Traitements actuels de l'infertilité dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation

Lucie Bertrand

▶ **To cite this version:**

Lucie Bertrand. Traitements actuels de l'infertilité dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation. Sciences pharmaceutiques. 2003. hal-01733301

HAL Id: hal-01733301
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733301

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

Ph N 2003/6
Double

UNIVERSITE HENRI POINCARE – NANCY 1

2003

FACULTE DE PHARMACIE

BIBLIOTHEQUE
PHARMACIE
ODONTOLOGIE
NANCY

TRAITEMENTS ACTUELS DE L'INFERTILITE DANS LE CADRE DE L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 06 mars 2003

pour obtenir

DB 78068

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Lucie BERTRAND

née le 28 septembre 1978

Membres du jury

Président : M. Gérald CATAU, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : M. Pierre LABRUDE, Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy

Mme Odile HEYMES, Sage-femme, Maternité Régionale de Nancy

BU PHARMA-ODONTOL
104 062373 5
D

PPN 07104 3403

UNIVERSITE HENRI POINCARE – NANCY 1

2003

FACULTE DE PHARMACIE

BIBLIOTHEQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

TRAITEMENTS ACTUELS DE L'INFERTILITE DANS LE CADRE DE L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 06 mars 2003

pour obtenir

DB 28068

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Lucie BERTRAND

née le 28 septembre 1978

Membres du jury

Président : M. Gérald CATAU, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : M. Pierre LABRUDE, Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy

Mme Odile HEYMES, Sage-femme, Maternité Régionale de Nancy

Membres du personnel enseignant 2002/2003

BIBLIOTHEQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

Doyen
Chantal FINANCE

Vice Doyen
Anne ROVEL

Président du Conseil de la Pédagogie
Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche
Jean-Claude BLOCK

Responsable de la Filière officine
Gérald CATAU

Responsable de la Filière industrie
Jeffrey ATKINSON

DOYEN HONORAIRE

M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mle BESSON Suzanne
Mle GIRARD Thérèse
M. JACQUE Michel
M. LECTARD Pierre
M. MARTIN Jean-Armand
M. MIRJOLET Marcel
M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEURS EMERITES

M. BONALY Roger
M. HOFFMAN Maurice
M. LOPPINET Vincent

PROFESSEURS

M.	ASTIER Alain	Pharmacie clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie cardiovasculaire
M	AULAGNER Gilles	Pharmacie clinique
M.	BAGREL Alain	Biochimie
Mle	BATT Anne-Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean-Claude	Santé publique
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON Christine	Pharmacologie cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Bactériologie -Immunologie
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Mathématiques, physique, audioprothèse
Mle	GALTEAU Marie-Madeleine	Biochimie clinique
M.	HENRY Max	Botanique, mycologie
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie, orthopédie, maintien à domicile
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	LEROY Pierre	Chimie physique générale
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MORTIER François	Pharmacognosie
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique
M.	REGNOUF de VAINS Jean-Bernard	Chimie Thérapeutique
M.	RIHN Bertrand (Professeur associé)	Biochimie
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie, parasitologie
M.	SCHWARTZBROD Louis	Virologie, immunologie
M.	SIEST Gérard	Biologie, pharmacologie moléculaire
M.	SIMON Jean-Michel	Droit officinal, législation pharmaceutique
M.	VIGNERON Claude	Hématologie, physiologie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme	GRISON Geneviève	Pratique officinale

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
Mme	BANAS Sandrine	Parasitologie
M.	BOISBRUN Michel	Chimie Thérapeutique
M.	BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M.	CATAU Gérald	Pharmacologie
M.	CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M.	CHILLON Jean-Marc	Pharmacologie
M	CLAROT Igor	Chimie analytique
M.	COLLIN Jean-François	Santé publique
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, conseils vétérinaires
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Mme	FAIVRE-FIORINA Béatrice	Hématologie
M.	FERRARI Luc	Toxicologie
Mle	FONS Françoise	Biologie végétale, mycologie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mle	HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M.	HUMBERT Thierry	Chimie organique
Mle	IMBS Marie Andrée	Bactériologie, virologie, parasitologie
M.	JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mle	LAMBERT Alexandrine	Biophysique, biomathématiques
Mme	LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle	Pharmacologie
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Communication et santé
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MONAL Jean-Louis	Chimie thérapeutique
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDICAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	POCHON Marie-France	Chimie physique générale
Mme	ROVEL Anne	Histologie, physiologie
Mme	SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacologie
M.	VISVIKIS Athanase	Biologie moléculaire
Mme	WELLMAN-ROUSSEAU Maria-Monika	Biochimie
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

PROFESSEUR AGREGE

M.	COCHAUD Christophe	Anglais

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Mycologie
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
Mme	PAVIS Annie	Bactériologie

BIBLIOTHÈQUE
PHARMACIE
ODONTOLOGIE
NANCY

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ð'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

A notre président de thèse

Monsieur Gérald CATAU

Maître de conférences de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Nancy

Qui nous fait l'honneur de présider cette thèse.

Nous le remercions pour ses nombreux conseils, pour sa disponibilité et son accueil bienveillant.

Nous lui exprimons le témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A notre juge

Monsieur Pierre LABRUDE

Professeur de physiologie, orthopédie, maintien à domicile à la faculté de pharmacie de Nancy

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail.
Veuillez recevoir l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect.

A notre juge

Madame Odile HEYMES

Sage-femme au sein du service de PMA de la Maternité Régionale A. Pinard de Nancy

Qui nous fait l'honneur d'accepter d'être membre de notre jury.

Nous sommes très sensible à son enthousiasme et à sa gentillesse.

Nous lui exprimons nos plus sincères remerciements.

A mes parents,

qui m'ont permis d'accomplir mes études, merci de m'avoir toujours soutenue et encouragée.

A mes sœurs, Alice et Léonie,

que je remercie pour leur patience et soutien.

A ma famille,

qui vient de s'agrandir (merci à Anne et Julien).

A mes amis,

avec qui j'ai passé de bons moments au cours de mes études.

« je dédie cette thèse. »

LISTE DES ABREVIATIONS ET SYMBOLES UTILISES

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMP : Assistance médicale à la procréation
CCNE : Comité consulatif national d'Ethique
cm : centimètre
DPI : Diagnostic pré-implantatoire
E2 : estradiol
FISH : Fluorescent in situ hybridization
FIV : Fécondation in vitro
FIVD : Fécondation in vitro avec sperme de donneur
FSH : Follicule stimulating hormone (hormone folliculo-stimulante)
GEU : Grossesse extra-utérine
GIFT : Gamete intra fallopian transfer (transfert intratubaire de gamètes)
GnRH : Gonadotrophin releasing hormone (hormone de libération des gonadotrophines), également appelée LHRH
HCG : Hormone chorionique gonadotrophine
HMG : Human menopausal gonadotrophin (hormone gondotrophine ménopausale)
HTA : Hypertension artérielle
IAD : Insémination artificielle avec sperme de donneur
ICSI : Intra cytoplasmic sperm injection (injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde)
IIU : Insémination intra-utérine
IM : Intramusculaire
IMA : Index d'anomalies multiples
INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
IR : infrarouge
IV : intraveineuse
IVG : Interruption volontaire de grossesse
LH : Luteinizing hormone (hormone lutéinisante)
LHRH : Luteinizing hormone releasing hormone (hormone de libération de l'hormone lutéinisante), également appelée GnRH.
MAR-test : Réaction d'agglutination mixte
mg : milligramme
ml : millilitre
mm : millimètre
MST : Maladie sexuellement transmissible
ng : nanogramme
OAT : Oligoasthénotératospermie
OMS : Organisation mondiale de la santé
OPK : Ovaires polykystiques
PCR : Polymerase chain reaction
pg : picogramme
PMA : Procréation médicalement assistée
PVP : Polyvinylpirrolidone
PZD : Partial Zona Dissection (technique mécanique d'ouverture de la zone pellucide)
RMO : Références médicales opposables
SC : Sous cutanée
SHO : Syndrome d'hyperstimulation ovarienne
SUZI : Sub Zonal Injection (injection de spermatozoïdes sous la zone pellucide)
T3 : triioidothyronine (hormone thyroïdienne)

T4 : tétraiodothyronine (hormone thyroïdienne)
TET : Tubal Embryon Transfer (transfert intratubaire d'embryons)
TSH : Thyréostimuline Hormone
UI : Unités internationales
VCL : Vitesse curvilinéaire
VIH : Virus d'immunodéficience humaine
VSL : straight line velocity ou vitesse progressive
ZD : Zona drilling (technique chimique d'ouverture de la zone pellucide)
ZIFT : Zygote Intra Fallopian Transfer (transfert intratubaire de zygotes)
µg : microgrammes

/ : par
< : inférieur à
> : supérieur à

BIBLIOTHÈQUE
PHARMACIE
ODONTOLOGIE
NANCY

SOMMAIRE

INTRODUCTION 1

PREMIERE PARTIE : PHYSIOLOGIE DE LA REPRODUCTION 2

INTRODUCTION 2

1. RAPPELS ANATOMIQUES 2

11. ANATOMIE DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ 2

12. ANATOMIE DE L'APPAREIL GENITAL MASCULIN 3

2. PRODUCTION DES GAMETES 4

21. PRODUCTION DES GAMETES FEMININS 4

211. PERIODE FŒTALE 5

212. A LA PUBERTE 5

22. PRODUCTION DES GAMETES MASCULINS 7

3. FECONDATION 8

31. INSEMINATION 8

32. TRAJET DES SPERMATOZOIDES DANS LE TRACTUS GENITAL DE LA FEMME 8

33. RENCONTRE DES GAMETES 9

4. SEGMENTATION 10

5. NIDATION 10

DEUXIEME PARTIE : INFERTILITE 11

INTRODUCTION 11

1. DEFINITIONS 11

11. FECONDITE/INFECONDITE 11

12. FERTILITE/HYPOFERTILITE/STERILITE 11

2. ETIOLOGIES 12

21. CHEZ LA FEMME 12

211. ANOMALIES OVULATOIRES 12

212. CAUSES MECANIQUES 14

213. ANOMALIES CERVICALES 14

214. ENDOMETRIOSE 15

22. CHEZ L'HOMME 15

221. ANOMALIES DES SPERMATOZOIDES 15

23. AUTRES CAUSES 16

3. EXPLORATION DU COUPLE INFERTILE 17

31. INTERROGATOIRE 18

311. INTERROGATOIRE DU COUPLE 18

BIBLIOTHÈQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

312. INTERROGATOIRE DE LA FEMME 18
313. INTERROGATOIRE DE L'HOMME 20
32. EXAMENS CLINIQUES 21
321. EXAMEN FEMININ 21
322. EXAMEN MASCULIN 21
33. EXAMENS COMPLEMENTAIRES DE PREMIERE INTENTION 22
331. COURBE DE TEMPERATURE 22
332. ETUDE DE LA GLAIRE 23
333. SPERMOGRAMME 24
334. SPERMOCYTOGRAMME 25
34. EXAMENS COMPLEMENTAIRES DE DEUXIEME INTENTION 26
341. EXPLORATIONS HORMONALES 26
3411. Bilan hormonal féminin 26
3412. Bilan hormonal masculin 28
342. HYSTEROSALPINGOGRAPHIE 29
343. HYSTEROSCOPIE 29
344. ECHOGRAPHIE PELVIENNE 30
345. BIOPSIE D'ENDOMETRE 30
346. COELIOSCOPIE 30
347. ECHOGRAPHIE SCROTALE ET ENDORECTALE 31
348. BIOCHIMIE SEMINALE 31
349. BIOPSIE TESTICULAIRE 32
35. EXAMENS SPECIFIQUES 32
351. EXPLORATIONS FINES DES SPERMATOZOIDES 32
3511. Etude du mouvement des spermatozoïdes 32
3512. Etude de la qualité du noyau du spermatozoïde 32
3513. Hemi-Zona test 33
3514. Test de fécondation d'ovocytes dépellucidés de hamster 33
3515. Etude de la fonction acrosomique 33
352. EXAMENS A VISEE IMMUNOLOGIQUE 33
353. EXAMENS A VISEE GENETIQUE 33
3531. Caryotype 33
3532. Recherche de mutations du gène CFRT 34
4. APPROCHES THERAPEUTIQUES DU COUPLE INFERTILE 34
41. TRAITEMENTS CHIRURGICAUX 34
411. PLASTIE TUBAIRE 34
412. TRAITEMENT CHIRURGICAL DE LA STERILITE MASCULINE 35
42. TRAITEMENTS MEDICAUX 35
421. TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE 35
422. CORTICOTHERAPIE 36

423. TRAITEMENTS HORMONAUX 36
43. TECHNIQUES D'AMP 37
44. ABSTENTION THERAPEUTIQUE 37
45. PRISE EN CHARGE PSYCHOLOGIQUE 37

TROISIEME PARTIE : L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION 38
1. DEFINITION 38
2. CADRE LEGAL 38
3. LES DIFFERENTES TECHNIQUES D'AMP 39
31. INSEMINATION ARTIFICIELLE 39
311. PRINCIPE 39
312. TECHNIQUES 39
313. CAS PARTICULIER : INSEMINATION AVEC DONNEUR 41
32. FECONDATION IN VITRO SANS MICRO-MANIPULATION 41
321. PRINCIPE 41
322. INDICATIONS 41
323. METHODE 41
33. FECONDATION IN VITRO AVEC MICRO-MANIPULATION 44
331. PRINCIPE 44
332. INDICATIONS 44
333. DEROULEMENT D'UNE ICSI 44
334. LIMITES DE L'ICSI 45
335. AUTRES TECHNIQUES FACILITANT LA FECONDATION 45
34. TECHNIQUES DE TRANSFERT INTRATUBAIRE 46
341. GIFT (GAMETE INTRA FALLOPIAN TRANSFER) 46
342. ZIFT (ZYGOTE INTRA FALLOPIAN TRANSFER) 47
343. TET (TUBAL EMBRYON TRANSFER) 47
344. PLACE DE CES TECHNIQUES 47
35. TECHNIQUES EN PROGRES 48
351. TECHNIQUES FAVORISANT L'IMPLANTATION 48
3511. Culture de l'embryon jusqu'au stade de blastocyste 48
3512. Eclosion assistée 49
352. DIAGNOSTIC GENETIQUE PREIMPLANTATOIRE (DPI) 49
36. DON DE GAMETES 50
361. CONDITIONS GENERALES 50
362. SELECTION DU DONNEUR 51
363. DON DE SPERME 52
364. DON D'OVOCYTES 52
37. ACCUEIL D'EMBRYONS 53
371. CONDITIONS GENERALES 53

372. COUPLES DONNEURS 53
373. COUPLES RECEVEURS 53
38. TECHNIQUES EN PERSPECTIVES 54
381. CONGELATION OVOCYTAIRE 54
382. CONGELATION OVARIENNE 54
383. MATURATION OVOCYTAIRE ET FOLLICULOGENESE IN VITRO 55
4. COMPLICATIONS EN AMP 55
41. RISQUES POUR LA MERE 55
411. RISQUES LIES AUX TECHNIQUES INSTRUMENTALES 55
412. RISQUES LIES A LA STIMULATION OVARIENNE 57
413. COMPLICATIONS OBSTETRICALES 57
42. RISQUES POUR L'ENFANT 58
421. RISQUES COMMUNS A TOUTES LES TECHNIQUES 58
422. RISQUES PROPRES A L'ICSI 58
5. QUELQUES CHIFFRES 59
51. DESCRIPTION DE LA BASE DE DONNEES 59
52. POPULATION 60
53. ASPECTS BIOLOGIQUES 61
54. EVOLUTION DU TAUX DE SUCCES 62
55. ISSUES DES GROSSESSES -FIV ET ICSI (1996-1999) 63
56. RESUME 63
6. PROBLEMES ETHIQUES 64
61. LOI DU 29 JUILLET 1994 64
611. DISPOSITIONS GENERALES 64
612. CONGELATION EMBRYONNAIRE 65
613. AMP AVEC TIERS DONNEUR 65
614. DPI ET RECHERCHE 66
62. PROJET DE LOI 66
621. TITRE II : DON ET UTILISATION DES ELEMENTS ET PRODUITS DU CORPS HUMAIN 66
622. TITRE IV : PROCREATION ET EMBRYOLOGIE 67
623. TRAVAUX DE LA COMMISSION SPECIALE 67
63. CONCLUSION 68

QUATRIEME PARTIE : LA STIMULATION OVARIENNE 70
INTRODUCTION 70
1. LES MEDICAMENTS DE LA STIMULATION OVARIENNE 70
11. ANTIESTROGENES 70
12. GONADOTROPHINES 71
121. HMG 72

122. FSH PURIFIEE 73
123. FSH RECOMBINANTES 73
124. HCG 74
13. GONADOLIBERINE 75
14. ANALOGUES DU GNRH 75
15. ANTAGONISTES DU GNRH 76
2. BILAN PREALABLE **77**
21. LES DIFFERENTES ANOVULATIONS ET DYSOVULATIONS 77
22. DETECTION DES CONTRE-INDICATIONS 78
23. CHOIX DU PROTOCOLE 79
231. FINALITE DU TRAITEMENT 79
232. PROFIL OVARIEN ET HORMONAL 79
3. LES PRINCIPAUX PROTOCOLES **80**
31. PROTOCOLES MONO-OVULANTS 80
311. CITRATE DE CLOMIPHENE 80
312. INDUCTION PAR POMPE PULSATILE A GNRH 81
313. PROTOCOLES AVEC GONADOTROPHINES 82
32. PROTOCOLES D'HYPERSTIMULATION OVARIENNE 83
321. PROTOCOLES AVEC ANALOGUES 83
322. PROTOCOLES AVEC ANTAGONISTES 85
4. COMPLICATIONS DE LA STIMULATION OVARIENNE **87**
41. COMPLICATIONS A COURT TERME 87
411. LE SYNDROME D'HYPERSTIMULATION OVARIENNE 87
412. GROSSESSES MULTIPLES 89
42. COMPLICATIONS A LONG TERME 89
421. RISQUES THEORIQUES DE CANCERS 90
422. MENOPAUSE PRECOCE 90
5. PERSPECTIVES **90**
51. STIMULATIONS OVARIENNES PLUS DOUCES 90
52. DISPARITION DE L'HCG 91
521. AGONISTES DU GNRH 91
522. LH RECOMBINANTE 91
53. VERS LA DISPARITION DE LA STIMULATION OVARIENNE 91

CONCLUSION **93**

GLOSSAIRE **95**

BIBLIOGRAPHIE **98**

BIBLIOTHEQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Nous sommes souvent confrontés en officine à des ordonnances de stimulation ovarienne destinées à des femmes traitées pour stérilité. Or, nous avons peu de connaissances sur le problème de l'infertilité et sur son traitement. En effet, les médicaments inducteurs de l'ovulation, ainsi que les techniques employées dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (AMP) ne figurent pas au programme des études de pharmacie, ce qui peut surprendre vu le nombre de couples concernés et la particularité de leur problème : les femmes sous stimulation ovarienne vivent dans la douleur de ne pas pouvoir avoir d'enfant, elles se posent beaucoup de questions sur leur traitement, sur les nombreux examens qu'elles subissent, et ont besoin d'être écoutées et rassurées. Aussi, le rôle d'informateur et de conseiller du pharmacien est ici primordial. De plus, les traitements inducteurs de l'ovulation sont des traitements lourds non dénués de risques, qui doivent suivre des protocoles particuliers et qui nécessitent une surveillance rigoureuse. Là aussi, le pharmacien doit pouvoir mener à bien son exercice professionnel à savoir vérifier la prescription, s'assurer que la patiente a compris la démarche à suivre et pouvoir détecter les premiers signes d'une complication.

Nous avons donc décidé de traiter du problème de la stérilité, en ayant comme objectif d'apporter les connaissances élémentaires qui permettent au pharmacien de remplir son rôle c'est-à-dire être capable de contrôler les ordonnances, de dialoguer avec la patiente, l'informer, la conseiller. Nous avons dans un premier temps rappeler les bases de la reproduction, et essayer d'expliquer les mécanismes de l'infertilité : notions nécessaires pour comprendre les techniques d'AMP et les traitements utilisés dans la stimulation ovarienne qui seront abordés dans un deuxième temps.

BIBLIOTHÈQUE
PHARMACIE
ODONTOLOGIE
NANCY

PREMIERE PARTIE :
PHYSIOLOGIE DE LA REPRODUCTION

PREMIERE PARTIE :

PHYSIOLOGIE DE LA REPRODUCTION

INTRODUCTION

La reproduction humaine consiste en la fusion, dans le pavillon de la trompe utérine, de deux cellules appelées gamètes : l'une issue de l'ovaire féminin, l'ovocyte (encore appelé ovule), et l'autre issue du testicule masculin, le spermatozoïde. En fusionnant, les gamètes contenant chacun vingt-trois chromosomes, vont donner naissance à une cellule contenant quarante-six chromosomes ayant sa propre identité génétique, et qui, par divisions successives deviendra l'embryon.

La reproduction humaine se déroule en plusieurs étapes qu'il est nécessaire de rappeler afin de mieux comprendre les mécanismes de l'infertilité et les techniques utilisées en AMP (assistance médicale à la procréation).

1. RAPPELS ANATOMIQUES (13-27-32-60-69-83)

11. ANATOMIE DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ

L'appareil génital féminin est le siège de la fécondation et du développement embryonnaire. Il comprend le vagin, l'utérus et les ovaires.

L'utérus est divisé en trois parties :

- Le col de l'utérus qui fait communiquer vagin et utérus.
- La cavité utérine, virtuelle en dehors de la grossesse, est tapissée par un tissu, l'endomètre, et entourée par un muscle, le myomètre.
- Les trompes de Fallope, au nombre de deux, qui partent du fond de l'utérus et se divisent en quatre parties : la portion interstitielle dans la paroi du myomètre, l'isthme, l'ampoule et le pavillon. Le pavillon, composé de franges rentre en contact avec l'ovaire et permet de recueillir l'ovocyte fabriqué par celui-ci.

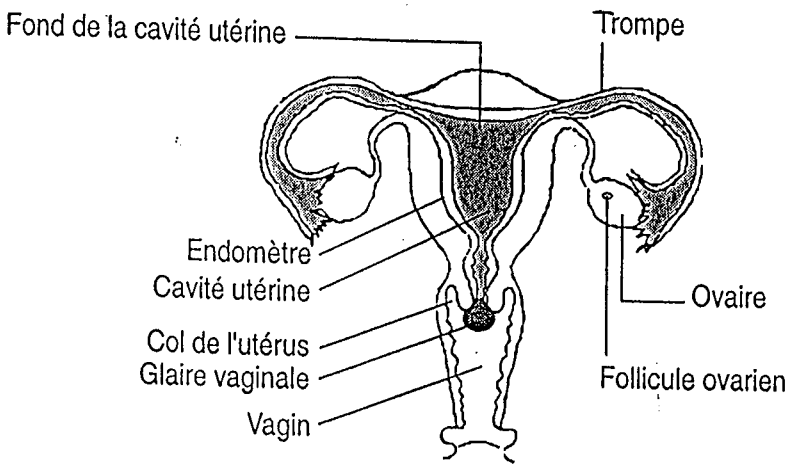

Figure 1 : l'appareil génital féminin (32)

12. ANATOMIE DE L'APPAREIL GENITAL MASCULIN

L'appareil génital masculin a deux fonctions : d'une part, fabriquer les spermatozoïdes, et d'autre part, les déposer le plus près possible de l'ovocyte, au niveau du vagin de la femme, afin de permettre la fusion des deux cellules appelée fécondation.

C'est, en fait, un long tube qui change quatre fois de diamètre et de nom, à la base duquel sont créés les spermatozoïdes, ceux-ci sont ensuite véhiculés tout le long de ce tube pour être déposés à l'autre extrémité, dans le vagin. Ainsi, on distingue les quatre parties suivantes :

- Les tubes séminifères : ils se situent à l'intérieur des testicules, contiennent eux-mêmes des milliers de tubes, dans lesquels se trouvent les cellules germinales à l'origine des spermatozoïdes ; ils débouchent dans un canal plus gros appelé l'épididyme.
- L'épididyme : c'est un tube de cinq mètres de long pelotonné sur lui-même, dans lequel les spermatozoïdes subissent des transformations.
- Le canal déférent : il fait suite à l'épididyme, remonte vers la racine de la verge et rentre dans l'abdomen pour déboucher dans l'urètre.

- L'urètre : il sort de la vessie et se termine à l'extrémité de la verge, il a à la fois une fonction urinaire (élimination de l'urine contenue dans la vessie) et génitale (acheminement des spermatozoïdes, provenant du déférent, au niveau du vagin).

Viennent se rajouter deux organes :

- Deux vésicules séminales : elles s'unissent chacune de leur côté au déférent pour former deux très courts conduits : les canaux éjaculateurs s'ouvrant dans l'urètre.
- La prostate : c'est une glande s'ouvrant également au niveau de l'urètre.

Vésicules séminales et prostate élaborent des liquides apportant des substances nutritives aux spermatozoïdes.

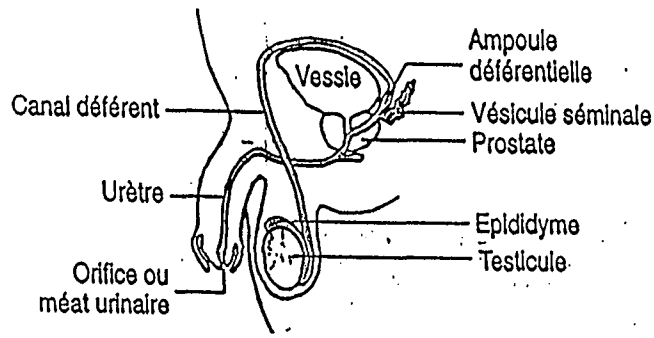

Figure 2 : l'appareil génital masculin (32)

2. PRODUCTION DES GAMETES (13-41-54-60-69-83)

La production des gamètes, appelée gamétogenèse, est la première étape de la reproduction humaine. Elle met en jeu des mécanismes hormonaux qu'il est nécessaire de connaître si l'on veut comprendre les traitements hormonaux utilisés en AMP.

Au cours de la gamétogenèse, les cellules germinales, ovogonie pour la femme et spermatogonie pour l'homme, subissent une double division afin d'acquérir l'haploïdie, c'est-à-dire posséder 23 chromosomes à une chromatide : c'est ce qu'on appelle la méiose.

21. PRODUCTION DES GAMETES FEMININS

L'ovogenèse -c'est-à-dire la formation d'ovocytes prêts à être fécondés- débute au cours de la vie fœtale pour ne reprendre qu'à la puberté après une longue phase de latence.

