

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Vanessa MARTIN

Présentée et soutenue publiquement le 15 Mars 2006

**LES TRAITEMENTS DE MULTIFOLLICULOGENESE EN
FECONDATION IN VITRO : COMPARAISON DE DEUX HORMONES
FOLLICULOSTIMULANTES RECOMBINANTES :
LE GONAL-F[®] ET LE PUREGON[®]**

Président : M. Jean-Louis AUGET, Professeur de Biostatistiques

**Membres du jury : Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de Pharmacologie
M. Miguel JEAN, Maître de Conférences de Biologie du
Développement, Praticien hospitalier
Mlle Anne BRISARD, Pharmacien**

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION.....	10
PREMIERE PARTIE : L'INFERTILITE.....	12
I. FERTILITÉ ET INFERTILITÉ : DONNÉES EPIDÉMIOLOGIQUES.....	13
A. Définitions	13
1. <u>La fécondité</u>	13
2. <u>La fertilité</u>	13
3. <u>L'hypofertilité, l'infertilité et la stérilité</u>	13
B. Indices de mesure de la fertilité.....	13
1. <u>La fécondabilité</u>	13
2. <u>Le délai nécessaire à concevoir</u>	14
C. L'importance de l'infertilité	15
D. Les facteurs de risque d'infertilité.....	15
1. <u>Chez la femme</u>	15
a) L'âge de la femme.....	15
b) Les infections génitales	15
c) Le poids	16
d) Les toxiques.....	16
e) L'exposition au Distilbène® (DES) in utéro.....	16
2. <u>Chez l'homme</u>	16
a) L'âge.....	16
b) Le tabac	17
c) Les infections génitales	17
d) La température.....	17
e) Les toxiques.....	17
3. <u>Chez le couple</u>	19
II. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES SUR LA PROCRÉATION HUMAINE.....	19
A. Aspect masculin de la reproduction	20
1. <u>Anatomie de l'appareil génital masculin</u>	20
a) Les testicules	20
b) Les voies spermatiques.....	20
c) Les glandes annexes	20
2. <u>Physiologie du système génital masculin</u>	21
a) La formation des spermatozoïdes et l'éjaculation.....	21
b) La régulation hormonale	22

B. Aspect féminin de la reproduction	23
1. <u>Anatomie de l'appareil génital féminin</u>	23
a) Les ovaires.....	23
b) Les voies génitales	24
c) Les organes génitaux externes.....	24
2. <u>Physiologie du système génital féminin</u>	25
a) L'ovogenèse	25
b) Le cycle ovarien	26
c) La régulation hormonale du cycle ovarien	27
(i) <i>Apparition du cycle ovarien</i>	28
(ii) <i>Interactions hormonales lors du cycle ovarien</i>	28
(iii) <i>Le cycle menstruel</i>	30
C. La fécondation.....	31
1. <u>La migration des spermatozoïdes dans l'appareil génital féminin</u>	31
2. <u>Le zygote est le résultat de la fécondation</u>	32

III. LA PRISE EN CHARGE MEDICALE DU COUPLE INFERTILE : LE BILAN D'INFERTILITE..... 32

A. La première consultation.....	33
1. <u>Les données communes au couple</u>	33
2. <u>L'interrogatoire et l'examen clinique de la femme</u>	33
3. <u>L'interrogatoire et l'examen clinique de l'homme</u>	35
B. Les examens complémentaires.....	35
1. <u>Chez la femme</u>	36
a) Exploration de la fonction ovarienne	36
(i) <i>La courbe de température</i>	36
(ii) <i>Le bilan hormonal</i>	36
(iii) <i>Echographies ovariennes</i>	37
b) Evaluation de la glaire cervicale	37
c) Exploration des voies génitales	38
2. <u>Chez l'homme</u>	38
3. <u>Chez le couple : exploration de l'interaction sperme-glaire : le test de Hühner</u> ..	39

IV. LES CAUSES D'INFERTILITE DU COUPLE ET LEURS TRAITEMENTS .. 39

A. Les causes d'infertilité	39
B. Conclusions et orientations thérapeutiques.....	41
1. <u>Infertilité d'origine féminine</u>	41
2. <u>Infertilité d'origine masculine</u>	42

DEUXIEME PARTIE : LA FECONDATION IN VITRO 43

I. INTRODUCTION..... 44

II. LES INDICATIONS DE LA FECONDATION IN VITRO..... 44

A. Les indications tubaires.....	44
B. Les hypofertilités masculines	45
C. Les infertilités inexpliquées	45
D. L'endométriase.....	45

E.	Les stérilités immunologiques.....	46
F.	La FIV avec sperme de donneur : FIV-D.....	46
III.	LA MISE EN ŒUVRE	46
A.	La stimulation de l'ovulation et contrôle de la maturation folliculaire.....	47
1.	<u>Les analogues de la GnRH : agonistes et antagonistes</u>	47
a)	Structure	47
b)	Les agonistes de la GnRH	48
(i)	<i>Mode d'action</i>	48
(ii)	<i>Intérêts et inconvénients.....</i>	48
(iii)	<i>Les produits utilisés.....</i>	49
(iv)	<i>Schémas thérapeutiques</i>	51
c)	Les antagonistes de la GnRH	54
(i)	<i>Mode d'action</i>	54
(ii)	<i>Les produits utilisés.....</i>	55
(iii)	<i>Intérêts et inconvénients.....</i>	55
(iv)	<i>Schémas thérapeutiques</i>	56
2.	<u>Les gonadotrophines</u>	58
a)	La structure des gonadotrophines.....	58
b)	Mode d'action des gonadotrophines	59
c)	Les produits utilisés.....	59
d)	Les gonadotrophines à activité FSH pure ou prédominante	60
(i)	<i>Les gonadotrophines d'origine urinaire</i>	60
(ii)	<i>Les gonadotrophines recombinantes.....</i>	61
(iii)	<i>Indications des gonadotrophines FSH</i>	61
(iv)	<i>Schémas thérapeutiques</i>	61
e)	Les spécialités à activité LH.....	62
(i)	<i>Les préparations à base d'hCG</i>	62
(ii)	<i>Les préparations à base de LH</i>	63
B.	Le recueil et la préparation des gamètes	63
1.	<u>Recueil et préparation des spermatozoïdes</u>	63
2.	<u>Recueil et préparation des ovocytes</u>	64
C.	La fécondation in vitro et la culture embryonnaire	65
1.	<u>Le jour de la ponction : J 0.....</u>	65
a)	Cas de la FIV conventionnelle	65
b)	Cas où une ICSI est réalisée	65
2.	<u>La culture embryonnaire</u>	66
D.	Le transfert embryonnaire	67
E.	Soutien de la phase lutéale	68
F.	Diagnostic et surveillance de la grossesse débutante	68
IV.	LES RÉSULTATS DE LA FÉCONDATION IN VITRO	68
A.	Les résultats de la FIV en fonction de l'âge de la femme	69
B.	Les résultats de la FIV en fonction de l'indication	70
C.	Les résultats de la FIV en fonction de la prise en charge.....	71
1.	<u>Le protocole de stimulation.....</u>	71
2.	<u>Le rang de la tentative</u>	71
3.	<u>Le nombre d'embryons transférés.....</u>	73

TROISIEME PARTIE : LES HORMONES FOLLICULOSTIMULANTES

RECOMBINANTES: COMPARAISON DU GONAL-F® ET DU PUREGON®..... 74

I. RAPPELS HISTORIQUES SUR LES GONADOTROPHINES..... 75

II. GÉNÉRALITÉS SUR LES FSH RECOMBINANTES : DE LA SYNTHÈSE À L'UTILISATION 77

A. La biosynthèse des gonadotrophines recombinantes	77
1. Principe.....	78
2. Les étapes de la biosynthèse.....	78
a) Choix des gènes et du vecteur	78
b) Choix des cellules productrices de rFSH	78
c) La sélection des cellules.....	79
d) Production et purification de la FSH recombinante	79
B. Caractéristiques structurales des préparations de FSH recombinante.....	79
1. Rappels sur la FSH naturelle.....	79
2. La FSH recombinante.....	80
C. Caractéristiques pharmacologiques de la FSH recombinante	81
1. Etudes in vitro	81
a) Fixation aux récepteurs à la FSH	81
b) Induction de l'aromatase	81
c) Activité LH intrinsèque.....	82
2. Etudes pharmacodynamiques in vivo.....	82
a) Chez l'animal	82
b) Chez l'homme	82
D. Caractéristiques pharmacocinétiques des préparations de FSH recombinante	83
1. Pharmacocinétique après administration d'une dose unique	83
2. Pharmacocinétique après administration de doses répétées.....	84
E. Les effets indésirables des préparations de rFSH.....	85
1. Réactions locales.....	85
2. Réactions générales.....	85
3. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne.....	86
4. Les grossesses multiples.....	86
5. Accidents thromboemboliques.....	86
6. Réactions d'auto-immunisation.....	86
F. Les spécialités de rFSH commercialisées	87

III. ÉTUDE COMPARATIVE DU GONAL-F® ET DU PUREGON® 90

A. Les différences des caractéristiques physico-chimiques et biologiques du Gonal-F® et du Puregon®	90
B. Comparaison de l'efficacité clinique du Gonal-F® et du Puregon®	91
1. Introduction	91
2. Matériel et méthodes	91
3. Les limites de l'étude	93
4. Etude concernant la FIV conventionnelle	94
a) Caractéristiques de l'échantillon : étude descriptive.....	94
(i) Caractéristiques cliniques de la population.....	94
(ii) Répartition selon la rFSH et les protocoles thérapeutiques utilisés.....	94
(iii) Les paramètres masculins	95

(iv)	<i>La répartition de l'échantillon selon le résultat final de la tentative de FIV</i>	96
b)	Vérification de la validité de l'étude	97
(i)	<i>Incidence de l'âge et du BMI de la patiente</i>	98
(ii)	<i>Incidence des paramètres masculins : origine et état du sperme, numération et mobilité des spermatozoïdes</i>	98
(iii)	<i>Comparaison des groupes G et P pour les facteurs ayant une influence significative sur les résultats de la FIV : âge de la patiente et mobilité des spermatozoïdes</i>	99
c)	Les résultats de la stimulation et du transfert embryonnaire	100
(i)	<i>Comparaison des résultats de la multifolliculogenèse des groupes G et P</i>	100
(ii)	<i>Comparaison du taux de fécondation et du nombre d'embryons obtenus pour les groupe G et P</i>	101
(iii)	<i>Comparaison des résultats après transfert embryonnaire pour les groupes G et P</i>	102
(iv)	<i>Comparaison de la durée de stimulation et de la dose totale de rFSH administrée</i>	103
5.	<u>Etude concernant la FIV- ICSI</u>	104
a)	Caractéristiques de l'échantillon : étude descriptive	105
(i)	<i>Caractéristiques cliniques de la population</i>	105
(ii)	<i>Répartition de l'échantillon selon la rFSH et les protocoles thérapeutiques utilisés</i>	105
(iii)	<i>Les paramètres masculins</i>	106
(iv)	<i>La répartition de l'échantillon selon le résultat final de la tentative de FIV-ICSI</i>	107
b)	Vérification de la validité de l'étude	107
(i)	<i>Incidence de l'âge et du BMI de la patiente</i>	107
(ii)	<i>Incidence des paramètres masculins : origine et état du sperme, numération et mobilité des spermatozoïdes</i>	108
(iii)	<i>Comparaison des groupes G et P pour les facteurs ayant une influence significative sur les résultats de la FIV-ICSI : âge et BMI de la patiente</i>	108
c)	Les résultats de la stimulation et du transfert embryonnaire	109
(i)	<i>Comparaison des résultats de la multifolliculogenèse des groupes G et P</i>	109
(ii)	<i>Comparaison du taux de fécondation, du nombre d'ovocytes lésés par la micro-injection et du nombre d'embryons obtenus pour les groupes G et P</i>	110
(iii)	<i>Comparaison des résultats après transfert embryonnaire pour les groupes G et P</i>	111
(iv)	<i>Comparaison de la durée de stimulation et de la dose totale de rFSH administrée</i>	112
6.	<u>Discussion</u>	113
C.	Evaluation des effets secondaires du Gonadotropin® et du Puregon®	116
1.	<u>Matériel et méthodes</u>	116
2.	<u>Les limites de l'étude</u>	117
3.	<u>Etude de l'enquête</u>	118
a)	Etude descriptive de la population enquêtée	118
(i)	<i>Répartition selon le type de prise en charge de la patiente</i>	118
(ii)	<i>Le rang de la tentative</i>	118
(iii)	<i>Les traitements reçus</i>	119

b)	Résultats de l'enquête.....	120
(i)	<i>La fréquence des effets secondaires</i>	120
(ii)	<i>Influence du rang de la tentative sur la présence d'effets secondaires .</i>	120
(iii)	<i>La déclaration des effets secondaires aux professionnels de santé</i>	121
(iv)	<i>Répartition des effets secondaires.....</i>	122
c)	Discussion	126
 CONCLUSION.....		128
ANNEXES.....		130
BIBLIOGRAPHIE		133
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....		142

LISTE DES ABREVIATIONS

AMP	Assistance médicale à la procréation
BMI	Body Mass Index
C _{max}	Concentration plasmatique maximale de rFSH au temps T _{max}
E2	Estradiol
FCS	Fausse couche spontanée
FIV	Fécondation <i>in vitro</i>
FIV-D	Fécondation <i>in vitro</i> avec sperme de donneur
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GEU	Grossesse extra-utérine
GnRH	Gonadotrophin Releasing Hormone
HCG	Hormone Chorionique Gonadotrophine
HMG	Human Menopausal Gonadotropins
IAC	Insémination artificielle avec sperme du conjoint
IAD	Insémination artificielle avec sperme de donneur
ICSI	Intra Cytoplasmic Sperm Injection
IM	Intra-musculaire
IMC	Indice de masse corporelle
IMG	Interruption médicale de grossesse
LH	Luteinizing Hormone
LHRH	Gonadolibérine GnRH
Remb	Remboursé
rFSH	Recombinant Follicle Stimulating Hormone
SHO	Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne
SC	Sous-cutané

$T_{1/2}$	Temps de demi-vie d'élimination, au bout duquel la concentration plasmatique de rFSH est diminuée de moitié ($C_{\max} / 2$)
$T_{\max}$	Temps au bout duquel la concentration plasmatique maximale de rFSH est atteinte
uFSH	Urinary Follicle Stimulating Hormone
UI	Unité internationale

INTRODUCTION

En France, chaque année, 60000 nouveaux couples consultent pour des difficultés à concevoir. Face à ce problème, diverses techniques, dont la fécondation in vitro (FIV), sont proposées selon le contexte clinique. Plus de 40000 tentatives de FIV sont réalisées par an en France. Les patientes bénéficient alors de traitements hormonaux de multifolliculogenèse très souvent lourds et contraignants.

Pour mieux appréhender et comprendre le long cheminement de la prise en charge médicale de ces couples, il est nécessaire, tout d'abord, de faire un rappel sur la fertilité et la physiologie de la procréation humaine.

Les différentes étapes de la FIV seront détaillées ainsi que les médicaments et protocoles utilisés pour induire la multifolliculogenèse.

Les deux seules spécialités d'hormones folliculostimulantes recombinantes (rFSH), le Gonal-F® et le Puregon®, utilisées dans la cadre de la multifolliculogenèse, seront étudiées puis comparées en terme d'efficacité clinique, par l'exploitation statistique de la base de données du service de Biologie de la Reproduction du C.H.U de Nantes, qui regroupe les résultats des tentatives de FIV réalisées entre janvier 2002 et janvier 2005. Enfin, les effets secondaires du Gonal-F® et du Puregon® seront évalués par une enquête réalisée auprès de 121 patientes bénéficiant d'un traitement de stimulation de la croissance folliculaire par l'une ou l'autre de ces deux spécialités.

PREMIERE PARTIE :
L'INFERTILITE

I. FERTILITÉ ET INFERTILITÉ : DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

A. Définitions (4, 24)

Devant des difficultés à concevoir, le terme de « stérilité » est souvent utilisé de façon abusive. Il est donc nécessaire de rappeler quelques définitions afin de mieux appréhender les différentes situations.

1. La fécondité

Elle est définie par le fait d'avoir procréé. Un couple qui a conçu un enfant sera dit « fécond ». A l'inverse, un couple infécond est un couple qui n'a encore pas procréé (volontairement ou non).

2. La fertilité

La fertilité est définie comme l'aptitude pour un couple à obtenir une grossesse. Un couple pourra donc être fertile et infécond ; c'est le cas lorsque la femme n'a pas mené sa grossesse à terme.

3. L'hypofertilité, l'infertilité et la stérilité

L'hypofertilité ou infertilité se définit par une difficulté à concevoir, et se traduit en pratique par un allongement du délai de conception. Le terme de « stérilité » ne peut être utilisé que si l'incapacité à concevoir est définitive et irréversible.

B. Indices de mesure de la fertilité

1. La fécondabilité

La fécondabilité est la probabilité d'obtenir une grossesse au cours d'un cycle menstruel. Pour un couple jeune sans problème particulier, elle est d'environ 25% (c'est-à-dire 25% de chance

de procréer par cycle). Lorsque cette probabilité est nulle on parle de stérilité, et lorsqu'elle est faible (<5%) on parle d'hypofertilité. La fécondabilité varie d'un couple à l'autre en fonction de différents facteurs : l'âge de la femme, la fréquence et les moments des rapports sexuels, la qualité du sperme et la durée d'infécondité (plus cette durée est importante et plus la fécondabilité sera faible) (4,24).

2. Le délai nécessaire à concevoir

Le délai nécessaire à concevoir est le temps qui s'écoule entre l'arrêt de toute contraception et l'obtention de la grossesse, lorsque toutes les conditions sont favorables (âge du couple, moments des rapports sexuels,...). Il est en moyenne de cinq mois. Cette notion est directement liée à la fécondabilité. En effet, les couples les plus fertiles obtiendront rapidement une grossesse et quitteront la cohorte de départ. Au fur et à mesure des années, la fécondabilité des couples restants ira en diminuant tandis que la proportion de couples infertiles augmentera. Il apparaît qu'au bout de deux ans la fertilité est très diminuée. Ainsi, le temps permet d'identifier les couples hypofertiles pour lesquels une prise en charge médicale peut être envisagée. Cependant, cette limite de deux ans ne concerne que les couples jeunes ; lorsque l'âge de la femme dépasse 35 ans, ce délai est raccourci (24).

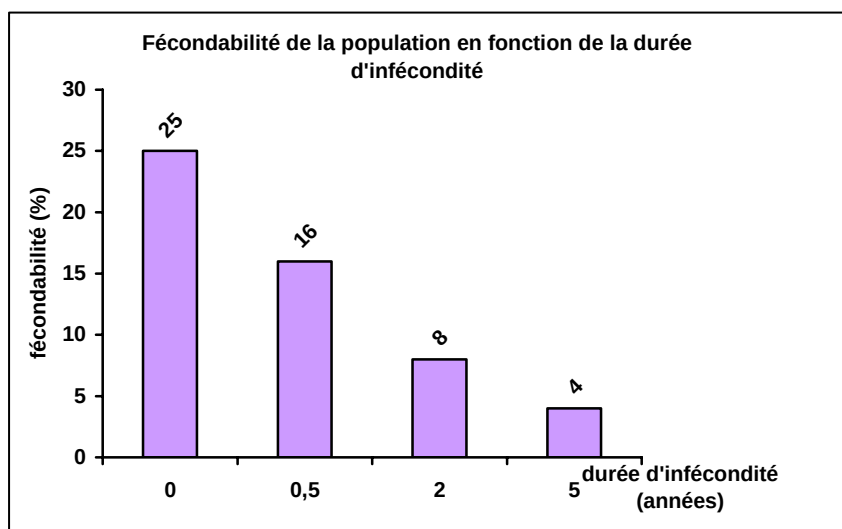


Figure 1 : Fécondabilité en fonction de la durée d'infécondité (4)

C. L'importance de l'infertilité

Les chiffres ont peu évolué depuis la dernière étude sur la fertilité menée en France en 1988-1989. Celle-ci estimait à 14% la proportion de couples ayant des difficultés à concevoir. Ainsi, un couple sur 7 consulte pour un problème d'infertilité ce qui représente environ 60 000 nouveaux couples par an (48).

