relevailles* (groupelesrelevailles.qc.ca, 418-688-3301).

*Assurez-vous de pouvoir compléter les questions 1 et 2 avec l'information fournie par la participante et précisez au besoin.

1- Quel a été l'issue de la grossesse ? (cochez et précisez le nombre de semaines)

- | | |
|--|--------------------|
| <input type="checkbox"/> Naissance vivante (≥ 20 semaines) | |
| <input type="checkbox"/> Avortement spontané (< 20 semaines) | Nombre de semaines |
| <input type="checkbox"/> Mort-né (≥ 20 semaines) | _____ |
| <input type="checkbox"/> Interruption volontaire de grossesse | |

2- S'agissait-il d'une grossesse multiple?

- Non Oui, précisez le nombre de fœtus _____

Autres ou précisions :

Auriez-vous des questions ou quelques choses dont vous aimeriez me faire part.

Je vous remercie de votre participation à ce projet de recherche.