211. PERIODE FOETALE

C'est au cours de la quinzième semaine de gestation dans l'ovaire fœtal que débute l'ovogenèse par la multiplication des ovogonies. Chaque ovogonie est entourée de cellules folliculaires et forme ainsi un follicule primordial. Les ovogonies se transforment en ovocytes I ou ovocytes immatures (noyau bloqué en prophase de première division de la méiose).

Ainsi, à la naissance, la femme possède un stock d'environ 4 millions d'ovocytes, cette réserve diminuant progressivement pour atteindre 300 à 500.000 à la puberté.

212. A LA PUBERTE

A la puberté jusqu'à la ménopause, l'hypophyse se met à sécréter les hormones sexuelles, la FSH (Follicule Stimulating Hormone) et la LH (Luteinizing Hormone), ceci de façon cyclique, permettant le développement d'un follicule et la libération d'un ovocyte mature prêt à être fécondé au niveau de la trompe utérine. Chaque cycle est régi de façon complexe par diverses hormones d'origine hypophysaire mais aussi ovarienne, sécrétées successivement et déterminant ainsi trois phases : la phase folliculaire, l'ovulation et la phase lutéale.

La phase folliculaire

Au début de la phase folliculaire, une cohorte de quatre à cinq follicules ont déjà commencé leur développement au cours du cycle précédent, ceci sous l'influence du pic de FSH se produisant à mi-cycle. Ils sont appelés les follicules antraux.

Sous l'influence de la FSH qui augmente rapidement et de la LH, les follicules antraux continuent leur croissance. Un seulement se développe plus rapidement que les autres : c'est la sélection du follicule dominant. La réduction du taux physiologique de FSH qui se produit juste avant et après l'ovulation entraîne l'atrésie des follicules non sélectionnés. La persistance du follicule dominant s'expliquerait par une acquisition plus rapide de récepteurs à la LH et par une amplification de la réponse à la FSH qui résulterait d'un mécanisme autocrine (54).

Au cours de cette phase, la FSH induit la synthèse d'estrogènes par les follicules sélectionnés, et celle d'un peptide nommé inhibine B. Les estrogènes ont pour conséquences : la sécrétion de la glaire cervicale par les glandes du col de l'utérus, indispensable à

l'ascension des spermatozoïdes dans l'utérus, et le développement de l'endomètre nécessaire à une éventuelle nidation.

A la fin de la phase folliculaire, les élévations des concentrations d'estradiol et d'inhibine entraînent une diminution du taux de FSH et par conséquent l'atrésie des follicules non dominants, et une libération de LH par l'hypophyse induisant l'ovulation du follicule dominant. En effet, la production des gonadotrophines (FSH, LH) par l'hypophyse est sous la dépendance d'une sécrétion pulsatile par l'hypothalamus, d'un décapeptide : le GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormone); au-delà d'un certain seuil de sa concentration (200 pg/ml dans le plasma pendant plus de 50 heures), l'estradiol sensibilise les cellules gonadotropes hypophysaires à l'action du GnRH, provoquant ainsi la décharge ovulatoire de LH.

L'ovulation

A la fin de sa croissance, entre le 12^{e} et le 14^{e} jour du cycle, le follicule dominant devient une petite sphère translucide (d'environ 20 à 25 mm de diamètre) bombant à la surface de l'ovaire, il est alors capable de répondre à une élévation brutale de LH.

Suite à la décharge de LH, l'ovocyte contenu dans le follicule, est expulsé dans la trompe de l'utérus, et toujours sous l'influence de la LH, il subit une maturation le rendant apte à être fécondé. De même, la méiose, qui était bloquée en prophase de première division, reprend : l'ovocyte reste alors bloqué en métaphase de la seconde division. Ce ne sera qu'à la suite du stimulus de la fécondation qu'il y aura expulsion du deuxième globule polaire et donc que l'ovocyte sera devenu haploïde.

La phase lutéale

Après l'ovulation, le follicule rompu se remplit de sang et se transforme en une nouvelle glande, le corps jaune.

Le corps jaune sécrète des estrogènes et de la progestérone, hormone qui favorise la gestation. La progestérone provoque le tarissement des glandes du col de l'utérus, le col se referme, l'endomètre se prépare à accueillir l'œuf éventuel, et la température corporelle augmente de quelques dixièmes de degrés. La diminution progressive de la production d'inhibine, ainsi que la baisse du taux d'estrogènes n'exercent plus un freinage à l'action de la FSH qui augmente et stimule la croissance d'un certain nombre de follicules : c'est la phase de recrutement folliculaire. Parmi eux émergera le follicule dominant qui ovulera le cycle suivant.

En l'absence de fécondation, au bout de dix à quinze jours environ, le corps jaune, du fait de la diminution du taux de LH, meurt et cesse de sécréter de la progestérone. L'endomètre qui s'était développé sous l'effet des sécrétions du corps jaune se désagrège et entraîne avec lui le sang qui circulait dans les artères et dans les veines : sang et débris de l'endomètre vont composer l'écoulement menstruel, les règles. La partie profonde de l'endomètre reste en place et se régénèrera le cycle suivant.

S'il y a fécondation, le corps jaune cyclique se transforme en corps jaune gestationnel continuant la sécrétion de progestérone. Le maintien du corps jaune s'explique par la présence d'hCG (Hormone Chorionique Gonadotrophine), sécrété par l'œuf, présentant une structure moléculaire proche de celle de la LH, la rendant ainsi capable d'occuper les mêmes récepteurs. Les sécrétions du corps jaune gestationnel ne durent qu'un certain temps. Après quelques semaines, celui-ci sera relayé par le trophoblaste (tissu embryonnaire).

22. PRODUCTION DES GAMETES MASCULINS

La formation des spermatozoïdes, appelée spermatogenèse, débute à la puberté et est permanente. Elle atteint son plein rendement entre 30 et 40 ans, puis il se fait une baisse quantitative et qualitative des spermatozoïdes.

La spermatogenèse s'effectue au sein des tubes séminifères, situés dans les testicules, à partir de cellules souches : les spermatogonies. Sous les effets de la FSH sécrétée par l'hypophyse, les spermatogonies se multiplient par simple division cellulaire, puis se transforment en spermatocytes 1 ; ceux-ci subissent successivement les deux divisions de la méiose pour devenir des cellules haploïdes : les spermatides.

Reste une dernière étape : la spermiogenèse qui se déroule au niveau de l'épididyme. Elle transforme les spermatides, petites cellules rondes de 6-7 microns de diamètre, en cellules mobiles, longues d'environs 60 microns : les spermatozoïdes, qui présentent une tête coiffée de l'acrosome, un flagelle séparé de la tête par le col et comprenant une pièce intermédiaire, une pièce principale et une pièce terminale ; la pièce intermédiaire présente des microtubules reliés par des bras de dynéine, responsables de la mobilité du spermatozoïde.

3. FECONDATION (13-41-60-83)

31. INSEMINATION

Il existe deux mécanismes principaux chez l'homme pour permettre l'insémination : l'érection et l'éjaculation ; l'un et l'autre nécessitant une sécrétion suffisante de testostérone. La testostérone est produite par les cellules de Leydig, situées dans les espaces intratubulaires au niveau des testicules, sous le contrôle de la LH hypophysaire. Elle permet de transformer l'enfant en adolescent, de lui donner son apparence masculine et le désir de séduire sa partenaire.

L'érection est provoquée par le désir, a ses sources dans le cerveau, avec un relais nécessaire par la moelle épinière.

L'éjaculation, ou émission de sperme, est due à la stimulation de la verge et des zones érogènes voisines, puis des centres situés dans la moelle ; elle se déroule en deux phases :

- Tout d'abord, la contraction des tubes séminifères, du canal déférent, de la prostate et des vésicules séminales, qui va accumuler le liquide séminal dans l'urètre prostatique. Ce liquide est contenu par la contraction d'un muscle supérieur qui l'empêche d'être refoulé dans la vessie, et d'un muscle inférieur qui l'empêche de sortir vers l'extérieur.
- Puis, le muscle inférieur s'ouvre : le sperme passe dans l'urètre pénien et sort en jets saccadés, les spermatozoïdes sont libérés dans le vagin au niveau du col utérin : c'est l'insémination.

32. TRAJET DES SPERMATOZOIDES DANS LE TRACTUS GENITAL DE LA FEMME

Après l'éjaculation, 200 à 300 millions de spermatozoïdes sont déposés dans le fond de la cavité vaginale ; pour atteindre l'ovocyte et le féconder, ils vont devoir migrer vers les trompes.

Pour cela, la première étape est la traversée de la glaire cervicale qui joue un rôle de filtre : seuls les spermatozoïdes les plus mobiles et normaux peuvent la franchir. Cette étape est primordiale pour la fécondation, car en traversant le mucus cervical, les spermatozoïdes subissent des modifications membranaires importantes (changements structuraux des

protéines membranaires, augmentation du nombre de phospholipides). De ce fait, ils acquièrent leur pouvoir fécondant : c'est le phénomène de capacitation.

Une fois le col de l'utérus franchi, la deuxième étape est la traversée de l'utérus, celle-ci se fait vraisemblablement par contractions utérines (60). Seulement quelques milliers de spermatozoïdes parviennent au niveau de l'isthme de la trompe ; à ce niveau ils progressent le long des trompes grâce à leur mobilité et aux contractions tubaires qui permettent également en sens inverse (du pavillon vers l'isthme) la migration de l'ovocyte ovulé.

33. RENCONTRE DES GAMETES

La rencontre des deux gamètes se fait au niveau de la trompe. Pour accéder à l'ovocyte les spermatozoïdes doivent franchir les différentes enveloppes cellulaires qui l'entourent après l'ovulation : cumulus oophorus et corona radiata ; seuls les spermatozoïdes capacités sont capables de traverser ces membranes et se lier à la zone pellucide, au niveau des récepteurs ZP3. Au contact de l'ovocyte, la mobilité spermatique est transformée : les spermatozoïdes deviennent « hyperactifs » sous l'influence de l'entrée de calcium par ouverture de canaux calciques.

La fixation du spermatozoïde à la zone pellucide entraîne la réaction acrosomique : elle consiste en la fusion des membranes plasmique et acrosomique externe sous forme de vésicules, les enzymes acrosomiques sont alors libérées. Celles-ci permettent la traversée de la zone pellucide par le spermatozoïde, aidé par les battements du flagelle hyperactivé.

Ainsi, le premier spermatozoïde passe à travers l'espace perivitellin, il fusionne alors avec la membrane ovocytaire, ce qui déclenche la réaction corticale : les granules corticaux libèrent leurs enzymes hydrolytiques, la zone pellucide devient ainsi imperméable à la pénétration d'autres spermatozoïdes, et empêche une fécondation par plusieurs spermatozoïdes ou polyspermie.

La pénétration du spermatozoïde, déclenche aussi l'achèvement de la méiose ovocytaire : la deuxième division qui était restée bloquée à l'ovulation se termine, il y a expulsion du deuxième globule polaire. A ce stade, l'ovule contient alors deux noyaux, l'un provenant de l'ovule, l'autre du spermatozoïde, contenant chacun 23 chromosomes à une chromatide, ils sont appelée les pronuclei.

Une réplication d'ADN se produit dans chaque pronucleus. Ceux-ci se placent l'un au contact de l'autre, chacun entrant en prophase : les chromosomes apparaissent et le fuseau de

division s'organise. Les enveloppes nucléaires se détruisent, les chromosomes se placent sur le fuseau. Apparaît alors un nouvel individu diploïde, qui après une première mitose, donne naissance à un embryon à deux cellules identiques, suivie de nombreuses autres.

4. SEGMENTATION (13-41-60-83)

L'œuf fécondé se divise par mitoses successives, les cellules appelées blastomères diminuent progressivement de taille. Au 5ème jour, une cavité liquidienne se creuse au sein de l'embryon, qui est alors appelé blastocyste. A ce stade, l'embryon est formé de deux types de cellules : les cellules de la périphérie ou cellules du trophoblaste qui donneront le placenta, et celles de la masse cellulaire interne qui donneront l'embryon lui-même.

Pendant son développement, l'embryon migre des trompes-où il a été fécondé-vers l'utérus. Cette migration se fait sous le contrôle des stéroïdes : la progestérone induit des contractions tubaires, tandis que les estrogènes les inhibent.

5. NIDATION (13-41-60-83)

A la fin de la première semaine de développement, le blastocyste se fixe sur l'épithélium utérin. Le trophoblaste se met à sécréter des enzymes protéolytiques, ce qui fragilise la zone pellucide et permet à l'embryon de sortir. Le trophoblaste établit alors un contact avec l'endomètre, la réceptivité de celui-ci dépendant de son épaisseur et de l'action de la progestérone, et décrit des rapports étroits avec la circulation maternelle : la survie de l'embryon est assurée.

DEUXIEME PARTIE :
INFERTILITE

DEUXIEME PARTIE :
INFERTILITE

INTRODUCTION

Le terme de « stérilité » ou d' « infertilité » est largement employé pour évoquer une difficulté à obtenir une grossesse. Or, la physiologie de la reproduction est telle qu'elle ne facilite pas l'obtention d'une grossesse. Alors, quand peut-on réellement parler de stérilité ? A quel moment décide t-on qu'un couple a besoin d'une aide médicale ?

Aussi, il nous semble important, avant d'entreprendre les causes de la stérilité, son exploration et son traitement, de rappeler sa définition.

1. DEFINITIONS (18-46-60-47-58-71-83)

11. FECONDITE / INFECONDITE

La fécondité : il s'agit d'un fait, celui d'avoir procréé. L'infécondité traduit donc l'absence d'enfant au sein d'un couple à un moment donné ; elle peut être primaire, si le couple n'a jamais démarré de grossesse, ou secondaire, si une grossesse a été interrompue (fausse couche, avortement ...).

12. FERTILITE / HYPOFERTILITE / STERILITE

La fertilité : il s'agit d'une potentialité, c'est-à-dire la capacité pour un couple d'avoir un enfant. Elle se caractérise par la fécondabilité se définissant par la probabilité d'obtenir une grossesse lors d'un cycle donné, lorsque la fertilité est normale, celle-ci est de l'ordre de 25%. Lorsque cette probabilité est nulle, on parle de stérilité ou infertilité. Lorsqu'elle est faible (inférieure à 10%), on parle d'hypofertilité. La stérilité correspond donc, au sens strict du terme, à une incapacité totale de procréer naturellement.

Les résultats d'enquêtes réalisées en France sur une population générale, montrent que 10 % des couples ont une fécondabilité inférieure à 10 %, et qu'après un an la moitié de ces

couples n'a toujours pas conçu ; mais leur sort n'est pas désespéré : à la fin de la seconde année, trois de ces couples sur quatre a conçu (60). Donc, une absence de grossesse, après douze mois de rapports, ne doit pas être considérée comme un facteur de stérilité, mais comme un facteur d'hypofertilité.

Ainsi, il était classiquement admis par le corps médical qu'on ne commençait l'exploration d'un couple, pour stérilité, qu'après deux ans de rapports sexuels réguliers. Or, après la durée d'infertilité, un deuxième facteur est à prendre en considération : celui de l'âge de la femme. En effet, la fécondabilité baisse avec l'âge, passant pour la femme de 25 % par cycle à l'âge de 20 ans à pratiquement 0 à l'âge de 45 ans. Aussi, avec le recul de l'âge du désir du premier enfant, la référence médicale opposable a autorisé l'exploration d'un couple souhaitant un enfant après une année de rapports sexuels sans contraception au lieu de deux ; de même, une exploration plus rapide peut être engagée si la femme a plus de 35 ans.

2. ETIOLOGIES (7-13-27-41-47-60-72-83)

Parmi les causes d'infertilité, 33 % sont d'origine strictement féminine , 20 % strictement masculine, et dans la majeure partie des cas, 39 %, l'infertilité est d'origine mixte, (lorsque les deux membres du couple sont hypofertiles). Enfin, dans 8 % des cas, l'infertilité reste inexpliquée.

21. CHEZ LA FEMME

Chez la femme, la première cause d'infertilité (32 %) est représentée par les troubles ovulatoires, la seconde par des anomalies tubaires (26 %). Ces deux causes, représentant à elles seules plus de 50 % des infertilités féminines, devront faire l'objet d'une recherche systématique.

211. ANOMALIES OVULATOIRES

Les stérilités par troubles de l'ovulation, encore appelées stérilités hormonales, s'accompagnent de troubles des règles pouvant aller d'une absence complète à une irrégularité plus ou moins marquée des écoulements menstruels. L'ovulation peut être

totalement absente (anovulation) ou présente mais de mauvaise qualité (dysovulation). Ceci se traduit par l'absence de production d'un ovocyte fécondable.

Comme nous l'avons vu dans la première partie, l'ovulation est régie, de façon complexe, par de nombreuses hormones d'origine ovarienne et centrale. Ainsi une moindre perturbation hormonale peut être à l'origine d'une anomalie ovulatoire, ce qui explique leur fréquence élevée.

Origine ovarienne

- Absence de follicule : dans certains cas, l'ovaire ne contient congénitalement aucun follicule, ce syndrome peut se rencontrer notamment chez les femmes porteuses d'une anomalie chromosomique, tel le syndrome de Turner où il manque un chromosome X.
- Ménopause précoce (survenant avant quarante ans) : dans ce cas, les ovaires, ne contenant plus un seul follicule fonctionnel, deviennent incapables de fonctionner.
- Hypogonadisme ovarien : suite à une hypothyroïdie, une chimio ou radiothérapie, l'exposition à certaines toxines.
- Non rupture de follicule mature : décrite chez certaines femmes sous AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) (2).
- Tumeur ovarienne
- Dystrophie ovarienne : syndrome des ovaires polykystiques (OPK)
- Insuffisance lutéale : le corps jaune est défaillant et ne permet pas la survie de l'ovocyte émis.

Origine centrale

- Tumeur
- Maladies infiltratives
- Déficit congénital en GnRH
- Destruction partielle ou totale de l'hypophyse : cas du syndrome de Sheehan, où il se produit un accident hémorragique post avortum ou post partum responsable d'une nécrose hypophysaire.
- Hyperprolactinémie : l'hypophyse sécrète aussi comme hormone, la prolactine qui, produite en excès peut perturber le fonctionnement ovarien.
- Troubles psychologiques : stress, anorexie mentale : l'hypothalamus manque de carburant, l'hypophyse est alors mise en veilleuse, et les ovaires entrent en sommeil.

- Prise de certains médicaments tels les neuroleptiques, pouvant entraîner un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire.

212. CAUSES MECANIQUES

L'infertilité peut être due à une altération des voies génitales (trompes, cavité utérine), ne permettant pas la rencontre ovocyte-spermatozoïde ou l'implantation de l'œuf.

Lésions des trompes

Elles peuvent être unilatérales ou bilatérales. Elles peuvent survenir après des gestes chirurgicaux (appendicectomie), mais le plus souvent, elles surviennent après des épisodes infectieux , dont l'origine peut être :

- les maladies sexuellement transmissibles : les MST sont la cause de 80 % des salpingites. Le risque de stérilité est de 13 % après un épisode de salpingite et ce taux double après un deuxième épisode infectieux. Or ces infections, principalement à Chlamydiae, se développent à bas bruit et de façon asymptomatique.
- une complication d'une IVG (Interruption Volontaire de Grossesse)
- la tuberculose génitale
- une péritonite
- une infection sur dispositif intra utérin.

Lésions de l'utérus

Parmi les anomalies utérines responsables d'avortements spontanés, on retrouve :

- les synéchies : c'est l'accolement des deux faces de la cavité utérine ; il peut survenir après un curetage trop appuyé, ayant entraîné une abrasion trop marquée de l'endomètre.
- les malformations congénitales : utérus unicorne, bicorne, cloisonné.
- les polypes et les fibromes.

213. ANOMALIES CERVICALES

Toute anomalie de la glaire cervicale, sécrétée au niveau du col de l'utérus, peut perturber d'une part l'ascension des spermatozoïdes, d'autre part leur maturation, et donc dans les deux cas empêcher la fécondation.

Les causes de stérilité cervicale peuvent être :

- un déséquilibre hormonal, la sécrétion du mucus étant estrogénodépendante
- une lésion des glandes sécrétrices suite à une conisation
- une infection
- la présence d'anticorps antispermatozoïdes
- l'exposition in utero au diethylstilbestrol (Distilbène), principe actif utilisé jusqu'en 1976 pour prévenir les fausses couches, ayant comme conséquences une absence de sécrétion de mucus et une malformation de l'utérus.

214. ENDOMETRIOSE

Cette maladie mystérieuse se situe à la limite des stérilités mécaniques. Il s'agit d'une localisation ectopique d'endomètre dans le péritoine, les trompes et au niveau des ovaires. Les fragments d'endomètre s'implantent et évoluent avec le cycle menstruel, et perturbent le bon fonctionnement des organes sur lesquels ils se greffent. C'est une maladie très répandue, mais seules les formes les plus graves sont responsables d'infertilité (6 % des cas).

22. CHEZ L'HOMME (48)

Chez l'homme, la majeure partie des infertilités est due à une anomalie des spermatozoïdes. Il peut s'agir de leur nombre, de leur mobilité ou bien encore de leur morphologie mais le plus souvent, ce sont ces trois paramètres qui sont touchés : l'oligo-asthéno-tératozoospermie (OAT) représente la première cause d'infertilité masculine (21% des cas).

221. ANOMALIES DES SPERMATOZOIDES

Azoospermie

Il s'agit de l'absence totale de spermatozoïdes dans le sperme, cette anomalie se retrouve chez 8 % des hommes venant consulter pour infertilité. On distingue deux types d'azoospermie : l'azoospermie excrétoire et l'azoospermie sécrétoire.

- Azoospermie excrétoire

Dans le cadre d'une azoospermie excrétoire, les spermatozoïdes sont fabriqués normalement par les testicules, mais ils ne peuvent être éliminés du fait de la présence d'un obstacle sur les voies excrétrices, on parle aussi de stérilité obstructive.

L'obstruction peut être congénitale, comme l'agénésie des canaux déférents, souvent associée à la mucoviscidose, ou acquise, il s'agit alors, le plus souvent, de lésions postinfectieuses à Chlamydiae ou à mycoplasmes.

- Azoospermie sécrétoire

Dans le cadre d'une azoospermie sécrétoire, les testicules ne fabriquent pas de spermatozoïdes.

Elle peut être d'origine centrale, lorsqu'il existe un déficit hormonal, les testicules ne sont alors plus stimulés.

Ou alors, cette azoospermie peut être due à une insuffisance testiculaire d'origine génétique, dans le cas du syndrome de Klinefelter (XXY), ou secondaire à une infection, à un traitement stérilisant (chimiothérapie, radiations ionisantes) ou encore à une ectopie testiculaire non traitée précocement.

Insuffisances spermatiques

Les autres anomalies pouvant toucher les spermatozoïdes sont regroupées sous le nom d'insuffisances spermatiques. Elle peuvent toucher le nombre de spermatozoïdes (oligospermie), leur mobilité (asthénospermie) ou leur morphologie (tératospermie).

Ces trois types d'anomalies sont le plus souvent associées, on parle alors d'oligo-asthéno-tératozoospermie. Plusieurs causes sont possibles, il peut s'agir :

- d'une infection génitale chronique
- d'une exposition à des toxiques ou médicaments perturbant la spermatogenèse (alcool, tabac, plomb, anticancéreux, sulfamides...)
- d'une varicocèle : c'est une dilatation des veines du cordon spermatique, entraînant un excès de chaleur pouvant altérer les spermatozoïdes
- d'insuffisances hormonales
- d'un diabète.

222. AUTRES CAUSES

Troubles de l'éjaculation

Dans certains cas, l'infertilité masculine peut être due à un défaut d'élimination du sperme, par absence ou anomalie de l'éjaculation.

- absence totale d'éjaculation : liée à une maladie psychique ou du système nerveux.
- anomalie de l'éjaculation : au lieu de se faire à l'extrémité de la verge, l'éjaculation se fait vers la vessie, car le muscle supérieur situé entre la vessie et la prostate ne se contracte plus, c'est ce qu'on appelle l'éjaculation rétrograde. Elle provient, le plus souvent, d'une lésion du col de la vessie, parfois d'une intervention chirurgicale.

Stérilité immunologique

L'infertilité masculine peut être due à la présence d'anticorps antispermatozoïdes dans le sperme. Ceux-ci sont responsables de l'agglutination des spermatozoïdes entre eux qui deviennent alors incapables de migrer.

Ces anticorps apparaissent lorsque le sperme rentre en contact avec le sang, lors d'une infection ou d'une intervention chirurgicale, la fréquence de ces anticorps est de 3 à 15 % dans la population des hommes infertiles.

Troubles de l'érection

Ils peuvent être d'origine :

- neurologique
- vasculaire (hypertension, diabète)
- psychique.

3. EXPLORATION DU COUPLE INFERTILE (7-12-13-22-27-41-46-47-57-60)

L'exploration d'un couple infertile doit toujours commencer par un interrogatoire des deux membres du couple, puis par des examens cliniques, permettant de déterminer les examens complémentaires qui seront nécessaires au diagnostic. En effet, de nombreux examens peuvent être pratiqués, mais certains, comme la cœlioscopie, sont dangereux et douloureux, et peuvent être évités. Aussi, les RMO (Références médicales opposables) ont

différencié les examens complémentaires de première et de deuxième intention, et précisent : « qu'ils seront effectués dans l'ordre suivant : du moins invasif au plus invasif, en commençant par les plus simples ». (13)

31. INTERROGATOIRE

L'interrogatoire est fondamental, il permet au médecin de déterminer les facteurs de risque d'infertilité, de reconstituer l'histoire de la vie génitale du couple et chercher la pathologie ayant pu altérer la fonction de reproduction. Aussi, le médecin devra mettre en confiance le couple, qui répondra plus volontiers aux questions posées, souvent intimes, car plus les renseignements fournis seront précis, plus la recherche de la cause de la stérilité sera aisée.

311. INTERROGATOIRE DU COUPLE

- Age des conjoints : c'est surtout l'âge de la femme qui importe, puisque sa fécondabilité diminue au fil des ans ; aussi, le médecin aura tendance à accélérer la prise en charge médicale chez une femme de 35 ans, et à patienter chez une femme plus jeune.

- Profession du couple : celle-ci peut conditionner la vie sexuelle du couple : des horaires de travail ne concordant pas, des déplacements fréquents entraînent une diminution des rapports et de ce fait une augmentation de l'hypofécondité.