D. Les facteurs de risque d'infertilité

1. Chez la femme

a) L'âge de la femme

L'âge joue un rôle important dans la fertilité. La fécondabilité diminue progressivement à partir de 25 ans pour devenir presque nulle vers 45 ans (4). Cet impact négatif de l'âge sur la fertilité est confirmé par les résultats obtenus en fécondation in vitro (FIV), en 2001, en fonction de l'âge de la femme. En effet, en FIV le taux de grossesse évolutive par ponction diminue avec l'âge, surtout après 37 ans : il passe de 20,4% pour une femme de 35-37 ans à 8,6% au-delà de 42 ans (17). L'influence de l'âge sur la fertilité s'explique non seulement par une diminution de la production et de la qualité des ovocytes, mais aussi par un risque plus élevé de fausses couches.

b) Les infections génitales

Elles constituent un facteur de risque non négligeable. Les infections génitales les plus fréquentes sont celles à *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*. Ces infections entraînent souvent des salpingites qui multiplient le risque d'infertilité par 32 chez les femmes infécondes. En cas d'antécédents de maladies sexuellement transmissibles, ce risque est multiplié par 7,5 (4).

c) Le poids

L'excès de poids ($IMC > 27 \text{ Kg/m}^2$) tout comme un poids trop faible ($IMC < 17 \text{ Kg/m}^2$) sont associés à une diminution de la fertilité (3). En effet, le poids influence la fertilité en agissant, en particulier, au niveau de la qualité de l'ovulation.

d) Les toxiques

Le tabac a une action délétère sur la fertilité féminine. On observe chez les fumeuses une hypofécondité s'expliquant par : un délai accru pour obtenir une grossesse, un taux plus élevé de fausse couche et de grossesse extra-utérine, une diminution de la réserve ovarienne et de la qualité ovocytaire (38), avec notamment une augmentation de l'épaisseur de la zone pellucide (45).

La prise d'alcool, au-delà de 4 verres par semaine, est également associée à une diminution de la fertilité (3).

e) L'exposition au Distilbène® (DES) in utero

La prise de DES pendant la grossesse chez la mère a entraîné de nombreuses anomalies chez la fille, se traduisant souvent par une infertilité. On attribue notamment au DES : des anomalies cervico-vaginales (anomalies morphologiques et sécrétion insuffisante de la glaire cervicale), des malformations utéro-tubaires (utérus en T), et un risque augmenté de grossesse extra-utérine et d'accouchement prématuré (18).

2. Chez l'homme

a) L'âge

L'âge est également associé à une diminution de la fertilité, mais à moindre degré par rapport à celui de la femme. En effet, des études récentes ont montré que la concentration en spermatozoïdes, le pourcentage de formes normales ainsi que le pouvoir fécondant restaient stables avec l'âge. Cependant, une baisse de la mobilité des spermatozoïdes avec l'âge (à partir de 45 ans) a été mise en évidence (23).

b) Le tabac

L'effet du tabac sur la fertilité masculine est controversé. Si certaines études n'ont pas conclu à un rôle délétère du tabac (9), d'autres études, au contraire, ont montré que la cigarette chez l'homme entraîne une altération de la qualité du sperme (diminution de la mobilité des spermatozoïdes et du pourcentage de formes normales) et de celle de l'ADN des spermatozoïdes (44).

c) Les infections génitales

Comme chez la femme, les infections génitales altèrent la fertilité masculine. En effet, des antécédents de maladies sexuellement transmissibles multiplient le risque d'infécondité par 1,9 chez les inféconds (4).

d) La température

La position externe des bourses permet de maintenir les testicules à une température d'environ 35°C et non 37°C comme le reste du corps. Cette faible température est nécessaire pour maintenir une spermatogenèse normale et toute élévation thermique peut altérer celle-ci. Il faut donc limiter l'exposition à la chaleur.

e) Les toxiques (24)

Ils influent sur la fécondité en provoquant des altérations de la spermatogenèse. L'intoxication peut être médicamenteuse, en cas de prise prolongée de certaines classes médicamenteuses ou de traitements de chimiothérapie ; mais aussi professionnelle (plomb, benzène, herbicides, pesticides) (15).

L'absorption excessive d'alcool, la prise de drogues, l'exposition à la radioactivité sont également des facteurs reconnus comme altérant la spermatogenèse.

Le tableau suivant regroupe les médicaments et toxiques altérant la spermatogenèse.

Famille de médicaments	Noms commerciaux
Chimiothérapie Alkylants +++ Anti-métabolites Agents du fuseau Inhibiteurs des topoisomérases	Chloraminophène, Endoxan +++ Méthotrexate, Fluorouracile Vincristine, vinblastine, colchicine Adriblastine
Anti-hypertenseurs Action centrale Béta-bloquants	Catapressan®, Aldomet® ++ Soprol®, Sectral®, Seloken®
Glaucome Guanéthidine	
Hypolipémiants Fibrates Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase	Lipanthyl®, Lipur® ++ Vasten®, Zocor®
Anti-infectieux Sulfamides Nitrofurantoïne	Bactrim® ++ Furadantine® ++
Diurétiques Antialdostérone	Aldactone® ++ (spironolactone)
Anti-ulcéreux Anti-histaminiques H2	Tagamet® (cimétidine)
Gastro-entérologie Dérivés de l'acide 5-amino-salicylique	Salazopyrine®, Rowasa®, Pentasa®
Système nerveux Anti-dépresseurs Normothymiques	IMAO Sels de lithium
Hormones Agents cytostatiques Agents anti-hormonaux	Progestatifs (Farlutal® ++), oestrogènes Androcur®
Toxiques Traitement Exogénose Professionnels (agriculture, céramique,...)	Radiothérapie Alcool, tabac, marijuana Arsenic, benzène, plomb, mercure, pesticides, herbicides

Tableau 1: Médicaments et toxiques altérant la spermatogenèse (24)

3. Chez le couple

Parmi les facteurs de risque d'infertilité liés au couple, on retrouve le moment et la fréquence des rapports sexuels dans le cycle menstruel. En effet, la période la plus fertile se situe 4 à 2 jours avant l'ovulation et, plus la fréquence des rapports est élevée pendant cette période, plus les chances de grossesse augmentent (38).

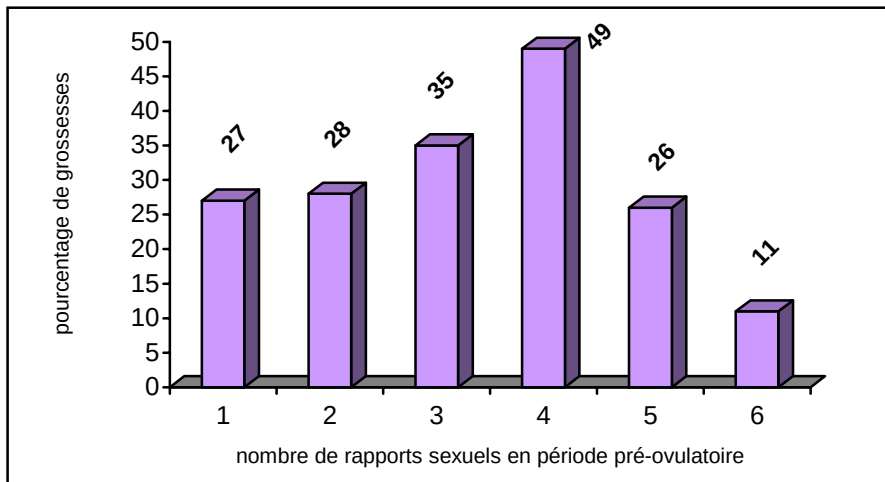


Figure 2 : Pourcentage de grossesse en fonction de la fréquence des rapports sexuels dans le cycle en période favorable (38)

II. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES SUR LA PROCRÉATION HUMAINE

Afin de mieux comprendre les causes d'infertilité et les traitements proposés, il nécessaire d'avoir de bonnes connaissances sur la physiologie de la reproduction chez l'homme et la femme.

A. Aspect masculin de la reproduction

La participation de l'homme à la fonction de reproduction consiste en la production et l'émission de gamètes mâles mobiles : les spermatozoïdes. Cette production est assurée par les gonades mâles : les testicules.

1. Anatomie de l'appareil génital masculin

L'appareil génital masculin se divise schématiquement en 3 parties :

a) Les testicules (54)

Les testicules renferment des tubules séminifères, très fins tubes sous forme de pelote au sein desquels se fait la spermatogenèse (fonction exocrine). Dans l'épaisseur de la paroi de ces tubules, on retrouve des cellules nourricières, appelées cellules de Sertoli (importantes pour la spermatogenèse), et les cellules de la lignée germinale. Entre les tubules séminifères se trouvent les cellules de Leydig qui sécrètent la testostérone, la principale hormone androgène.

b) Les voies spermatiques (19)

Les voies spermatiques désignent l'ensemble des conduits qui transportent les spermatozoïdes des testicules jusqu'à l'extérieur du corps. On retrouve principalement l'épididyme, le canal déférent et l'urètre.

c) Les glandes annexes (19)

Elles regroupent les deux vésicules séminales, la prostate et les deux glandes bulbo-urétrales. Ces glandes sécrètent un liquide qui, en se mélangeant aux spermatozoïdes, va permettre la formation du sperme.

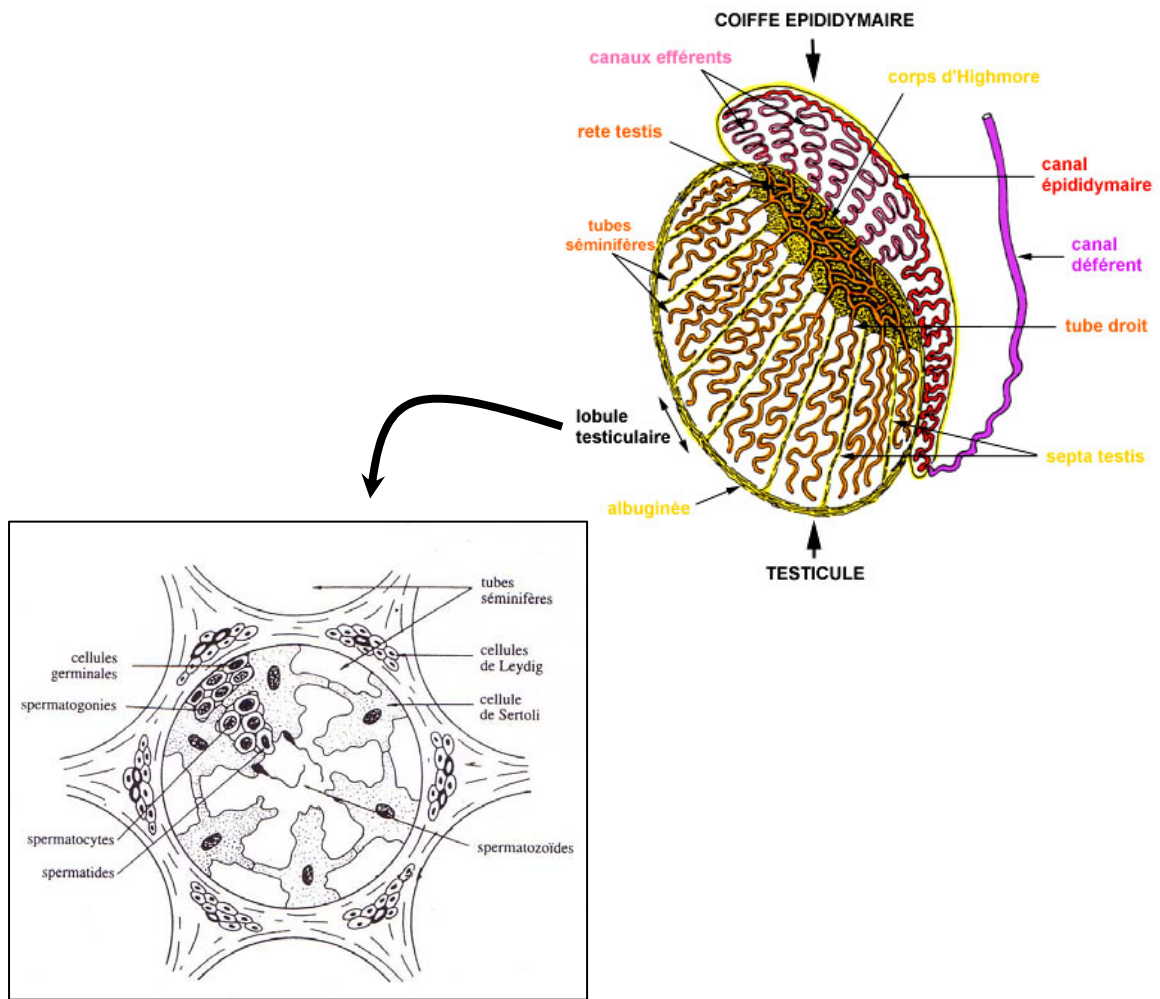


Figure 3 : Coupe d'un testicule (28)

2. Physiologie du système génital masculin

a) La formation des spermatozoïdes et l'éjaculation (54, 13)

Les spermatozoïdes sont de petites cellules très mobiles formées de trois parties :

- la tête composée du noyau (contenant le patrimoine génétique) et de l'acrosome (sac contenant les enzymes nécessaires à la pénétration dans l'ovocyte).
- la pièce intermédiaire très riche en mitochondries qui fournissent l'énergie nécessaire au mouvement.
- le flagelle qui est l'organe de propulsion du spermatozoïde.

La spermatogenèse s'effectue dans les tubules séminifères des testicules à partir des cellules souches de la lignée germinale : les spermatogonies. Après une phase de multiplication, les spermatogonies se transforment en spermatocytes I qui entament la phase de maturation. Cette maturation consiste en une méiose qui produit deux spermatocytes II puis quatre spermatides. Les spermatides subissent alors une différenciation, appelée spermiogenèse, pour donner naissance aux spermatozoïdes. Ce processus permet aux spermatozoïdes d'acquérir les outils nécessaires à la mobilité et à la fécondation (flagelle, acrosome).

La spermatogenèse débute à la puberté et est permanente. Chez l'homme, 74 jours environ sont nécessaires pour transformer une spermatogonie en spermatozoïdes.

Les spermatozoïdes formés sont alors libérés dans la lumière des tubules séminifères, puis après avoir parcouru les voies testiculaires, sont stockés dans l'épididyme. Lors de l'éjaculation, les spermatozoïdes passent dans le canal déférent, se mélangent aux sécrétions des vésicules séminales puis de la prostate, aboutissant à la formation du sperme. Le sperme passe ensuite dans l'urètre et est éjaculé vers l'extérieur au niveau du gland.

b) La régulation hormonale (13)

Tout comme les ovaires, les testicules sont sous le contrôle des hormones hypophysaires FSH et LH. La FSH stimule la spermatogenèse en agissant sur les cellules de Sertoli, et la LH stimule la production de testostérone par les cellules de Leydig. En retour, la testostérone inhibe la production hypophysaire de FSH et LH ainsi que la production hypothalamique de GnRH.

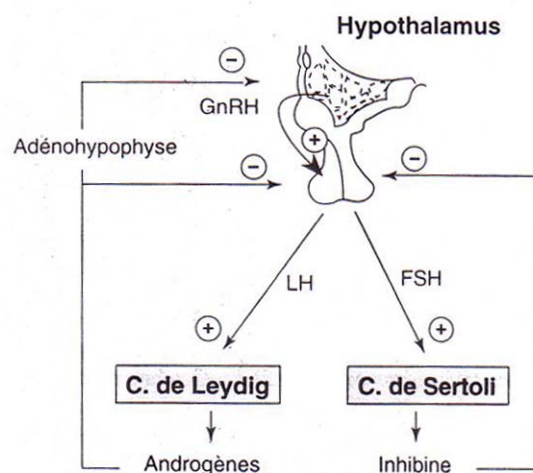


Figure 4: Contrôle hormonal de la spermatogenèse (13)

B. Aspect féminin de la reproduction

Le système génital de la femme joue dans la reproduction un rôle beaucoup plus complexe que celui de l'homme. Il doit non seulement produire des gamètes, les ovocytes, mais doit également se préparer à recevoir un embryon en voie de développement pour une période de 9 mois.

1. Anatomie de l'appareil génital féminin

Le système génital de la femme comprend schématiquement trois parties :

a) Les ovaires

Il s'agit d'organes pairs, en forme d'amande (3 à 5 cm de long), situés dans la cavité abdominale, de part et d'autre du corps utérin (12).

Chez la femme pubère, les ovaires exercent une double fonction :

- une fonction exocrine avec la production de gamètes femelles : les ovocytes.
- une fonction endocrine avec la sécrétion d'hormones sexuelles femelles, notamment les oestrogènes et la progestérone (12).

Sur le plan histologique, les ovaires sont constitués d'une région médullaire et d'un cortex dans lequel se trouvent les structures fonctionnelles de l'ovaire : les follicules. Les follicules sont des formations sphériques contenant chacun un ovocyte entouré de plusieurs couches de cellules folliculaires. La structure du follicule se modifie au fur et à mesure de sa maturation : d'un follicule primordial, il devient primaire puis secondaire, puis prend enfin le nom de follicule de De Graaf. Ce follicule mûr fait alors saillie à la surface de l'ovaire, et éjecte son ovocyte mensuellement : c'est l'ovulation. Le reste du follicule se transforme alors en corps jaune qui, en l'absence de grossesse, dégénère en 12 jours environ (19).

b) Les voies génitales (19)

Elles regroupent les trompes, l'utérus et le vagin.

Les trompes ou trompes de Fallope captent l'ovocyte lors de l'ovulation, grâce à des franges situées au niveau distal, sur le pavillon de la trompe. La paroi des trompes est constituée d'une tunique musculaire qui favorise la progression de l'ovocyte. La partie distale élargie des trompes, l'ampoule, est généralement le siège de la fécondation.

L'utérus est situé dans le bassin, entre le rectum et la vessie. C'est un organe creux à parois épaisses, destiné à recueillir et nourrir l'ovocyte fécondé. La paroi utérine est constituée de trois couches tissulaires : le périmétrium (tunique séreuse), le myomètre (couche musculaire) et l'endomètre dans lequel l'embryon s'implante.

Le vagin est un tube fibromusculaire s'étendant du col utérin à la vulve. Il constitue l'organe de la copulation, assurant le recueil du sperme.

c) Les organes génitaux externes (19)

La vulve regroupe l'ensemble des organes génitaux externes de la femme. Elle est limitée par deux replis cutanés : les grandes lèvres en dehors et les petites lèvres en dedans. De part et d'autre de l'orifice vaginal, se trouvent les glandes de Bartholin, sécrétant un mucus humidifiant et lubrifiant lors du coït. Enfin, la vulve comprend un organe érectile : le clitoris.