- Durée réelle d'exposition à la grossesse : le médecin s'enquerra de la durée de vie commune, de la date d'arrêt de tout moyen contraceptif, de la fréquence des rapports, pour connaître la durée d'infertilité du couple et s'il est vraiment nécessaire de commencer une exploration.

312. INTERROGATOIRE DE LA FEMME

Vie génitale

- Déroulement de la puberté, régularité des cycles.

- Méthodes contraceptives utilisées : une contraception orale commencée très tôt a pu masquer des troubles du cycle ; un stérilet posé chez une nullipare peut être à l'origine d'infection ou compliquer une infection banale.
- Algies pelviennes au moment des règles.

Vie obstétricale

- Grossesse(s) antérieure(s) : demander s'il s'agissait du même partenaire ou non, si la grossesse a démarré facilement ou pas, s'il y a eu aide médicale à la procréation ; préciser les modalités de l'accouchement (voie naturelle ou césarienne), les complications possibles (hémorragie de la délivrance, endométrite du post-partum).
- Fausse(s) couche(s) : préciser le nombre, l'écart séparant plusieurs fausses couches, le mode d'expulsion (naturel, aspiration ou curetage).
- Interruption(s) volontaire(s) de grossesse : méthode utilisée (aspiration ou médicale), complications éventuelles, en particulier infectieuses.
- Grossesse(s) extra-utérine(s) : préciser les modalités de traitement (ablation de la trompe ou chirurgie conservatrice).

Antécédents médicaux

- Maladies générales : diabète, HTA (hypertension artérielle), troubles de la thyroïde.
- Antécédents carcinologiques : chimiothérapie, radiothérapie.
- Antécédents infectieux : salpingite, infection à chlamydiae, sérologie (rubéole, hépatite B, toxoplasmose, VIH (Virus d'Immunodéficience Humaine)).
- Exposition in utero au distilbène
- Prise de médicaments pouvant influencer l'ovulation comme les antidépresseurs.
- Exposition à des toxiques : alcool, tabac, drogue.
- Problèmes psychiques : anorexie mentale.

Antécédents chirurgicaux

- Ablation de kystes ovariens : réduction du volume de l'ovaire pouvant perturber l'ovulation.
- Toute intervention chirurgicale abdominale : risque d'adhérences autour des ovaires.
- Chirurgie tubaire.

313. INTERROGATOIRE DE L'HOMME

Antécédents d'ordre uro-génitaux

- Traumatisme testiculaire.
- Varicocèle : son caractère uni ou bilatéral et le traitement éventuel effectué (ligature, embolisation).
- Torsion testiculaire : son caractère uni ou bilatéral, les séquelles testiculaires
- Cryptorchidie : son caractère uni ou bilatéral, les traitements médicaux et chirurgicaux effectués.
- Cancer testiculaire.

Antécédents d'ordre obstétricaux

- Notion de grossesse éventuellement induite chez une autre partenaire.

Antécédents médicaux

- Maladies générales : diabète compliqué pouvant entraîner une éjaculation rétrograde, des troubles de l'érection, HTA, dilatation des bronches pouvant être associée à des anomalies axonémales du spermatozoïde.
- Prise de médicaments pouvant perturber la spermatogenèse.
- Exposition à certains agents physiques, chimiques.
- Prise de toxiques : drogue, alcool, tabac.
- Antécédents infectieux : oreillons à la puberté avec orchite, infections urinaires à répétition, prostatite, urétrite avec le ou les germes individualisés, tuberculose génitale, sérologie de l'hépatite B et du VIH.

Antécédents chirurgicaux

- Traitement de hernie inguinale dans l'enfance : risque de section du déférent.
- Cancer testiculaire et la pratique d'un curetage ganglionnaire rétropéritonéal, chirurgie pelvienne ou périnéale : risques de troubles de l'érection et de l'éjaculation.
- Adénomectomie ou résection du col vésical : risque d'éjaculation rétrograde.

32. EXAMENS CLINIQUES

321. EXAMEN FEMININ

- Morphotype : une obésité ou une trop grande maigreur peuvent entraîner des troubles de l'ovulation.
- Pilosité : la présence d'une pilosité au niveau des seins, du visage, de l'abdomen associée à une acné évoque un dérèglement hormonal.
- Palpation thyroïdienne : un trouble de la fonction thyroïdienne peut avoir des répercussions sur l'ovulation.
- Examen des seins : recherche d'une galactorrhée signant une hypersécrétion de prolactine intervenant sur la qualité de l'ovulation.
- Examen de l'appareil génital externe : clitoris, grandes et petites lèvres, à la recherche d'une anomalie des récepteurs hormonaux.
- Examen au spéculum : permet de voir le col de l'utérus et le vagin, et de détecter la présence d'une infection, d'un polype ; permet aussi d'apprécier la glaire cervicale, lorsque celui-ci est réalisé à mi-cycle.
- Toucher vaginal : permet de sentir le contour de l'utérus, et de dépister certaines anomalies comme les fibromes.

322. EXAMEN MASCULIN

- Etude des caractères sexuels secondaires : pilosité, taille et anomalies de la verge, aspect du scrotum, développement musculaire.
- Recherche d'une gynécomastie : c'est l'hypertrophie du tissu mammaire, elle signe un dérèglement hormonal.
- Palpation des testicules :
  - appréciation de leur taille, leur volume, et leur consistance
  - examen des épididymes et des déférents, à la recherche d'une inflammation épididymaire ou d'une anomalie des déférents
  - recherche d'une varicocèle
- Toucher rectal : appréciation de la taille et de la sensibilité de la prostate.

33. EXAMENS COMPLEMENTAIRES DE PREMIERE INTENTION

Les examens complémentaires de première intention sont faits systématiquement dans un bilan de stérilité. Ils permettent au médecin d'orienter l'exploration, et ainsi de ne programmer que les examens de deuxième intention, plus invasifs, nécessaires au diagnostic.

331. COURBE DE TEMPERATURE

C'est un examen indispensable, facile à réaliser : la femme prend sa température rectale tous les matins avant le lever qu'elle reporte sur un graphique préétabli. Cet examen doit débuter le premier jour du cycle et se dérouler sur trois mois.

Son principe repose sur la propriété thermogénique de la progestérone qui n'est sécrétée qu'après l'ovulation par le corps jaune ovarien et permet ainsi de vérifier s'il y a ovulation. Il existe quatre types de courbe :

- La courbe de température normale : courbe biphasique ovulatoire, avec une première phase préovulatoire où la température est inférieure à 37°, suivie de la deuxième phase se traduisant par un plateau thermique (température supérieure à 37°) d'environ quatorze jours ; l'ovulation se produisant au point le plus bas (nadir).
- La courbe monophasique anovulatoire : la température est toujours basse, inférieure à 37°, il n'y a pas de plateau thermique et donc pas d'ovulation.
- La courbe d'insuffisance lutéale : la température ne s'élève que pendant six-dix jours, il y a ovulation mais insuffisance de sécrétion de progestérone, aussi l'œuf dispose d'un temps trop court pour s'implanter dans l'utérus.
- La courbe de grossesse : la température reste toujours élevée.

Par la courbe de température, le médecin peut tout d'abord vérifier si la patiente ovule, et s'il y a ovulation, de déterminer la période de fécondité de la femme (4 jours avant et 1 jour après l'ovulation) ; enfin, la courbe de température va permettre aussi de fixer la date de certains examens devant se faire à des moments précis du cycle.

332. ETUDE LA GLAIRE

Le score d'Insler

Le score d'Insler permet d'apprécier la qualité de la glaire, celle-ci est prélevée en fin de période folliculaire juste avant l'ovulation. Le score d'Insler étudie quatre paramètres :

- L'ouverture du col
- L'abondance de la glaire
- Sa filance : on étire la glaire entre les deux branches d'une pince, celle-ci doit pouvoir se tendre de huit à douze centimètres environ avant de se rompre.
- Sa cristallisation : on dépose la glaire sur une lame, celle-ci se cristallise et doit prendre l'aspect classique de « feuille de fougère ».

Tous ces éléments sont cotés de 1 à 3, en s'additionnant, ils donnent le score d'Insler qui doit être de huit à dix pour être satisfaisant.

		1	2	3
Ouverture du col		ponctuel	perméable	béant
Glaire	abondance	minime	en goutte	en cascade
	filance	1 à 4 cm	5 à 8 cm	8 cm
	cristallisation	linéaire	partielle	totale

Figure 3 : Le score d'Insler (47)

Le test de Huhner

Le test de Huhner étudie la mobilité des spermatozoïdes dans la glaire cervicale, il n'a de valeur que si la glaire est de bonne qualité. Le prélèvement se fait toujours en fin de période folliculaire, après un rapport sexuel (au maximum douze heures après), ce dernier étant effectué après deux jours d'abstinence.

Le prélèvement est déposé sur lame recouverte d'une lamelle et est examiné à l'objectif 40. Le test est positif si plus de cinq spermatozoïdes en mouvement sont observés dans le champ microscopique.

Si le test est négatif, alors que la glaire et le sperme (étudié par un spermogramme et un spermocytogramme) sont normaux, un test de pénétration croisé sera réalisé.

Test de pénétration croisée

Le test de pénétration croisée permet de déterminer la part de responsabilité entre l'homme et la femme dans l'incompatibilité de la glaire et du sperme en cas de score d'Insler positif et de spermogramme normal.

On met la glaire de la patiente en présence de spermatozoïdes témoins d'une part, et en présence de spermatozoïdes du conjoint d'autre part. De même, le sperme du conjoint est étudié dans une glaire témoin.

Comme pour le test de Huhner, le test est positif, s'il existe plus de cinq spermatozoïdes mobiles dans le champ microscopique. Un test négatif révèle une incompatibilité glaire/sperme d'ordre immunologique qui devra être étudiée par d'autres examens.

333. SPERMOGRAMME

Le spermogramme est un examen essentiel dans l'évaluation de la fertilité masculine. Les constances du sperme étant extrêmement variables pour un même individu d'une période à l'autre, il est nécessaire de recommencer l'examen et ceci au bout de trois mois, la spermatogenèse durant 74 jours et le transit épididymaire 3 à 12 jours.

Le sperme est recueilli par masturbation dans un réceptacle stérile, après une toilette locale et une période d'abstinence de 3-4 jours.

Le spermogramme étudie :

- Le volume de l'éjaculât : il doit être compris entre 2 et 6 ml. Un volume inférieur (hypospermie) évoquera un trouble de l'éjaculation, une anomalie des vésicules séminales. Un volume trop important (hyperspermie) fera penser à une infection des vésicules séminales ou de la prostate.
- Les caractéristiques physiques et chimiques du sperme :

- La viscosité : le sperme doit se liquéfier en moins de trente minutes.
- La couleur : elle doit être blanchâtre, une couleur trop claire évoquera un nombre trop faible en spermatozoïdes.
- Le pH : doit être compris entre 7 et 7.6. Il est le témoin indirect des sécrétions des glandes annexes, ainsi un pH inférieur à 6.5 évoquera un défaut de fonctionnement des vésicules séminales, un pH supérieur à 8 orientera vers des séquelles prostatiques.

- La concentration en spermatozoïdes : doit être supérieure ou égale à 20 millions/ml. Mais la numération n'est pas un facteur prédictif essentiel de fécondance si la

mobilité est satisfaisante, aussi les chances de fécondation ne diminuent significativement que lorsque le nombre des spermatozoïdes chute en dessous de 5 millions/ml.

- La numération des cellules germinales : ces cellules représentent normalement moins de 10 % de la numération des spermatozoïdes. Un pourcentage supérieur traduit un trouble de la spermatogenèse qu'il convient de prendre en compte.
- Le taux de leucocytes : un taux supérieur à 100000/ml doit faire rechercher une infection.
- Les qualités fonctionnelles des spermatozoïdes :

- La vitalité : elle doit être supérieure à 75 % . Une vitalité basse (nécrozoospermie) peut orienter vers une atteinte infectieuse des glandes annexes.
- La mobilité : elle est normale si au moins 50 % des spermatozoïdes sont mobiles une heure après l'émission, et 40 % 4 heures après. Une chute de la mobilité peut évoquer un phénomène infectieux, une perturbation de la biochimie séminale, une anomalie structurale du flagelle, une auto-immunisation par des anticorps.
- La présence d'auto-agglutinats de spermatozoïdes : elle traduit, en général, la présence d'anticorps.

334. SPERMOCYTOGRAMME

Le spermocytogramme étudie l'aspect morphologique des spermatozoïdes. La morphologie est étudiée au microscope après fixation et coloration d'un frottis de sperme.

On note le pourcentage de spermatozoïdes anormaux ou tératozoospermie, elle se situe normalement autour de 40 %. Les anomalies sont répertoriées selon la classification de David : on différencie les anomalies de la tête, de la pièce intermédiaire, et du flagelle ; on note si les anomalies sont simples ou associées pour un même spermatozoïde.

Toutefois, toutes les anomalies n'ont pas la même importance, mais l'association de plusieurs anomalies sur un même spermatozoïde est considéré comme un facteur aggravant. Aussi, on calcule l'index d'anomalies multiples (IMA) : on divise le nombre total d'anomalies trouvées par le nombre total de spermatozoïdes anormaux. Il traduit donc le nombre moyen d'anomalies multiples portées par chaque spermatozoïde. S'il est supérieur à 1.6, on estime que la probabilité de grossesse est fortement diminuée.

34. EXAMENS COMPLEMENTAIRES DE DEUXIEME INTENTION

341. EXPLORATIONS HORMONALES

3411.Bilan hormonal féminin (41-65)

Le bilan hormonal féminin s'appuie sur l'étude de la courbe thermique demandée dans les premières consultations, son but est d'explorer les fonctions hormonales de la femme d'autant plus si les cycles sont irréguliers, voire absents, et si la courbe est jugée anormale.

Les dosages hormonaux sont actuellement tous pratiqués sur des prélèvements sanguins et non plus urinaires, et doivent se faire à des moments précis du cycle : les dosages de FSH, LH, estradiol (E2), prolactine et inhibine B se font à J3 ou J4, alors que les dosages de progestérone se font en fin de cycle.

- Fonction hypothalamo-hypophysaire

Si l'ovaire fonctionne mal, il faut chercher s'il est lui même coupable de cette déficience ou s'il est trop ou pas assez stimulé par l'hypophyse : les dosages de FSH et LH permettent de renseigner sur la stimulation de l'ovaire par l'hypophyse.

FSH

Rappel : elle est sécrétée par l'hypophyse, elle stimule le développement du follicule, la production d'estradiol au cours de la phase folliculaire.

Si le taux de FSH est élevé, supérieur à 10 UI/ml, cela signifie que le trouble de l'ovulation est du à un épuisement ovarien type ménopause précoce, par contre si la FSH est basse, c'est qu'il y a atteinte hypophysaire.

LH

Rappel : Son pic en fin de phase folliculaire, stimule la rupture du follicule et donc l'ovulation.

Une LH de base élevée orientera le diagnostic vers le syndrome des ovaires polykystiques.

prolactine

Rappel : Sécrétée par l'hypophyse, elle est l'hormone de la lactation.

On la dose à la recherche d'une hyperprolactinémie pouvant être à l'origine d'une dysovulation. Si les valeurs sont élevées (>50 ng /ml), il est nécessaire de demander un dépistage d'une tumeur hypophysaire avec radiologie de la selle turcique.

- Fonction ovarienne

E2

Rappel : Sécrété par les follicules, il reflète la croissance folliculaire et permet d'évaluer la fonction ovarienne. Sa concentration est régulièrement et lentement croissante, en fin de phase folliculaire lorsque le follicule dominant est sélectionné, elle s'élève de façon signifiante et provoque la chute de FSH et une élévation de LH.

Une estradiolémie élevée à J3-J4, supérieure à 75 pg /ml, traduit sûrement une maturation ovocytaire accélérée et de mauvaise qualité (46).

Progestérone

Rappel : sécrétée en deuxième partie de cycle par le corps jaune ovarien, elle est nécessaire à la nidation. Le taux de progestérone est très variable d'un instant à l'autre, et un seul prélèvement ne reflète pas obligatoirement la qualité de la phase lutéale, aussi trois prélèvements sont nécessaires pour apprécier l'état de la phase lutéale.

Le dosage de progestérone en phase lutéale au $6^{ème}$ ou au $7^{ème}$ jour de plateau thermique permet de confirmer la qualité du corps jaune si la courbe thermique est satisfaisante.

Quand la courbe thermique retrouve une anovulation ou une dysovulation franche, le dosage n'a aucun intérêt ; il sera obligatoirement bas.

Inhibine B

Rappel : c'est une hormone sécrétée par les cellules de la granulosa de l'ovaire sous contrôle de la FSH. Sa concentration augmente au cours de la phase folliculaire avec un pic au milieu de cette phase puis diminue lentement. Elle reflète le nombre et la qualité des follicules.

Aussi, une concentration en inhibine B inférieure à 45 pg/ml, à J3 ou J4, reflète l'appauvrissement de la cohorte folliculaire (26).

- Fonction androgénique :

Les hormones androgéniques sont sécrétées par la surrénale et l'ovaire à un taux très faible. Une élévation de leur concentration peut être responsable d'un dérèglement ovarien. On dose principalement : la testostérone, l'androsténedione, la delta 4 androsténedione et le sulfate de déhydroandrosténedione.

La delta 4 androsténedione est plus particulièrement élevée dans la maladie des ovaires polykystiques.

- Fonction thyroïdienne :

Un trouble de la fonction thyroïdienne peut être à l'origine d'une dysovulation, on va donc vérifier le fonctionnement de la thyroïde en dosant la TSH (Thyréostimuline Hormone), la T3 et la T4.

3412. Bilan hormonal masculin

Chez l'homme, les dosages hormonaux ne sont pratiqués que devant un mauvais spermogramme afin d'essayer d'en déterminer l'origine.

- FSH :

Rappel : la FSH, sécrétée par l'hypophyse, règle la production des spermatozoïdes.

Elle permet dans la majorité des cas de déterminer le caractère sécrétoire d'une azoospermie. Une augmentation de FSH traduit un trouble important de la spermatogenèse.

En cas de dosage bas, avec petits testicules et un contexte étiologique particulier (traumatisme, tumeur), on orientera le diagnostic vers un hypogonadisme hypogonadotrope.

- Testostérone :

Une diminution conjointe de la testostérone et des gonadotrophines est en faveur d'une insuffisance gonadotrope.

Une diminution de testostérone et une augmentation des gonadotrophines signe une insuffisance testiculaire primitive.

- Prolactine :

On la dose s'il existe une gynécomastie et des troubles de la libido. Si elle est augmentée, une recherche d'un adénome hypophysaire devra être réalisée.

342. HYSTEROSALPINGOGRAPHIE

C'est l'examen de base du bilan mécanique : l'hystérosalpingographie ou hystérographie doit être réalisée si à l'issue de l'interrogatoire, le diagnostic s'oriente vers un problème tubaire.

L'hystérographie se pratique en première partie de cycle, elle consiste à injecter un produit radio-opaque par le col de l'utérus et à suivre son cheminement dans les trompes et la cavité abdominale péritonéale sur des clichés radiologiques. Elle permet de diagnostiquer une malformation utérine (utérus unicorne, bicorne, cloisonné), une pathologie de la cavité utérine (synéchies, polypes) et une obstruction tubaire ; une endométriose peut être suspectée.

Cet examen implique l'introduction d'une substance de contraste dans la cavité utérine, et peut entraîner des complications infectieuses qui peuvent avoir des conséquences graves (salpingite), aussi il a comme contre-indication la grossesse et l'infection. C'est pourquoi, en l'absence de signe d'appel, il ne se pratique qu'en deuxième intention.

343. HYSTEROSCOPIE

C'est l'exploration endoscopique de la cavité utérine. Elle permet d'apprécier l'aspect de la muqueuse utérine, de préciser la nature d'une image vue à l'hystérographie.

Elle peut remplacer l'hystérosalpingographie pour explorer la cavité utérine, cependant elle ne permet pas d'examiner les trompes. Son avantage est qu'elle permet le traitement de certaines anomalies observées : il est possible de réaliser la résection endoscopique de cloison, de synéchie, d'un petit polype. Elle permet aussi la réalisation de biopsies d'endomètres au niveau de lésions suspectes. Tout ceci se fera alors sous anesthésie générale.

344. ECHOGRAPHIE PELVIENNE

C'est un examen simple qui permet d'étudier l'utérus et les annexes. Elle permet de préciser la taille, la forme, l'épaisseur de l'utérus, ainsi que l'épaisseur de l'endomètre. L'échographie permet aussi de rechercher les kystes ovariens, l'aspect d'ovaire polykystique, des fibromes, des polypes. Elle peut être couplée au Doppler des artères utérines afin d'apprécier la vascularisation utérine.

Malgré sa réalisation aisée et son innocuité, l'échographie présente peu d'intérêt dans le bilan de base de l'infertilité, car pas assez précise, elle peut méconnaître une pathologie intra-utérine, une lésion tubaire. Aussi, elle est surtout utilisée dans la surveillance des cycles de stimulation, permettant de déterminer la taille et le nombre des follicules ovariens ainsi que l'aspect de l'endomètre.

345. BIOPSIE D'ENDOMETRE

Cet examen est de moins en moins pratiqué, souvent remplacé par l'hystéroscopie permettant une visualisation directe de la muqueuse utérine. La biopsie d'endomètre se pratique entre le 20^{e} et le 24^{e} jour du cycle, elle consiste à prélever quelques millimètres cubes de muqueuse utérine avec un fin cathéter introduit par le col, et de les examiner au microscope. Elle permet de juger la qualité de l'ovulation en appréciant le développement de l'endomètre.

346. COELIOSCOPIE

C'est l'exploration du pelvis et des organes génitaux grâce à une fibre optique introduite par une petite incision de l'ombilic, elle nécessite une anesthésie générale. C'est une intervention dont les risques ne doivent pas être négligés, et doit rester l'examen de dernière intention : elle est justifiée si l'hystérographie est anormale, en cas de suspicion d'endométriose pelvienne ou de stérilité inexpliquée.

Elle permet d'examiner :

- l'utérus, son volume, sa taille, sa couleur,
- les ovaires, de préciser leur taille, s'il présente des kystes ou des adhérences,

- les trompes, en distinguant celles qui présentent une obturation (hydrosalpinx) ou une distension avec sténose proximale prépavillonaire (phimosis), en précisant l'aspect de la paroi tubaire, l'existence d'adhérences,
- le péritoine et la cavité abdominale.

Outre celui de diagnostiquer les stérilités mécaniques, la cœlioscopie présente aussi l'avantage de permettre, dans le même temps, le traitement cœliochirurgical (à ventre fermé) de nombreuses anomalies : levée des adhérences (adhésiolyse), kystectomie, destruction des gros noyaux d'endométriose.

347. ECHOGRAPHIE SCROTALE ET ENDORECTALE

L'échographie scrotale est indiquée dans le cas de douleur testiculaire, d'irrégularité à la palpation testiculaire, de gynécomastie. Elle permet de mieux apprécier le volume testiculaire en cas d'hydrocèle ou de volumineuse varicocèle, de vérifier l'homogénéité du tissu testiculaire. Elle permet également de visualiser l'épididyme, de noter la présence de nodules ou de kystes, d'observer le caractère dilaté ou non de l'épididyme.

L'échographie endorectale permet de visualiser la prostate (aspect normal, calcifications post-infectieuses, hypertrophie), les vésicules séminales (absence uni ou bilatérale responsable d'azoospermie ou d'oligospermie, hypertrophie), l'ampoule déférentielle avec l'abouchement des canaux déférents. Elle est indiquée en première intention en cas d'anomalie congénitale de l'appareil uro-génital, en deuxième intention en cas de suspicion d'azoospermie excrétoire, de pathologie du tractus génital bas, d'un contexte d'infection.

348. BIOCHIMIE SEMINALE

La biochimie séminale est demandée en cas d'azoospermie pour orienter vers un caractère sécrétoire ou excrétoire, ou lorsqu'on suspecte un caractère infectieux. On étudie les substances sécrétées par les différentes glandes du tractus génital :
- pour la prostate, on dose les phosphatases acides, le citrate et le zinc : augmentés ils signent une infection,
- pour les vésicules séminales, on dose le fructose : un taux nul est le signe d'une agénésie ou d'obstruction basse,

- pour l'épididyme, on dose la carnitine ou l'alpha glucosidase : effondrés ils marquent une agénésie épididymaire ou une obstruction acquise au niveau du corps ou de la queue.

349. BIOPSIE TESTICULAIRE

La biopsie testiculaire permet de déterminer le caractère excrétoire ou sécrétoire de certaines azoospermies pour lesquelles les différents examens (FSH, biochimie séminale, échographie endorectale) n'ont permis de conclure. Elle permet aussi d'évaluer le nombre de spermatozoïdes mobiles disponibles et donne une idée de la faisabilité d'une fécondation intra-conjuguale.

35. EXAMENS SPECIFIQUES

351. EXPLORATIONS FINES DES SPERMATOZOÏDES

3511. Etude du mouvement des spermatozoïdes

L'étude du mouvement des spermatozoïdes se fait par microvidéographie assistée par ordinateur. Ce système permet l'analyse de centaines de spermatozoïdes en un temps très bref, et permet de mesurer : la vitesse progressive (VSL ou straight line velocity), la vitesse curvilinéaire (VCL), l'amplitude du battement de la tête ou encore la fréquence du battement de la tête. Ces paramètres jouent un rôle sur le pouvoir fécondant des spermatozoïdes, cette analyse peut ainsi expliquer l'absence de fécondation malgré la présence de spermatozoïdes apparaissant mobiles au microscope.

3512. Etude de la qualité du noyau du spermatozoïde

Certaines stérilités peuvent être dues à des défauts de condensation de la chromatine du noyau du spermatozoïde, aussi on peut être amené à apprécier la qualité du noyau, à l'aide de colorants comme l'acridine orange.

3513. Hemi-Zona test

Ce test consiste à évaluer la capacité de fixation des spermatozoïdes sur une zone pellucide provenant d'ovocytes humains non fécondés.

3514. Test de fécondation d'ovocytes dépellucidés de hamster

Lorsqu'on enlève la zone pellucide, les ovocytes d'hamster peuvent être fécondés par les spermatozoïdes humains. Cette propriété peut être utilisée pour étudier la capacité de fusion du spermatozoïde avec la membrane plasmique de l'ovocyte.

3515. Etude de la fonction acrosomique

Pour être fécondant, le spermatozoïde doit avoir un acrosome intact et faire sa réaction acrosomique au contact de l'ovocyte. Aussi, l'étude du statut acrosomique basal et de la réaction acrosomique induite pharmacologiquement (calcium ionophore, esters de phorbols), permet d'évaluer la fécondance du sperme.