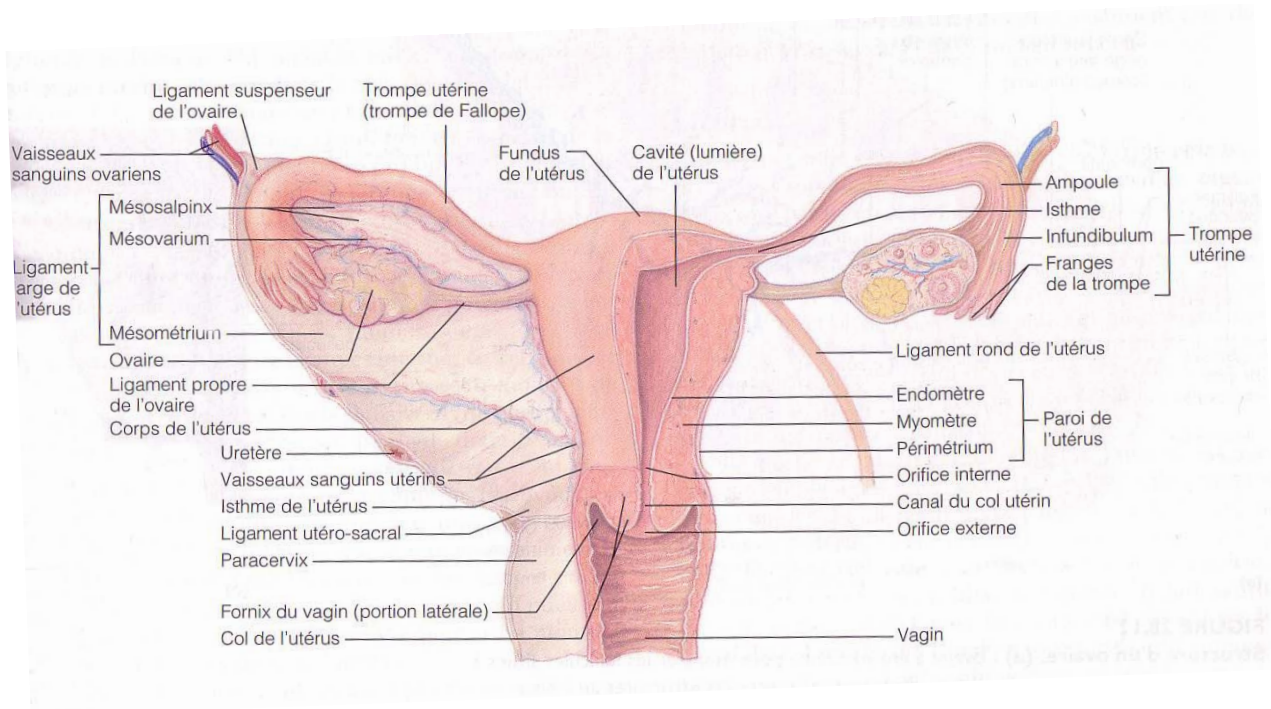


Figure 5 : L'appareil génital féminin (19)

2. Physiologie du système génital féminin

a) L'ovogenèse

L'ovocyte est une grosse cellule sphérique, entourée d'une enveloppe protéique translucide : la zone pellucide. A l'extérieur de la zone pellucide, l'ovocyte est inclus dans une masse pluricellulaire, appelée cumulus oophorus, dont la couche en contact avec la zone pellucide est appelée corona radiata (54).

Contrairement à l'homme qui produit des gamètes de façon continue à partir de la puberté, tous les ovocytes de la femme sont déjà présents à sa naissance.

L'ovogenèse s'effectue au sein des follicules et débute lors de la vie embryonnaire. Avant la naissance, chez le fœtus de sexe féminin, les ovogonies (cellules souches de la lignée germinale) se multiplient et forment un stock définitif d'environ 400 000 ovocytes (19) de premier ordre, situés dans des follicules primordiaux. Ces ovocytes I entament la méiose mais restent bloqués en prophase de la première division (13).

Seulement à partir de la puberté, chaque mois, un petit groupe d'ovocytes I (environ 600) démarrent leur croissance mais un seul achève sa première division méiotique donnant un ovocyte mature, dit de second ordre, et un globule polaire qui dégénèrera par la suite.

L'ovocyte II entame alors la deuxième division méiotique mais reste bloqué en métaphase II. Il est libéré à ce stade de maturation lors de l'ovulation. La méiose ne s'achèvera que si la fécondation a lieu. Si l'ovocyte II est fécondé, il libèrera un second globule polaire. Dans le cas contraire, il dégénèrera (19).



- **La phase lutéale du 14^{ème} au 28^{ème} jour** : le follicule rompu s'affaisse et ses cellules granuleuses se transforment pour donner naissance au corps jaune qui sécrète de la progestérone et un peu d'oestrogènes. S'il n'y a pas grossesse il régresse au bout de 10 jours environ. Dans le cas contraire, il subsiste jusqu'à ce que le placenta assure une production hormonale suffisante.

Le cycle ovarien standard dure environ 28 jours et l'ovulation se produit au milieu du cycle. Cependant des cycles plus longs (40 jours) ou plus courts (21 jours) sont fréquents. Dans ces cycles, la durée de la phase folliculaire et le moment de l'ovulation varient mais la longueur de la phase lutéale ne change pas, c'est à dire qu'il y a toujours 14 jours entre l'ovulation et la fin du cycle (19).

Cycle ovarien : développement des follicules ovariens. Les nombres sur le schéma indiquent le déroulement du développement folliculaire, et non les mouvements du follicule dans l'ovaire. **(1)** Follicule primordial renfermant un ovocyte de premier ordre entouré de cellules aplaties. **(2)** Follicule primaire renfermant un ovocyte de premier ordre entouré de cellules folliculaires cuboïdes. **(3-4)** Follicule primaire en cours de développement. Ce follicule sécrète des œstrogènes pendant son processus de maturation. **(5)** Follicule secondaire pendant la formation de l'antrum. **(6)** Follicule ovarique mûr, prêt à l'ovulation. La méiose I, qui donne l'ovocyte de deuxième ordre et le globule polaire I, se produit dans le follicule ovarique mûr. **(7)** Follicule rompu et ovocyte de deuxième ordre après l'ovulation. L'ovocyte est entouré de sa corona radiata de cellules granuleuses. **(8)** Corps jaune, formé sous l'influence de la LH à partir du follicule rompu, produisant de la progestérone (et des œstrogènes). **(9)** Corpus albicans.

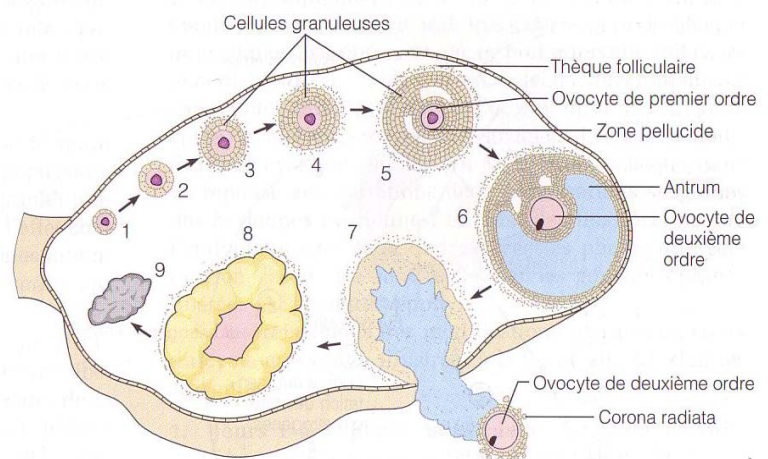


Figure 7 : Cycle ovarien : développement des follicules ovariens (19)

c) La régulation hormonale du cycle ovarien

Le contrôle hormonal des ovaires s'effectue selon un mode cyclique. La gonadolibérine (LH-RH ou Gn-RH), les gonadotrophines hypophysaires (LH et FSH), les oestrogènes et la progestérone interagissent afin de produire le cycle de la croissance folliculaire et celui de l'apparition et disparition du corps jaune (19).

(i) Apparition du cycle ovarien (19)

Avant la puberté, une sécrétion faible et continue d'oestrogènes inhibe la libération de LH-RH par l'hypothalamus. A l'approche de la puberté, l'hypothalamus devient moins sensible aux oestrogènes et commence à sécréter de la LH-RH de façon pulsatile. Cette hormone stimule la libération de LH et de FSH par l'adénohypophyse, qui agissent au niveau ovarien. Le taux de gonadotrophines augmente ainsi graduellement pendant plusieurs années, jusqu'à l'obtention d'une concentration seuil, déclenchant la première menstruation appelée ménarche. La plupart des cycles des deux années suivantes sont anovulatoires.

(ii) Interactions hormonales lors du cycle ovarien (19)

La croissance folliculaire et la maturation ovocytaire sont liées aux concentrations en hormone folliculostimulante (FSH) et en hormone lutéinisante (LH).

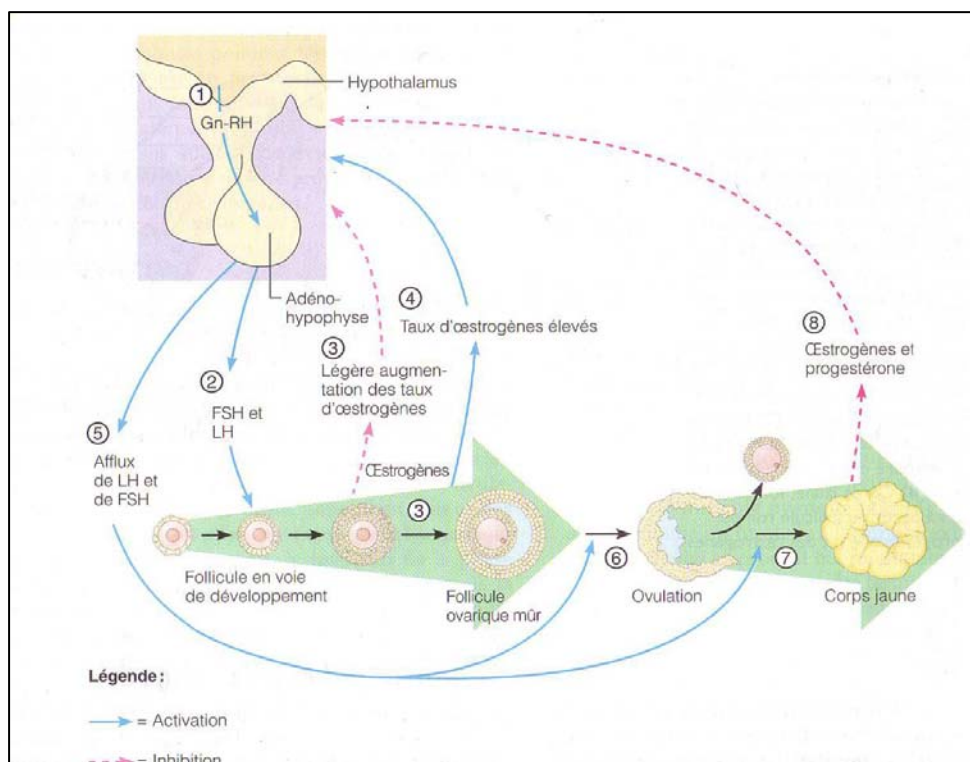


Figure 8 : La régulation hormonale du cycle ovarien (19)

1. Le premier jour du cycle, l'augmentation du taux de GnRH sécrétée par l'hypothalamus, stimule la sécrétion et la libération de FSH et de LH par l'adénohypophyse.
2. Ces deux hormones stimulent la maturation folliculaire. Lorsque le follicule a atteint une certaine taille, il commence à sécréter des oestrogènes sous l'action de la FSH et de la LH.
3. La concentration plasmatique en oestrogènes augmente alors graduellement, exerçant ainsi une rétro-inhibition sur l'adénohypophyse. Cette rétroaction empêche l'hypophyse de libérer davantage de FSH et de LH, mais elle la pousse à synthétiser et accumuler ces gonadotrophines. Au niveau des ovaires, les oestrogènes renforcent l'effet de la FSH sur la croissance et la maturation folliculaire, et augmentent ainsi la sécrétion d'oestrogènes par le follicule.
4. La petite augmentation initiale du taux sanguin d'oestrogènes inhibe l'axe hypothalamo-hypophysaire, tandis qu'un taux élevé produira l'effet inverse. Ainsi, lorsque la concentration plasmatique en oestrogènes atteint un certain seuil, elle exerce une rétroactivation sur l'hypothalamus et l'hypophyse.
5. Les effets stimulants d'une concentration élevée en oestrogènes déclenchent une cascade d'évènements avec d'abord la brusque libération de LH et de FSH accumulées par l'adénohypophyse. Ce phénomène se produit vers le milieu du cycle.
6. Le pic de LH provoque une reprise de la méiose dans l'ovocyte de premier ordre du follicule mûr. L'ovocyte de second ordre ainsi formé se rend jusqu'à la métaphase de la deuxième division méiotique. La LH déclenche également la rupture de la paroi ovarienne, et donc l'ovulation vers le 14^{ème} jour. Peu après l'ovulation, le taux d'oestrogènes diminue, traduisant probablement les dommages subis par le follicule pendant l'ovulation (car il sécrète des oestrogènes).
7. La LH favorise également la transformation du follicule rompu en corps jaune et stimule ce corps jaune à produire de la progestérone et une petite quantité d'oestrogènes dès sa formation.
8. L'augmentation des taux sanguins de progestérone et d'oestrogènes exerce alors une rétroinhibition sur la libération de FSH et de LH par l'adénohypophyse. Au cours de la phase lutéale, la baisse de LH et de FSH empêche la maturation de nouveaux follicules et la libération d'autres ovocytes.

9. La diminution progressive du taux de LH supprime le stimulus du corps jaune, qui cesse progressivement son activité endocrinienne, et commence à dégénérer. Les concentrations plasmatiques d'oestrogènes et de progestérone diminuent alors brusquement, ce qui met fin à l'inhibition de la sécrétion de FSH et de LH, et provoque ainsi le commencement d'un nouveau cycle.
- En cas d'implantation de l'embryon, l'activité du corps jaune est maintenue par une hormone semblable à la LH : la gonadotrophine chorionique humaine sécrétée par l'embryon.

(iii) Le cycle menstruel (19)

Il correspond à l'ensemble des modifications cycliques subies par l'endomètre (mois par mois), en réponse aux variations des concentrations plasmatiques des hormones ovariennes. Ce cycle est donc superposable à celui des ovaires et par définition on considère que le premier jour des règles correspond au premier jour de la phase folliculaire (1^{er} jour du cycle).

Le cycle menstruel se décompose en trois phases :

- **La phase menstruelle (J1 à J5) :** c'est la période de desquamation de l'endomètre.
- **La phase proliférative (J6 à J14) :** phase de reconstitution de l'endomètre sous l'effet des oestrogènes.
- **La phase sécrétoire (J15 à J28) :** commençant à l'ovulation, elle permet un enrichissement de l'endomètre (sous l'effet de la progestérone), qui se prépare ainsi à recevoir un embryon. Elle correspond à la phase lutéale du cycle ovarien.

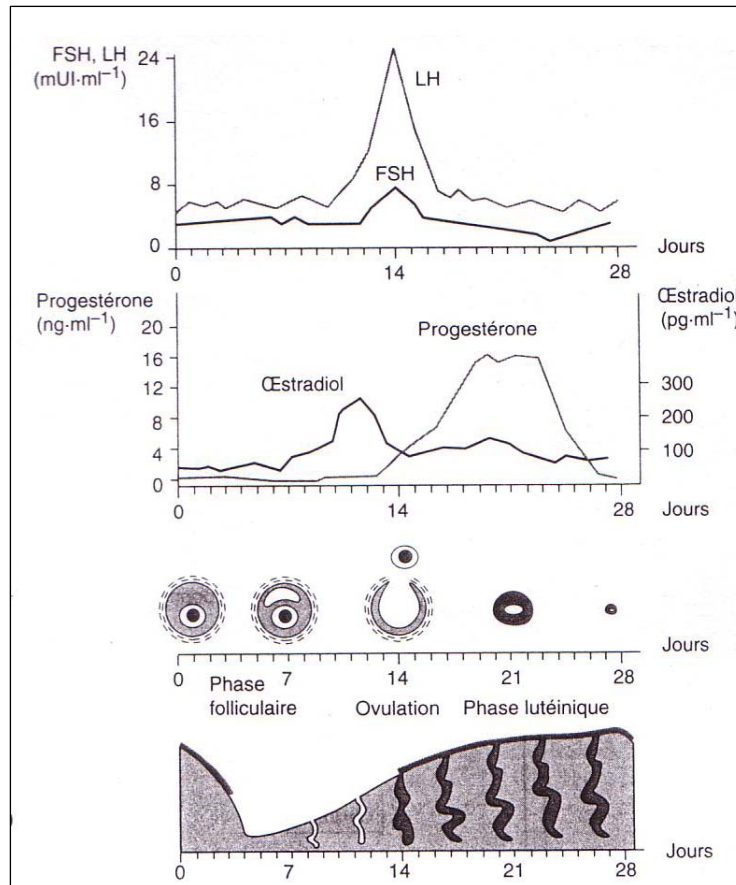


Figure 9 : Les différentes phases du cycle menstruel (13)

C. La fécondation

1. La migration des spermatozoïdes dans l'appareil génital féminin

Lors d'un rapport sexuel, des millions de spermatozoïdes sont éjaculés dans le vagin. Pour atteindre l'ovocyte et le féconder, ils vont devoir migrer vers les trompes de Fallope. Pour cela, la première étape est la traversée de la glaire cervicale. La glaire cervicale, sécrétée par les glandes endocervicales du col de l'utérus, forme un réseau de mailles ressemblant à un filet. Les spermatozoïdes vont se faufiler à travers la glaire pour atteindre l'utérus puis les trompes, grâce à leur mobilité (54). Cette traversée qui joue un rôle important dans les processus de fécondation a plusieurs fonctions : une sélection qui conduit à l'élimination de la plupart des spermatozoïdes (1% seulement survivent) et une capacitation des spermatozoïdes qui leur permet de devenir féconds. Cette capacitation s'effectue par une élimination du

plasma séminal, des modifications de la membrane des spermatozoïdes et de leur mouvement (hyperactivation). Au terme de cette migration, seulement quelques centaines de spermatozoïdes atteindront le gamète femelle situé dans une des trompes de Fallope (13).

2. Le zygote est le résultat de la fécondation (13)

Dans la trompe, l'ovocyte est encore entouré du *cumulus oophorus*. Seuls les spermatozoïdes "capacités" pourront le traverser et atteindre la zone pellucide. Leur fixation sur la zone pellucide déclenche alors la réaction acrosomique qui se traduit par la libération d'enzymes hydrolytiques contenues dans l'acrosome. Ces enzymes vont faciliter la progression des spermatozoïdes à travers la zone pellucide et seulement quelques-uns parviennent à la surface de l'ovocyte. Là, un seul spermatozoïde se fixe sur la membrane plasmique du gamète femelle et la fusion de leurs membranes conduit à la pénétration du spermatozoïde dans l'ovocyte. Cette fusion déclenche la réaction corticale de l'ovocyte. Il s'agit d'une réaction chimique qui aboutit à la libération d'enzymes qui vont modifier la zone pellucide et la rendre imperméable aux autres spermatozoïdes, pour limiter les risques de polyspermie. L'autre conséquence de la pénétration du spermatozoïde, est la reprise de l'activité de l'ovocyte qui achève alors la méiose (expulsion du deuxième globule polaire). L'ovocyte fécondé contient deux noyaux appelés pronucléi, l'un d'origine féminine, l'autre masculine, et est appelé zygote.

III. LA PRISE EN CHARGE MEDICALE DU COUPLE INFERTILE : LE BILAN D'INFERTILITE

Le bilan d'infertilité est la première étape de toute prise en charge. Les résultats obtenus permettront d'identifier la ou les causes d'infertilité du couple, et ainsi de proposer une réponse adaptée.

Le bilan d'infertilité est réalisé chez les deux membres du couple et se décompose en différentes parties, dont l'interrogatoire, l'examen clinique et les examens complémentaires.

A. La première consultation

Elle est essentielle pour l'approche étiologique et la mise en route des examens complémentaires. Le médecin devra mettre en confiance le couple et être à l'écoute de leur désir d'enfant. Il doit également informer le couple sur les différentes étapes de la physiologie de la reproduction humaine et envisager avec lui les perspectives qui ne sont pas uniquement médicales (adoption) (4).

1. Les données communes au couple

Le médecin devra tout d'abord apprécier la motivation du couple en évaluant le désir d'enfant et l'état d'esprit du couple. Parfois, un des deux partenaires n'a pas eu la possibilité d'exprimer clairement son refus d'enfant. Il arrive également que le désir d'enfant soit motivé par des pressions familiales ou par la recherche de solutions à des problèmes conjugaux. Aussi, le médecin se doit d'éviter la culpabilisation de l'un ou l'autre des partenaires. Il devra donc être vigilant et tenter de détecter tout éventuel mal-être au sein du couple (4).

Puis, il se renseignera sur : l'âge des partenaires, la durée d'infertilité (date des premiers rapports sans contraception), le caractère primaire ou secondaire de l'infertilité, l'historique de la contraception (4).

Enfin, le médecin appréciera le mode de vie du couple : rythme de travail, fréquence, moments et qualité des rapports sexuels. En effet, il arrive que des couples ne sachent pas quel est le moment du cycle le plus favorable à la fécondation (4).

2. L'interrogatoire et l'examen clinique de la femme

Ils permettent de déceler des facteurs de risque d'infertilité et des anomalies morphologiques de l'appareil génital. L'interrogatoire consiste à rechercher d'éventuels antécédents ayant pu altérer la fertilité :

➤ **Antécédents médicaux (24) :**

- maladies générales pouvant influencer sur le déroulement de la grossesse (hypertension artérielle, diabète, obésité, maladies thyroïdiennes, épilepsie,...)
- allergies médicamenteuses
- antécédents psychiatriques

➤ **Antécédents gynécologiques (10) :**

- caractères du cycle menstruel (âge de la puberté, longueur et régularité des cycles, existence d'un syndrome prémenstruel, abondance des règles)
- inflammations ou infections génitales (salpingites, infections du col ou du vagin,...), endométriose
- interventions chirurgicales dans la zone du petit bassin (appendicectomie, fibromes, kystes ovariens, intervention sur les trompes, l'utérus,...)

➤ **Antécédents obstétricaux (4) :** grossesses antérieures, s'il s'agit du même partenaire, et issue de ces grossesses.

➤ **Antécédents généraux et/ou familiaux (10) :**

- Exposition à des produits toxiques (DES,...)
- Consommation de tabac, d'alcool, de stupéfiants
- Maladies génétiquement transmissibles
- Infertilité dans la famille
- Cancers (seins, ovaires, utérus)

L'examen clinique s'effectue en deux temps. Le médecin réalise d'abord un examen général (poids, taille, tension artérielle, pouls, pilosité) et pratique ensuite un examen gynécologique classique (palpation des seins, de la vulve, toucher vaginal, examen au spéculum...). Mais bien souvent, l'examen clinique féminin sera peu informatif pour retrouver une cause d'infertilité (24).

3. L'interrogatoire et l'examen clinique de l'homme (24)

Comme pour la femme, le but de l'interrogatoire est de rechercher tout antécédent ou affection pouvant perturber la spermatogenèse, l'érection ou l'éjaculation :

- **Antécédents infectieux :** oreillons avec orchite, urétrite, prostatite, infections urinaires.
- **Antécédents médicaux :**
 - maladies générales (diabète compliqué pouvant entraîner une éjaculation rétrograde)
 - affections néoplasiques : type de traitements (chimiothérapie, radiothérapie)
- **Antécédents uro-génitaux :**
 - cryptorchidie, torsion testiculaire, varicocèle
 - traumatismes testiculaires
- **Antécédents généraux :**
 - Exposition professionnelle à des produits toxiques, aux rayonnements ionisants et à la chaleur
 - Consommation de tabac, d'alcool, de stupéfiants

L'examen clinique masculin, comme pour la femme, consiste en un examen général (pouls, tension artérielle, poids, taille, pilosité) suivi d'un examen uro-génital (verge, scrotum, parfois toucher rectal...). Cet examen génital se révélera souvent informatif (24).

B. Les examens complémentaires

Ces examens complémentaires visent à explorer les paramètres strictement féminins et masculins ainsi que ceux qui concernent le couple dans son ensemble. Le choix des explorations à mettre en œuvre est dicté par le contexte et les examens cliniques réalisés lors de la première consultation.

1. Chez la femme

a) Exploration de la fonction ovarienne

A la fois producteur de gamètes femelles et d'hormones, l'ovaire est un élément clé dans la fertilité d'un couple. Les troubles de l'ovulation constituent la principale cause d'infertilité (48). Il convient donc d'évaluer la qualité de l'ovulation lors du bilan d'infertilité chez la femme. Pour cela, deux approches sont possibles :

(i) La courbe de température

Elle est réalisée par la patiente elle-même. Elle consiste à noter, chaque matin au réveil, la température corporelle prise dans des conditions toujours identiques et pendant plusieurs cycles (3 le plus souvent). En effet, l'ovulation est suivie d'une élévation de la température corporelle basale de 0,4°C à 0,5°C (12).

On distingue trois situations (4) :

- **l'ovulation est normale** : la courbe est biphasique avec une première phase hypothermique ($< 37^{\circ}\text{C}$) pendant les 12 à 14 premiers jours (phase folliculaire) suivie d'une phase hyperthermique en plateau ($> 37^{\circ}\text{C}$) pendant 12 à 14 jours (phase lutéale). Le plateau se mesure à partir du dernier point bas de la courbe.
- **anovulation** : elle est caractérisée par une courbe thermique plate.
- **insuffisance lutéale** : elle se traduit par une courbe biphasique avec un plateau trop court.

(ii) Le bilan hormonal

Il permet de préciser l'origine des troubles de l'ovulation mis en évidence par la courbe thermique. On dosera au moins l'estradiol, la FSH et la LH en début de cycle (3-4^{ème} jour).

On peut distinguer de façon très schématique quatre situations (24) :

- **FSH < 10 UI/L, E2 (estradiol) normal ou bas** : réserve ovocytaire correcte
- **FSH < 10 UI/L, E2 > 75 pg/mL, LH normale** : troubles de maturation ovocytaire et chances de grossesse diminuées

- **FSH > 10 UI/L, E2 normal ou bas** : réserve altérée et chances de grossesse diminuées
- **FSH > 10 UI/L, E2 > 75 pg/mL** : situation de pré-ménopause, chances de grossesse évolutive quasiment nulles (pronostic très réservé quelle que soit la thérapeutique).

(iii) Echographies ovariennes

Elles permettent d'évaluer la croissance folliculaire. Elles sont réalisées de façon itérative, montrant ainsi la maturation progressive des follicules et la disparition du follicule dominant après la rupture.

b) Evaluation de la glaire cervicale

La glaire conditionne la montée des spermatozoïdes vers l'utérus puis les trompes. Il est donc nécessaire de savoir si elle ne constitue pas un obstacle à leur ascension (cas d'une glaire insuffisante ou de mauvaise qualité). L'examen de la glaire est réalisé en période pré-ovulatoire (jours précédents l'élévation de la température corporelle) (24). Après prélèvement, le praticien établira le score d'Insler (qui doit être supérieur à 8) basé sur la quantité et l'aspect de la glaire.

La situation idéale est caractérisée par un col ouvert, une glaire cervicale abondante, filante et qui cristallise en "feuilles de fougère" après séchage.

Score	1	2	3
Ouverture du col	ponctuel	Perméable	Béant
Abondance glaire	minime	en goutte	en cascade
Filance	1-4 cm	5-8 cm	> 8 cm
Cristallisation	linéaire	Partielle	Complète

Tableau 2 : Score d'Insler (4)

c) Exploration des voies génitales (54)

Pour évaluer la bonne conformation des voies génitales et la perméabilité des trompes on peut réaliser :

- une hystérosalpingographie
- une hystéroscopie et/ou échographie endo-vaginale (exploration de la cavité utérine)
- une biopsie de l'endomètre
- une coelioscopie en cas d'anomalies tubaires ou d'endométriose.

Il faut préciser que ces examens ne sont pas systématiquement réalisés chez toutes les femmes ; ils ont des indications bien définies.

2. Chez l'homme

L'examen complémentaire de base est le spermogramme. Il est réalisé après 3 à 5 jours d'abstinence, après recueil du sperme par masturbation. Selon les valeurs de l'OMS, un sperme "normal" est caractérisé par :

- Volume : 2-6 mL
- pH : 7,2 à 8
- Numération des spermatozoïdes : > 20 millions/mL
- Mobilité : > 50%
- Vitalité : > 75%
- Morphologie (spermocytogramme) : > 30% de formes normales
- Leucocytes : < 1 million/mL
- Spermoculture : stérile

Il est souvent nécessaire de compléter les analyses du sperme par un test de capacitation et de survie des spermatozoïdes. Cet examen consiste à reproduire la préparation du sperme telle qu'elle est faite pour les aides médicales à la procréation (AMP) et donne ainsi le nombre de spermatozoïdes mobiles dont on pourra disposer pour les techniques d'AMP.

En cas d'anomalies, d'autres examens à visée étiologique seront réalisés : dosages hormonaux (FSH, inhibine), recherche d'auto-anticorps anti-spermatozoïdes, examen génétique, exploration des voies génitales, biopsie testiculaire...

3. Chez le couple : exploration de l'interaction sperme-glaire : le test de Hühner

Egalement appelé test post-coïtal, cet examen permet d'apprécier la glaire cervicale, le nombre et la mobilité des spermatozoïdes présents dans celle-ci, après un rapport sexuel. Le recueil de la glaire est réalisé, en période ovulatoire (avant la montée de la courbe thermique), 8 à 12 heures après un rapport sexuel (24).

Si le test est positif (au moins cinq spermatozoïdes mobiles par champ microscopique) on recherche alors une cause mécanique féminine à l'infertilité, ou un trouble de l'ovulation (41). Si le test est négatif (absence de spermatozoïdes ou spermatozoïdes morts), on pratiquera un test de pénétration croisé (24).

IV. LES CAUSES D'INFERTILITE DU COUPLE ET LEURS TRAITEMENTS

A. Les causes d'infertilité

Les résultats du bilan d'infertilité vont donner une orientation étiologique de l'infertilité du couple. Bien souvent, il n'y a pas qu'une seule cause mais de petites déficiences, décelées tant chez la femme que chez le mari, qui vont par un effet cumulatif rendre le couple infertile.

Les seules enquêtes fiables sur les causes d'infertilité, sont réalisées au niveau régional ou départemental. Les résultats d'une enquête menée par l'INSERM (Thonneau) de 1988 à 1989 et dans 3 départements (48), sont regroupés dans le tableau suivant :

Causes masculines pures	20%	Causes féminines pures	33%
Oligo-asthénospermie (OATS)	21%	Anomalies de l'ovulation	32%
Asthénospermie	17%	Anomalies tubaires	26%
Oligospermie	2%	Endométriose	4%
Tératospermie	10%	Anomalies de la glaire	4%
Azoospermie sécrétoire	6%	Anomalies utérines	4%
Azoospermie excrétoire	3%	Hyperprolactinémie	4%
Immunologique	2%		
Causes masculines et féminines associées			39%
Infertilité inexpliquée			8%

Tableau 3 : Répartition des causes d'infertilité d'après l'enquête de Thonneau (48)

- **Anomalies de l'ovulation (54) :** il peut s'agir d'une anovulation (ovulation inexistante) ou d'une dysovulation (ovulation de mauvaise qualité). Ces troubles peuvent être dus à un dysfonctionnement des ovaires ou des structures cérébrales qui les contrôlent (hypothalamus et hypophyse).
- **Anomalies tubaires (54) :** les trompes peuvent être obturées ou altérées, ce qui va empêcher la rencontre de l'ovocyte et des spermatozoïdes. Ces anomalies tubaires sont souvent dues à des infections génitales.
- **Endométriose :** elle est caractérisée par la localisation anormale de tissu endométrial à l'extérieur de l'utérus (trompes, ovaires, surface extérieure de l'utérus). L'endométriose est associée à une diminution de la qualité ovocytaire et les embryons qui en résultent ont une plus faible capacité d'implantation (39).
- **Facteur cervical (54) :** la glaire peut être sécrétée de façon inadéquate (quantité, qualité, pH). Ces anomalies peuvent être dues à des infections, des dysfonctionnements des glandes endocervicales ou être consécutives à des traitements du col utérin.

- **Oligospermie** : insuffisance du nombre de spermatozoïdes (< 20 millions/mL).
- **Asthénospermie** : défaut de mobilité des spermatozoïdes (< 50% de mobilité) ou anomalies de leur mouvement (vitesse, trajectoire). Ces anomalies peuvent être dues à des anomalies de structure des spermatozoïdes ou à des infections.
- **Tératospermie** : présence d'un taux anormalement élevé de spermatozoïdes anormaux (>30%).
- **Azoospermie** : absence totale de spermatozoïdes dans le sperme qui peut être due à un défaut de production par les testicules (azoospermie sécrétoire) ou à une obstruction des canaux permettant l'extériorisation des spermatozoïdes (azoospermie excrétoire).
- **Causes immunologiques (54)** : dans certains cas (traumatismes), les hommes peuvent s'immuniser contre leurs propres spermatozoïdes, ce qui va entraîner une diminution de leur mobilité et de leur capacité fécondante.

B. Conclusions et orientations thérapeutiques

Selon l'étiologie de l'infertilité, les traitements proposés par le praticien seront différents (4) :

1. Infertilité d'origine féminine

- **Troubles de l'ovulation** : améliorer ou stimuler l'ovulation.
- **Origine tubaire** : possibilité de reperméabilisation par coeliochirurgie ou fécondation in vitro (FIV) d'emblée selon la situation.
- **Origine cervicale** : améliorer la glaire par des oestrogènes. S'il n'y a pas d'amélioration, une insémination artificielle avec sperme du conjoint (IAC) pourra être proposée.

2. Infertilité d'origine masculine

- **Azoospermie sécrétoire** : envisager le don de sperme (IAD si trompes perméables sinon FIVD) ou une fécondation in vitro avec injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde du conjoint (FIV-ICSI) s'il persiste un foyer de spermiogenèse et si des spermatozoïdes peuvent être recueillis à l'issue d'une biopsie.
- **Azoospermie excrétoire** : désobstruction chirurgicale si cela est possible, sinon envisager des prélèvements testiculaires ou épидидymaires de spermatozoïdes pour réaliser une fécondation in vitro avec injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde du conjoint (FIV-ICSI).
- **Azoospermie par insuffisance en hormones hypophysaires (FSH)** : injections de gonadotrophines pendant au moins trois mois.
- **Oligo-asthénospermie** : envisager une IAC si la qualité du sperme est suffisante, le test de Hühner satisfaisant, et la fertilité de la femme à priori normale. Sinon, orienter le couple vers une FIV voire une FIV-ICSI.

DEUXIEME PARTIE :
LA FECONDATION IN VITRO

I. INTRODUCTION

La fécondation in vitro (FIV) est une technique d'AMP qui consiste à reproduire, au laboratoire, ce qui se passe naturellement dans les trompes : la fécondation et les premières étapes du développement embryonnaire.

On distingue deux types de FIV :

- La FIV conventionnelle : les spermatozoïdes sont mis en contact avec un ovocyte.
- La FIV-ICSI (Intracytoplasmic sperm injection) : un seul spermatozoïde est introduit artificiellement dans un ovocyte. On l'appelle également la micro-injection.

II. LES INDICATIONS DE LA FECONDATION IN VITRO

Initialement développée pour les stérilités tubaires, la FIV a progressivement vu ses indications s'élargir, depuis la naissance de Louise Brown en 1978.

A. Les indications tubaires

Les indications tubaires sont en diminution, représentant actuellement 39% des cas alors qu'il s'agissait de l'indication principale de la FIV à ses débuts (17). Parmi les indications tubaires, on retrouve :

- Les stérilités tubaires définitives (salpingectomie bilatérale, altérations anatomiques et/ou fonctionnelles non opérables) (6).
- Les infertilités liées à une altération tubaire : elles regroupent tous les cas de trompes perméables mais ayant fait l'objet d'une intervention (plastie tubaire, traitement conservateur de grossesse extra-utérine), où, malgré une perméabilité vérifiée à l'hystérographie ou à la coelioscopie, aucune grossesse n'est survenue deux ans plus tard (6).

B. Les hypofertilités masculines

Elles représentent la deuxième indication de la FIV. Environ 21% des indications de la FIV sont d'origine masculine isolée et, au total, un facteur masculin est retrouvé dans 39% des cas (17).

Dans cette catégorie entrent :

- les couples ayant réalisé sans succès 4 à 6 cycles d'insémination artificielle avec sperme du conjoint (IAC) (31)
- les couples pour lesquels les caractéristiques spermiologiques ne permettent pas d'envisager la réalisation d'IAC (31).

Lorsque les paramètres du sperme sont altérés, on préconise une technique particulière de FIV : la micro-injection ou FIV-ICSI. Ainsi, les azoospermies sécrétoires ou excrétoires sont une indication pour la FIV-ICSI.

C. Les infertilités inexpliquées

L'infertilité inexpliquée est envisagée après un délai sans conception d'au moins 2 ans et, avec des bilans clinique et paraclinique normaux chez les deux membres du couple.

Le recours à la FIV pour les infertilités inexpliquées est en nette augmentation, passant de 22,5% en 1999 à 29,5% en 2002. Il faut préciser que le taux d'infertilité idiopathique augmente progressivement avec l'âge des patientes. Ainsi, l'augmentation de l'âge des patientes prises en charge pour une FIV pourrait expliquer une telle évolution pour cette indication (17).

D. L'endométriose

La FIV est indiquée pour une endométriose dans 6% des cas (17), mais cette technique est justifiée uniquement s'il s'agit d'une endométriose tubaire ou pelvienne sévère. Aussi, la FIV ne constitue pas le traitement de l'endométriose et ne sera envisagée qu'après un traitement médical et/ou chirurgical (31, 32).

E. Les stérilités immunologiques

Elles ne représentent que 0,2% des indications de la FIV. Cette catégorie regroupe (31) :

- les stérilités immunologiques masculines (auto-anticorps anti-spermatozoïdes dans le sperme). Dans ce cas, la FIV-ICSI est réalisée en première intention ou fait suite à une série d'IAC sans succès.
- les stérilités immunologiques féminines (anticorps anti-spermatozoïdes dans la glaire et/ou le sérum). La FIV est alors proposée d'emblée.

F. La FIV avec sperme de donneur : FIV-D

La FIV-D est réalisée en cas d'échec inexpliqué des inséminations avec sperme de donneur.

Elle constitue 2,4% des indications de la FIV en 2002 contre 3,3% en 1998 (17). En effet, sa place tend à diminuer, compte tenu de l'apparition de la FIV-ICSI pour les couples présentant un facteur masculin majeur d'hypofertilité.