352. EXAMENS A VISEE IMMUNOLOGIQUE

La stérilité peut être due à la présence d'anticorps anti-spermatozoïdes, soit au niveau de la glaire cervicale de la femme, soit au niveau du sperme de l'homme. On peut donc être amené à rechercher la présence de ces anticorps : la technique utilisée sur le sperme est le MAR-test (réaction d'agglutination mixte), elle utilise des hématies recouvertes d'anticorps anti-immunoglobulines humaines qui agglutineront les spermatozoïdes porteurs d'anticorps anti-spermatozoïdes.

353. EXAMENS A VISEE GENETIQUE

3531. Caryotype

Chez l'homme, un caryotype sera demandé devant une oligospermie sévère, à la recherche de perturbations autosomiques type translocations robertsonniennes, translocations

réciproques, inversions et devant une azoospermie, les anomalies gonosomiques étant prépondérantes dans ce cas avec en particulier le syndrome de Klinefelter.

Chez la femme, le caryotype est réalisé en présence de fausses couches et en cas d'aménorrhée primaire (recherche d'un syndrome de Turner).

3532. Recherche de mutations du gène CFRT

Elle est faite en cas d'azoospermie excrétoire en rapport avec une anomalie congénitale vésiculo-déférentielle. En effet, il existe une association entre l'anomalie du gène CFRT (mucoviscidose) et l'agénésie bilatérale des canaux déférents.

La mucoviscidose étant une maladie autosomique fréquente, et la fréquence des porteurs hétérozygotes dans la population générale étant de 1 sur 20, une mutation mise en évidence chez l'homme impose une étude génétique de la partenaire afin d'évaluer le risque de transmission de la maladie.

4. APPROCHES THERAPEUTIQUES DU COUPLE INFERTILE (18-22-41-47)

La synthèse de tous les examens réalisés au cours de l'exploration du couple infertile va permettre au praticien de poser le diagnostic. Reste alors à envisager le traitement parmi les différentes possibilités thérapeutiques existantes : celui-ci devra être adapté au couple qui aura pris conscience des risques encourus.

Certains traitements ont des étiologies particulières : traitements chirurgicaux (obstruction tubaire), traitements hormonaux (certaines anovulations, dysovulations ...), d'autres, regroupés sous le nom de techniques d'AMP, peuvent s'appliquer à diverses situations d'infertilité (stérilité tubaire, immunologique, stérilité inexpliquée...).

41. TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

411. PLASTIE TUBAIRE

La chirurgie tubaire ou plastie tubaire est indiquée dans les stérilités féminines à trompes altérées (séquelles d'infection tubaire, lésions d'endométriose...). Elle a pour but de

désobstruer la trompe ou de reconstituer le pavillon de l'ampoule tubaire, deux méthodes peuvent être utilisées :

- la microchirurgie par laparotomie c'est-à-dire après ouverture de la paroi abdominale, lorsque les lésions siègent sur la moitié interne de la trompe
- la cœliochirurgie (à ventre fermé) lorsqu'il s'agit d'adhérences entourant les trompes ou les ovaires.

La plastie tubaire a ses limites, certaines lésions tubaires sont inopérables : les lésions tuberculeuses, les lésions trop étendues, la présence d'adhérences pelviennes rendant les trompes inaccessibles à la chirurgie. De plus, la plastie tubaire comporte des risques : elle peut se compliquer d'infection et elle favorise la survenue des grossesses extra-utérines. Donc, dans certains cas, il faudra préférer les techniques d'AMP.

412. TRAITEMENT CHIRURGICAL DE LA STERILITE MASCULINE

La chirurgie a peu d'indications dans la stérilité masculine. On peut y avoir recours en cas :

- d'azoospermie par obstruction épididymo-déférentielle : l'intervention chirurgicale consiste alors à réaliser une anastomose entre l'épididyme et le déférent, et est réservée aux lésions peu étendues
- de varicocèle : celle-ci sera opérée en fonction de son importance.

La chirurgie comporte le risque d'induire des complications infectieuses mais aussi d'entraîner une stérilité immunologique par contact du sang avec le sperme. De plus, elle donne peu de résultats satisfaisants, aussi dans la plupart des cas le recours aux techniques d'AMP sera préféré.

42. TRAITEMENTS MEDICAUX

421. TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

Un traitement antibiotique est instauré devant tout contexte d'infection génitale, aussi bien chez l'homme que chez la femme, l'infection étant la première cause de stérilité. Les germes les plus fréquents sont : Chlamydiae et mycoplasma, aussi leur dépistage est obligatoire avant d'entreprendre tout autre traitement.

422. CORTICOTHERAPIE

On peut avoir recours à la corticothérapie pour son action immunosuppressive dans le cadre de la stérilité immunologique qu'elle soit d'origine féminine ou masculine, en cas d'échec, un recours aux techniques d'AMP sera envisagé.

423. TRAITEMENTS HORMONAUX

Comme nous l'avons vu, tout dérèglement hormonal peut avoir une répercussion sur la fonction de reproduction, aussi on peut avoir recours aux hormones pour pallier à leur absence ou insuffisance, ou encore les contrer lorsqu'elles sont sécrétées en excès.

Utilisation des hormones chez l'homme

L'utilisation d'hormones peut être indiquée en cas d'hypogonadisme d'origine hypophysaire : pour restaurer la spermatogenèse, le traitement consiste à l'association d'injections de gonadotrophines hMG (hormones extraites d'urines de femmes ménopausées remplaçant l'action naturelle de la FSH et LH) et de hCG (mimant l'action de LH) par IM (intramusculaire).

En cas de pathologie d'origine hypothalamique, un traitement par pompe à GnRH délivrant de manière pulsatile l'hormone déficiente peut être proposé.

Utilisation des hormones chez la femme

Chez la femme, on aura recours aux hormones pour traiter les troubles de l'ovulation dont la majorité se traduisent par des anomalies hormonales. Il existe un traitement approprié à certains dérèglements hormonaux :

- l'hyperprolactinémie peut se traiter par un agoniste de la dopamine, trois molécules peuvent être utilisées : la bromocriptine, le lisuride et le pergolide.
- un abaissement de la progestérone signant une insuffisance lutéale peut être corrigé par un progestatif.

En l'absence de causes identifiées, les troubles de l'ovulation se traitent par des hormones qui suppléent à la déficience des sécrétions hypophysaires. Ces traitements ont pour but de stimuler l'ovaire afin d'induire une ovulation ou plusieurs (afin d'augmenter les chances de fécondation). Il existe plusieurs protocoles suivant la sensibilité des ovaires qui devra être auparavant testée. Ces traitements dits « de stimulation de l'ovulation » nécessitent

une surveillance particulière car présentent des risques, aussi il m'a semblé important de les traiter dans un chapitre à part.

43. TECHNIQUES D'AMP

Les techniques d'AMP consistent à obtenir une fécondation in vivo ou in vitro par rapprochement des ovocytes et spermatozoïdes et donc à réaliser une procréation de manière artificielle. Ce sont des actes devant être réalisés par des praticiens agrées, soumis par des lois de bioéthique. L'assistance médicale à la procréation a beaucoup évolué ces dernières années et offre beaucoup de moyens dans la prise en charge de la stérilité que j'ai pris soin de traiter dans un chapitre à part.

44. ABSTENTION THERAPEUTIQUE

En dehors de toute stérilité définitive, le temps reste le meilleur traitement de l'infertilité, lorsqu'il est possible d'attendre (femme jeune), avant d'entreprendre un traitement lourd non dénué de risques.

45. PRISE EN CHARGE PSYCHOLOGIQUE

La conception et l'initiation d'une grossesse dépendent de facteurs biologiques mais impliquent aussi des comportements affectifs humains : réalité du désir d'enfant et projet parental, vie intime. Aussi un soutien psychologique peut amener à la guérison, ou en tout cas permet de mieux supporter les traitements, l'attente et parfois d'accepter l'échec.

TROISIEME PARTIE :
L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

TROISIEME PARTIE :
L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

1. DEFINITION (32)

D'après la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994, aux termes de l'article du Code de la Santé Publique :

« L'Assistance Médicale à la Procréation s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle ainsi que toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel ».

Il s'agit de l'ensemble des méthodes cliniques et biologiques destinées à pallier l'infertilité d'un couple et comportant une intervention médicale directe sur les ovules et/ou les spermatozoïdes provenant du couple ou, dans certains cas, de tiers donneurs.

2. CADRE LEGAL (32)

L'Assistance Médicale à la Procréation est encadrée de manière très stricte par les lois du 29 juillet 1994 dites « lois bioéthiques » :

- Elle ne se pratique que dans des centres autorisés par des praticiens agrées pour des activités spécifiques.
- Les couples voulant bénéficier d'une AMP doivent répondre à certaines conditions impératives :
  - d'ordre médical :

La demande d'une AMP n'est acceptable que si elle a pour but de remédier à une infertilité pathologique médicalement constatée de l'homme et/ou de la femme, ou pour éviter la transmission à l'enfant d'une maladie héréditaire d'une particulière gravité.

  - D'ordre social :

- L'AMP ne peut être pratiquée qu'au bénéfice d'un couple hétérosexuel.

- Les deux membres du couple doivent être vivants au moment de la demande initiale d'AMP et à chaque étape de l'AMP. Le transfert d'embryon ou l'insémination ne peuvent avoir lieu alors que l'un des conjoints est décédé.
- Le couple doit être marié ou justifier d'une vie commune depuis au moins deux ans au moment de la demande d'AMP.
- Les deux membres du couple doivent donner ensemble et conjointement leur consentement au traitement et le renouveler à chaque étape de l'AMP.

▪ Les couples voulant bénéficier d'une AMP doivent remplir des formalités obligatoires préalables à la mise en œuvre du traitement qui sont :

- La justification de leurs identités et de la situation familiale en fournissant une pièce d'identité, le livret de famille en cas de mariage, ou en cas de concubinage tous documents établissant la cohabitation.
- Le consentement conjoint et écrit au traitement : après le choix du traitement adapté, des entretiens avec l'ensemble de l'équipe médicale sont nécessaires.
- Un délai de réflexion entre la première consultation et la demande écrite d'AMP des deux membres du couple qui est au minimum d'un mois.

3. LES DIFFERENTES TECHNIQUES D'AMP (7-13-18-32-41-60-81-83)

31. INSEMINATION ARTIFICIELLE (11-25-45-55)

311. PRINCIPE

L'insémination artificielle consiste à déposer des spermatozoïdes à l'intérieur des voies génitales féminines, et donc faciliter la rencontre des gamètes masculins avec les gamètes féminins.

312. TECHNIQUES

Deux techniques d'insémination artificielle existent :

- l'insémination intra-cervicale : le sperme est déposé sans préparation dans le col de l'utérus. Cette technique présente de mauvais résultats, aussi elle est abandonnée par la majorité des équipes médicales.
- l'insémination intra-utérine (IIU) : technique d'insémination la plus répandue, elle permet de court-circuiter l'obstacle du col. Il existe trois conditions pour obtenir de bons résultats en IIU : respecter les bonnes indications, une bonne stimulation et une bonne technique (11).

Les bonnes indications :

Une IIU sera envisagée en première intention en cas de problèmes cervicaux, d'infertilité inexpliquée, et d'insuffisance spermatique légère.

Un test de migration-survie des spermatozoïdes est obligatoire avant d'entreprendre une IIU, il permet de connaître le nombre total de spermatozoïdes mobiles disponibles pour l'insémination : un nombre inférieur à 500000 oriente d'emblée vers une fécondation in vitro (FIV). De même, en cas de trompes douteuses, d'endométriose ou si la femme a plus de 40 ans, on passe directement à la FIV présentant dans ces cas de meilleurs résultats.

Une bonne stimulation :

La stimulation de l'ovulation et le nombre de follicules recrutés sont fondamentaux. L'idéal est de recruter 2 à 3 follicules pour avoir le meilleur taux de grossesse et le taux minimum de grossesses multiples, l'idéal est donc de réaliser une stimulation paucifolliculaire (protocoles vus en 4ème partie). La stimulation permet aussi de déterminer exactement le moment de l'ovulation et donc de programmer le moment de l'insémination. Si, au cours de la stimulation, on détecte plus de 4 follicules de 15 mm, on pratiquera une FIV.

Une bonne technique :

Avant d'être inséminé, le sperme aura du être auparavant débarrassé du liquide séminal contenant des prostaglandines responsables de contractions utérines. Les moyens employés sont la migration et la centrifugation, ils permettent aussi de rendre les spermatozoïdes fécondants.

L'insémination devra être réalisée 36 à 37 heures après l'injection d'hCG (provoquant l'ovulation), avec injection lente du sperme préparé suivie d'une dizaine de minutes de repos.

313. CAS PARTICULIER : INSEMINATION AVEC DONNEUR (10)

L'insémination artificielle avec donneur (IAD) se pratique beaucoup moins depuis le progrès de la FIV avec micro-injection ou ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) employant le sperme épididymaire ou testiculaire, pouvant ainsi être pratiquée chez les hommes n'ayant que de rares spermatozoïdes dans l'éjaculât.

32. FECONDATION IN VITRO SANS MICRO-MANIPULATION

321. PRINCIPE

La FIV consiste à réaliser l'union des gamètes hors du tractus génital féminin en les mettant en présence l'un de l'autre dans un milieu de culture. L'embryon obtenu est transféré in utero.

322. INDICATIONS (25)

La FIV sera pratiquée dans les cas suivants :

- trompes non fonctionnelles
- endométriose
- stérilité immunologique
- échec de l'IIU

323. METHODE

La FIV se déroule en 4 étapes : obtention d'ovocytes matures, obtention de spermatozoïdes fécondants, mise en fécondation et culture embryonnaire, transfert embryonnaire.

1ère étape : obtention d'ovocytes matures

Cette étape s'effectue en deux temps : il faut d'abord stimuler l'ovulation de façon à permettre la croissance de plusieurs follicules, puis les ponctionner afin de recueillir le contenu de chacun de ces follicules.

La stimulation de l'ovulation suit un protocole hyper-ovulant, aussi elle doit se faire sous une surveillance stricte, elle sera traitée en 4ème partie.

La ponction des follicules s'effectue juste avant l'ovulation, 36 heures après l'injection d'hCG. Elle est réalisée par voie endovaginale sous contrôle échographique, sous neuroleptanalgésie, ou anesthésie locale, parfois sous anesthésie générale. Elle consiste, grâce au repérage échographique, à introduire successivement dans chaque follicule ovarien l'extrémité d'une fine aiguille pour en aspirer le contenu. Celui-ci est examiné grâce à une loupe binoculaire, les ovocytes repérés sont transférés dans une éprouvette contenant un milieu de culture adapté.

2ème étape : obtention de spermatozoïdes fécondants

Le recueil du sperme du conjoint se fait le jour de la ponction des ovocytes par masturbation, le recueil à domicile étant interdit par la loi. Une congélation préalable du sperme peut être prévue au cas où le conjoint présente des difficultés à se masturber (stress...).

En cas de FIV avec tiers donneur, les paillettes de sperme congelé sont délivrées au couple, avant la ponction des ovocytes, par la banque de sperme agréé.

Quelque soit l'origine du sperme (frais, auto-conservé ou donné), celui-ci est lavé, centrifugé afin de séparer les spermatozoïdes du liquide séminal, d'éliminer les débris cellulaires et les cellules rondes et de concentrer la suspension en spermatozoïdes mobiles et normaux aptes à féconder l'ovocyte.

3ème étape : mise en fécondation et culture embryonnaire

Les ovocytes et les spermatozoïdes sélectionnés sont mis en contact dans un milieu de culture favorable à leur survie et conservés dans un incubateur à 37°C.

17 à 20 heures après l'insémination, la fécondation est contrôlée par l'observation des deux pronuclei au centre de l'ovocyte. Certaines anomalies de la fécondation peuvent être repérées comme la polyspermie (ovules présentant plus de deux pronuclei), tous les ovules ayant des défauts seront éliminés.

48 heures après, les embryons sont comptabilisés, analysés et évalués en grades selon des paramètres essentiellement morphologiques (nombre de blastomères, régularité, fragmentation) : seuls les embryons considérés comme normaux, à cellules régulières, ayant atteint le stade 2-4 cellules ou 5-6 cellules, seront retenus. Ils peuvent être dès lors transférés ou éventuellement congelés en vue d'un replacement ultérieur.

4ème étape : transfert embryonnaire

Le transfert embryonnaire a lieu 2 à 3 jours après la ponction, il est effectué par voie vaginale à l'aide d'un cathéter très fin passant par l'orifice du col utérin jusque dans la cavité utérine. C'est une manœuvre indolore ne nécessitant pas d'anesthésie.

Le choix du nombre d'embryons à transférer dépend de plusieurs paramètres : âge de la patiente, nombre de tentatives, qualité embryonnaire et bien sûr souhait de la patiente. En règle générale 2 à 3 embryons sont transférés, ce nombre peut être augmenté à 4 chez les femmes de plus de 38 ans.

Le début de grossesse est diagnostiqué par un dosage de la hCG à partir du 12ème jour suivant le transfert. Un dosage positif de hCG est contrôlé régulièrement jusqu'à la première échographie faite au bout de 4 à 5 semaines. Celle-ci détermine le nombre d'embryons implantés, leur siège (dans l'utérus ou en dehors), et leur vitalité (présence ou non d'activité cardiaque).

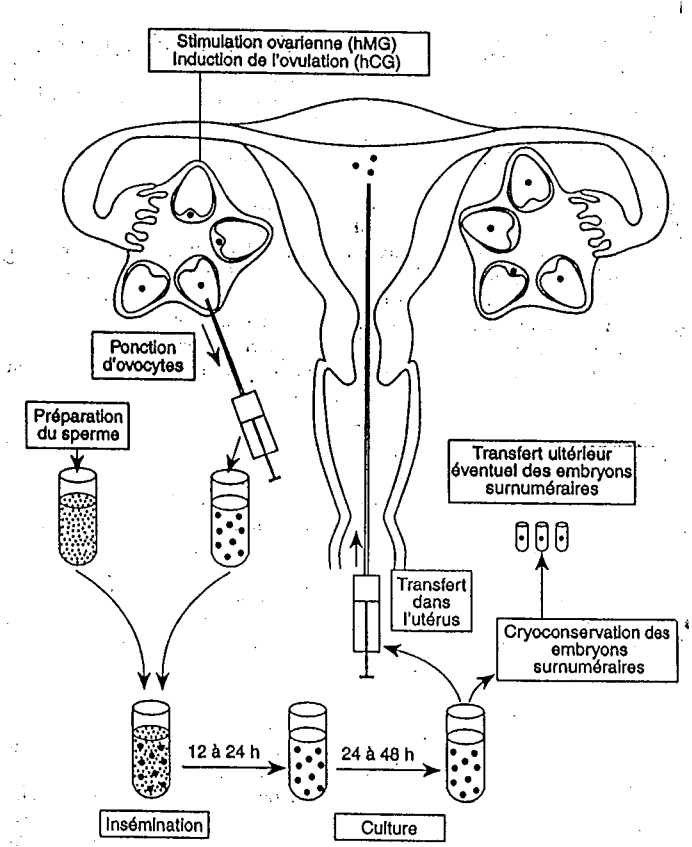

Figure 5 : La fécondation in vitro (60)

33. FIV AVEC MICROMANIPULATION

331. PRINCIPE

La FIV avec micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) est une technique dérivée de la FIV standard, qui consiste à introduire directement un seul spermatozoïde dans chaque ovocyte.

332. INDICATIONS (70-78)

L'ICSI a pour but de faciliter la fécondation et possède comme indication majeure les facteurs masculins, qu'il s'agisse d'atteinte portant sur l'un des trois paramètres du sperme (nombre, mobilité, forme atypique) ou sur les trois (OAT sévère).

L'ICSI est aussi indiquée en cas d'azoospermies sécrétoire et excrétoire, elle permet ainsi d'éviter le recours au don de sperme.

L'ICSI sera aussi envisagée après échec de la FIV conventionnelle.

333. DEROULEMENT D'UNE ICSI

1ère étape : préparation des ovocytes

Comme pour une FIV traditionnelle, les ovocytes recueillis après stimulation ovarienne sont mis en milieu de culture. Une étape supplémentaire vient ensuite : la dissociation des cellules folliculaires, par incubation des ovocytes durant une minute dans un milieu contenant de la hyaluronidase. Les ovocytes débarrassés des cellules du cumulus sont ensuite observés au microscope inversé afin de sélectionner les matures (en métaphase II).

2ème étape : préparation des spermatozoïdes

Selon les cas, les spermatozoïdes proviennent de sperme éjaculé, ou sont recueillis après prélèvement chirurgical au niveau de l'épididyme ou du testicule. Ils peuvent être utilisés à l'état frais ou après congélation.

Le sperme est ensuite préparé par lavage (comme pour une FIV classique), puis les spermatozoïdes sont sélectionnés sur gradient de Percoll.

3ème étape : micro-injection

Juste avant la micro-injection, les spermatozoïdes sont mis en présence de PVP (Polyvinylpirrolidone) permettant de ralentir leur mouvement et faciliter leur aspiration : un spermatozoïde sera aspiré dans une micro-pipette d'injection après section de son flagelle.

L'ovocyte est maintenu par une micro-pipette de contention, la micro-pipette d'injection contenant le spermatozoïde est doucement introduite dans le cytoplasme de l'ovocyte. On s'assurera que le spermatozoïde a bien été déposé au-delà de la membrane plasmique de l'ovocyte en aspirant un peu de cytoplasme dans la pipette.

4ème étape : transfert embryonnaire

Les ovocytes micro-injectés sont remis en culture, 18 à 22 heures après, la fécondation est contrôlée (présence de deux pronuclei), 48 heures après, comme pour une FIV traditionnelle, les embryons seront transférés dans la cavité utérine.

334. LIMITES DE L'ICSI (50-62-70-75-76)

Bien que l'ICSI présente une solution dans les cas d'insuffisance spermatique sévère, cette technique s'accompagne de risques génétiques : il est bien reconnu aujourd'hui que la fréquence d'anomalies chromosomiques est plus élevée chez les hommes présentant une hypofertilité (5% pour les hommes oligospermes, 10% pour les azoospermes). Aussi, avant toute ICSI, un caryotype est nécessaire, et un entretien avec le couple lui exposant les risques encourus est obligatoire.

335. AUTRES TECHNIQUES FACILITANT LA FECONDATION

Les autres techniques envisagées pour faciliter la fécondation étaient :

- les techniques d'ouverture de la zone pellucide, qui consistaient à pratiquer une ouverture au niveau de la zone pellucide de façon mécanique (PZD ou Partial Zona Dissection) ou chimique (ZD ou Zona Drilling) et d'y incuber des spermatozoïdes.
- La technique SUZI (Sub Zonal Injection) qui consistait à injecter plusieurs spermatozoïdes sous la zone pellucide.

Toutes ces techniques entraînant un fort taux de polyspermie ont été abandonnées au profit de l'ICSI présentant de meilleurs résultats.

34. TECHNIQUES DE TRANSFERT INTRATUBAIRE

Chez certaines femmes, présentant des anomalies cervicales congénitales ou acquises, le transfert par voie basse de gamètes mâles (IIU), ou d'embryons (FIV, ICSI) est difficile. Aussi, des techniques de transfert intratubaire peuvent être proposées.

Ces techniques ne peuvent se pratiquer que chez des femmes présentant au moins une trompe perméable. Le recueil des ovocytes et des spermatozoïdes est réalisé de la même manière que pour une FIV classique. Le transfert intratubaire se fait au cours d'une cœlioscopie sous anesthésie générale.

341. GIFT (GAMETE INTRA FALLOPIAN TRANSFER)

Principe

C'est le transfert des gamètes dans la trompe de Fallope. En règle générale, 2 à 4 ovocytes et 10000 spermatozoïdes sont injectés.

Indications

Le GIFT ne permettant pas d'apprécier l'existence ou non d'une fécondation, et se pratiquant sous cœlioscopie, on ne peut pas prendre le risque de l'employer dans les stérilités inexpliquées. Aussi, il ne trouve son indication que chez les femmes ayant des trompes perméables et chez lesquelles un facteur d'ovulation ou cervical empêche la fécondation.

Inconvénients

Le GIFT ne permet pas le contrôle de la fécondation, et présente ainsi un risque de grossesse multiple.

Toute anomalie non reconnue de la trompe peut entraîner une plus grande fréquence de grossesse extra-utérine.

342. ZIFT (ZYGOTE INTRA FALLOPIAN TRANSFER)

Principe

C'est le transfert de zygotes dans la trompe de Fallope : les ovocytes fécondés sont transférés au bout de 24 heures de culture et sont alors à l'état de zygotes contenant deux pronuclei.

Indication

Le ZIFT peut être employé en cas de stérilité inexpliquée ou d'anomalies du sperme puisqu'il permet de s'assurer d'une fécondation.

343. TET (TUBAL EMBRYON TRANSFER)

principe

C'est le transfert des embryons dans la trompe : il se fait 48 heures après la ponction, au stade d'embryon divisé.

Indication

Le TET trouve son indication dans la stérilité inexpliquée car il permet de constater toutes les étapes du développement embryonnaire.

344. PLACE DE CES TECHNIQUES

Par rapport aux autres techniques d'AMP, les techniques de transfert intratubaire ont l'avantage de respecter la physiologie de la reproduction, les premiers stades du développement embryonnaire se faisant dans la trompe. Toutefois, leurs indications restent limitées, et présentent un caractère invasif important et de ce fait des risques non négligeables, aussi elles restent peu pratiquées en France.

35. TECHNIQUES EN PROGRES (33-36-40-62)

351. TECHNIQUES FAVORISANT L'IMPLANTATION

Actuellement, la cause majeure d'échec en FIV, qu'elle soit assistée ou non, tient au faible pourcentage d'implantation des embryons obtenus (10% à 20%) (62). C'est pourquoi, des techniques se sont développées pour essayer de pallier à ce problème.

3511. Culture de l'embryon jusqu'au stade de blastocyste

Le transfert embryonnaire 48 heures après la fécondation ne respecte pas la physiologie de la reproduction : à cette période, les embryons devraient être dans la trompe, ce qui explique le faible taux d'implantation observé en fécondation in vitro.

De plus, au stade du transfert embryonnaire, on ne dispose que de critères morphologiques restant très approximatifs quant à l'évaluation de la viabilité embryonnaire.