III. LA MISE EN ŒUVRE

La fécondation in vitro s'organise en six étapes (52) :

- A.** Stimulation de l'ovulation et contrôle de la maturation folliculaire
- B.** Recueil et préparation des gamètes
- C.** Fécondation in vitro et culture embryonnaire
- D.** Transfert des embryons
- E.** Soutien de la phase lutéale
- F.** Diagnostic et surveillance de la grossesse débutante

A. La stimulation de l'ovulation et contrôle de la maturation folliculaire

Lors d'un cycle menstruel normal, une femme n'ovule que d'un seul ovocyte mature. En FIV, il est possible de stimuler les ovaires avec des hormones afin d'obtenir de nombreux ovocytes matures : c'est la multifolliculogenèse (43). Ainsi, le taux de fécondation ovocytaire et le nombre d'embryons potentiellement transférables seront augmentés, ce qui multipliera les chances de grossesse.

Le recrutement plurifolliculaire est obtenu par l'administration d'hormones gonadotropes (FSH, LH) en phase folliculaire. Un analogue de la GnRH (agoniste ou antagoniste) leur est associé afin de prévenir une ovulation prématurée (43).

1. Les analogues de la GnRH : agonistes et antagonistes

a) Structure (22)

La GnRH (ou LH-RH) est un décapeptide naturel, sécrété par l'hypothalamus. Elle initie la cascade de régulation hormonale du cycle ovarien (voir figure 8).

Les analogues sont des versions synthétiques de la GnRH qui diffèrent de la molécule naturelle au niveau d'un ou deux acides aminés. Ces substitutions augmentent la demi-vie de l'analogue par rapport au peptide natif (quelques heures contre 5 minutes environ) et améliorent son affinité pour le récepteur à la GnRH.

Il existe deux types d'analogues :

- les agonistes : ils agissent comme la GnRH et sont initialement stimulateurs.
- les antagonistes : ils bloquent l'effet de la GnRH et agissent comme des inhibiteurs.

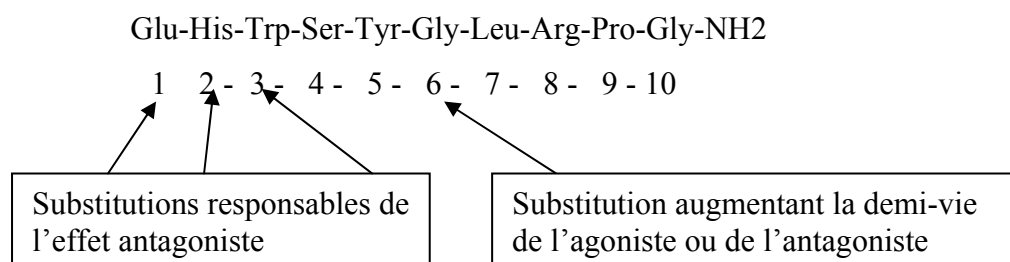


Figure 10 : Structure de la GnRH et de ses analogues (22)

Selon l'analogue utilisé (agoniste ou antagoniste) et son schéma d'administration, plusieurs protocoles sont envisageables :

- **protocoles avec agonistes** : protocoles courts ou longs ;
- **protocoles avec antagonistes** : protocoles monodoses ou multidoses.

b) Les agonistes de la GnRH

Les protocoles de stimulation avec des agonistes de la GnRH ont été stables autour de 95% jusqu'en 2000, mais ont diminué depuis 2001 avec l'introduction des antagonistes. En 2002 ils représentaient 78,7% des cycles. Ces protocoles sont cependant responsables de 21,7% des grossesses cliniques par ponction et 26,3% des grossesses par transfert (17).

(i) Mode d'action

L'utilisation d'agonistes de la GnRH entraîne d'abord une stimulation importante de la synthèse des gonadotrophines (FSH et LH) : c'est l'effet *flare up*. Puis, après 48 heures environ, un blocage apparaît. Il y a alors désensibilisation de l'hypophyse à la GnRH ce qui entraîne une chute des sécrétions de FSH et de LH (24).

Cet effet antigonadotrope s'explique par le fait que les cellules hypophysaires ne sont stimulées que par une sécrétion pulsatile de GnRH et non une sécrétion continue (situation mimée par l'administration des agonistes) (4).

Le mécanisme de désensibilisation comporte une inhibition de l'expression des récepteurs à la GnRH et un blocage de la voie de signalisation intra-cellulaire issue de ces récepteurs. Cette désensibilisation est durable pendant toute la période d'administration des agonistes et totalement réversible à l'arrêt du traitement (22).

(ii) Intérêts et inconvénients

L'utilisation des agonistes dans les protocoles de multifolliculogenèse présente de nombreux avantages (5) :

- Une prévention des pics prématurés de LH et ainsi, une diminution du nombre d'annulations de cycles avant recueil ovocytaire ;

- Une programmation plus souple et plus codifiée des cycles de traitement. En effet, en agissant sur la durée d'administration des agonistes, le clinicien peut choisir le meilleur moment pour déclencher l'ovulation et recueillir les ovocytes ;
- Une amélioration du recrutement folliculaire, donc du nombre d'ovocytes recueillis et d'embryons obtenus.

Il faut cependant préciser que les protocoles avec agonistes nécessitent souvent des doses plus importantes de gonadotrophines pour la stimulation, ce qui entraîne un surcoût. Aussi, l'association des agonistes de la GnRH aux gonadotrophines augmente les risques d'hyperstimulation ovarienne (1) et la libération initiale des hormones gonadotropes pendant les 48 premières heures du traitement par agoniste, peut induire le développement de kystes ovariens fonctionnels (1, 24).

Enfin, les effets indésirables des agonistes ne sont pas négligeables. Les plus fréquents sont liés à leur effet thérapeutique (hypogonadisme qu'ils induisent) et peuvent persister pendant toute la durée du traitement. Il s'agit notamment de (16) :

- métrorragies en début de traitement (dues à la stimulation initiale de sécrétion d'estrogènes) ;
- bouffées de chaleur (70-90%), sécheresse vaginale (20%), diminution de la libido (30%), liées à l'hypoestrogénie induite ;
- céphalées (34%), prise de poids (22%), nausées (17%), syndrome dépressif (10%).

(iii) Les produits utilisés

Selon les recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS (1), « l'utilisation des agonistes de la GnRH est recommandée dans la prévention de l'ovulation prématurée au cours de la stimulation de l'ovulation par les gonadotrophines en vue d'une procréation médicalement assistée ». Les produits ayant l'AMM pour cette indication sont présentés dans le tableau suivant :

DCI	Spécialité	Présentation et voie d'administration	Indications retenues par l'AMM	Prix et Taux de remboursement
Triptoréline	DECAPEPTYL® 0,1 mg LP 3 mg	<u>Flacon 0,1 mg :</u> Une injection sous-cutanée /jour <u>Flacon. LP 3 mg :</u> Exclusivement intra-musculaire Une injection pour une action de un mois	Traitement complémentaire en association avec les gonadotrophines au cours d'une induction de l'ovulation en vue d'une FIV	<u>0,1 mg :</u> 41,69 € les 7 flacons 5,96 €/jr Remb 100% <u>LP 3 mg :</u> 134,69 € 4,81 €/jr Remb 65%
Buséréline	SUPREFACT® Flacon 1mg/mL Solution nasale à 100 µg par pulvérisation (1 mg/mL)	<u>Solution injectable à 1 mg/mL</u> <u>flacon multidoses de 6 mL :</u> 0,3 mg deux fois par jour en sous-cutanée <u>Flacon pulvérisateur de 10 mL (100 doses) :</u> Pulvérisation nasale	Préparation à l'induction de l'ovulation pour la FIV	<u>Solution injectable :</u> 30,48 € / 2 flacons 1,52 €/jr Remb 100% <u>Solution nasale :</u> 37,08 €/flacon Non Remb
Nafaréline	SYNAREL® Solution nasale à 200 µg par pulvérisation	<u>Flacon pulvérisateur de 8 mL (60 doses) :</u> Pulvérisation nasale (2 par jour)	Désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation en vue d'une FIV. Non remboursé dans cette indication	137,40 € / flacon 4,58 €/jr Remb 65%

Tableau 4 : Caractéristiques des agonistes de la GnRH commercialisés (14)

Ces analogues diffèrent par leur affinité pour les récepteurs à la GnRH et leur demi-vie. La dose et la fréquence des administrations dépendent donc des caractéristiques pharmacologiques des molécules. Détruits dans le tube digestif, les agonistes ne sont administrables que par voie injectable (sous-cutanée, intra-musculaire) ou pernasale. Les formes injectables retard permettent de maintenir une désensibilisation hypophysaire pendant un mois environ (32).

(iv) Schémas thérapeutiques

Les agonistes de la GnRH sont utilisés selon deux modalités principales : protocole long ou protocole court.

- Le protocole long

Principe : (1)

L'objectif est d'induire une désensibilisation hypophysaire pour obtenir une quiescence ovarienne avant de démarrer la stimulation de l'ovulation. L'agoniste de la GnRH est administré quotidiennement à partir de la fin du cycle précédent (J21, J22 ou J23) ou en début de cycle (J1 à J2). Lorsque la désensibilisation hypophysaire complète est obtenue, la stimulation par les gonadotrophines est alors débutée, tout en poursuivant l'administration de l'agoniste jusqu'au déclenchement de l'ovulation par l'injection d'hCG.

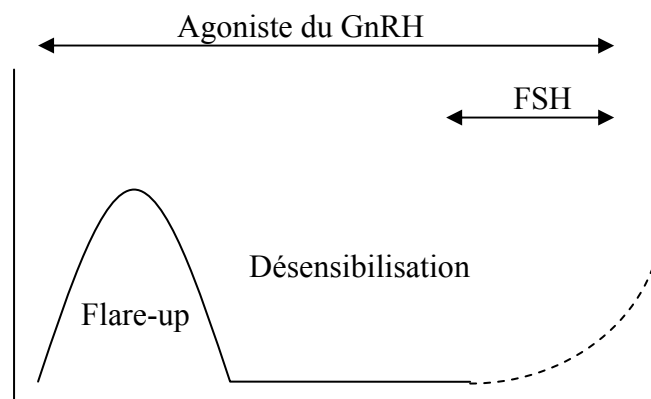


Figure 11 : Principe du protocole agoniste long de stimulation ovarienne (41)

Réalisation pratique :

Selon la forme galénique utilisée (à libération prolongée ou non), on distinguera deux protocoles longs (43) :

Protocole long retard

Injection IM unique de Décapeptyl LP 3 mg[®] à J2 du cycle.

Contrôle de la désensibilisation : environ 18 à 30 jours après l'injection, par échographies et dosages hormonaux.

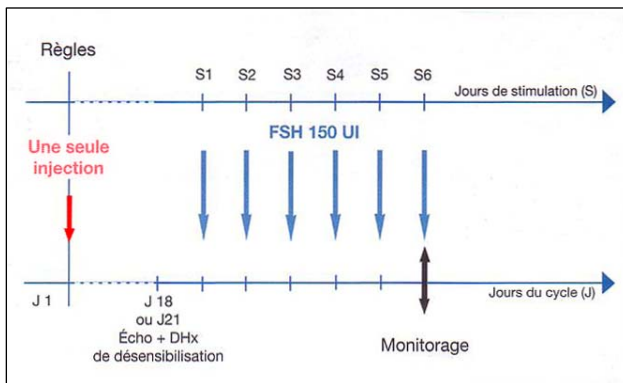


Figure 12 : Le protocole long retard (43)

Protocole long simple

Injections quotidiennes de Décapeptyl 0,1 mg[®] à partir de J21 du cycle précédent.

Contrôle de la désensibilisation : 10 à 15 jours après le début du traitement, par échographies et dosages hormonaux.

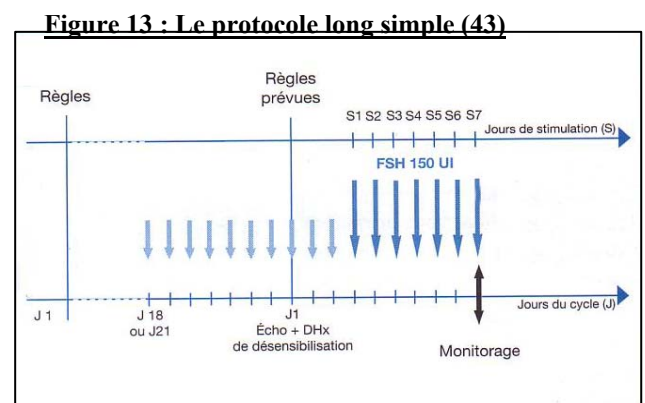


Figure 13 : Le protocole long simple (43)

D'une manière générale, la stimulation par la FSH recombinante à environ 150 UI par jour sera débutée lorsque :

- l'endomètre est fin
- il n'y a pas de kystes ovariens
- l'estradiolémie est < 50 pg/mL

Le contrôle de la stimulation est réalisé par des échographies et des dosages hormonaux à partir du 6^{ème} jour de stimulation et environ tous les 2-3 jours. Le déclenchement de l'ovulation pourra avoir lieu quand l'échographie montre au moins 4 follicules de diamètre supérieur à 17 mm et quand l'estradiolémie est suffisante (43).

- Le protocole court

Principe : (43)

Dans ce protocole, l'administration des gonadotrophines démarre en même temps, ou à peu près, que celle des agonistes. Ainsi, les hormones gonadotropes endogènes libérées par l'effet *flare up* de l'agoniste vont renforcer l'action des gonadotrophines exogènes sur le recrutement folliculaire.

Réalisation pratique : (43)

Une injection quotidienne de Décapeptyl 0,1 mg[®] en sous-cutanée à partir du 1^{er}, 2^{ème} ou 3^{ème} jour du cycle et jusqu'au déclenchement de l'ovulation par l'hCG.

L'injection des hormones gonadotropes débute dès le 3^{ème} jour d'injection de l'agoniste (J3 à J5), d'abord à doses faibles (50-75 UI par jour) puis, adaptées à la réponse ovarienne.

Le contrôle échographique et hormonal de la stimulation est assuré à partir du 7^{ème} jour de traitement.

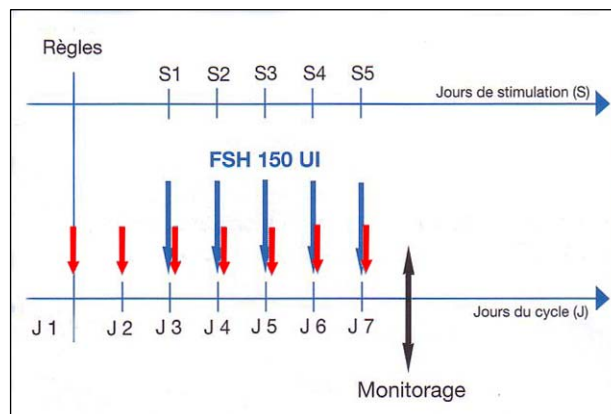


Figure 14 : Le protocole agoniste court (43)

- Comparaison des deux protocoles (5)

Les protocoles longs ont pour avantages un monitoring assez aisé et une possibilité de programmation des ponctions durant la semaine, en fixant la durée de désensibilisation avant de débiter les gonadotrophines. Ils nécessitent cependant l'utilisation de doses importantes de gonadotrophines (environ 3000 UI) et sont donc plus coûteux.

Les protocoles courts permettent une médicalisation plus courte. Il en résulte un traitement moins astreignant pour les patientes, une consommation moindre de gonadotrophines (environ 1500 UI) et donc un coût plus faible pour ces protocoles. En revanche, le

protocole court ne permet pas la programmation des ponctions, puisque la date de début, juste après les règles, reste tributaire du cycle menstruel.

Le dossier FIVNAT 2003 (17) met en évidence une préférence pour le protocole long avec 66,2% de protocoles longs contre 12,5% de protocoles courts en 2002. En effet, le protocole long, est associé aux meilleurs taux de grossesse clinique (22,8% de grossesses par ponction contre 16% avec le protocole court), sans oublier qu'il permet une plus grande souplesse pour les équipes médicales.

c) Les antagonistes de la GnRH

Les protocoles utilisant les antagonistes de la GnRH sont plus récents et ne représentent en 2002 que 19,6% des cycles de FIV (17). Selon les recommandations de l'AFSSAPS, « leur place exacte dans la stratégie thérapeutique de l'AMP est en cours de définition » mais, comme pour les agonistes, « l'utilisation des antagonistes de la GnRH est recommandée dans la prévention de l'ovulation prématurée au cours d'une stimulation de l'ovulation par les gonadotrophines en vue d'une procréation médicalement assistée » (1).

(i) Mode d'action (22)

Les antagonistes se lient aux récepteurs à la GnRH de façon compétitive. Ils empêchent ainsi la GnRH endogène d'exercer son effet stimulateur sur les cellules hypophysaires gonadotropes, ce qui aboutit à une chute de la sécrétion des gonadotrophines. Contrairement aux agonistes, ils n'entraînent pas d'effet *flare up* et leur action inhibitrice est immédiate quel que soit le moment du cycle où ils sont administrés. Aussi, du fait de la compétition avec la GnRH endogène, l'effet des antagonistes est dose-dépendant et immédiatement réversible à l'arrêt du traitement.

(ii) Les produits utilisés

Seules deux molécules sont commercialisées en France, depuis 1999 (1).

DCI	Spécialité	Présentation et voie d'administration	Indications retenues par l'AMM	Prix et taux de remboursement
Cétrorelis	Cétrotide® 0,25 mg 3 mg	<u>Flacon à 0,25 mg/mL</u> : une injection SC par jour <u>Flacon 3 mg/3 mL</u> : Une injection SC pour une action de 96 heures	Prévention de l'ovulation prématurée chez les patientes incluses dans un protocole de stimulation ovarienne contrôlée, suivie de prélèvement d'ovocytes et de techniques de reproduction assistée	<u>0,25 mg</u> : 54,06 €/flacon 54,06 €/jr Remb 100% <u>3 mg</u> : 244,49 €/flacon 61,12 €/jr Remb 100%
Ganirélix	Orgalutran® 0,25 mg	<u>Seringue pré-remplie à 0,25 mg/0,5 mL</u> : Une injection SC par jour	Prévention des pics prématurés de LH chez les femmes en cours d'hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des techniques d'AMP	<u>Boîte de 1 seringue</u> : 51,62€ <u>Boîte de 5 seringues</u> : 233,16€ Remb 100%

Tableau 5 : Caractéristiques des antagonistes de la GnRH commercialisés (14)

(iii) Intérêts et inconvénients

Les résultats d'une étude randomisée (1999) comparant les antagonistes aux agonistes de la GnRH ont montré en faveur des antagonistes (1) :

- une durée de stimulation plus courte
- une consommation de gonadotrophines plus faible
- une incidence des hyperstimulations ovariennes plus basse
- peu de manifestations cliniques d'hypoestrogénie.

Paramètres	Triptoréline protocole long (n = 36)	Cétrorélix protocole monodose (n = 113)
Nombre de cycles	36	115
Durée de stimulation (jours)	10,7	9,4
Nombre d'ampoules de gonadotrophines 75 UI (hMG : ménotropine)	35,6	24,3
Nombre d'ovocytes recueillis	12,6	9,2
Taux de grossesse évolutive par transfert d'embryon (%)	27,3	21,2
Taux de fausse couche spontanée (%)	27,3	15,4
Taux de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (%)	11,1	3,5

Tableau 6 : Comparaison des résultats en FIV : agonistes du GnRH en protocole long versus antagonistes du GnRH en protocole monodose (40)

En revanche, l'utilisation des antagonistes ne permet pas d'obtenir une bonne synchronisation de la cohorte folliculaire avant de débiter la stimulation. En effet, ces molécules n'entraînent pas de désensibilisation de l'hypophyse et donc de mise au repos des ovaires (26).

La tolérance des antagonistes de la GnRH est satisfaisante avec seulement pour effets indésirables fréquents des réactions transitoires au point d'injection (érythèmes, démangeaisons, réactions oedémateuses) (41). Ces réactions locales disparaissent en général dans les 4 heures qui suivent l'administration. Aussi, les effets indésirables communs (>1%) rapportés dans les études cliniques sont des céphalées et des nausées. L'asthénie, les vertiges et malaises sont peu fréquents (<1%). (1, 14)

(iv) Schémas thérapeutiques

Deux protocoles utilisant les antagonistes de la GnRH sont possibles. Dans les deux cas, l'introduction de l'antagoniste est réalisée soit à jour fixe au cours de la stimulation (6^{ème} jour de stimulation), soit en fonction de la réponse ovarienne, évaluée par le diamètre folliculaire (à partir de 14 mm) et l'estradiolémie (43).

- Protocole monodose

Il consiste en l'administration d'une injection SC de 3 mg d'antagoniste (Cétrotide®) qui assure une prévention du pic prématuré de LH pendant 96 heures environ (43).

Si la croissance du follicule ne permet pas l'induction de l'ovulation le 5^{ème} jour qui suit l'injection de Cétrotide 3 mg[®], des injections quotidiennes supplémentaires de 0,25 mg de cétrorélix sont administrées jusqu'au jour du déclenchement de l'ovulation (14).

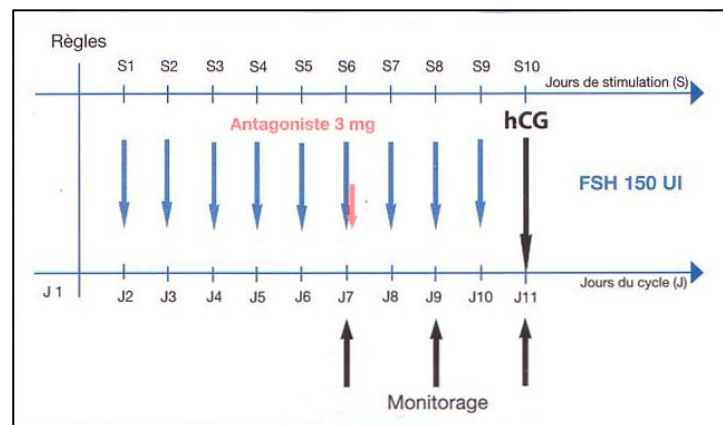


Figure 15 : Le protocole antagoniste monodose (43)

- Protocole multidose

Il consiste en l'administration d'une injection quotidienne de 0,25 mg d'antagoniste jusqu'au jour du déclenchement de l'ovulation inclus.

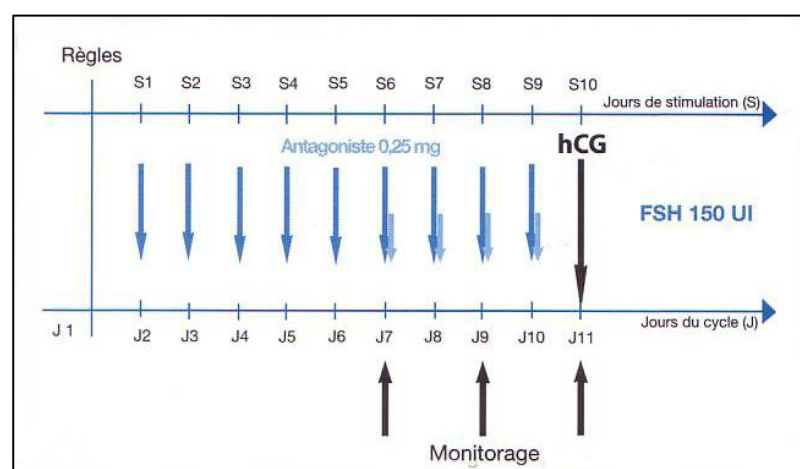


Figure 16 : Le protocole antagoniste multidose (43)

- Comparaison des deux protocoles

Il n'existe pas d'études comparant ces deux protocoles en terme de résultats. Le protocole monodose est très simple et allège le traitement. Le protocole multidose permet d'alléger le monitoring du cycle mais, du fait de nombreuses injections, il est plus sensible à l'oubli d'une dose, avec réel risque de survenue d'un pic de LH.

2. Les gonadotrophines

Trois gonadotrophines ont été décrites dans le cadre de l'aide médicale à la procréation : la FSH (hormone folliculo-stimulante), la LH (hormone lutéinisante) et l'hCG (gonadotrophine chorionique humaine).

a) La structure des gonadotrophines (29)

Les gonadotrophines sont des glycoprotéines hétérodimériques constituées de deux sous-unités protéiques, α et β , liées de façon non covalente, et portant chacune des chaînes oligosaccharadiques. La sous-unité α (92 acides aminés) est commune à toutes les hormones glycoprotéiques (FSH, LH, TSH et hCG). Au contraire, la sous-unité β est différente d'une hormone glycoprotéique à l'autre ; elle donne à chacune sa spécificité d'action. Cependant, l'association des deux sous-unités est indispensable à l'activité biologique de l'hormone.

Les deux chaînes protéiques (α et β) sont glycosylées. Au cours de la biosynthèse intracellulaire, il se produit d'abord une glycosylation (dans le réticulum endoplasmique) puis un réarrangement des chaînes oligosaccharidiques (dans l'appareil de Golgi). Ces étapes aboutissent à la sécrétion d'isoformes moléculaires de l'hormone qui diffèrent par la structure de leurs chaînes latérales saccharidiques.

La conformation de ces chaînes latérales influence l'affinité de l'hormone pour son récepteur et sa demi-vie plasmatique. Ainsi, la pharmacocinétique et l'activité biologique d'une préparation de gonadotrophines dépendront de son profil en isohormones et de la conformation de celles-ci.

b) Mode d'action des gonadotrophines (37)

Les gonadotrophines utilisées pour la multifolliculogenèse agissent de la même manière que les gonadotrophines endogènes : par une action directe sur l'ovaire, elles stimulent la croissance et la maturation du ou des follicules pré-ovulatoires (effet FSH et LH). La FSH, en se fixant sur ses récepteurs au niveau folliculaire, stimule le follicule primordial et l'aromatase, permettant une sécrétion d'estrogènes. Elle développe ses propres récepteurs ovariens, mais également ceux de la LH. Ces deux gonadotrophines agissent ultérieurement en synergie sur le follicule en croissance. Lorsque la maturité folliculaire est atteinte, l'administration d'hCG, simulant le pic de LH, déclenche l'ovulation.

c) Les produits utilisés

Le tableau suivant regroupe les spécialités à base de gonadotrophines, en fonction de leur activité biologique et de leur origine :

Activité	Origine	DCI	Spécialité
FSH	urinaire	Ménotropine Urofollitropine	MENOPUR [®] FOSTIMON [®]
	recombinante (génie génétique)	Follitropine α Follitropine β	GONAL-F [®] PUREGON [®]
LH	urinaire	hCG	GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO [®]
	recombinante	Choriogonadotropine alfa	OVITRELLE [®]
	recombinante	Lutropine α	LUVERIS [®]

Tableau 7 : Les gonadotrophines (16)

d) Les gonadotrophines à activité FSH pure ou prédominante

(i) Les gonadotrophines d'origine urinaire

Les HMG (Human Menopausal Gonadotropins), sont extraites de l'urine de femmes ménopausées. En effet, chez la femme ménopausée, la sécrétion hypophysaire de gonadotrophines n'est plus freinée, du fait de la disparition de la majeure partie des stéroïdes circulants (estrogènes, progestérone). Ces hormones sont alors sécrétées en grande quantité dans l'urine, sous forme biologiquement active. L'extraction et la purification de ces urines permettent ainsi d'obtenir des préparations à effet FSH et LH (56).

Ces préparations ont été utilisées pendant 15 ans pour l'induction de l'ovulation et l'hyperstimulation ovarienne contrôlée en AMP. Cependant plusieurs inconvénients se sont présentés : le contrôle de leur source était difficile, le produit final variable d'un lot à l'autre, était contaminé par plus de 95% de protéines, induisant des réactions allergiques au point d'injection. Une forme purifiée par chromatographie d'HMG ou HMGP, est actuellement commercialisée sous le nom de Ménopur® (1).

Aussi, afin d'éliminer l'activité LH (la LH pouvant perturber la maturation folliculaire), les HMG sont purifiées par immunochromatographie sur anticorps monoclonaux anti-FSH. Il en résulte un produit contenant plus de 95% de FSH pure et une activité multipliée par 60 (56).

Actuellement, seules deux spécialités sont disponibles :

- **MENOPUR® : ménotropine** : flacon à 75 UI de FSH + 75 UI de LH pour injections SC ou IM (malgré sa composition en gonadotrophines, la Ménotropine a une activité FSH prédominante) ;
- **FOSTIMON® : urofollitropine** : flacon à 75 UI ou 150 UI de FSH pour injections SC.

(ii) Les gonadotrophines recombinantes

Ce sont actuellement les gonadotrophines les plus utilisées pour la multifolliculogenèse en FIV. En 2002, elles représentaient 85,4% des cycles de FIV (17).

Les gonadotrophines recombinantes seront présentées dans la troisième partie de ce travail, ayant pour objectif de comparer la follitropine α et la follitropine β en terme d'efficacité clinique et d'effets indésirables.

(iii) Indications des gonadotrophines FSH

Selon les recommandations de l'AFSSAPS (1), les gonadotrophines à activité FSH sont utilisées pour :

- l'induction de l'ovulation hors AMP :
en première intention en cas d'insuffisance hypothalamo-hypophysaire avec hypogonadisme ;
en seconde intention en cas d'échec ou d'intolérance au citrate de clomifène ;
- l'induction de l'ovulation en vue d'une insémination intra-utérine ;
- la stimulation de l'ovulation en vue d'une FIV.

(iv) Schémas thérapeutiques (1, 24)

Le schéma d'administration de ces gonadotrophines doit être adapté à chaque patiente, en fonction de l'indication, de son âge, et de sa réponse ovarienne. Le monitoring de l'ovulation, échographique et hormonal (dosages d'estradiol et dosages de LH en cas d'association avec des antagonistes), est indispensable pour prévenir la survenue de grossesses multiples et d'hyperstimulations ovariennes. La décision du déclenchement doit tenir compte du nombre de follicules en croissance et du taux d'estradiol. Ce dernier doit concorder au nombre de follicules matures visualisés et ne doit pas être excessif (<4000 pg/mL), le risque d'hyperstimulation ovarienne étant alors important.

Dans le cas d'une stimulation pour FIV, les gonadotrophines sont associées à un analogue de la GnRH (agoniste ou antagoniste), sans dépasser 450 UI de FSH par jour (1).

Les doses injectées sont adaptées quotidiennement en fonction de la réponse ovarienne (évaluée par des contrôles échographiques et hormonaux). De façon très schématique, trois situations sont envisageables (24) :

Adaptations des doses de gonadotrophines	Doses inchangées	Doses augmentées	Doses diminuées
Situation échographique et hormonale	• Croissance folliculaire harmonieuse avec une évolution proportionnelle de l'estradiolémie.	• Croissance folliculaire faible avec une stagnation de l'estradiolémie • Croissance folliculaire correcte mais estradiolémie insuffisante	• Maturation folliculaire trop rapide parallèlement à l'estradiolémie • Estradiolémie excessive par rapport à la croissance folliculaire

Tableau 8 : Adaptation des doses de FSH en fonction de la réponse ovarienne (24)

Dans le cas de la multifolliculogenèse en vue d'une FIV, la stimulation est poursuivie jusqu'à l'obtention d'au moins un ou deux follicules de diamètre supérieur à 17 mm avec un taux d'estradiol proportionnel au nombre de follicules matures (250-300 pg/mL par follicule mature). Le déclenchement de l'ovulation est alors réalisé.

e) Les spécialités à activité LH

(i) Les préparations à base d'hCG

L'hCG est une hormone sécrétée par le placenta au cours de la grossesse, puis excrétée dans l'urine.

Elle est principalement utilisée pour induire l'ovulation. En se fixant sur les récepteurs de la LH, elle mime le pic de LH nécessaire au déclenchement de l'ovulation du ou des follicules matures.

Depuis 2002, une hCG recombinante est disponible en France. Elle est actuellement la plus utilisée supplantant ainsi l'hCG urinaire. C'est le cas au C.H.U de Nantes où seule l'hCG recombinante est utilisée.

Spécialité	Obtention	Présentation	Mode d'administration	Prix
hCG ENDO® (laboratoire Organon)	Extraite de l'urine de femmes enceintes	Ampoule à : 5000 UI 1500 UI	Une injection IM de 3000 à 10000 UI 24-48 heures après la dernière injection de FSH ou HMG	<u>1500 UI</u> : 10,99€ <u>5000 UI</u> : 6,06€ Remb 65%
OVITRELLE® (laboratoires Serono)	hCG recombinante produite par génie génétique	Flacon de 250 µg (soit 6500 UI) à reconstituer <u>Seringue pré-remplie</u> de la solution injectable à 250µg / 0,5 mL	Injection SC unique 24-48 heures après la dernière injection de FSH	40,84€ (boîte de une injection) Remb 100%

Tableau 9 : Les gonadotrophines chorioniques commercialisées (14)

(ii) Les préparations à base de LH

Une seule spécialité est disponible sur le marché : **LUVERIS® 75 UI** (lutropine α).

Les indications de la LH recombinante sont différentes. Cette spécialité de LH est indiquée pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes ayant un déficit sévère en LH (LH < 1,2 UI/L) et FSH. L'administration se fait par voie SC, toujours en association avec de la FSH (1, 14).

B. Le recueil et la préparation des gamètes

1. Recueil et préparation des spermatozoïdes

Les spermatozoïdes peuvent provenir d'un sperme éjaculé frais (conjoint) ou congelé (conjoint ou donneur). Dans ce cas, le recueil est réalisé par masturbation après 2-3 jours d'abstinence. Le recueil peut également être chirurgical, par prélèvement au niveau du déférent, de l'épididyme ou du testicule (27).

Les spermatozoïdes utilisés pour la FIV sont ensuite préparés selon plusieurs techniques qui ont toutes pour objectif d'obtenir une suspension de spermatozoïdes :

- mobiles
- de morphologie normale (parmi lesquels se trouvent les fécondants)
- capacités (pour assurer la fécondation).

La méthode la plus utilisée, celle également mise en œuvre au C.H.U de Nantes, est la méthode de sélection du sperme sur les gradients de densité. Elle consiste à séparer les cellules étudiées en fonction de leur densité. Le sperme est déposé sur un gradient de densité croissante de haut en bas (milieu PureSperm[®]). Après centrifugation, les fractions les plus concentrées contiennent en général les spermatozoïdes mobiles qui sont récupérés puis lavés dans un milieu de culture par une nouvelle centrifugation. Le culot obtenu, correspondant aux spermatozoïdes, est alors remis en suspension dans 300-500 µL du milieu de culture (24).

2. Recueil et préparation des ovocytes

Le recueil des ovocytes se fait par ponction folliculaire environ 36 heures après l'injection d'hCG. La ponction est réalisée sous anesthésie locale (24% au C.H.U de Nantes) ou générale (76% au C.H.U de Nantes) et dure 15 à 20 minutes. Elle se fait par voie transvaginale, sous contrôle échographique. La sonde endovaginale est munie d'un guide qui permet de venir aspirer, grâce à une aiguille, les follicules matures. Le liquide folliculaire est ensuite transmis au biologiste qui recherche les complexes cumulo-ovocytaires et les place dans un milieu de culture, puis en incubation à 37°C jusqu'à l'insémination.

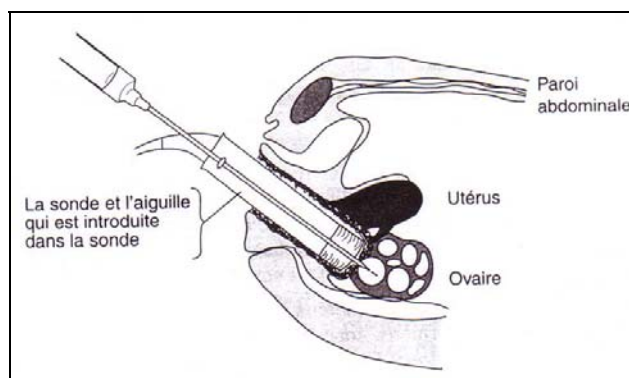


Figure 17 : La ponction par voie endovaginale (41)

C. La fécondation in vitro et la culture embryonnaire

Comme précisé précédemment, il existe deux techniques de fécondation in vitro (52) :

- La FIV conventionnelle est réalisée en cas de stérilité tubaire définitive et/ou en cas d'insuffisance spermatique « légère », c'est-à-dire un nombre de spermatozoïdes mobiles et de morphologie normale compris entre 300 000 et 500 000/mL ;
- La FIV-ICSI est réalisée principalement lorsque les paramètres du sperme sont sévèrement altérés (mobilité, morphologie, numération des spermatozoïdes <300 000/mL). Elle peut également être indiquée pour une stérilité féminine, après échec de FIV conventionnelle, mais aussi en cas d'infertilité masculine et féminine associées (les chances de fécondation étant diminuées en cas d'une médiocre réponse à la stimulation ovarienne associée à des altérations spermatiques).

1. Le jour de la ponction : J 0

a) Cas de la FIV conventionnelle

Chaque ovocyte est mis en contact avec un nombre suffisant de spermatozoïdes puis est replacé dans l'incubateur à 37°C (8). Pour une FIV conventionnelle, le nombre de spermatozoïdes nécessaire pour un ovocyte est estimé à 100 000/mL (27).

b) Cas où une ICSI est réalisée

Les ovocytes sont traités au préalable par une solution enzymatique, afin d'enlever les cellules qui les entourent (cumulus oophorus). C'est l'étape de « décoronisation ». A ce stade, on peut faire le tri entre les ovocytes immatures et matures : seuls les matures seront micro-injectés par un seul spermatozoïde. La manipulation est réalisée sous microscope équipé de micromanipulateurs (8).

2. La culture embryonnaire (52)

Quelle que soit la technique utilisée (FIV conventionnelle ou FIV-ICSI), l'étape de culture embryonnaire se déroule de la même manière :

- **Le premier jour après la ponction = J1**

Après environ 17 heures d'incubation, lorsque la fécondation a eu lieu, les ovocytes sont appelés zygotes. Ils sont à ce moment au stade de deux pronucléi, l'un des noyaux étant celui de l'ovocyte, l'autre correspondant à la tête du spermatozoïde, attestant ainsi de la fécondation.

Les zygotes polyspermiqes (plus de deux pronucléi) sont éliminés et les autres sont replacés dans l'étuve.

- **Le deuxième jour après la ponction = J2**

Une nouvelle observation microscopique retrouve des embryons à 2 ou 4 cellules et permet de les classer selon leur morphologie :

Groupe d'embryons	Blastomères (= ensemble des cellules nées des premières divisions du zygote)	Fragmentation cytoplasmique
1	Egaux et réguliers	Absente
2	Egaux et réguliers	Quelques fragments (<20%)
3	Inégaux	Nombreux fragments (21-50%)
4	Inégaux	Embryons fragmentés (>50%)

Tableau 10 : Classification qualitative des embryons (52)

Ces critères permettent une classification qualitative des embryons. Un embryon de « bonne qualité » est caractérisé par un nombre de cellules suffisantes (4 à 6 cellules à J2 et 6-8 cellules à J3), une régularité dans la taille et la forme des cellules et une absence de fragmentation cytoplasmique.