Aussi, l'idée est de prolonger la culture in vitro des embryons jusqu'au stade de blastocystes plus viables, ce que ne permettent pas les milieux classiques. Deux techniques se sont ainsi développées : la coculture et les milieux séquentiels, essayant d'apporter les éléments nécessaires au bon développement de l'embryon.

Coculture

C'est la culture des embryons sur un tapis cellulaire nourricier visant à restituer l'environnement physiologique embryonnaire.

Ainsi, on transfère les zygotes obtenus, 18 à 20 heures après l'insémination, sur un tapis cellulaire, les cellules le plus souvent utilisées étant les cellules épithéliales de rein de singe (cellules VERO). Entre le $5^{ème}$ et le $7^{ème}$ jour de culture, les embryons atteignent le stade de blastocyste, ils peuvent alors être transférés ou congelés en vue d'un transfert ultérieur.

Milieux séquentiels

Ce sont des milieux synthétiques définis dont la composition varie selon la période de développement embryonnaire : ils tiennent compte des différences métaboliques qui existent entre un zygote et un embryon au stade blastocyste dont les synthèses protéiques et les besoins énergétiques sont plus importants.

Cette technique tend à se substituer à la technique des cocultures, cette dernière présentant un maniement plus délicat et nécessitant des contrôles virologiques et bactériologiques stricts.

3512. Eclosion assistée

La zone pellucide entourant l'embryon peut subir un durcissement spontané après culture in vitro, rendant difficile par la suite l'éclosion du blastocyste hors de cette enveloppe et de ce fait l'implantation.

Aussi, une technique dite d' « éclosion assistée » a été proposée. Elle consiste à ouvrir la zone pellucide de l'embryon immédiatement avant le transfert, afin de faciliter son implantation dans la muqueuse utérine.

Plusieurs méthodes peuvent être employées :

- Technique mécanique (PZD) : elle consiste à embrocher la zone pellucide de l'embryon avec une aiguille de verre et à écraser le segment sous tendu contre une pipette de contention.
- Technique chimique (ZD) : elle consiste à appliquer une solution de thyrode acide (pH 2.3) à l'aide d'une micro-pipette en verre.
- Eclosion assistée par laser : elle consiste à mettre en contact direct une fibre optique d'un diamètre de 20 microns avec la zone pellucide : 5 à 8 impulsions laser IR d'une énergie de 10 microjoules permet de pénétrer la zone pellucide et créer un orifice.

352. DIAGNOSTIC GENETIQUE PREIMPLANTATOIRE (DPI)

Principe

Le DPI consiste à rechercher certaines anomalies génétiques sur des embryons obtenus par FIV afin de ne transférer que les embryons indemnes de l'affection recherchée.

Indications

Le DPI est utilisé pour les couples ayant un risque très important de transmission d'une maladie génétique grave, incurable et dont le diagnostic génétique est possible.

Réalisation

La mise en pratique du DPI nécessite 3 étapes :

- FIV par ICSI : l'ICSI permet de s'affranchir des risques d'erreurs liés à la présence de cellules somatiques periovocytaires ou d'autres spermatozoïdes à la surface de l'ovocyte qui pourraient interférer avec le diagnostic génétique.
- Biopsie embryonnaire : la biopsie se réalise sur un embryon de 3 jours contenant 6 à 10 blastomères. Une à deux cellules sont prélevées après perforation chimique de la zone pellucide.
- Diagnostic génétique : deux techniques sont utilisées : la réaction de polymérisation en chaîne (PCR ou Polymerase Chain Reaction) pour les maladies monogéniques et l'hybridation in situ fluorescente (FISH ou Fluorescent In Situ Hybridization) pour les aberrations chromosomiques.

Intérêt du DPI

Le DPI représente une alternative au diagnostic prénatal réalisé à la 14ème semaine de grossesse chez les couples à haut risque de transmettre une maladie génétique, et ainsi permet d'éviter toute IVG et souffrance psychologique. Malgré le progrès qu'apporte le DPI, cette technique reste peu développée en France : elle soulève de nombreux débats éthiques, aussi sa pratique est soumise à agrément ministériel.

36. DON DE GAMETES (32-60-83)

361. CONDITIONS GENERALES

L'utilisation de gamètes de donneurs est, en France, strictement limitée à des raisons médicales : lorsque les ovaires de la femme ne peuvent pas fournir d'ovocytes, lorsque les testicules ne produisent pas de spermatozoïdes ou lorsqu'il existe un risque de transmission à l'enfant d'une maladie grave. Il s'agit de cas extrêmes où aucune autre technique n'est envisageable.

Le don de gamètes s'effectue sur un mode volontaire, gratuit et anonyme : donneurs et receveurs ne peuvent connaître leur identité.

Les donneurs doivent faire partie d'un couple ayant déjà procréé, un accord du conjoint est obligatoire. La loi limite à cinq, le nombre d'enfants nés vivants par donneur afin d'éviter tout risque de consanguinité dans la population.

Pour les couples receveurs, une acceptation du don doit être faite devant un juge de tribunal de grande instance ou notaire.

362. SELECTION DU DONNEUR

Age

Le don de sperme ne peut être réalisé que chez les hommes de moins de 45 ans.

Le don d'ovocytes ne peut se faire que chez une femme ayant moins de 38 ans.

Critères médicaux

Un interrogatoire médical du donneur est effectué à la recherche de facteurs de risques : antécédents d'infections génito-urinaires, d'herpès génitaux, de transfusion, recherche d'une toxicomanie, recherche des risques potentiels de transmission de la maladie de Creutzfeld-Jacob (prise d'hormones de croissance,...).

Un examen génito-urinaire est réalisé avec une recherche de germes, plus particulièrement Clamydiae et mycoplasma.

Les sérologies de la syphilis, du VIH, des hépatites B et C sont réalisées.

Critères génétiques

Un caryotype est systématiquement réalisé : le donneur ne doit pas présenter d'anomalies chromosomiques dominantes (albinisme, hémophilie ...), d'anomalies récessives ayant une forte prévalence dans la population, ne doit pas être porteur de réarrangements chromosomiques.

Le donneur ne doit pas avoir de pathologie familiale héréditaire (diabète, HTA...), on recherche aussi l'existence d'une maladie génétique parmi les membres de sa famille.

Bilan psychologique

Un entretien psychologique est obligatoire, aussi bien pour le donneur que pour son conjoint et le couple receveur.

Choix suivant le couple receveur

L'appariement des donneurs avec le couple receveur se fait en fonction de critères morphologiques (couleur de la peau, des yeux, des cheveux...), de critères sanguins (groupe sanguin, rhésus). On évite aussi de cumuler des facteurs de risque génétiques révélés par les enquêtes génétiques réalisées.

363. DON DE SPERME

Recueil

Le sperme est recueilli après masturbation dans un récipient stérile, au terme de trois jours d'abstinence. Il est dilué dans un milieu cryoprotecteur mis en paillettes, subit des paliers successifs de congélation, avant d'être plongé dans l'azote liquide à –196°C.

Seules les paillettes ayant un test de tolérance à la congélation positif sont gardées (nombre suffisant de spermatozoïdes mobiles).

Utilisation

Le sperme ne peut être utilisé qu'après un délai de congélation de 6 mois. Le contrôle des sérologies du donneur est à nouveau réalisé. Si elles sont négatives, une IAD ou une FIVD (Fécondation In Vitro avec Donneur) pourront alors être pratiquées.

364. DON D'OVOCYTES

Recueil

Comme pour une FIV classique, la donneuse subit une stimulation ovarienne puis une ponction folliculaire.

Utilisation

Contrairement au sperme, on ne sait pas actuellement congeler les ovocytes. Aussi, une fois recueillis, les ovocytes seront inséminés avec les spermatozoïdes du conjoint de la receveuse, puis mis en culture. Les embryons obtenus sont congelés pour une durée minimale de 6 mois, la France interdit le transfert d'embryons frais issus de donneurs.

Au bout des 6 mois, la donneuse subit de nouveau un contrôle sérologique, s'il est négatif, le transfert embryonnaire pourra avoir lieu. La receveuse aura reçu auparavant un traitement hormonal afin de rendre son endomètre favorable à la nidation.

37. ACCUEIL D'EMBRYONS

371. CONDITIONS GENERALES

La direction générale de la santé a donné récemment (en 2001) l'autorisation d'une nouvelle technique d'AMP : l'accueil d'embryons.

Cette technique toute nouvelle n'a pas encore été pratiquée en France, elle est soumise aux mêmes grands principes que le don de gamètes à savoir : volontariat, anonymat, gratuité (67-83).

372. COUPLES DONNEURS

Les couples pouvant être donneurs d'embryons sont les couples ayant eu recours à une technique d'AMP et ayant des embryons congelés mais qui ont renoncé à leur projet parental. Ces couples peuvent prendre la décision de faire détruire leurs embryons ou alors que ceux-ci soient accueillis par un autre couple stérile.

Ces couples doivent répondre aux mêmes critères que pour un don de gamètes : ne pas présenter d'anomalies génétiques, faire un contrôle sérologique au moins 6 mois après la date de congélation embryonnaire, avoir moins de 38 ans pour la femme, avoir subi un entretien psychologique. Contrairement au don de gamètes, il n'y a aucune exigence concernant la fait d'avoir un enfant, ni aucune limitation du nombre d'enfants par donneur.

Le consentement du couple donneur devra être signé par le président du tribunal de grande instance.

373. COUPLES RECEVEURS

Les couples receveurs répondent aux mêmes conditions que pour un don de gamètes, ils doivent présenter à la fois un défaut d'ovocytes et de spermatozoïdes.

Un entretien avec l'équipe médicale multidisciplinaire à laquelle doit se joindre un psychologue est obligatoire.

Le consentement du couple devra passer devant le tribunal de grande instance.

38. TECHNIQUES EN PERSPECTIVES (36-40-62-64)

381. CONGELATION OVOCYTAIRE

Problème actuel

Bien que la congélation de sperme existe depuis plus de 30 ans, celle des ovocytes reste très imparfaite. Les essais réalisés sur l'ovocyte mature (bloqué en métaphase II) ont obtenus de très mauvais résultats : la récupération morphologique de l'ovocyte est mauvaise, inférieure à 50 %, du fait de sa richesse en eau, sa fécondabilité est réduite, de plus, le risque d'anomalies chromosomiques est important.

Voie de recherche

La recherche porte actuellement sur la congélation de l'ovocyte au stade immature, noyau bloqué en prophase I, moins fragile, faut-il encore bien maîtriser la maturation ovocytaire in vitro, technique toujours en cours d'expérimentation.

Intérêt

La possibilité de congélation ovocytaire permettrait de créer des banques d'ovocytes semblables aux banques de sperme, et faciliterait ainsi le recours au don d'ovocytes.

Une femme devant subir un traitement stérilisant (chimiothérapie anticancéreuse) aurait la possibilité de congeler ses ovocytes et donc de pouvoir procréer ultérieurement. Actuellement, la seule solution serait de faire une FIV et de congeler les embryons, ce qui n'est pas permis par la loi.

Les ovocytes surnuméraires obtenus après stimulation ovarienne seraient congelés, on éviterait ainsi la production et la congélation des embryons surnuméraires sujets à de nombreux débats éthiques.

382. CONGELATION OVARIENNE

Parallèlement à la recherche sur la congélation ovocytaire, les espoirs sont tournés sur la congélation du tissu ovarien.

Cette technique permettrait le stockage d'un grand nombre de follicules au stade primordial : métaboliquement latents, de structure peu complexe, ayant une bonne résistance à la congélation. Ensuite, deux solutions seraient envisageables :

- La greffe : intéressant pour les femmes ayant subi un traitement stérilisant, en s'assurant que le greffon ne comporte pas de cellules cancéreuses.
- La maturation in vitro : permettrait d'éviter la greffe d'une part, d'obtenir facilement des ovocytes d'autre part.

383. MATURATION OVOCYTAIRE ET FOLLICULOGENESE IN VITRO

La maturation in vitro d'ovocytes immatures ou de follicules présenterait un véritable progrès dans le domaine de l'AMP : l'obtention d'ovocytes matures à partir de tissu ovarien ou d'ovocytes immatures congelés serait réalisable, ce qui permettrait d'éviter les traitements lourds de stimulation ovarienne, et de créer des banques d'ovocytes.

Actuellement, les chercheurs ont réussi à obtenir la maturation nucléaire, le problème se pose sur la maturation cytoplasmique qui n'est pas encore maîtrisée.

4. COMPLICATIONS EN AMP (7-13-53-68)

L'AMP expose la mère comme l'enfant à des risques médicaux non négligeables que le médecin aura pris soin d'exposer au couple avant tout consentement de sa part.

41. RISQUES POUR LA MERE (79)

411. RISQUES LIES AUX TECHNIQUES INSTRUMENTALES

Complications de la ponction folliculaire

La ponction folliculaire étant réalisée par voie transvaginale sous échoguidage pose moins de problèmes qu'il y a une dizaine d'années lorsqu'elle était encore pratiquée par cœlioscopie sous anesthésie générale. Toutefois, elle n'est pas dénuée de tout risque et peut entraîner :

- Des complications hémorragiques : la survenue d'une hémorragie interne après plaie des gros vaisseaux est la complication la plus grave mais reste exceptionnelle. Des

hémorragies vaginales, plus fréquentes, peuvent apparaître, mais sont transitoires et sans conséquence.

- Des complications infectieuses : des risques d'infections annexielles et pelviennes graves peuvent avoir lieu, elles sont surtout rencontrées en cas d'hydrosalpinx et de kyste endométriosique de l'ovaire.
- Des douleurs abdominales : elles sont fréquentes, se manifestent durant les deux à trois jours suivant la ponction, mais sont habituellement modérées et régressent soit spontanément soit sous antalgiques courants.

Complications de la cœlioscopie

La cœlioscopie sous anesthésie générale est une pratique peu courante sauf dans le cas d'un transfert intratubaire où elle est réalisée systématiquement. C'est une pratique dangereuse présentant des risques de perforation digestive, d'effraction vasculaire, de perforation vésicale, présentant aussi les risques de l'anesthésie générale.

Complications de la réduction embryonnaire

Lorsqu'un trop grand nombre d'embryons sont implantés, on peut être amené à réaliser une réduction embryonnaire. Celle-ci est systématique à partir de quatre embryons, et est discutée lorsqu'ils sont au nombre de trois. La pratique courante est une diminution du nombre d'embryons transférés : en général, trois, parfois quatre (femme de plus de 38 ans), afin justement d'éviter le recours à la réduction embryonnaire. En effet, celle-ci peut avoir comme conséquences :

- Une fausse couche globale, et donc un échec de l'AMP.
- Des malformations fœtales : des anomalies des extrémités, fentes palatines, anophtalmie unilatérale, malformations du pôle céphalique ont été publiées. Mais ces diverses malformations n'ayant pas encore de traduction échographique au moment de la réduction, auraient pu être présentes chez l'embryon sans que la substance létale injectée soit en cause.
- Des complications psychologiques : la réduction est douloureusement vécue par les femmes, ce geste étant assimilé à une IVG.

412. RISQUES LIES A LA STIMULATION OVARIENNE

Les risques de la stimulation ovarienne seront plus développés en quatrième partie. Ils sont surtout dus à une mauvaise utilisation des inducteurs de l'ovulation ainsi qu'à une non surveillance du traitement. On peut citer :

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne

C'est une réponse excessive de la fonction ovarienne se traduisant par une augmentation du volume ovarien et une exsudation extravasculaire. Elle peut parfois se compliquer et mettre en jeu le pronostic vital de la mère.

Cancers de l'ovaire, de l'endomètre, du sein et ménopause précoce

La responsabilité des inducteurs de l'ovulation dans la survenue de cancer de l'ovaire, de l'endomètre et du sein, et dans la possibilité d'une survenue précoce de la ménopause reste encore à être démontrée, aussi des études sont en cours de développement.

Grossesses multiples

Plus d'une grossesse sur quatre obtenue par FIV est une grossesse multiple, or les grossesses de haut rang sont d'un mauvais pronostic obstétrical : il existe un risque accru de prématurité, d'hypotrophie et de mortalité périnatale. De plus, la mère a plus de chance de faire une toxémie gravidique, de présenter une rupture prématurée des membranes ou encore de faire une dystocie mécanique.

Aussi, la réduction du taux de grossesses de haut rang est devenue une priorité pour les médecins avec une limitation du nombre d'embryons transférés, une stimulation ovarienne plus surveillée. L'apparition récente de la technique de culture embryonnaire permettant d'augmenter la probabilité implantatoire laisse à espérer de pouvoir un jour ne transférer qu'un seul embryon.

413. COMPLICATIONS OBSTETRICALES

Avortements spontanés

Le nombre d'avortements spontanés semble plus fréquent par rapport aux grossesses naturelles. Mais ce nombre est surtout corrélé a l'âge des femmes : celles ayant recours aux techniques d'AMP sont en règle générale plus âgées.

Grossesses extra-utérines (GEU)

Le nombre de GEU est plus fréquent chez les patientes traitées, celles-ci présentant plus de facteurs de risques : antécédents d'infections génitales, de MST, de GEU, de plastie tubaire ou de chirurgie abdominale ou pelvienne.

Grossesses évolutives

Les grossesses évolutives obtenues par AMP sont plus souvent compliquées que les grossesses spontanées. Elles aboutissent plus fréquemment à des césariennes.

42. RISQUES POUR L'ENFANT (22-53)

421. RISQUES COMMUNS A TOUTES LES TECHNIQUES

Toutes les techniques d'AMP comportent un risque de grossesse multiple pouvant entraîner chez l'enfant un retard de croissance intra-utérine et une prématurité. Ceux-ci étant eux-mêmes responsables d'autres risques pour l'enfant comme : une augmentation de la morbidité et de la mortalité périnatales, une augmentation du risque de séquelles cérébrales et du risque de maladies cardiovasculaires à l'âge adulte.

422. RISQUES PROPRES A L'ICSI (28-50-75-76)

Risques génétiques inhérents aux indications

Un nombre non négligeable d'infertilités masculines est d'origine génétique : l'absence de canaux déférents est due à une forme particulière de la mucoviscidose, un fort taux d'anomalies chromosomiques est retrouvé dans les insuffisances spermatiques tout comme une anomalie des spermatozoïdes. Or l'ICSI a permis à ces hommes de devenir père et de transmettre leur patrimoine génétique. Il existe donc un risque potentiel pour les enfants issus d'ICSI de naître avec une maladie génétique.

Risques inhérents à la technique

La microinjection d'un spermatozoïde dans l'ovocyte implique un traumatisme des gamètes féminins, aussi elle comporterait un risque potentiel d'anomalies secondaires, en particuliers chromosomiques.

Toutefois, les études ne montrent pas de différence significative entre les enfants nés sous FIV conventionnelle et ceux nés sous ICSI. Le manque de recul ne permet pas de conclure à un réel danger.

5. QUELQUES CHIFFRES (34)

Le dernier dossier de l'association FIVNAT apparu recense le bilan de l'année 2000, 83 centres ont adressé plus de 39000 fiches ce qui est représentatif de plus de 90% de l'activité française en fécondation in vitro. Il nous paraît intéressant de voir quelles sont les tendances à l'heure actuelle des pratiques d'AMP et de comparer les résultats obtenus.

51. DESCRIPTION DE LA BASE DE DONNEES

	1996	1997	1998	1999	2000*	TOTAL
Centres FIVNAT	88	89	78	82	83	
Fiches reçues	33936	38310	36590	37946	39.718	186500
Annulations (%)	2.5	4.1	4.3	4.1	3.4	---
Ponctions : total	33088	36732	35017	36379	38.360	179576
FIV conventionnelle (%)	64.3	60.5	54.6	55.1	49.4	---
Micro-injections (%)	33.8	37.6	42.9	41.6	48.5	---
FIV + Micro-injections (%)	1.3	1.7	2.3	3.4	2.1	---
GIFT, ZIFT, TET (%)	0.4	0.2	0.1	0.02	0.04	---
Cycles de décongélation**	4799	6673	4797	6863	6983	30095
Grossesses cliniques (TEC***inclus)	6125	5900	6027	6689	6347	31088

* Résultats à partir des fiches reçues, vérifiées et analysées au 30/11/2001.

** Certains centres ne remplissent pas les fiches de décongélation qui n'ont pas abouti à un transfert

*** TEC = Transfert d'Embryons Congelés.

Observations

- On peut noter une augmentation considérable des ICSI, qui ont représenté, en 2000, 48.5% des ponctions, auxquelles il faut ajouter 2.1% de cycles où une ICSI a été pratiquée en même temps qu'une FIV (embryons ICSI non transférés).
- La FIV conventionnelle est en diminution constante et les autres techniques de fécondation assistée n'ont jamais connu un développement significatif.

Les centres auraient tendance à privilégier la technique d'ICSI, or cette technique récente n'a pas encore été évaluée sur ses risques à long terme sur le plan génétique. Aussi serait-il préférable d'en limiter son emploi tant que des études plus approfondies n'ont pas abouti ?

52. POPULATION

FIV

Caractéristiques	1996	1997	1998	1999	2000
Age des femmes	33.9	34.1	34.1	34.2	34.4
Age des hommes	35.8	35.9	36.1	36.1	36.1
Durée d'infécondité	5.1	4.9	4.9	5.0	4.9
Rang de la tentative	2.2	2.1	2.1	2.1	2.0

ICSI

Caractéristiques	1996	1997	1998	1999	2000
Age des femmes	32.5	32.8	33.0	33.1	32.2
Age des hommes	35.5	35.9	36.1	36.1	36.2
Durée d'infécondité	5.3	5.1	5.0	4.9	4.9
Rang de la tentative	2.4	2.4	2.5	2.5	2.4

Observations

- L'âge des deux membres du couple continue d'augmenter mais la durée d'infécondité reste stable à 5 ans en moyenne que ce soit en FIV classique ou en ICSI.
- On peut noter que les patientes ICSI sont plus jeunes d'un an que les patientes FIV alors que les conjoints sont du même âge et les durées d'infécondité identiques.
- Le rang moyen de tentative est significativement plus élevé en ICSI.

53. ASPECTS BIOLOGIQUES

FIV

caractéristiques	1996	1997	1998	1999	2000
Ovocytes totaux	8.9	9	8.6	8.5	9
Ovocytes mis en fécondation	8.5	8.6	8.2	8.2	8.6
Embryons obtenus	4.24	4.16	4.33	4.56	4.94
Taux de fécondation	50.6	49.3	52.8	56.1	57.6
Embryons transférés	2.55	2.47	2.42	2.36	2.28

ICSI

caractéristiques	1996	1997	1998	1999	2000
Ovocytes totaux	10.1	10.0	9.4	9.4	9.8
Ovocytes mis en fécondation	8.2	7.8	7.4	7.4	7.6
Embryons obtenus	4.26	4.39	4.33	4.47	4.70
Taux de fécondation	54.8	57.1	59.3	61.3	62.0
Embryons transférés	2.61	2.52	2.46	2.41	2.31

Observations

- Les nombres d'ovocytes obtenus ont augmenté en 2000, de même que le nombre d'embryons obtenus.
- Par contre, le nombre moyen d'embryons transférés continue de décroître passant en moyenne à 2.27 en FIV et à 2.30 en ICSI.

La tendance étant à une diminution du nombre d'embryons transférés, pourquoi y a t'il plus d'embryons formés ? Se pose ensuite le problème du devenir des embryons surnuméraires congelés et la dure décision pour les couples de faire détruire ses embryons, ou alors de les donner à un autre couple ou à la recherche , ou encore de renouveler un transfert avec comme conséquence une grossesse « peu » désirée.

54. EVOLUTION DU TAUX DE SUCCES

FIV

	Année				
	1996	1997	1998	1999	2000
Ponctions positives %	98.2	98.7	97.6	95.0	96.7
Transferts/ponctions %	80.3	80.3	80.9	81.4	83.2
Cycles avec congélation %	20.5	20.3	21.3	22.5	27.7
Taux de grossesses %					
Par ponction	20.5	20.3	20.8	20.9	21.6
Par transfert	25.6	25.3	25.7	25.7	26.1
Naissance d'au moins					
un enfant normal vivant/ponction	15.3	15.0	17.0	17.1	-

ICSI

	Année				
	1996	1997	1998	1999	2000
Ponctions positives %	99.5	99.5	99.1	99.2	99.9
Transferts/ponctions %	91.4	92.0	91.6	92.2	92.5
Cycles avec congélation %	23.9	25.9	24.9	23.2	31.2
Taux de grossesses %					
Par ponction	24.3	24.1	23.6	24.7	24.4
Par transfert	26.6	26.1	25.7	26.8	26.6
Naissance d'au moins					
un enfant normal vivant/ponction	19.6	19.5	19.7	21.1	-

Observations

- Le pourcentage de cycles où une congélation a été réalisée a nettement augmenté en 2000, quelle que soit la technique de FIV, le nombre moyen est de 3.8 en FIV et 3.5 en ICSI.

- Les taux de grossesses par ponction sont restés stables en 2000 par rapport à 1999, en FIV et en ICSI, et les taux de grossesses par transfert sont très proches dans les deux techniques.

55. ISSUES DES GROSSESSES - FIV ET ICSI (1996-1999)

	FIV classique	ICSI	p
Nombre de grossesses	7062	5224	
Avortements spontanés %	18.4	17.8	0.38
Grossesses extra-utérines %	3.4	1.6	0.001
Interruptions médicales de grossesse %	0.6	0.7	NS (0.70)
Accouchements %	77.8	80.0	0.01
N	5492	4178	
Simples%	72.1	73.7	NS (0.10)
Multiples : jumeaux %	26.3	24.8	NS (0.11)
Triples %	1.6	1.5	NS (0.74)
Quadruplés et +	n=0	n=0	---
Réductions embryonnaires	3.0	2.4	NS (0.06)

* la somme dépasse 100 car un certain nombre de GEU ont été associées à des accouchements (grossesses hétérotopiques)

Les grossesses après ICSI aboutissent plus fréquemment à un accouchement que celles obtenues après FIV conventionnelle. En effet, les taux d'avortements spontanés est légèrement inférieur, reflet probable du plus jeune âge des mères, il en est de même pour les grossesses extra-utérines, reflet plus probable du moins grand nombre d'indications tubaires. En revanche, le taux des grossesses multiples est très proche, reflet d'une politique de transfert d'embryons très voisine.

De plus, le bilan FIVNAT 2001 note qu'il n'y a pas de différence notable entre FIV et ICSI en ce qui concerne les caractéristiques du nouveau-né.

56. RESUME

Les principales tendances observées au cours de la période 1996-2000 sont les suivantes :

- Une augmentation continue du nombre d'ICSI
- Une augmentation des nombres d'ovocytes ponctionnés et d'embryons obtenus
- Une réduction du nombre d'embryons transférés qui n'affecte absolument pas le taux de grossesse.

6. PROBLEMES ETHIQUES (14-15-16-17-24-49-73-82-84)

Le développement de l'AMP représente un réel progrès dans le traitement des couples stériles. Il suscite beaucoup d'espérances quant à l'avenir mais aussi beaucoup d'inquiétudes : la possibilité pour un couple de procréer grâce à un don de gamètes et même d'embryon, la congélation possible d'embryons, l'arrivée du DPI ont soulevé bien des débats éthiques. Aussi, pour éviter toutes dérives et dans un souci de protéger l'enfant à qui on donne la vie, une loi de bioéthique a été instaurée en 1994 définissant le cadre dans lequel les activités d'AMP doivent se pratiquer.

Malgré cette loi, les débats éthiques continuent avec le progrès des nouvelles techniques et l'évolution des mentalités, aussi elle devait faire l'objet d'un nouvel examen dans un délai de cinq ans après son entrée en vigueur (article 21) soit en 1999. Or, un projet de loi a seulement été présenté en 2001. Avant de voir les révisions qui ont été proposées par les ministres, examinons tout d'abord la législation actuelle qui encadre la pratique d'AMP.

61. LOI DU 29 JUILLET 1994

611. DISPOSITIONS GENERALES

- Les activités cliniques et biologiques d'AMP ne peuvent être pratiquées que par des praticiens agréés et dans des centres ayant obtenu l'autorisation du Secrétariat d'Etat à la Santé. Cette disposition a été instaurée dans le souci de protéger les patients.
- L'AMP est destinée à répondre à la demande parentale d'un couple, à remédier à leur infertilité dont le caractère pathologique a été diagnostiqué ou à éviter la transmission d'une maladie grave. L'homme et la femme doivent être vivants, en âge de procréer, mariés ou en mesure d'apporter la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans. La législation française ne permet donc pas aux célibataires, aux femmes ménopausées, aux couples homosexuels le recours à l'AMP, contrairement à ce qui se pratique dans certains pays, et interdit l'AMP post mortem. Elle veut ainsi défendre les intérêts de l'enfant, en lui assurant un père et une mère, la famille étant le fondement de notre société.
- L'équipe médicale doit vérifier la motivation du couple, informer ceux-ci des possibilités de réussite et d'échec des techniques d'AMP, ainsi que leurs risques. Elle doit

remettre un formulaire de consentement à l'AMP que le couple rapporte signé après un délai de réflexion minimum d'un mois. La loi répond ainsi à un souci éthique du respect de la personne : elle a le droit à une information qui doit être loyale, compréhensible, pertinente et elle a le libre choix d'accepter ou de refuser un examen ou une pratique médicale.

612. CONGELATION EMBRYONNAIRE

- Les embryons surnuméraires congelés devront être transférés in utero dans les cinq ans suivant la tentative (période pouvant être rallongée) : les deux membres du couple sont consultés chaque année, pendant cinq ans, pour savoir s'ils maintiennent leur projet parental et dans le cas échéant s'ils décident de les donner à un autre couple ou s'ils décident de les faire détruire. La loi n'informe pas sur ce qui se passe après ce délai de cinq ans.
- Un cycle de ponction pour FIV ou ICSI ne doit pas être débuté tant que le couple dispose d'embryons congelés provenant d'une ponction antérieure.
- En cas de décès d'un membre du couple, le membre survivant est consulté par écrit sur le point de savoir s'il consent à ce que les embryons conservés soient accueillis par un autre couple. Si le mari décède, la femme ne peut pas bénéficier du transfert de ses propres embryons.

613. AMP AVEC TIERS DONNEUR

- Un embryon ne peut être conçu in vitro qu'avec des gamètes provenant au moins d'un des deux membres du couple, c'est-à-dire que la loi interdit la création d'embryons à partir de deux gamètes provenant de donneurs. Par contre, l'accueil d'embryon provenant d'un couple ayant renoncé à leur projet parental est possible.
- Lorsque le recours à un tiers donneur est nécessaire, le consentement du couple doit avoir été recueilli par un juge ou un notaire afin de garantir la filiation de l'enfant à naître.
- La loi a choisi la règle de l'anonymat et de la gratuité en ce qui concerne le don de gamètes et d'embryons, dans un souci de garantir un environnement stable à l'enfant.
- L'AMP avec tiers donneur ne peut être pratiquée que comme ultime indication lorsque la PMA à l'intérieur du couple ne peut aboutir. La volonté du Sénat était d'en limiter le plus possible l'emploi compte tenu des conséquences psychologiques que peuvent engendrer ce type de don.

- La loi précise que les donneurs doivent faire partie d'un couple ayant déjà procréé, avec nécessité de l'accord du conjoint, et limite à cinq le nombre d'enfants nés vivants par donneur. Aussi, la loi ne permet pas de recruter un grand nombre de donneurs avec comme conséquences une pénurie des dons.

614. DPI ET RECHERCHE

- Le DPI est autorisé par la loi seulement s'il est pratiqué dans le seul intérêt de l'enfant, il a les mêmes indications que le diagnostic prénatal c'est-à-dire qu'il n'est réalisé que s'il existe une forte probabilité de transmission d'une maladie génétique rare.
- Les textes sur la recherche sur l'embryon sont très limitatifs : « toute expérimentation sur l'embryon est interdite » (article L.152.8). A titre exceptionnel, le couple peut consentir par écrit que des études soient menées sur leurs embryons, celles-ci devant avoir une finalité médicale et ne pas porter atteinte à l'embryon. Ce qui rend pratiquement impossible toutes recherches sauf expérimentation sur des embryons à implanter.

62. PROJET DE LOI

Un projet de loi relatif à la bioéthique ayant pour objectif la révision des lois de bioéthique de 1994, a été présenté en Conseil des Ministres en juin 2001. Celui-ci a eu pour objet de réglementer les nouvelles techniques et de répondre aux changements des mentalités, le souci étant d'arriver à concilier le respect dû à l'être humain, à la personne avec la pratique médicale et la recherche nécessaire. Voici les principales dispositions concernant la pratique d'AMP :

621. TITRE II : DON ET UTILISATION DES ELEMENTS ET PRODUITS DU CORPS HUMAIN

Face à la pénurie du don de gamètes, le projet de loi propose un élargissement du don avec « la suppression de la condition de faire partie d'un couple pour pouvoir effectuer un don de gamètes » et « l'augmentation de cinq à dix le nombre maximal d'enfants pouvant naître de l'utilisation des gamètes d'un même donneur ».

622. TITRE IV : PROCREATION ET EMBRYOLOGIE

Il s'agit du titre du projet qui a été le plus discuté et débattu parce que le plus difficile en terme de choix dans la mesure où il traite de la recherche sur l'embryon. Le principal objectif du projet de loi était de réglementer les pratiques rendues possibles par les nouvelles techniques.

- Il a été décidé d'interdire le clonage reproductif.
- Il a été prévu la création d'une nouvelle agence indépendante dénommée « agence de la procréation, de l'embryologie et de la génétique humaine , qui a pour missions notamment de contribuer au suivi et à l'évaluation des domaines de l'assistance médicale à la procréation, du diagnostic prénatal et de la recherche sur l'embryon . » (article 16)
- Il a été prévu un encadrement des techniques de stimulation ovarienne avec l'établissement de règles de bonnes pratiques. En effet, pour le Conseil d'Etat les conditions de prescription ne sont actuellement pas satisfaisantes : « L'induction de l'ovulation peut être prescrite et réalisée par un médecin de ville, généraliste ou gynécologue, qui ne peut assurer ni la même surveillance que les centres d'AMP, ni la même maîtrise du moment et du taux d'ovulation. » (15)
- Les recherches sur les embryons surnuméraires congelés sont désormais autorisées dans un cadre bien défini : elles devront avoir une finalité médicale, elles ne se feront que sur les embryons surnuméraires ne faisant plus l'objet d'un projet parental après consentement des deux membres du couple, et les protocoles suivis devront être autorisés par les ministres après avis de l'agence de la procréation, de l'embryologie et de la génétique humaine.
- Les conditions d'accès à l'AMP avec tiers donneur sont élargies afin d'éviter un acharnement procréatif vis-à-vis du couple avant que ne soit envisager le recours au don de gamètes ou d'embryons : la pratique de l'AMP avec tiers donneur serait autorisée même en présence d'autres possibilités d'AMP au sein du couple.

623. TRAVAUX DE LA COMMISSION SPECIALE

Ce projet de loi a donné lieu à la constitution d'une commission spéciale. Voici les principaux amendements qui ont été adoptés :

- Possibilité d'implantation sans délai des embryons issus de l'insémination artificielle d'ovocytes frais provenant d'un don.

- Interdiction de mise en œuvre d'une nouvelle technique d'assistance médicale à la procréation qui n'aurait pas fait l'objet d'une évaluation préalable.
- Suppression de l'exigence de vie commune d'une durée de vie commune d'une durée d'au moins deux ans en ce qui concerne les couples non mariés souhaitant accéder à l'assistance médicale à la procréation.
- Autorisation du transfert d'embryons obtenus par fécondation in vitro postérieurement au décès du père.
- Révision de la loi dans un délai maximal de quatre ans après son entrée en vigueur.

63. CONCLUSION

Le projet de loi adopté au conseil des ministres permet de résoudre de nombreux problèmes posés par la loi de 1994 :

- La levée de l'interdiction de la recherche sur les embryons surnuméraires va permettre une avancée sur la mise au point de nouvelles techniques limitant la production embryonnaire aux stricts besoins de la PMA : ainsi, on peut espérer que dans un avenir proche, il ne serait plus nécessaire de produire des embryons surnuméraires et donc il n'y aurait plus de problèmes concernant le sort de ces embryons.
- L'encadrement de la stimulation ovarienne hors FIV permettrait de limiter les grossesses multiples, celles-ci posent actuellement un véritable problème de santé publique : un rapport de l'INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale) réalisé en 1997 indique que les grossesses gémellaires et triples augmentent de 10 à 50 fois le risque de prématurité, et que les stimulations ovariennes sont responsables de 75% des prématurités.
- La création de l'agence de la procréation, de l'embryologie, et de la génétique humaine permettra une meilleure évaluation et un meilleur encadrement des nouvelles techniques d'AMP.

Toutes ces propositions répondent aux exigences éthiques : elles permettent à la fois un meilleur encadrement des techniques avec une plus grande sécurité pour les patientes tout en ne limitant pas les possibilités de recherche vers un allégement des traitements et un meilleur taux de réussite.

Mais la loi ne peut pas résoudre tous les problèmes éthiques : sur la question de l'anonymat du don, par exemple, les avis sont trop partagés et on ne peut pas satisfaire tout le monde. Le projet de loi ne remet pas en question l'anonymat au grand regret de nombreux

psychologues et psychiatres estimant non éthique de priver un enfant de ses racines et de la dimension existentielle de sa venue au monde. Or, il nous semble que la levée de l'anonymat engendrerait de nouveaux problèmes qu'il est préférable d'éviter : risque de chantage du donneur vis-à-vis du couple receveur ou encore querelle concernant la reprise de l'enfant.

De même, une autre question soulève bien des débats : faut-il oui ou non permettre le transfert post mortem d'embryons ? Le CCNE (Comité Consultatif National d'Ethique) a, dans son avis du 25 juin 1998, établi qu' « une femme devrait avoir le droit de réclamer les embryons congelés si elle désire poursuivre le projet parental ». Une opinion similaire a été émise par l'Académie de Médecine qui considère comme anormal, aussi bien à l'égard de la mère que des embryons, de ne pas permettre l'achèvement du projet parental. Par contre, le docteur Hanus, président de l'association « Vivre son deuil » conteste la position du CCNE : « il y a lieu de faire valoir les droits de l'embryon-futur enfant de ne pas devenir à la fois un enfant sans père et un enfant de deuil ». Le juste milieu serait de permettre le transfert d'embryons post mortem après un délai de réflexion d'au moins six mois et d'exiger un entretien avec un psychiatre pour juger des réelles motivations de la mère. La commission spéciale a adopté l'amendement du transfert post mortem, aussi sera-t-il un jour autorisé en France.

Toutes ces questions éthiques à réponses très partagées feront sûrement l'objet d'une nouvelle réflexion puisqu'une nouvelle révision est prévue dans quatre ans.

QUATRIEME PARTIE :
LA STIMULATION OVARIENNE

QUATRIEME PARTIE :
LA STIMULATION OVARIENNE

INTRODUCTION

La stimulation de l'ovulation est un moyen thérapeutique largement utilisé en infertilité : elle peut être utilisée seule dans les troubles de l'ovulation, ou associée à une technique d'AMP dans de nombreuses stérilités. Ainsi, on distingue la stimulation mono-ovulante dont le but est d'obtenir une ovulation de bonne qualité avec un ovocyte fécondable, et l'hyperstimulation visant à obtenir plusieurs ovocytes dans le cadre d'une fécondation in vitro. En conséquence, plusieurs protocoles thérapeutiques existent choisis en fonction de la finalité du traitement mais dépendants aussi d'autres paramètres notamment de la réserve ovarienne de la patiente, ou encore de sa sensibilité aux traitements. Avant de les envisager, voyons les différentes classes de médicaments utilisées dans l'induction de l'ovulation.

1. LES MEDICAMENTS DE LA STIMULATION OVARIENNE (7-38-46-72-77)

11. ANTIESTROGENES

Les antiestrogènes ont été largement et anciennement utilisés, ils possèdent de bons résultats dans la limite de leurs indications. Une seule molécule possède l'AMM : le citrate de clomiphène commercialisé sous le nom de CLOMID® ou PERGOTIME®.

Mécanisme d'action

Ils se fixent sur les récepteurs estrogéniques de l'hypothalamus sur lesquels ils exercent un effet antagoniste. Ils inhibent ainsi le rétrocontrôle négatif de l'estradiol, entraînent la sécrétion par l'hypothalamus de GnRH responsable d'une augmentation de la sécrétion de LH et de FSH par l'hypophyse. L'augmentation du taux des gonadotrophines

apparaît dès le 2ème jour de traitement et se maintient 24 à 48 heures après la prise du dernier comprimé.

Le pic de FSH induit permet le recrutement et la croissance folliculaire, puis le cycle se poursuit comme au cours d'un cycle physiologique : sécrétion exponentielle d'estradiol, diminution de FSH en fin de phase folliculaire, décharge ovulante de LH et formation du corps jaune.

Les antiestrogènes ne sont efficaces que si l'axe hypothalamo-hypophysaire est intègre, et s'il existe un taux plasmatique d'E2 suffisant.

Avantages

Les antiestrogènes se prennent par voie orale, et possèdent un faible coût.

Inconvénients

Les antiestrogènes sont parfois mal tolérés et ceci est imprévisible (susceptibilité personnelle).

Ils peuvent entraîner des troubles de la vue (sensation de vision trouble, persistance des images lumineuses, scotomes scintillants) imposant l'arrêt du traitement.

Ils ont un effet antiestrogènique sur la sécrétion de la glaire et sur le développement de l'endomètre.

Ils possèdent un risque de grossesse multiple, mais celui-ci reste modéré.

Ils possèdent un risque d'hyperstimulation ovarienne, le plus souvent modéré, exceptionnellement sévère.

12. GONADOTROPHINES

Il existe sur le marché plusieurs types de gonadotrophines :

- les gonadotrophines ménopausiques provenant d'urines de femmes ménopausées, encore appelées hMG.
- La FSH hautement purifiée obtenue également à partir d'urines de femmes ménopausées.
- Les FSH recombinantes apparues récemment.
- La hCG ou hormone chorionique gonadotrophine.

Toutes les spécialités contenant des gonadotrophines urinaires avaient cessé d'être commercialisées avec pour conséquences d'orienter le marché vers les FSH recombinantes.

Avant le marché français offrait :

- les gonadotrophines urinaires alias hMG ou ménotropine connues sous le nom de HUMEGON® et NEO-PERGONAL® contenant un mélange de FSH/LH.
- la FSH urinaire purifiée (FERTILINE® et METRODINE HP®) débarrassée presque en totalité de la composante LH.

Depuis peu, la ménotropine urinaire a de nouveau été commercialisée sous le nom de MENOPUR® et la FSH hautement purifiée vient de réapparaître sur le marché sous le nom de FOSTIMON® (39-44).

Mécanisme d'action

Les gonadotrophines agissent de la même manière que les hormones endogènes, directement sur l'ovaire : elles induisent la croissance et la maturation du ou des follicules préovulatoires.

Le déclenchement de l'ovulation survient exceptionnellement spontanément, rendant indispensable une administration d'hCG mimant le pic de LH.

Inconvénient

L'administration indispensable d'hCG fait que le risque d'hyperstimulation ovarienne est plus élevé dans les protocoles avec gonadotrophines par rapport à ceux avec antiestrogènes.

121. hMG

L'hMG extraite et purifiée à partir d'urines de femmes ménopausées, est un mélange de FSH/LH. Une seule spécialité est de nouveau sur le marché : la ménotropine ou MENOPUR®.

Avantage

Les gonadotrophines d'origine urinaire présentent un faible coût.

Inconvénients

Le degré de purification de la ménotropine reste grossier, aussi elle contient moins de 5% de FSH et de LH, et plus de 95% de protéines urinaires annexes, ce qui oblige une administration par voie IM.

Il existe toujours un risque de transmission d'agents infectieux, l'hMG étant d'origine urinaire.

L'immunoréactivité et la bioactivité de la gonadotrophine urinaire est variable d'un lot à l'autre.

La présence conjointe de LH à la FSH est inutile à une maturation folliculaire normale chez la femme et peut même avoir un rôle délétère sur la qualité ovocytaire.

122. FSH PURIFIEE

Une spécialité est de nouveau commercialisée : l'urofollitropine ou FOSTIMON®. Elle est obtenue à partir d'urines de femmes ménopausées qu'on purifie par immunoprécipitation afin d'obtenir une FSH débarrassée des protéines urinaires (39).

Avantages

Les préparations d'urofollitropine renferment une activité FSH de 75 UI avec une teneur de LH résiduelle inférieure à 1 UI. Le taux de LH étant presque toujours suffisant, la FSH seule permet d'assurer le recrutement folliculaire ovarien et une maturation ovocytaire adéquate, de meilleure qualité.

L'absence quasi totale de protéines allergènes confère à ces préparations une faible antigénicité et une activité spécifique nettement supérieure aux hMG.

Ces préparations peuvent s'injecter par voie sous cutanée, ce qui rend possible l'auto-injection.

Inconvénient

Il existe toujours un risque de transmission d'agents infectieux avec la FSH purifiée, celui-ci restant toutefois minime.

123. FSH RECOMBINANTES (42-80)

Deux FSH recombinantes existent actuellement sur le marché :

- la follitropine α ou GONAL-F®
- la follitropine β ou PUREGON®

Avantages

Leur production est potentiellement illimitée : il n'y a plus besoin de collecte des urines, et d'extraction avec ses risques infectieux ou toxiques éventuels.

La bioactivité est constante d'un lot à l'autre et au cours du temps.

Il existe une absence complète d'activité LH, et une excellente tolérance locale et générale aux injections.

L'auto-administration est possible : les FSH recombinantes étant aussi actives et bien tolérées par voie SC qu'en IM.

Inconvénients

Les FSH recombinantes ont un coût très élevé.

124. HCG

Une spécialité existe sur le marché : la GONADADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO®.

Mécanisme d'action

L'utilisation clinique de l'hCG repose sur son action lutéotrope :

- par une injection à une dose suffisante, elle mime le pic de LH et est utilisée pour déclencher l'ovulation d'un ou de plusieurs follicules matures.
- par des injections successives en phase lutéale, elle permet de renforcer la sécrétion de progestérone par le corps jaune.

Inconvénients

L'hCG est extraite d'urine de femme enceinte, aussi il existe toujours un risque de transmission d'agents infectieux même si celui-ci est limité par un procédé d'extraction/purification.

L'action de l'hCG est plus marquée dans le temps que celle du pic endogène de LH car sa demie vie est plus longue, aussi le recours à l'hCG dans les protocoles avec gonadotrophines augmente le risque d'hyperstimulation ovarienne.

13. GONADOLIBERINE

La gonadolibérine est un décapeptide de synthèse identique à la LH-RH ou GnRH naturelle sécrétée de façon pulsatile par l'hypothalamus. Une spécialité est commercialisée sous le nom de LUTRELEF®.

Mécanisme d'action

L'administration pulsatile de gonadoréline entraîne une stimulation de l'hypophyse qui se met à sécréter de la LH et de la FSH.

LUTRELEF® sera donc utilisé en cas d'anovulation d'origine hypothalamique.

Inconvénients

L'administration de gonadoréline doit être pulsatile et nécessite la mise en place d'une pompe portable et d'un cathéter, ce qui est contraignant pour la patiente. Deux voies d'administration sont possibles : voie veineuse ou sous cutanée.

La voie veineuse expose à un risque infectieux allant de la simple veinite à la phlébite, lymphangite, toutefois compte tenu de la qualité des cathéters utilisés, ce risque reste faible. Elle limite les activités physiques et la vie de relation de la patiente.

La voie sous cutanée présente moins d'inconvénients pour la patiente, cependant elle nécessite de plus fortes doses en gonadoréline.

Avantages

Dans les conditions normales d'utilisation, il n'y a aucun risque d'hyperstimulation et de grossesse multiple.

14. ANALOGUES DU GNRH

Les spécialités couramment utilisées sont :

- la leuproréline ou ENANTONE®

- la triptoréline ou DECAPEPTYL®
- la buséréline ou SUPREFACT®
- la nafaréline ou SYNAREL®

Mécanisme d'action

L'utilisation aiguë mime l'action du GnRH et entraîne une libération de LH et FSH par l'hypophyse, c'est ce qu'on appelle l'effet « flare up ».

L'utilisation continue aboutit, après l'effet flare up, à un effet antigonadotrope, l'hypophyse ne répondant qu'à une administration pulsatile de GnRH. Les analogues du GnRH sont ainsi employés dans le but de désensibiliser l'axe hypothalamo-hypophysaire et d'éviter les pulses de LH en phase folliculaire précoce induits par les antiestrogènes ou les gonadotrophines administrés et responsables d'une ovulation et d'une lutéinisation précoces.

Inconvénient

L'administration des analogues du GnRH s'accompagne toujours dans un premier temps d'un effet flare up avant la désensibilisation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, celui-ci serait responsable du développement de kystes folliculaires.

Il existe une insuffisance lutéale secondaire à l'inhibition prolongée de la sécrétion de LH en phase lutéale. Elle nécessite une supplémentation lutéale adéquate.

15. ANTAGONISTES DU GNRH (3-23-35-43-59-61-63)

Deux molécules sont utilisées en tant qu'antagonistes du GnRH :

- le cétrorélix ou CETROTIDE®
- le ganirélix ou ORGALUTRAN®

Mécanisme d'action

Ces molécules bloquent les récepteurs du GnRH de façon compétitive au niveau de l'hypophyse et entraînent ainsi une chute brutale des gonadotrophines. Elles permettent ainsi de prévenir ou d'interrompre le pic de LH prématuré.

Avantages

Les antagonistes du GnRH ont l'avantage de ne pas provoquer d'effet flare up contrairement aux analogues, et leur administration peut être limitée à la période présentant un risque accru de pic prématuré de LH pendant le stade final du développement folliculaire. Ils permettent ainsi une durée de stimulation ovarienne plus courte et donc diminuent les risques d'hyperstimulation.

De plus, il est possible de déclencher l'ovulation par un agoniste du GnRH lorsque l'axe hypothalamo-hypophysaire a été préalablement désensibilisé par un antagoniste, et donc d'éviter le recours à l'hCG non dénuée de risques.

Cependant, ces molécules étant récentes, leur utilisation dans les protocoles est encore en expérimentation.

2. BILAN PREALABLE (7-22-65)

Un bilan préalable est nécessaire avant d'entreprendre une stimulation ovarienne afin de déceler d'une part les contre-indications et de choisir d'autre part le protocole le mieux adapté à la patiente. Ce bilan fait partie intégrante de l'exploration du couple infertile déjà vu en deuxième partie, il consiste à réaliser des dosages hormonaux et éventuellement d'autres examens afin de comprendre et classer le type d'anovulation ou de dysovulation dont souffre la patiente.

21. LES DIFFERENTES ANOVULATIONS ET DYSOVULATIONS

L'OMS a classé les troubles de l'ovulation en trois groupes :

Groupe I

Le groupe I représente les anovulations d'origine centrale dues à un déficit quantitatif en gonadotrophines. Elles sont caractérisées par des FSH et LH basses ou normales basses s'accompagnant d'une hypoestrogénie.

Un test au GnRH permet de déterminer si l'origine est hypothalamique ou hypophysaire. Il consiste à injecter en IV du GnRH et d'analyser son effet :

- s'il entraîne un pic de LH, cela signifie que l'hypophyse fonctionne et donc que l'anovulation est d'origine hypothalamique.

- Une absence de LH traduit un dysfonctionnement hypophysaire.

Groupe II

Le groupe II rassemble les dysovulations ou anovulations liées à un déficit qualitatif des gonadotrophines. Les taux de base sont normaux mais le fonctionnement cyclique est perturbé, ce sont les cas les plus fréquemment rencontrés.

On distingue deux sous-groupes :

- IIa : représentant les anovulations ou dysovulations eugonadotropes définies par un taux de FSH supérieur à celui de la LH, des androgènes normaux et une échographie ovarienne sans particularité.
- IIb : ce sont les ovaires polykystiques caractérisés par un taux de LH supérieur à celui de la FSH, des androgènes augmentés, et une échographie montrant des ovaires micro-poly-kystiques.

Groupe III

Le groupe III représente les dysovulations ou anovulations liées à un déficit ovarien. Celles-ci se définissent par une FSH élevée supérieure à 12 UI ou alors normale en stade précoce, un taux élevé d'E2 supérieur à 60 pg/mL et une inhibine B basse inférieure à 45 pg/mL.

22. DETECTION DES CONTRE-INDICATIONS

Il convient avant d'entreprendre une stimulation ovarienne de s'assurer que la patiente ne présente pas une contre-indication. Aussi, on recherche :

- La présence d'ovaires hypertrophiés ou l'existence de kystes non imputable à un syndrome des ovaires polykystiques (groupe IIb)
- La présence de carcinomes ovariens, utérins ou mammaires
- L'existence de tumeurs hypothalamiques ou hypophysaires
- Une insuffisance ovarienne (groupe III)
- La malformation des organes génitaux, la présence de fibrome utérin incompatibles avec une grossesse.