Ainsi, les embryons du groupe 1 et 2 dont les taux d'implantation sont équivalents, sont transférés en priorité car ils donnent les meilleures chances de grossesse. Les embryons du groupe 3 et 4 donnent peu de grossesses et ne résistent pas à la congélation. Ils ne sont donc utilisés que par défaut et à l'état frais (52).

D. Le transfert embryonnaire

Les embryons sont habituellement transférés au deuxième ou troisième jour post-ponction, au stade de 2 à 8 cellules.

Le ou les embryons sont introduits dans un cathéter fin et souple (cathéter de Frydman) puis déposés dans la cavité utérine, après passage du col (52).

Le nombre d'embryons à transférer est une question délicate : plus il est important et plus les chances de grossesse augmentent, mais le risque de grossesse multiple s'accroît également. Aussi, au-delà de trois embryons transférés, le gain en grossesse est minime en regard du risque de grossesse multiple (52). Le nombre d'embryons introduits est décidé en accord avec le couple, en tenant compte de l'âge de la patiente, de la qualité embryonnaire, du rang de la tentative, etc. En pratique, le transfert de trois embryons reste exceptionnel.

Nombre d'embryons transférés	1	2	3	4	5
Taux d'accouchement	10%	23%	29%	31%	33%
Taux de grossesse multiple		15%	23%	35%	37%

Tableau 11 : Impact du nombre d'embryons transférés sur le taux d'accouchement et le risque de grossesse multiple (55)

Le transfert peut être plus tardif, cinq ou six jours après la fécondation. A ce stade, certains embryons auront atteint le stade de blastocystes alors que d'autres seront restés à 4 cellules. Les blastocystes ont un meilleur taux d'implantation. Ainsi, après une culture prolongée, la sélection des embryons à transférer est plus facile à réaliser et il est alors possible de ne transférer qu'un embryon pour éliminer le risque de grossesse multiple.

E. Soutien de la phase lutéale

Afin d'assurer l'intégrité de l'endomètre et aider l'implantation, une supplémentation de la phase lutéale est démarrée le jour du transfert et poursuivie pendant 15 jours environ. Ce soutien lutéal est réalisé par l'administration de progestérone (400 mg/jour) par voie vaginale, associée ou non à l'hCG (52).

F. Diagnostic et surveillance de la grossesse débutante

La grossesse débutante est recherchée par un dosage de β -hCG 11 jours après le transfert embryonnaire. S'il est positif, une échographie réalisée quatre semaines après (6^{ème} semaine de grossesse), permettra un dépistage précoce des grossesses multiples ou ectopiques (52).

IV. LES RÉSULTATS DE LA FÉCONDATION IN VITRO

L'expression des résultats obtenus en FIV, en taux de grossesse par tentative, est ambiguë et cela à cause de l'imprécision des deux termes utilisés.

En effet, le terme de grossesse peut caractériser une grossesse :

- biologique : débutante
- clinique : taux d'hCG évolutif et échographie montrant au moins un sac embryonnaire et une activité cardiaque
- évolutive : persistant au-delà de 3 mois
- menée à terme.

De même, le terme de tentative peut désigner l'une ou l'autre des étapes de la FIV :

- la stimulation ovarienne
- la ponction folliculaire
- la fécondation
- le transfert embryonnaire.

En pratique, les résultats sont exprimés en taux de grossesse clinique par ponction (les laboratoires tiennent un compte exact des ponctions, ce qui n'est pas nécessairement le cas pour les cycles de stimulation). Mais ils sont également exprimés en taux de grossesse clinique par transfert. Dans ce cas, le résultat sera plus avantageux car il ne tient pas compte des éventuels échecs de tentative entre la ponction et le transfert.

Les dossiers FIVNAT 2003 (17) regroupent les résultats des tentatives de 2002 de 59 centres français (soit 28 212 tentatives).

Les données FIVNAT les plus récentes disponibles sont celles de 2002. Ce retard s'explique par le délai de recueil et d'exploitation des résultats provenant des différents centres d'AMP.

Ils sont présentés dans le tableau suivant :

Technique	Répartition des cycles	Taux de grossesse clinique par ponction	Taux de grossesse clinique par transfert
FIV conventionnelle	46 %	19,9 %	25,4 %
FIV-ICSI	53,4 %	23,8 %	25,9 %

Tableau 12 : Résultats de la FIV conventionnelle et FIV-ICSI (17)

Les chances de succès de la fécondation in vitro dépendent de plusieurs facteurs : l'âge de la femme, l'indication de la FIV et les modalités de prise en charge (protocole, rang de la tentative, nombre d'embryons transférés).

A. Les résultats de la FIV en fonction de l'âge de la femme

L'âge de la femme constitue un facteur pronostique majeur en fécondation in vitro. Quels que soient l'indication de la FIV et le nombre d'embryons transférés, le taux de grossesse clinique par ponction diminue avec l'âge. Ce taux est stable de 25 à 35 ans et diminue surtout à partir de 37 ans. Il devient très bas après 45 ans (4,7%) (17).

L'effet délétère de l'âge sur les taux de succès en FIV s'explique par : une baisse de la production et de la qualité ovocytaire, un taux d'implantation réduit et un risque de fausse couche spontanée plus élevé (supérieur à 50 % après 45 ans).

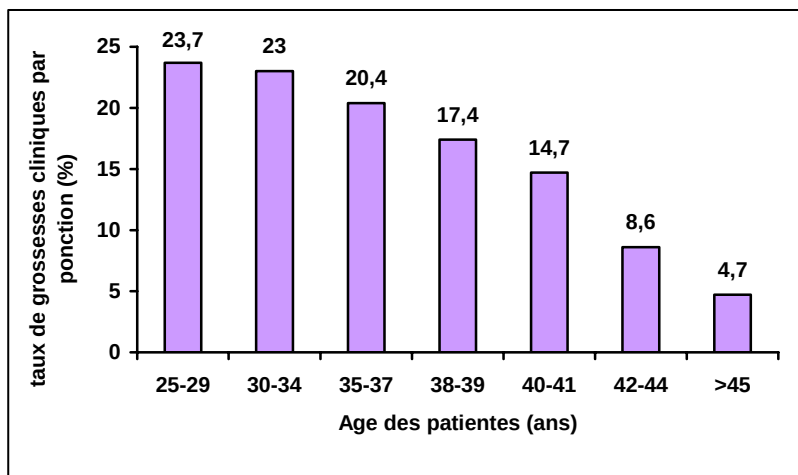


Figure 18 : Evolution du taux de grossesse clinique par ponction selon l'âge de la femme (17)

B. Les résultats de la FIV en fonction de l'indication

Les résultats de la FIV, en taux de grossesse clinique par ponction, permettent de classer les indications en fonction de leur taux de succès décroissant :

Indications	Taux de grossesse clinique par ponction
FIV avec donneur (FIV-D)	30 % (indication tubaire associée) 26,5 % (indication de FIV-D isolée)
Endométriose isolée	22,8 %
Infertilité idiopathique	22,2 %
Infertilité tubaire isolée	21,9%
Hypofertilité masculine isolée (FIV avec sperme du conjoint)	18,6 %

Tableau 13 : Taux de grossesse clinique par ponction en FIV conventionnelle selon l'indication (17)

C. Les résultats de la FIV en fonction de la prise en charge

1. Le protocole de stimulation

Jusqu'en 2001, l'utilisation des agonistes de la GnRH est restée stable, représentant en moyenne 95% des cycles. Mais, l'année 2001 se caractérise par une augmentation de l'utilisation des antagonistes (10% des cycles) au dépend des protocoles agonistes longs. Ces derniers restent cependant associés aux meilleurs taux de grossesse clinique par ponction ou par transfert (17).

Analogue	Répartition des cycles par année				Taux de grossesse clinique par ponction
	1999	2000	2001	2002	2002
Agoniste de la GnRH	94,3%	96,5%	83,5%	78,7%	21,7%
Protocole court	13,4%	15,4%	15,8%	12,5%	16,1%
Protocole long	80,9%	81,1%	67,7%	66,2%	22,8%
Antagoniste	0,6%	1,5%	10%	19,6	18,7%

Tableau 14 : Evolution de l'utilisation des analogues de la GnRH (17)

En ce qui concerne les gonadotrophines utilisées pour la multifolliculogenèse, l'introduction sur le marché des FSH recombinantes a remplacé les hMG et FSH purifiées. En effet les FSH recombinantes sont actuellement utilisées dans environ 90% des cycles (17).

2. Le rang de la tentative

Une cohorte de 35714 femmes suivies depuis la première ponction jusqu'à l'obtention d'une grossesse ou pendant au moins deux ans, a permis d'étudier l'influence du rang de la tentative sur les chances d'obtention d'une grossesse en FIV (20).

Sur l'ensemble de la cohorte, le taux de grossesse par ponction diminue régulièrement du rang un au rang huit.

rang	Nombre de patientes	Grossesses par ponction (%)	Abandons (%)	Taux cumulés (%)	
				Grossesse	Accouchement
1	35714 (100%)	20,2	38,3	20,2	15,6
2	14818 (41,5%)	17,4	39,6	34,1	26,3
3	6380 (17,9%)	16,0	44,9	44,6	34,4
4	2494 (7%)	13,3	53,6	52,0	40,1
5	826 (2,3%)	13,4	54,1	58,4	45,0
6	268 (0,8%)	12,7	51,5	63,7	49,1
7	96 (0,3%)	7,3	49,0	66,4	51,2
8	42 (0,1%)	11,9		70,4	54,2
Total	60638	18,6		31,6	24,4

Tableau 15 : Evolution des taux de succès de la FIV selon le rang de la tentative (20)

Le taux d'abandon est important dès le rang un pour atteindre 50% au rang quatre. Ainsi, théoriquement, après huit tentatives, une femme sur deux devrait avoir accouché, mais si les abandons correspondent à un échec, ce taux n'est plus que de une sur quatre.

Il faut cependant tenir compte de l'indication de la FIV et surtout de l'âge de la femme, qui sont des facteurs pronostiques importants. En effet, dans la plupart des indications, les taux cumulatifs d'accouchement augmentent au moins jusqu'à la sixième tentative pour les femmes de moins de 37 ans et stagnent de plus en plus tôt ensuite.

3. Le nombre d'embryons transférés

Certes les chances de grossesse augmentent avec le nombre d'embryons transférés, mais le risque de grossesse multiple augmente parallèlement. Ainsi, la plupart des équipes ne transfèrent que deux embryons et conservent les embryons restants par cryopréservation. Le bilan FIVNAT (17) a montré une augmentation depuis 1997 des transferts électifs de deux embryons, représentant près de 54% des cas en 2002 contre 36% en 1998. Dans le même temps, les transferts de trois embryons ont diminué (25,8% des cas en 2002 contre 39,8% en 1998).

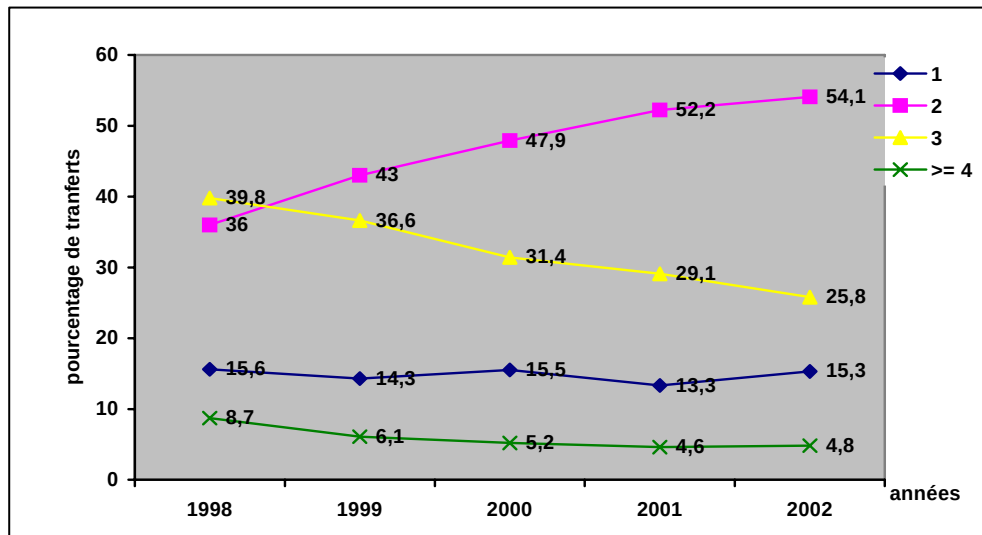


Figure 19 : Evolution du nombre d'embryons transférés de 1998 à 2002 (17)

TROISIEME PARTIE :
LES HORMONES
FOLLICULOSTIMULANTES
RECOMBINANTES :
COMPARAISON DU GONAL-F® ET
DU PUREGON®

I. RAPPELS HISTORIQUES SUR LES **GONADOTROPHINES**

Les premières préparations de gonadotrophines ont été commercialisées vers 1960. Depuis, une évolution du mode d'obtention de ces gonadotrophines a permis de développer différentes préparations à base de FSH. Celles-ci sont répertoriées, par ordre chronologique, dans le tableau suivant.

DCI	HMG Ménotropine	uFSH Urofollitropine	uFSH-HP Urofollitropine hautement purifiée	rFSH α et β Follitropine α et β	HMG-HP
Origine	Gonadotrophine ménopausique humaine d'origine urinaire	FSH urinaire	FSH urinaire hautement purifiée	FSH recombinante	Gonadotrophine ménopausique humaine urinaire hautement purifiée
Spécialités	Humégon [®] Pergonal [®] Ménogon [®]	Metrodine [®]	Metrodine HP [®] Fostimon [®]	Gonal-F [®] Puregon [®]	Ménopur [®]
Début de commercialisation	1960	1986	1995	1996	2002
Mode d'obtention	Extraction de l'urine de femmes ménopausées	Préparation purifiée de ménotropine	Purification par immunochromatographie sur anticorps monoclonaux anti-FSH	Production par cellules CHO génétiquement modifiées	Purification de HMG par chromatographie
Composition par ampoule de 75 UI	75 UI FSH + 75 UI LH	75 UI FSH LH<0,001 UI	75 UI FSH	75 UI FSH	75 UI FSH + 75 UI LH
Activité FSH spécifique (UI/mg de protéine)	75			10 000	>2000
Pureté	<5%	<5%	>95%	>99%	>97,5%
Voie d'administration	IM	IM	IM ou SC	IM ou SC	IM ou SC
Prix pour 75 UI (€)	10	15	16-18	34	

Tableau 16 : Evolution des préparations de gonadotrophines (1, 53)

Les produits actuellement commercialisés en France sont en gras

L'introduction des gonadotrophines recombinantes, en 1996, s'est accompagnée d'améliorations par rapport aux préparations d'origine urinaire (46) :

- Pureté élevée (>99%) permettant une administration SC en raison de la faible quantité de protéines contaminantes potentiellement immunogènes
- Activité FSH spécifique élevée (>10 000 UI/mg de protéine)
- Absence d'activité LH intrinsèque
- Composition régulière lot à lot, le profil en isohormones étant contrôlé
- Production illimitée, indépendante de la quantité d'urine, et pouvant être adaptée aux besoins.

Ces améliorations représentent cependant un coût. En effet, les préparations de gonadotrophines recombinantes coûtent environ trois fois plus cher que les anciennes préparations de FSH urinaire. Ainsi, avec l'arrivée des rFSH sur le marché, les dépenses totales en FSH sont passées de 5 millions d'euros en 1995 à 26,8 millions d'euros en 2000 (53).

II. GÉNÉRALITÉS SUR LES FSH RECOMBINANTES : DE LA SYNTHÈSE À L'UTILISATION

A. La biosynthèse des gonadotrophines recombinantes

La structure générale des gonadotrophines a été décrite précédemment (cf 2^{ème} partie). Il convient seulement de rappeler que la FSH est une glycoprotéine composée de deux sous-unités : alpha et bêta. Dans le cas de la FSH recombinante (rFSH), ces deux sous-unités sont produites par génie génétique.

1. Principe

La rFSH est produite in vitro par la technique de recombinaison génétique. Cette méthode consiste à modifier le génome d'une bactérie ou d'une cellule animale, par l'introduction d'un ou plusieurs gènes, qui donnent à la cellule la faculté de produire des protéines codées par ces gènes. Ainsi, la rFSH est produite par des cellules mammifères transfectées par les gènes qui, chez l'homme, codent pour la FSH humaine (29).

2. Les étapes de la biosynthèse

a) Choix des gènes et du vecteur (29)

De part sa structure, la biosynthèse de la rFSH nécessite deux gènes : l'un codant pour la sous-unité α et l'autre pour la sous-unité β .

L'introduction de ces gènes dans le génome de cellules capables de produire une hormone fonctionnelle requiert un vecteur d'expression. Le vecteur utilisé est un plasmide dans lequel sont clonés les deux gènes correspondants.

b) Choix des cellules productrices de rFSH (29)

L'hormone folliculostimulante possède des chaînes oligosaccharidiques indispensables à son activité biologique. Les bactéries, incapables de réaliser les glycosylations essentielles, ne peuvent donc pas être utilisées pour produire de la rFSH.

Par conséquent, à l'inverse des hormones protéiques simples, telles l'insuline ou l'hormone de croissance, la rFSH ne peut être obtenue que dans des cellules eucaryotes.

Le choix des cellules eucaryotes utilisées porte alors sur certains critères :

- possibilité de transfecter ces cellules avec un ADN hétérologue ;
- capacité de multiplication in vitro et stabilité génétique en culture ;
- aptitude à glycosyler ;
- innocuité.

La prise en compte de ces critères a conduit à l'utilisation des cellules de la lignée ovarienne de hamsters chinois (CHO ou Chinese Hamster Ovary)

c) La sélection des cellules (29)

Les cellules transfectées sont cultivées sur une longue durée afin de s'assurer de la stabilité des gènes α et β introduits. Ce contrôle permet d'obtenir un pool de cellules CHO caractérisées par leur stabilité génétique et leur productivité en FSH.

d) Production et purification de la FSH recombinante

Le milieu de culture contenant la rFSH est régulièrement collecté. La purification de ce milieu, par une série de chromatographies (échange d'ions, exclusion de taille, immunochromatographie,...), permet ainsi d'isoler la FSH recombinante (29).

Après purification, la préparation de rFSH contient en moyenne 10 000 UI de FSH / mg de protéine (46).

B. Caractéristiques structurales des préparations de FSH recombinante

1. Rappels sur la FSH naturelle

La FSH naturelle n'est pas une molécule unique mais un mélange d'au moins 20 isohormones (47), ayant leurs propres caractéristiques physico-chimiques. La différence entre ces isoformes est attribuée à la structure des chaînes oligosaccharidiques des sous-unités α et β , et en particulier, à leur degré de sialylation (25, 47). Ces chaînes latérales constituent un facteur décisif de l'activité de l'hormone, dans la mesure où elles influencent son affinité pour ses récepteurs et sa demi-vie plasmatique (11, 47).

Le profil de la FSH en isohormones, d'un point de vue qualitatif et quantitatif, varie en fonction du statut hormonal du sujet (47).

La séparation des ces isoformes en fonction de leur charge, par isoélectrofocusing ou chromatofocusing, permet de distinguer deux grands types d'isohormones : à caractère acide ou basique.