23. CHOIX DU PROTOCOLE (20-21-55)

Une fois le bilan réalisé, reste à choisir le protocole le mieux adapté pour la patiente. Celui-ci est choisi en fonction de la finalité du traitement et du profil hormonal et ovarien de la patiente. Il n'existe pas de protocole standard, chaque cas étant unique, nous allons tout de même vous exposer les grands principes de base que l'on peut retenir permettant de comprendre le choix du médecin spécialiste.

231. FINALITE DU TRAITEMENT

Il y a deux grands cas à considérer :

- soit on cherche à obtenir une ovulation avec un seul ovocyte fécondable dans le cadre d'une procréation naturelle ou d'une insémination artificielle, le choix s'orientera vers les protocoles dits « mono-ovulants » : protocole avec anti-estrogène, avec gonadotrophines ou GnRH.
- soit on cherche à recueillir plusieurs ovocytes dans le cadre d'une fécondation in vitro, le choix s'orientera vers les protocoles dits « poly-ovulants » : protocoles avec antagoniste ou agoniste du GnRH permettant une planification des jours de ponction et d'insémination.

232. PROFIL OVARIEN ET HORMONAL

Soit les bilans ont révélé une anovulation ou dysovulation, le choix se fera en fonction de leur origine. Voilà ce que l'on peut retenir :

- Groupe I : origine hypothalamique : on utilisera une pompe à GnRH.
- Groupe I : origine hypophysaire : on utilisera les gonadotrophines, dans ce cas de figure, le taux d'E2 étant bas les antiestrogènes ne seraient pas efficaces.
- Groupe IIa : les antiestrogènes ou les gonadotrophines peuvent être employées.
- Groupe IIb : dans ce cas, il existe un risque accru d'hyperstimulation, les antiestrogènes seront donnés en première intention. En cas d'échec, on utilisera les gonadotrophines à faibles doses avec une préférence pour la FSH seule (purifiée ou recombinante) par rapport à l'hMG, les patientes de ce groupe présentant un taux élevé de LH.

- Groupe III : les patientes étant en insuffisance ovarienne, on ne pratique pas de stimulation, la seule solution étant le don d'ovocytes.

Soit les bilans sont normaux : on est alors en situation de stérilité inexpliquée ou de stérilité masculine :

- s'il a été décidé la procréation naturelle ou l'insémination artificielle : le choix sera fait entre les protocoles mono-ovulants avec antiestrogènes ou gonadotrophines.
- s'il a été décidé une technique de fécondation in vitro : seront choisis les protocoles avec antagonistes ou agonistes.

3. LES PRINCIPAUX PROTOCOLES (7-21-46-60-72)

31. PROTOCOLES MONO-OVULANTS

311. CITRATE DE CLOMIPHENE

Mode de prescription

Le traitement doit commencer précocement dans le cycle, éventuellement après des règles induites par progestatifs, entre le 2ème et le 5ème jour du cycle.

La posologie habituelle est de 100 mg par jour, soit deux comprimés par jour, pendant cinq jours, dans le cas d'ovaires polykystiques le traitement est instauré à 50 mg par jour.

En l'absence de normalisation du cycle, on augmente les doses par paliers mensuels de 50 mg, on estime qu'il y a échec du citrate de clomiphène s'il n'a donné aucun résultat à la dose de 150 mg par jour pendant cinq jours.

Indications

Le citrate de clomiphène est le traitement de première intention des anovulations ou dysovulations à niveau estrogénique conservé. Les principales indications en sont les ovaires polykystiques et les dystrophies ovariennes apparentées présentant un test à la progestérone positif.

Associations médicamenteuses

- hCG : une injection de 5000 à 10000 UI d'hCG peut être associée aux antiestrogènes s'il y a absence d'ovulation malgré une maturation folliculaire, ou lorsque l'on veut fixer la date d'ovulation.
- hMG : l'utilisation des hMG en fin de phase folliculaire a été proposée pour améliorer la glaire cervicale en augmentant le niveau estrogénique. On peut aussi avoir recours aux hMG ou FSH pour améliorer l'efficacité du CLOMID® : lorsqu'il y a défaut de croissance d'un follicule sélectionné, le cycle suivant on peut stimuler la croissance en ajoutant des gonadotrophines à partir de J8, et déclencher l'ovulation par hCG.
- Estrogènes : de l'ethinyl-estradiol (25 à 100 µg par jour) ou du 17β estradiol (2 à 4 mg par jour) peuvent être prescrits à partir de J7 en cas d'insuffisance de glaire.

312. INDUCTION PAR POMPE PULSATILE A GNRH (7-46)

Schéma de prescription

La pompe est posée entre le 1er et le 4ème jour des règles induites par un traitement estroprogestatif. Elle comporte un programme qui permet de déterminer la fréquence des pulses qui est de un pulse toutes les 90 minutes et la dose délivrée à chaque pulse dépendant de la voie d'administration. Par voie IV, les doses habituelles sont de 5 à 10 µg (LUTRELEF® 0.8), par voie SC, elles sont de 15 à 25 µg (LUTRELEF® 3.2). Le pic ovulatoire de LH survient spontanément au bout de 12 à 20 jours.

L'augmentation de la posologie se fait par paliers de 5 µg par pulse et par semaine selon le taux d'estradiol dosé à J7.

Après l'ovulation, il est nécessaire d'assurer un soutien de la phase lutéale, celui-ci peut se faire de deux façons :

- soit par le maintien de la pompe à la même posologie et ralentissement de la fréquence des pulses (120 à 180 minutes).
- soit on retire la pompe, et on procède à des injections d'hCG : 1500 UI le lendemain du retrait et renouvelées deux fois à 48 heures d'intervalle.

Indications

La pompe à GnRH est indiquée dans les aménorrhées hypothalamiques fonctionnelles ou lésionnelles (mais non tumorales).

313. PROTOCOLES AVEC GONADOTROPHINES

Voici les quatre principaux types de protocoles proposés en stimulation mono-ovulante : (46)

Protocoles « step-up »

Ce sont les plus utilisés. La dose initiale est de 75 UI de FSH à partir de J2 ou J3 pendant 7 jours. Puis, les doses sont augmentées par paliers de 75 UI tous les 5 à 7 jours sous contrôle échographique : lorsqu'un follicule de plus de 10 mm apparaît, la dose est maintenue sans changement, et la croissance du follicule est surveillée toutes les 48 heures. Lorsqu'il est mature, on déclenche l'ovulation par une injection de 5000 UI d'hCG.

Protocoles « step-up low-doses »

Ils sont utilisés lorsqu'il existe un risque accru d'hyperstimulation ovarienne (ovaires polykystiques). La différence avec le protocole « step-up » est qu'on va débuter par des doses de FSH plus faibles 25 à 37.5 UI, qu'on maintient des paliers plus longs (14 jours pour le premier, 7 jours pour les suivants) et l'augmentation des doses se fait de façon plus progressive : 25 à 37.5 UI.

Protocoles « step-down »

Ils cherchent à reproduire un profil de FSH plus physiologique. On débute par des doses plus élevées : 150 à 225 UI, puis on diminue progressivement dès qu'apparaît le follicule sélectionné hypersensible à la FSH.

Protocoles « Step-up / Step-down »

On augmente progressivement les doses jusqu'à atteindre la dose seuil de FSH, puis on diminue de moitié lorsque le follicule mesure 13-14 mm.

Indications

Les gonadotrophines sont utilisées en première intention dans les anovulations eugonadiques à niveau estrogénique bas, et en cas d'échecs confirmés avec les autres traitements inducteurs.

Choix des gonadotrophines

Lorsqu'un protocole avec gonadotrophines a été décidé se pose le choix entre l'utilisation de l'hMG, de la FSH purifiée ou de la FSH recombinante. Si la patiente présente une carence profonde en LH, l'hMG sera utilisée préférentiellement, dans les autres situations on préfère utiliser la FSH seule avec une forte tendance pour la FSH recombinante.

32. PROTOCOLES D'HYPERSTIMULATION OVARIENNE (30-35-38)

Le citrate de clomiphène fut le premier agent utilisé pour la stimulation ovarienne, rapidement suivi par les gonadotrophines seules ou en association avec le citrate de clomiphène. Toutefois, la stimulation par gonadotrophines s'accompagnait d'un taux important d'abandon du cycle allant jusque 20 % suite à la survenue de pics spontanés de LH responsables d'une maturation ovocytaire, d'une lutéinisation et d'une ovulation prématurée. Aussi, l'arrivée des analogues de la GnRH fut un apport substantiel dans les protocoles de stimulation en FIV : ils ont permis l'élimination presque totale des pics de LH et une plus grande flexibilité dans la planification des traitements. Les protocoles avec analogues sont donc devenus les protocoles de pratique courante dans les centres de FIV, mais ils seront peut-être supplantés par les antagonistes de la GnRH récemment apparus sur le marché.

321. PROTOCOLES AVEC ANALOGUES

Deux principaux protocoles ont été développés avec les agonistes de la GnRH : le protocole long et le protocole court.

- Le protocole long :

Principe

On ne commence la stimulation ovarienne par les gonadotrophines exogènes qu'après freination hypothalamo-hypophysaire d'au moins 14 jours.

Schéma d'administration

On débute l'administration de l'analogue le 1er ou le 2ème jour du cycle, ou en milieu de phase lutéale du cycle précédent. L'analogue est poursuivi jusqu'au déclenchement de l'ovulation.

Au bout de 10 à 14 jours, sont effectués des dosages hormonaux : les taux d'E2 et de progestérone retrouvés doivent être bas, respectivement inférieur à 60 pg/ml et inférieur à 1 ng /ml, et l'échographie ne doit retrouver aucun follicule supérieur à 13 mm. Peut être alors débutée la stimulation par les gonadotrophines exogènes. Celles-ci sont administrées soit en step down, soit en step up, les doses de départ étant décidées au cas par cas suivant le bilan initial, et adaptées par la suite.

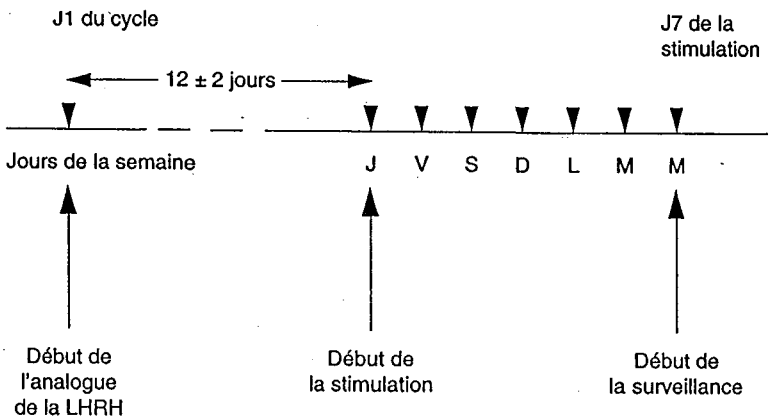

Figure 6 : Protocole long (7)

Pratique

Le protocole long constitue le protocole standard en FIV, les études concluant à de meilleurs résultats en protocole long par rapport au protocole court (8.30)

- Le protocole court :

Principe

On utilise l'effet flare up de l'agoniste pour initier le recrutement folliculaire, le relais est ensuite assuré par les gonadotrophines exogènes alors que s'installe la désensibilisation hypophysaire.

Schéma d'administration

L'analogue est administré entre le 1er et le 3ème jour du cycle et poursuivi jusqu'au déclenchement de l'ovulation. L'injection des gonadotrophines exogènes commence dès le 3ème jour d'injection de l'analogue, les doses initiales varient de 150 à 450 UI. Une surveillance hormonale et échographique est assurée à partir du 7ème jour de traitement.

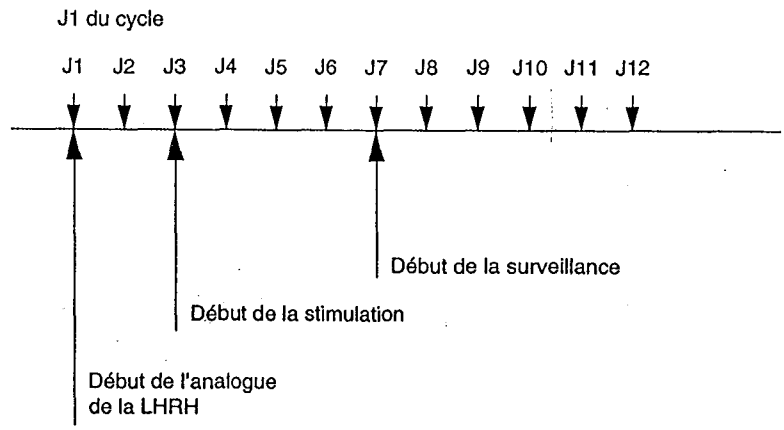

Figure 7 : Protocole court (7)

Pratique

Le protocole court est peu pratiqué, il s'adresse surtout aux patientes dites mauvaises répondeuses : nombre d'ovocytes recueillis faible (1 à 5) et taux d'E2 bas (< 1300 pg/ml) le jour du déclenchement (46).

322. PROTOCOLES AVEC ANTAGONISTES

Les antagonistes récemment apparus ont l'avantage de provoquer une inhibition immédiate de l'axe hypothalamo-hypophysaire sans engendrer d'effet flare up. Deux protocoles sont actuellement à l'étude :

- Le protocole « doses multiples » : des doses faibles (0.25 mg) d'antagonistes sont injectées à partir du 5ème jour de stimulation ovarienne et poursuivies jusqu'au déclenchement par hCG.

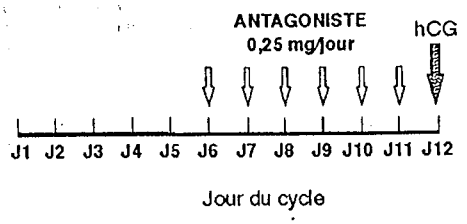

Figure 9 : Protocole doses multiples (47)

- Le protocole « dose unique » : une dose plus forte (3 mg) d'antagoniste est injectée en fin de phase folliculaire.

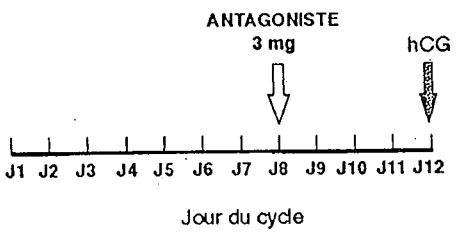

Figure 8 : Protocole dose unique (47)

Intérêt de l'utilisation des antagonistes

Les études réalisées ont permis de constater une claire diminution du nombre d'ampoules de gonadotrophines nécessaires, de la durée de stimulation et de la survenue de syndrome d'hyperstimulation dans les protocoles avec antagoniste par rapport aux protocoles avec agonistes (61).

Chez les patientes traitées préalablement par antagonistes, il a été rapporté la possibilité de déclencher l'ovulation en utilisant l'effet flare up des agonistes, ce qui permet de reproduire une ovulation plus physiologique par rapport à l'injection d'hCG. (47)

Les résultats concernant la prévention du pic de LH ainsi que les taux de grossesse obtenus sont satisfaisants, que ce soit en protocole doses multiples ou dose unique. Par contre, aucune étude n'a comparé ces deux protocoles.

4. COMPLICATIONS DE LA STIMULATION OVARIENNE

Les traitements inducteurs de l'ovulation constituent un traitement efficace dans de nombreuses stérilités et une nécessité pour la stimulation de l'ovulation dans le cadre de l'AMP. Ils touchent actuellement 13 % des femmes dans les pays industrialisés, mais ceux-ci doivent être utilisés avec prudence car ils présentent des risques pouvant être dramatiques pour la patiente.

41. COMPLICATIONS A COURT TERME

411. LE SYNDROME D'HYPERSTIMULATION OVARIENNE (31-60)

Définition

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) est la complication la plus importante de l'induction de l'ovulation, il s'agit d'une trop forte réaction des ovaires soumis à la stimulation hormonale. Il se caractérise par une augmentation du volume des ovaires, la présence de kystes lutéaux, et parfois dans les formes sévères, par la formation d'ascite avec un risque d'épanchement pleural et/ou péricardique accompagné de troubles ioniques et de la coagulation.

Classification

La classification faite par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) en 1973 est la plus utilisée : elle reconnaît trois entités cliniques (légère, modérée et sévère) à laquelle a été ajoutée tout récemment une catégorie ultérieure à la forme sévère : le SHO critique réunissant les situations extrêmes avec atteinte vitale.

- Le SHO léger

Il existe une augmentation de volume des deux ovaires en deçà de 5 cm, avec apparition de kystes et sensation d'inconfort abdomino-pelvien : pesanteur, tension abdominale. Les taux d'E2 plasmatiques dépassent les 2000 pg/ml.

- Le SHO modéré

On observe une augmentation de la gêne abdominale pouvant s'accompagner de troubles digestifs : nausées, vomissements et diarrhée, ainsi qu'une augmentation du volume ovarien pouvant atteindre les 12 cm.

- Le SHO sévère

Aux symptômes de l'hyperstimulation modérée s'ajoutent un épanchement ascitique associé à une hypovolémie avec oligurie. Parfois, il existe un épanchement pleural ou péricardique. Dans les formes les plus sévères, il existe des troubles de la coagulation avec le risque d'accidents thromboemboliques.

- Le SHO critique

Il comprend toutes les formes sévères pouvant menacer la vie de la patiente : insuffisance rénale aiguë, accidents thromboemboliques, détresse respiratoire. Cette entité est extrêmement rare représentant 0.008 % des SHO.

Facteurs de risque

A l'heure actuelle, la physiopathologie du syndrome n'est pas encore élucidée : il semblerait que l'hCG soit responsable d'une sécrétion par les ovaires d'agents vasoactifs augmentant la perméabilité vasculaire. En effet, les formes sévères du syndrome surviennent quasi toujours en présence d'hCG qu'il soit exogène ou endogène (en cas de grossesse). Même si on ne connaît pas tous les mécanismes physiopathogéniques, on a pu déceler les facteurs de risque du SHO :

- Age inférieur à 35 ans
- OPK ou apparentés (inversion du rapport FSH/LH)
- Taux élevé d'E2 > 4000pg/ml le jour de l'injection d'hCG
- Nombre élevé de follicules > 35 le jour de l'injection d'hCG
- Grossesse débutante
- Protocole avec agoniste du GnRH
- Support lutéal par hCG

Prévention

La prévention est primordiale : elle repose sur la détection des facteurs de risque et sur le monitorage de la stimulation comportant des dosages d'E2 et l'échographie ovarienne.

- En induction d'ovulation classique :

- limiter l'usage des gonadotrophines à ses strictes indications : anovulation ou dysovulation résistantes au citrate de clomiphène et/ou avec taux bas d'E2.
- adaptation individuelle des schémas d'ovulation suivant les résultats du monitorage
- pour les femmes à OPK résistant : respecter le protocole « low dose » ou utiliser la pompe à GnRH

- stopper la stimulation si l'échographie montre plus de 11 follicules préovulatoires
- ne pas pratiquer l'injection d'hCG si le taux d'E2 est supérieur à 1500 pg/ml
- déclencher l'ovulation par un analogue de la GnRH.

▪ En FIV :

- ne pas pratiquer l'injection d'hCG si le taux d'E2 dépasse 6000 pg/ml
- si possible : déclencher l'ovulation par un analogue de la GnRH
- utiliser de la progestérone plutôt que l'hCG pour la supplémentation lutéale.

Traitement

Le traitement du SHO varie selon la sévérité des formes : pour la forme légère, on conseille le repos. Les formes modérées nécessite une surveillance stricte des signes cliniques, de préférence en milieu hospitalier. Dans un contexte de SHO sévère, l'hospitalisation est systématique, seront entrepris un monitorage des signes cliniques et biologiques ainsi que l'administration de solutés de remplissage.

412. GROSSESSES MULTIPLES

L'autre complication fréquente de la stimulation ovarienne est la grossesse multiple avec les risques qu'elle engendre : prématurité, retard de croissance ...($3^{ème}$ partie)

Comme nous l'avons vu en troisième partie, il est possible de réduire ce risque dans le cadre d'une FIV en diminuant le nombre d'embryons transférés. En ce qui concerne l'induction simple d'ovulation, la prévention repose sur le monitorage échographique et hormonal de la stimulation : ne pas déclencher l'ovulation s'il existe plus de deux follicules matures, ou si l'ovulation est spontanée (CLOMID®) ne pas réaliser l'insémination artificielle ou naturelle.

42. COMPLICATIONS A LONG TERME (56)

L'utilisation à large échelle des traitements inducteurs n'est le fait que des années 80 avec le développement des techniques d'AMP. Aussi, avec seulement 20 ans de recul, il est encore difficile d'évaluer les complications à long terme de la stimulation ovarienne.

421. RISQUES THEORIQUES DE CANCERS

Le traitement par hormones fait craindre la survenue de cancers hormonodépendants comme le cancer du sein, de l'endomètre et de l'ovaire. A l'heure actuelle, aucune étude a mis en évidence une augmentation du risque du cancer du sein ou de l'endomètre chez la femme ayant subi des traitements inducteurs.

De même, il n'est pas prouvé que le risque de cancer de l'ovaire augmente après stimulation de l'ovulation. Le fait que l'infécondité soit elle-même un facteur de risque de cancer de l'ovaire expliquerait le taux élevé de ce type de cancer chez les femmes ayant subi une stimulation ovarienne. Il est donc impossible, à l'heure actuelle, de faire un lien direct entre ovulation et cancer.

422. MENOPAUSE PRECOCE

Le risque d'avancement de l'âge de la ménopause a été évoqué avec le crainte d'un épuisement folliculaire. Or, les traitements inducteurs permettent le plus souvent d'éviter l'atrésie folliculaire qui habituellement conduit à l'élimination de plus de 90 % des follicules entrés en phase de croissance, et ne seraient donc pas responsables d'épuisement folliculaire. Il n'y a donc pas lieu de craindre à une ménopause précoce avec les traitements inducteurs de l'ovulation.

5. PERSPECTIVES (62-64)

51. STIMULATIONS OVARIENNES PLUS DOUCES

Dans un avenir proche, avec l'arrivée prochaine des règles de bonne pratique des techniques de stimulation ovarienne, devraient se développer des protocoles de stimulation ovarienne « douce » : la tendance étant à une diminution du nombre d'embryons transférés, on ne cherche plus à obtenir de nombreux ovocytes. Aussi, la simplification des protocoles réalisés sur une plus courte durée, permettrait une diminution des effets secondaires, le principal objectif étant d'éviter un SHO, mais aussi une diminution du coût des traitements, ce qui est à l'heure actuelle non négligeable.

La simplification des protocoles peut aller dans plusieurs directions : la diminution simple des doses de gonadotrophines, la généralisation des protocoles avec antagonistes du GnRH associés à de faibles doses de gonadotrophines en fin de phase folliculaire, ou encore le retour au cycle naturel, vite abandonné en FIV à cause de sa fréquence élevée d'annulations dues au pic prématuré de LH, grâce à l'utilisation des antagonistes.

52. DISPARITION DE L'HCG

Pour déclencher l'ovulation, on n'avait qu'un seul moyen : l'injection d'hCG avec son principal inconvénient de favoriser un SHO. Aussi, la recherche d'autres méthodes a été un des principaux objectifs des laboratoires en terme d'innovation.

521. AGONISTES DU GNRH

Les agonistes du GnRH peuvent être utilisés pour déclencher l'ovulation, à condition bien sûr qu'ils n'aient pas été utilisés pour désensibiliser l'axe hypothalamo-hypophysaire, ce qui n'est donc pas possible dans les protocoles avec agonistes encore largement employés en FIV. Par contre, le développement dans les années à venir des protocoles avec antagonistes permettrait l'utilisation des agonistes comme déclencheurs de l'ovulation, et donc de solutionner le problème posé par l'injection d'hCG.

522. LH RECOMBINANTE

Actuellement en cours d'expérimentation clinique, la LH recombinante devrait bientôt apparaître sur le marché sous le nom de LHADI^{L} (Serono) (4). Présentant une durée d'action plus physiologique que l'hCG, la r-LH serait très intéressante dans le déclenchement de l'ovulation chez les femmes à risque d'hyperstimulation et recevant un protocole avec agoniste.

53. VERS LA DISPARITION DE LA STIMULATION OVARIENNE

Comme nous l'avons vu en 3ème partie, la recherche est tournée vers la congélation ovocytaire et ovarienne, ainsi que la maturation ovocytaire et la folliculogenèse in vitro.

Aussi, on peut penser qu'à l'avenir, les femmes ne seraient plus obligées de subir des traitements lourds pour obtenir des ovocytes matures : il suffirait de prélever du tissu ovarien contenant de nombreux follicules et d'en assurer le développement in vitro jusqu'au stade d'ovocytes matures.

CONCLUSION

doivent impérativement garder à l'esprit les couples stériles : il ne faut en aucun cas leur susciter de faux espoirs, et leur rappeler que l'échec est possible. La non réussite de l'AMP est un autre problème auquel peuvent être confrontés les couples stériles, qui nécessiteront une aide de la part des médecins, de leur entourage, et qui devront être orientés vers d'autres solutions comme l'adoption ou l'acceptation : thème qui pourrait être abordé plus spécifiquement dans une autre thèse.

BIBLIOTHEQUE
PHARMACIE
ODONTOLOGIE
NANCY

CONCLUSION

Le rôle du pharmacien dans la prise en charge du couple stérile est évident : il doit savoir écouter ces couples en détresse, les rassurer, pouvoir répondre aux nombreuses questions qu'ils se posent tant sur leur traitement que sur les examens qu'ils subissent. C'est pourquoi nous avons pris soin de développer l'exploration du couple infertile ainsi que les techniques employées en AMP. En ce qui concerne les médicaments de la stimulation ovarienne, nous en avons juste fait une présentation qui permettra au pharmacien d'expliquer à sa cliente le traitement qu'elle subit ainsi que les examens de contrôle. Il ne nous a pas semblé important de détailler les protocoles de stimulation ovarienne : chaque protocole étant unique, adapté à chaque patiente. Dans ce domaine très spécialisé, le rôle du pharmacien se limite à vérifier la cohérence des protocoles, vérifier que la patiente suit bien les examens de contrôle et que l'augmentation des doses se fait toujours de manière progressive selon les résultats du monitorage. De même, nous n'avons pas pris soin d'aborder la prise en charge psychologique des couples stériles, nécessaire certes, mais qui doit relever d'un spécialiste et non du pharmacien.

La recherche sur l'embryon étant désormais autorisée, les techniques employées en AMP sont amenées à évoluer très vite. A l'avenir, on risque de voir se développer des techniques de congélation ovocytaire et ovarienne ainsi que la maturation ovocytaire et la folliculogenèse in vitro : techniques qui mettraient fin à la stimulation ovarienne encore nécessaire aujourd'hui pour obtenir de bons résultats. On peut aussi espérer qu'un jour, une amélioration des connaissances sur les mécanismes de l'implantation de l'œuf permette de ne transférer plus qu'un seul embryon dont on serait sûr qu'il serait implantable. Ainsi, on ne chercherait à obtenir plus qu'un seul embryon, et on mettrait fin aux problèmes des embryons surnuméraires et des grossesses multiples. En attendant de voir apparaître ces techniques qui révolutionneraient le domaine de l'AMP, dans un avenir plus proche, ce sont les protocoles de stimulation ovarienne qui sont amenés à changer : avec l'établissement prochain des règles de bonne pratique des techniques de stimulation ovarienne, la priorité est donnée vers un allégement des protocoles qui se fera sans doute par le développement des antagonistes de la GnRH.

Enfin, nous terminerons en rappelant que même si les centres d'AMP améliorent leurs techniques et obtiennent de meilleurs résultats, ils ne sont pas à l'abri de l'échec. Notion que

BIBLIOTHEQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

GLOSSAIRE

Adhérences : voiles fins ou épais qui peuvent entourer les ovaires et les trompes, et empêcher la fécondation.

Agénésie : absence de formation d'un organe au cours du développement embryonnaire.

Anophthalmie : absence congénitale d'un ou des deux globes oculaires.

Anovulation : absence d'ovulation.

Assistance médicale à la procréation (AMP ou PMA=Procréation médicalement assistée) : englobe toutes les interventions médicales et biologiques de lutte contre l'infertilité.

Atrésie : mort cellulaire physiologique de la plupart des follicules.

Asthénospermie : insuffisance de mobilité des spermatozoïdes.

Axonème : microtubule au centre des flagelles et des cils.

Conisation : traitement chirurgical des lésions précancéreuses du col de l'utérus.

Cœlioscopie : examen des organes génitaux internes à l'aide d'un instrument optique introduit par le nombril sous anesthésie générale.

Cryptorchidie (ectopie testiculaire) : absence de descente d'un ou des testicules dans les bourses à la naissance.

Dysovulation : ovulation de mauvaise qualité.

Dystocie : difficulté de l'accouchement due à une anomalie maternelle ou fœtale.

Ectopie testiculaire : voir cryptorchidie.

Embolisation : en thérapeutique, introduction dans la circulation de microsphères de plastique destinées à provoquer une obturation mécanique de petites artères dans un territoire défini pour nécroser une formation pathologique.

Endomètre : revêtement de la cavité utérine encore appelé muqueuse utérine.

Endométriose : présence de tissu endométrial, semblable à la muqueuse utérine, sur les ovaires, les trompes, le péritoine ou tout endroit où il ne devrait pas être.

Epanchement pleural : présence de liquide au niveau de la plèvre (membrane séreuse, composée de deux feuillets, entourant les poumons).

Epanchement péricardique : présence de liquide au niveau du péricarde (membrane formée d'un feuillet fibreux et d'un feuillet séreux, qui enveloppe le cœur).

Estradiol (E2) : hormone sécrétée par le follicule ovarien dont le taux varie au cours du cycle menstruel.

Fécondation in vitro (FIV) : rencontre de l'ovocyte et du spermatozoïde au laboratoire dans un dispositif (tube ou boîte) appelé à tort éprouvette.

Fibrome : tumeur bénigne de l'utérus formée de tissu fibreux et musculaire.

FIVNAT : association nationale recensant les résultats d'AMP fournis par les centres français.

Follicule : structure ovarienne qui contient l'ovule entouré de cellules nourricières et qui se remplit progressivement jusqu'à l'ovulation de liquide folliculaire.

FSH : hormone sécrétée par l'hypophyse qui commande le développement du follicule ovarien.

Galactorrhée : écoulement de lait par les seins en dehors de la période d'allaitement.

Glaire cervicale : sécrétion de fluide provenant du col de l'utérus, maximum juste avant l'ovulation et qui permet l'ascension des spermatozoïdes du vagin à la cavité utérine.

GnRH : voir LHRH.

Gonadotrophines : hormones sécrétés par l'hypophyse (ou par le placenta) agissant sur les gonades (ovaires, testicules).

Grossesse extra-utérine (GEU) : nidation de l'œuf en dehors de la cavité utérine dans la trompe ou dans l'ovaire.

HCG : hormone sécrétée par l'œuf dès son implantation dans l'utérus, elle permet le diagnostic précoce de la grossesse. Elle est utilisée couramment en stérilité pour provoquer l'ovulation.

HMG : hormones extraites d'urines de femmes ménopausées pouvant stimuler l'ovulation (remplace l'action naturelle de la FSH et LH).

Hydrocèle : épanchement séreux dans la tunique qui entoure le testicule.

Hydrosalpinx : enkystement de liquide séreux dans une trompe de Fallope.

Hypophyse : glande endocrine située à la base du cerveau en connexion permanente avec l'hypothalamus, elle sécrète des hormones comme la FSH, la LH et la prolactine.

Hypothalamus : structure située à la base du cerveau qui reçoit les messages nerveux et régule les grandes fonctions de l'organisme (faim, soif, température, activité sexuelle).

Inducteurs de l'ovulation : médicaments capables de provoquer le développement d'un ou plusieurs follicules sur les ovaires.

Inhibine B : hormone d'origine ovarienne, capable d'inhiber la biosynthèse et la sécrétion de l'hormone folliculo-stimulante (FSH).

Insémination artificielle (IA) : procédé ayant pour but de rapprocher les spermatozoïdes de l'ovocyte en déposant le sperme à l'aide d'un fin cathéter à l'entrée du col ou dans la cavité utérine.

Insémination intra-utérine (IIU) : dépôt de sperme préparé au fond de l'utérus.

Laparotomie : ouverture chirurgicale de l'abdomen.

LH : hormone hypophysaire qui déclenche la phase ovulaire chaque mois.

LHRH (encore appelée GnRH) : hormone sécrétée par une glande du cerveau, hypothalamus, et qui contrôle la libération de FSH et de LH par l'hypophyse.

Nadir : point le plus bas de la courbe de température avant la montée thermique. Correspond au jour de l'ovulation.

Oligoasthénotératospermie (OAT) : diminution de tous les paramètres spermatiques du spermogramme.

Oligospermie : insuffisance du nombre de spermatozoïdes dans le sperme.

Orchite : inflammation du testicule.

Ovocyte : cellule sexuelle féminine contenue dans le follicule ovarien jusqu'à la ponte ovulatoire où il est libéré au niveau du pavillon de la trompe.

Ovulation : rupture du follicule qui se développe chaque mois sur l'ovaire, avec libération de l'ovocyte qui sera happé par le pavillon de la trompe.

Péritonite : inflammation du péritoine.

Péritoine : membrane séreuse qui revêt la plus grande partie de la cavité abdominale et les organes qui y sont logés.

Polype : tumeur bénigne qui se développe sur une muqueuse.

Progestérone : hormone sécrétée par le corps jaune ovarien, transforme l'endomètre et le rend apte à la nidation de l'œuf.

Prolactine : hormone de la lactation sécrétée par l'hypophyse.

Salpingite : infection des trompes.

Synéchie utérine : Accolement plus ou moins étendu des parois utérines l'une à l'autre.

Tératospermie : taux élevé de spermatozoïdes anormaux.

Varicocèle : présence de varices autour d'un testicule pouvant altérer la fécondité masculine.

Zone pellucide : enveloppe protectrice qui entoure l'ovocyte et l'embryon avant que celui-ci s'implante dans l'utérus.

Zygote : Ovocyte fécondé contenant un noyau mâle et un noyau femelle.

BIBLIOTHÈQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

BIBLIOTHEQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

BIBLIOGRAPHIE

1. AHMED SITTI-AMINA A., MARES P.
   Données récentes sur le traitement des stérilités inexpliquées par le citrate de clomifène, les inséminations intra-utérines, et la fécondation in vitro.
   Contracept. Fertil. Sex., 1997, 25, 2, 95-100

2. AINS et Infertilité feminine
   Revue Prescrire, 2002, 22, 225, 120-1

3. ALVAREZ S.
   Intérêt des protocoles avec antagoniste selon les résultats du bilan pré-FIV
   In 15èmes journées pyrénéennes de Gynécologie / ed. par M. DAGUES-BIE et P. COUDERC
   Tarbes : Infogyn, 2001. –p.97-8.

4. ANTOINE J.-M., LOUMAYE E., ALVAREZ S., et al.
   L'utilisation en clinique des hormones gonadotropes recombinantes (FSH, LH, hCG).
   Contracept. Fertil. Sex., 1997, 25, 2, 141-6

5. AUROUX M.
   Possibilités et limites de la recherche
   Bull. Acad. Natle. Méd., 1995, 179, 8, 1729-41.

6. AVRIL C.
   Résultats d'une étude comparant deux protocoles de stimulation (step up versus step down) chez des patientes présentant un SOPK résistant au citrate de clomifène.
   In : 14èmes journées pyrénéennes de Gynécologie / ed. par M. DAGUES-BIE et P. COUDERC
   Tarbes : Eurogyn, 2000. –p.135

7. BARRIERE P., COET M.-L., HAMAMAH S., LANSAC J., DE LANNOU D., ROYERE D.
   Pratique de l'assistance médicale à la procréation.-3e ed.
   Paris : Masson, 1998.-419p.

8. BELAÏSCH-ALLART J.
   Etude prospective randomisée comparant l'efficacité de la FSH recombinante dans 3 protocoles différents de FIV
   In : Les évènements de l'année 2000 en gynécologie et obstétrique / ed. par H. ROZENBAUM et P. MADELENAT
   Paris : Eska, 2001.-p.25-6

9. BELAÏSCH-ALLART J.
FIV en cycle spontané : facile, pas chère et réaliste
In : Les évènements de l'année 2000 en gynécologie et obstétrique / ed. par H. ROZENBAUM et P. MADELENAT
Paris : Eska, 2001.-p.31-2

10. BELAÏSCH-ALLART J.
Quelle place pour l'IAD après échec d'ICSI ?
In : Les évènements de l'année 2000 en gynécologie et obstétrique / ed. par H. ROZENBAUM et P. MADELENAT
Paris : Eska, 2001.-p.33-4

11. BELAÏSH-ALLART J.
Pourquoi choisir l'insémination intra-utérine en premier dans la plupart des situations ?
Gynécol. Obstét. Fertil., 2001, 29, 567-8

12. BELAÏSCH-ALLART J.
Bilan raisonnable devant une infertilité inexpliquée
In 15èmes journées pyrénéennes de Gynécologie / ed. par M. DAGUES-BIE et P. COUDERC
Tarbes : Infogyn, 2001. –p.81-88

13. BELAÏSCH-ALLART J., PLACHOT M.
Les bébés de l'espoir ou les traitements modernes de l'infertilité
Paris : Eska, 2001.-205p.

14. BERGOGNE A.,
Révision des lois de bioéthique, non au clonage, oui à la recherche sur l'embryon
Le Concours Médical, 2000, 122, 4, 290-3

15. BERGOGNE A.,
Révision des lois de bioéthique, mieux organiser l'assistance à la procréation.
Le Concours Médical, 2000, 122, 5, 361-4

16. BERGOGNE A.,
Bioéthique : le point de vue d'un praticien
Le Concours Médical, 2002, 124, 6, 398-9

17. BOUE A.
Quelques réflexion éthiques
Bull. Acad. Natle. Méd., 1995, 179, 8, 1765-9

18. BOYER P.
Les procréations médicalement assistées ou comment la médecine et la science s'immiscent dans la reproduction humaine
In : Transmettre la vie à l'aube du 21ème siècle / ed. par F. FERRE
Paris : Nathan, 1994.-p82-110. (dossiers INSERM)

19. BREART G., DE MOUZON J.
AMP-Vigilance
Bull. Acad. Natle. Méd., 1995, 179, 8, 172959-64.

20. BRY-GAUILLARD H., COULONDRE S., CEDRIN-DURNERIN I., et al.
Bénéfices et risques de la stimulation ovarienne en vue d'inséminations intra-utérines
Gynécol. Obstét. Fertil., 2000, 28, 11, 820-31

21. CAMIER B, HEDON B., DECHAUD H.
Procréations médicalement assistées.
In : Gynécologie / ed. par B. HEDON, P. MADELENAT, D. DARGENT, S.FRYDMAN
Paris, Ellipses, 1998.-p.411-44. (Universités francophones)

22. CEDRIN-DURNERIN I.
Stratégie diagnostique et thérapeutique de la stérilité
Le Concours Médical, 2002, 124, 19, 1267-73

23. Cétrorélix (CETROTIDE®), pas mieux que les analogues de la Gn-RH dans la stimulation ovarienne.
Revue Prescrire, 2002, 21, 219, 498

24. CLAEYS A., HURIET C.
Rapport sur l'application de la loi n°94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal.

25. COHEN J.
Insémination intra-utérine : quand faut-il préférer la fécondation in vitro ?
Gynécol. Obstét. Fertil., 2001, 29, 565-6

26. COHEN-BACRIE P., HAZOUT A.
Hormone folliculo-stimulante et inhibine B chez la femme
Gynécol. Obstét. Fertil., 2001, 29, 320-3

27. CORDONNIER Mélanie
Vingt ans après. Le point sur l'Assistance Médicale à la Procréation.-119p.
Mem. : Dipl. Sage Femme : NANCY 1 : 1998 ;

28. DANDACHI N., HUBERT J., CORDONNIER J. L., et al.
Azoospermie, ICSI et descendance
Annales médicales de Lorraine, 2000, 39, 3, 130-3

29. DAVID G.
Interrogations pour l'avenir de l'enfant
Bull. Acad. Natle. Méd., 1995, 179, 8, 1751-57

30. DELBAERE A., DEVREKER F., HANNES M., et al.
Evolution de la stimulation ovarienne en fécondation in vitro.

Rev. Méd. Brux., 1999 , 20, 5, 446-52

31. DELBAERE A., RODESCH C., ENGLERT Y.
Le point sur le syndrome d'hyperstimulation ovarienne
Rev. Méd. Brux., 1995, 16, 5, 354-60.

32. DEVAUX A., DUREUX-BROUILLAUD M.-J.
L'assistance médicale à la procréation
Paris : Doin éditeurs, 1999, (les guides de l'AP-HP)

33. DEVREKER F., EMILIANI S., REVELARD Ph., et al.
Diminuer le risque de grossesse multiple en fécondation in vitro : du transfert sélectif de 2 embryons à celui d'un seul blastocyste
Rev. Méd. Brux., 1999 , 20, 5, 636-7

34. Dossiers FIVNAT 2001 : bilan de l'année 2000
Laboratoire ORGANON, 64p.

35. EMPERAIRE J.-C.
Les antagonistes de la GnRH en stimulation pour fécondation in vitro : une place qui reste à définir.
Gynécol. Obstét. Fertil., 2000, 28, 4, 340-4

36. ENGLERT Y., DELBAERE A., DEMEESTERE I., et al.
Aspects de recherche scientifique et progrès techniques en fertilité humaine
Rev. Méd. Brux., 1999 , 20, 5, 468-76

37. ENGLERT Y., VAN DEN BERGH M., DELBAERE A., et al.
La fécondation in vitro à l'hôpital Erasme : 10 ans et 1000 grossesses plus tard ...
Rev. Méd. Brux., 1999 , 20, 5, 436-45

38. La Fécondation in vitro, encore beaucoup d'inconnues
Revue Prescrire, 2002, 21, 219, 499-500

39. Fostimon : traitement de l'infertilité féminine
Le Moniteur des Pharmacies n°2467, cahier 1, 30 novembre 2002

40. FRYDMAN R.
Résultats, évolution des techniques d'AMP
Bull. Acad. Natle. Méd., 1995, 179, 8, 1719-28.

41. FRYDMAN R., HAMAMAH S., OLIVENNES F.
Les procréations médicalement assistées.-2e ed corrigée
Paris : Presses Universitaires de France, 1997.-127p. (collection que sais-je ?)

42. FSH recombinantes.
Revue Prescrire, 1998, 18, 183, 256-260

43. Ganirélix (ORGALUTRAN®), voisin du cetrorélix pour la stimulation ovarienne.
Revue Prescrire, 2002, 21, 222, 736

44. Gonadotrophines urinaires : à nouveau sur le marché
Revue Prescrire, 2002, 20, 205, 274

45. HAMAMAH S.
Insémination intra-utérine : prise en charge biologique
In : 14èmes journées pyrénéennes de Gynécologie / ed. par M. DAGUES-BIE et P. COUDERC
Tarbes : Eurogyn, 2000. –p.191-4

46. HAMAMAH S., SALIBA E., BENHAMED M., et al.
Médecine et Biologie de la reproduction
Paris : Masson, 1999.-317p. (collection Gynécologie Obstétrique)

47. HEDON B., BAROCCO L.
Stérilité conjugale
In : Gynécologie / ed. par B. HEDON, P. MADELENAT, D. DARGENT, S.FRYDMAN
Paris, Ellipses, 1998.-p.400-10. (Universités francophones)

48. HUBERT J., BARINO-MONNIER P.
Stratégie de prise en charge de la stérilité masculine
Annales médicales de Lorraine, 2000, 39, 3, 123-6

49. HURIET C.
Approches éthiques et philosophique de l'AMP : le point de vue du législateur
Annales médicales de Lorraine, 2000, 39, 3, 164-66

50. JOUVEAUX Ph.
L'ICSI et son apport dans la stérilité masculine - Aspects génétiques
Annales médicales de Lorraine, 2000, 39, 3, 127-9

51. LAPLANE R.
Conclusions de la séance consacrée aux problèmes posés par l'assistance Médicale à la Procréation (AMP).
Bull. Acad. Natle. Méd., 1995, 179, 8, 1771-73

52. LAPLANE R.
Séance consacrée aux problèmes posés par l'Assistance médicale à la procréation (AMP) Introduction
Bull. Acad. Natle. Méd., 1995, 179, 8, 1717-8

53. LAPLANE R., DAVID G.
Assistance médicale à la procréation. Problèmes médicaux actuels
Bull. Acad. Natle. Méd., 1996, 180, 2, 11-31

54. LEROY F., LEJEUNE B.
Physiologie de l'ovaire.
In : Gynécologie / ed. par B. HEDON, P. MADELENAT, D. DARGENT, S.FRYDMAN
Paris, Ellipses, 1998.-p.67-81. (Universités francophones)

55. LESOURD F.
Insémination intra-utérine : aspects physio-pathologiques
In : 14èmes journées pyrénéennes de Gynécologie / ed. par M. DAGUES-BIE et P. COUDERC
Tarbes : Eurogyn, 2000. –p.195-200

56. LOPES P., MENSIER A.
Conséquences à long terme des traitements inducteurs de l'ovulation
In : Mises à jour en gynécologie et obstétrique / ed. par H.-J. PHILIPPE
Paris : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, 1997.-p19-39

57. MADELENAT P.
Places nouvelles de l'endoscopie dans l'exploration de la fertilité
In : 14èmes journées pyrénéennes de Gynécologie / ed. par M. DAGUES-BIE et P. COUDERC
Tarbes : Eurogyn, 2000. –p.125-33

58. MARES P.,
Fertilité, infécondité, stérilité : définitions, aspects épidémiologiques.
In : Gynécologie / ed. par B. HEDON, P. MADELENAT, D. DARGENT, S.FRYDMAN
Paris, Ellipses, 1998.-p.391-99. (Universités francophones)

59. MERVIEL P., ALBY J.-D., ANTOINE J.-M., et al.
Les antagonistes de la GnRH
Gynécol. Obstét. Fertil., 2002, 30, 71-8

60. OLIVENNES F., HAZOUT A., FRYDMANN R.
Assistance médicale à la procréation
Paris : masson, 1997.-179p. (collection abrégés)

61. OLIVENNES F., FANCHIN R., LEDEE N., et al.
Antagonistes du GnRH : oui ou non ?
Gynécol. Obstét. Fertil., 2000, 28, 4, 344-7

62. OLIVENNES F., FANCHIN R., RIGHINI C., et al
La fécondation in vitro : aujourd'hui et demain
M/S, 2000, 16, 3, 316-23

63. OLIVENNES F., RONGIERES C., FANCHIN R., et al.
Perspectives de l'utilisation des antagonistes du GnRH
Contracept. Fertil. Sex., 1998, 26, 3, 187-8

64. PARINAUD J.
Les voies d'avenir de l'AMP
In : 14èmes journées pyrénéennes de Gynécologie / ed. par M. DAGUES-BIE et P. COUDERC
Tarbes : Eurogyn, 2000. –p.137-42

65. PARINAUD J.
Bilan raisonnable avant induction de l'ovulation
In 15èmes journées pyrénéennes de Gynécologie / ed. par M. DAGUES-BIE et P. COUDERC
Tarbes : Infogyn, 2001. –p.89-95

66. PARNEIX I., EMPERAIRE J.C., RUFFIE A., et al.
Comparaison de différents protocoles,de déclenchement de l'ovulation, par agonistes du GnRH et gonadotrophine chorionique
Gynécol. Obstét. Fertil., 2001, 29, 100-5

67. PLACHOT M.
Une nouvelle assistance médicale à la procréation en France : l'accueil d'embryons
Gynécol. Obstét. Fertil., 2001, 29, 645-6

68. Les risques de l'assistance médicale à la procréation
Revue Prescrire, 1997, 17, 178, 766-7

69. ROBEL P., SOUFIR J.-C., BOYER P.
Procréation : approche physiologique
In : Transmettre la vie à l'aube du 21ème siècle / ed. par F. FERRE
Paris : Nathan, 1994.-p17-30. (dossiers INSERM)

70. SALAT-BAROUX J., MANDELBAUM J., ANTOINE J. M.
Injection intracytoplasmique de spermatozoïdes
La Revue du Praticien, 1996, 46, 1581-84

71. SAVALE M.
La fertilité de la femme à 40 ans
In : 14èmes journées pyrénéennes de Gynécologie / ed. par M. DAGUES-BIE et P. COUDERC
Tarbes : Eurogyn, 2000. –p.119-23

72. SCHENCKERY J., PUNGIER V.
L'assistance médicale à la procréation
Le Moniteur des pharmacies et des laboratoires cahier 2 du n°24000 du 26 mai 2001.

73. SERUSCLAT F., MOISSELIN V.
La procréation aspects éthiques et réglementaires
In : Transmettre la vie à l'aube du 21ème siècle / ed. par F. FERRE
Paris : Nathan, 1994.-p17-30. (dossiers INSERM)

74. Les Techniques de procréation assistée : quelle efficacité ?
Revue Prescrire, 1997, 17, 178, 767

75. THIBAULT C.
Certitudes et inquiétudes concernant l'ICSI
Contracept. Fertil. Sex., 1998, 26, 3, 187-8

76. VAN DEN BERGH M., EMILIANI S.,BIRAMANE S., et al.
L'Impact de l'introduction de la microinjection (ICSI) sur le traitement de la stérilité à composante masculine sévère
Rev. Méd. Brux., 1999 , 20, 5, 453-6

77. VIDAL
Année 2002, 78ème édition

78. VOZZI C., SENN A., CHANSON A., et al.
La fécondation in vitro « classique » est-elle obsolète ?
Médecine et Hygiène, 1999, 57, 2266, 1592-6

79. ZORN J-R
Risques maternels de l'Assistance Médicale à la Procréation
Bull. Acad. Natle. Méd., 1995, 179, 8, 1743-50

80. ZORN J.R., COFFINEAU A., ABIRACHED F., et al.
Acceptabilité et intérêt de l'auto-injection de gonadotrophines pour la stimulation en vue d'une insémination intra-utérine
Gynécol. Obstét. Fertil., 2001, 29, 662-7

BIBLIOTHÈQUE
PHARMACIE
ODONTOLOGIE
NANCY

Sites internet :

81. ampcochin.paris.free.fr
82. assemblee.nationale.fr
83. chu-toulouse.fr
84. sante.gouv.fr/htm/actu/bioethiq

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE HENRI POINCARE – NANCY 1

BIBLIOTHEQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

DEMANDE D'IMPRIMATUR

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par **Lucie BERTRAND**

Sujet :

Traitements actuels de l'infertilité dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation

Jury :

Président : M. Gérald CATAU, Maître de Conférences

Juges : M. Pierre LABRUDE, Professeur

Mme Odile HEYMES, Sage-femme

Vu,

Nancy, le 15 janvier 2003

Le Président du Jury et le Directeur de Thèse

Gérald CATAU

Vu et approuvé,

Nancy, le 15 janvier 2003

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy I,

Chantal FINANCE

n° 1550

Vu,

Nancy, le 16 janvier 2003

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy I

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I ★ LE PRESIDENT

Claude BURLET

N° d'identification : PH Nancy 03 n°6

TITRE :

TRAITEMENTS ACTUELS DE L'INFERTILITE DANS LE CADRE DE L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

Thèse soutenue **le 06 mars 2003**

Par **Lucie BERTRAND**

RESUME :

A l'heure actuelle, avec le recul de l'âge du désir du premier enfant, de plus en plus de couples consultent pour un problème de stérilité. Ils subissent alors de nombreux examens, permettant aux spécialistes de poser le diagnostic et de trouver le traitement le mieux adapté. Dans la grande majorité des cas, c'est une technique d'assistance médicale à la procréation (AMP) qui est entreprise : insémination artificielle, fécondation in vitro (FIV) classique ou avec micromanipulation encore appelée ICSI (intra cytoplasmic sperm injection), pratique qui s'est largement développée ces cinq dernières années. Toutes ces techniques sont toujours associées à une stimulation ovarienne, celle-ci pouvant être employée seule lorsque l'infertilité provient uniquement d'un problème d'ovulation. Les ordonnances de stimulation ovarienne sont ainsi devenues une pratique courante en officine : il est désormais nécessaire pour le pharmacien de se familiariser avec les inducteurs de l'ovulation, d'autant plus que le domaine de la procréation est en pleine évolution : depuis peu sont arrivées sur le marché les FSH recombinantes, et prochainement se développeront les antagonistes du GnRH.

MOTS CLES : Reproduction – Procréation médicalement assistée – Médicaments – Infertilité.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
M. Gérald CATAU	Pharmacodynamie	Expérimentale	☐
		Bibliographique	☒
		Thème	☐

Thèmes 1-Sciences fondamentales 2-Hygiène/Environnement
(3)-Médicament 4-Alimentation – Nutrition
5-Biologie 5-Pratique professionnelle