Caractéristiques	Isoformes acides	Isoformes basiques
Point isoélectrique pI	bas (3,8-5,3)	élevé (5,3-6)
Degré de sialylation	élevé	faible
Abondance dans le sérum	plus abondant	moins abondant
Affinité au récepteur	faible	élevée
Demi-vie plasmatique	longue	courte
Activité biologique in vitro	faible	élevée
Activité biologique in vivo	élevée	faible (car demi-vie plasmatique plus courte)

Tableau 17 : Caractéristiques des isohormones acides et basiques (50)

Les isohormones basiques ont une demi-vie plasmatique plus courte. En effet, in vivo, les protéines hépatiques se lient spécifiquement aux glycoprotéines désialylées et les dirigent vers les lysosomes pour une dégradation métabolique (7). Par conséquent, les préparations contenant une plus forte proportion de formes sialylées seront plus stables d'un point de vue métabolique.

2. La FSH recombinante

Les différentes méthodes d'analyse structurale de la rFSH ont montré :

- Une séquence en acides aminés (structure primaire) des deux sous-unités identique à celle de la FSH naturelle (33) ;
- Des différences mineures dans la structure des chaînes latérales oligosaccharidiques (51). Ces modifications se traduisent par une variation du profil en isohormones de la FSH recombinante par rapport à la FSH naturelle. En effet, l'analyse des préparations de rFSH par isoélectrofocusing, montre que celles-ci contiennent moins d'isoformes acides (sialylées) et plus d'isoformes basiques que la FSH naturelle (33, 51).

Ces différences du profil en isohormones ont un effet direct sur la pharmacocinétique des gonadotrophines, et par conséquent sur leur activité biologique in vivo.

D'autre part, l'étude de pureté des préparations de rFSH a montré un taux de pureté supérieur à 99% (46). La recherche de contaminations par d'autres protéines issues des cellules CHO s'est révélée négative. Aussi, ces préparations contiennent une très faible quantité d'ADN contaminant (< 10 pg / 150 UI) (33).

C. Caractéristiques pharmacologiques de la FSH recombinante

Les études pharmacologiques, réalisées in vivo et in vitro, ont permis d'établir les propriétés pharmacologiques des préparations de rFSH et de les comparer à celles de la FSH naturelle (hypophysaire et urinaire).

1. Etudes in vitro

a) Fixation aux récepteurs à la FSH

Une étude a montré que la fixation de la rFSH est proportionnelle à la dose administrée et comparable à celle de la FSH naturelle. En effet, les courbes dose-réponse obtenues pour ces deux FSH sont parallèles (35).

b) Induction de l'aromatase

L'induction de l'aromatase dans les cellules de Sertoli ou dans les cellules de la granulosa de rats immatures, constitue un bon indicateur de l'activité biologique in vitro des préparations de rFSH. Celles-ci, tout comme la FSH naturelle, augmentent l'activité de l'aromatase de façon dose-dépendante. Les courbes dose-réponse obtenues pour chacune des préparations de rFSH et FSH urinaire sont parallèles et permettent de conclure à une activité biologique in vitro équivalente (35).

c) Activité LH intrinsèque

L'activité LH intrinsèque est évaluée par un test d'induction de la synthèse de testostérone par les cellules de Leydig de souris. Comme permettait de l'attendre le mode de fabrication, les préparations de rFSH sont pratiquement dénuées d'activité LH. En effet, les doses de rFSH nécessaires pour augmenter la production de testostérone sont élevées et très supérieures aux doses physiologiques (35).

2. Etudes pharmacodynamiques in vivo

a) Chez l'animal

L'activité biologique des préparations de rFSH est évaluée in vivo par le test de Steelman-Pohley, basé sur l'augmentation du poids des ovaires de rates, après injections de FSH. En effet, l'administration de rFSH à des rates hypophysectomisées, pendant 4 jours, provoque une augmentation du poids des ovaires, traduisant une croissance folliculaire. Ceci est confirmé par l'analyse histologique de ces ovaires qui révèle de nombreux follicules mûrs (33).

En revanche, la rFSH seule est incapable d'augmenter le taux d'estradiol plasmatique, et par conséquent, l'injection d'hCG est indispensable à l'ovulation (35).

b) Chez l'homme

Les études cliniques réalisées chez des volontaires saines, mises artificiellement en déficit gonadotrope par des agonistes de la GnRH, ont montré plusieurs effets de la rFSH (42) :

- Stimulation de la croissance folliculaire ;
- Stimulation de la stéroïdogénèse par la synthèse d'estradiol et d'inhibine, en dépit de la suppression complète de l'activité LH.

Parmi ces trois marqueurs pharmacodynamiques, l'élévation de taux plasmatique d'inhibine est la plus précoce et apparaît au 3^{ème} jour d'administration de rFSH. Cette augmentation constitue un bon indicateur du développement folliculaire. Le taux plasmatique d'estradiol

augmente plus lentement, à partir du 4^{ème} jour de traitement. Enfin, la croissance folliculaire ne démarre qu'après 4 ou 5 jours d'administration de rFSH, quand la concentration d'équilibre en FSH est atteinte, et se poursuit environ 4 jours au-delà de l'arrêt du traitement. Ces études mettent également en évidence une grande variabilité dans la réponse à la rFSH, puisque certaines volontaires n'ont pas répondu à la stimulation. La raison la plus probable est une différence inter-individuelle de la sensibilité ovarienne à la rFSH, plutôt qu'une différence d'ordre pharmacocinétique.

Les préparations de rFSH ont donc des propriétés pharmacodynamiques comparables à celles de la FSH humaine d'origine urinaire, mais avec pour principale différence l'absence d'activité LH intrinsèque.

D. Caractéristiques pharmacocinétiques des préparations de FSH recombinante

Il existe actuellement deux spécialités de FSH recombinante : le Gonal-F[®] et le Puregon[®]. Les caractéristiques de chacune seront détaillées plus loin, mais de façon générale, ces deux spécialités ont des propriétés pharmacocinétiques comparables (14).

1. Pharmacocinétique après administration d'une dose unique

Paramètres	FSH recombinante Puregon[®]	FSH urinaire Métrodine[®]
C _{max} (UI/L)	4,3 +/- 1,7	7,2 +/- 2,3
t _{max} (heures)	26,9 +/- 5,4	21,1 +/- 10,9
t _½ (heures)	43,9 +/- 14,1	37,2 +/- 9,3

Tableau 18 : Pharmacocinétique de la FSH après injection unique de 300 UI par voie IM de Métrodine[®] et Puregon[®] (29)

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 12 heures après l'injection et se maintiennent à ce niveau pendant 24-48 heures (31).

Les paramètres pharmacocinétiques de la FSH recombinante et urinaire sont comparables en ce qui concerne le t_{max} et le $t_{1/2}$. En revanche, la concentration plasmatique maximale est significativement plus élevée pour la FSH urinaire, traduisant un degré d'absorption plus important pour Métrodine[®] que Puregon[®].

D'autre part, il a été montré que quelle que soit la voie d'administration, SC ou IM, les concentrations maximales et les demi-vies d'élimination de la rFSH sont similaires. Cependant, la concentration maximale est atteinte plus rapidement par voie SC (16 +/- 10 heures) que par voie IM (25 +/- 10 heures). La biodisponibilité de la rFSH est de 61% après injection IM et de 74% après injection SC (30).

Enfin, comme pour l'activité pharmacologique, il existe une grande variabilité inter-individuelle (70%) dans la pharmacocinétique de la rFSH (30). Cette différence s'explique entre autre par une différence d'IMC (indice de masse corporelle). En effet, des études ont pu mettre en évidence une corrélation négative entre l'IMC et la concentration plasmatique maximale en rFSH (36). Par conséquent, il est nécessaire d'ajuster les doses de rFSH administrées en fonction du poids corporel.

2. Pharmacocinétique après administration de doses répétées

Après des injections quotidiennes répétées, le plateau sérique de FSH s'établit en 4 jours, et la demi-vie d'élimination est d'un jour environ. Ainsi, d'un point de vue purement pharmacocinétique, il est nécessaire d'attendre au moins 4 jours pour estimer l'efficacité de la dose administrée et modifier éventuellement le dosage (30). En raison d'une demi-vie d'excrétion longue, les concentrations plasmatiques en rFSH à l'état d'équilibre sont environ 1,5 à 2,5 fois plus élevées qu'après l'administration d'une dose unique, ce qui permet d'atteindre les concentrations thérapeutiques de FSH (29).

E. Les effets indésirables des préparations de rFSH

1. Réactions locales

L'administration des rFSH par voie IM ou SC, entraîne des réactions d'intolérance locale dans 66,7% des cas. Il s'agit d'ecchymoses, douleurs, rougeurs, gonflements ou prurits au point d'injection, qui sont le plus souvent modérés et transitoires (29).

Les ecchymoses sont plus fréquentes par voie SC que par voie IM. En ce qui concerne les autres signes d'intolérance locale, aucune différence entre les deux voies d'injection n'est constatée (29).

Il n'y a donc pas de voie d'injection préconisée par rapport à une autre en terme de tolérance, cependant l'administration par voie SC est plus commode pour la patiente.

2. Réactions générales

L'administration des rFSH n'entraîne aucune modification significative des paramètres suivants (36) :

- pression artérielle, rythme cardiaque, température corporelle, poids, taille, IMC
- paramètres hématologiques (hémoglobine, hématocrite, numération formule sanguine, plaquettes)
- paramètres biochimiques (sodium, potassium, chlorures, transaminases, créatinine,...)
- paramètres biochimiques urinaires (pH, protéines totales, glucose,...).

En revanche, des céphalées et des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales et ballonnements) ont été fréquemment rapportés (1/100 à 1/10) (14).

3. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne

La stimulation excessive des ovaires est la complication la plus sérieuse du traitement par les gonadotrophines. Ce risque est de 0,6% à 14%, mais moins de 1% des cas seulement nécessitent une hospitalisation (32). La prévention est assurée par un dépistage des patientes à risque (profil du syndrome des ovaires polykystiques en échographie vaginale), une surveillance écho-hormonale étroite ainsi qu'un protocole avec augmentation progressive des doses de rFSH.

4. Les grossesses multiples

Le risque de grossesse multiple est augmenté dans les cycles stimulés par les gonadotrophines (1). La prévention des ces grossesses multiples passe par une diminution des doses de rFSH administrées ainsi qu'une surveillance écho-hormonale attentive des patientes.

5. Accidents thromboemboliques

Les complications thromboemboliques sont très rares ($< 1/10\ 000$) et apparaissent le plus souvent dans les cas sévères de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (14).

6. Réactions d'auto-immunisation

La recherche d'anticorps anti-rFSH et d'anticorps anti-protéines des cellules CHO (cellules utilisées pour produire la rFSH) chez les patientes traitées par les FSH recombinantes, s'est révélée négative. Ainsi, aucune réaction immunitaire à la rFSH n'a été mise en évidence (29).

F. Les spécialités de rFSH commercialisées

Depuis 1996, deux laboratoires commercialisent la FSH recombinante :

- Les laboratoires Serono commercialisent la follitropine α sous le nom de Gonal-F[®].
- Les laboratoires Organon commercialisent la follitropine β sous le nom de Puregon[®].

Ces deux spécialités appartiennent à la Liste I, leur prescription est réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou gynécologie obstétrique et/ou endocrinologie et métabolisme. De même, leur administration nécessite une surveillance particulière. Ces deux spécialités sont remboursées à 100%.

Depuis la mise sur le marché du Gonal-F[®] et du Puregon[®], les laboratoires ont développé de nombreux dosages et présentations de ces spécialités, en particulier dans le but de rendre le traitement moins contraignant pour la patiente (développement des stylos auto-injecteurs).

Le tableau suivant présente toutes les spécialités de follitropine α et β actuellement disponibles sur le marché.

Présentation	Gonal-F® multidoses	Gonal-F® monodose	Gonal-F® stylos pré-remplis multidoses
Dosage	• 1050 UI/1,75 mL • 450 UI/0,75mL	75 UI/mL	• 900 UI/1,5 mL • 450 UI/0,75 mL • 300 UI/0,5 mL
Présentation	Flacon contenant un lyophilisat à reconstituer avec un solvant au moment de l'injection	Flacon contenant un lyophilisat à reconstituer immédiatement avant utilisation	Solution injectable en stylo pré-rempli
Voie d'administration	SC	SC	SC
Conservation	Après reconstitution conservation < 25°C pendant 28 jours	Utilisé en une seule fois	Les stylos se conservent au réfrigérateur entre 2 et 8°C Après délivrance le produit peut être conservé <25°C pendant maximum 28 jours
Prix	• <u>1050 UI/1,75 mL</u> : 455,30€/flacon 0,43€/UI/jour • <u>450 UI/0,75 mL</u> : 205,19€/flacon 0,46€/UI/jour	• <u>Boîte de un flacon</u> : 38,89€ soit 0,52€/UI/jour • <u>Boîte de 5 flacons</u> : 173,23 soit 0,46€/UI/jour	• <u>900 UI/1,5 mL</u> : 392,83€/stylo • <u>450 UI/0,75 mL</u> : 205,19€/stylo • <u>300 UI/0,5 mL</u> : 139,66€/stylo

Tableau 19 : Les présentations de Gonal-F® commercialisées (57)

Présentation	Puregon [®] cartouche	Puregon [®] flacon
Dosage	• 300 UI/0,36 mL • 600 UI/0,72 mL • 900 UI/1,08 mL	• 50 UI/0,5 mL • 75 UI/0,5 mL • 100 UI/0,5 mL • 150 UI/0,5 mL • 200 UI/0,5 mL
Présentation	Solution injectable en cartouche utilisée avec le stylo Puregon pen [®]	Solution injectable en flacon prête à l'emploi (boîte de 1 ou 5 flacons)
Voie d'administration	SC	IM ou SC
Conservation	Conserver entre 2 et 8°C Après ouverture, conservation pendant maximum 28 jours	Utilisé en une seule fois Conservation <25°C pendant une période unique ne dépassant pas 3 mois
Prix	• <u>300 UI/0,36 mL</u> : 139,64€ • <u>600 UI/0,72 mL</u> : 267,69€ • <u>900 UI/1,08 mL</u> : 392,76€ <u>Coût traitement journalier</u> : 0,46 à 0,47€/UI selon les dosages	• <u>50 UI/0,5 mL</u> : 26,88€/fl • <u>75 UI/0,5 mL</u> : 38,89€/fl • <u>100 UI/0,5 mL</u> : 50,51€/fl • <u>150 UI/0,5 mL</u> : 72,48€/fl • <u>200 UI/0,5 mL</u> : 94,87€/fl <u>Coût traitement journalier</u> : 0,47 à 0,54€/UI selon les dosages

Tableau 20 : Les présentations de Puregon[®] commercialisées (14)

III. ÉTUDE COMPARATIVE DU GONAL-F® ET DU PUREGON®

Le Gonal-F® et le Puregon® présentent des différences dans leur composition en isohormones, ce qui pourrait influencer leur efficacité clinique.

L'objectif de cette étude est double :

- Comparer l'efficacité clinique de ces deux spécialités lors de leur utilisation dans le cadre d'une multifolliculogenèse pour FIV ou FIV-ICSI ;
- Evaluer et comparer leurs effets secondaires.

A. Les différences des caractéristiques physico-chimiques et biologiques du Gonal-F® et du Puregon®

Une batterie de tests physico-chimiques (chromatographies, électrophorèse, isoélectrofocusing,...) et biologiques (évaluation de l'activité biologique in vivo et in vitro) a permis d'établir et de comparer les caractéristiques physico-chimiques et biologiques des follitropines alpha et bêta (2).

Les résultats ont montré des similarités au niveau de l'activité biologique, in vivo et in vitro. Cependant, ces deux préparations de FSH recombinantes (rFSH) présentent quelques différences au niveau physico-chimique :

- La rFSH β contient une plus grande proportion de FSH oxydée que la rFSH α . Cette dernière semble donc être plus pure et plus stable à ce niveau.
- La rFSH α possède une activité spécifique plus élevée (12900-14000 UI/mg) que la rFSH β (7200-9800 UI/mg). Ainsi, pour obtenir la même réponse clinique, une plus faible quantité de protéines par unité internationale sera nécessaire dans le cas de la rFSH α .

Cette différence peut-être attribuée à des différences de fabrication, et en particulier de purification. En effet, ces deux rFSH sont purifiées par une série de chromatographies (échange d'ions, hydrophobe, exclusion de taille,...) mais, la purification de la

follitropine α inclut en plus une immunochromatographie sur anticorps monoclonaux anti-FSH (34).

- Enfin, l'isoélectrofocusing montre un profil en isohormones plus étroit et plus acide pour la rFSH α . La follitropine α , contenant plus de formes acides (sialylées) que la follitropine β , présentera donc une meilleure stabilité in vivo (la présence d'acides sialiques protégeant la FSH de la dégradation métabolique).

B. Comparaison de l'efficacité clinique du Gonal-F[®] et du Puregon[®]

1. Introduction

Seules deux spécialités de FSH recombinante sont commercialisées : Le Gonal-F[®] (follitropine α) des laboratoires Serono et le Puregon[®] (follitropine β) des laboratoires Organon. A ce jour, peu de données bibliographiques comparant ces deux spécialités sont disponibles. Aussi, les quelques études cliniques (49) menées ne sont pas récentes (1999) et ne tiennent pas compte des nouveaux protocoles de multifolliculogenèse, notamment ceux utilisant les antagonistes.

2. Matériel et méthodes

La base de ce travail repose sur l'exploitation statistique de la base de données du service de Biologie du Développement et de la Reproduction du C.H.U de Nantes. Celle-ci, créée en 2002, regroupe toutes les caractéristiques et résultats des tentatives de FIV et FIV-ICSI réalisées entre janvier 2002 et janvier 2005.

Le « pré-traitement » de ces données a permis d'obtenir deux nouveaux tableaux de données, l'un pour la FIV, l'autre pour l'ICSI, et regroupant les variables présentées dans le tableau suivant :

FIV	FIV-ICSI	Codage des variables
Age de la patiente (années)		AGE
Indice de masse corporelle de la patiente (Kg/m ²)		BMI
Protocole : antagoniste = 1 ou agoniste = 2		PROTO
Durée de la stimulation en jours		DUREE
Dose totale de FSH administrée (UI)		NBUNIT
rFSH administrée : Gonal-F [®] = 1 ou Puregon [®] = 2		FSH
Origine du sperme utilisé : donneur = 1 ou conjoint = 2		SPERME
	Mode de recueil des spermatozoïdes : éjaculation = 1 chirurgie sur déférent = 2 chirurgie sur épидидyme = 3 chirurgie sur testis = 4	RECUEIL
Etat du sperme utilisé : frais = 1 ou congelé = 2		ETAT
Numération des spermatozoïdes (millions /mL)		NUMSP
Mobilité des spermatozoïdes (%)		MOBSP
Nombre d'ovocytes recueillis lors de la ponction		OVREC
Nombre d'ovocytes matures (après ponction)		OVMAT
Nombre d'ovocytes traités		OVTRAIT
Nombre d'ovocytes fécondés		OVFEC
Nombre d'ovocytes lésés par la micro-injection		OVLES
Nombre d'embryons de bonne qualité à J2 après ponction		J2
Nombre d'embryons de bonne qualité à J3 après ponction		J3
Répartition du transfert embryonnaire : zéro, 1, 2, 3 ou ≥ 4 embryons transférés		EMBTRANS
Résultats du transfert : non implantation = 0 grossesse évolutive = 1 interruption spontanée ou induite du développement (FCS, GEU, IMG) = 3 autre évolution ou inconnue = 4		RESULTRANS

Tableau 21 : Codage des variables pour la FIV et la FIV-ICSI

Il est important de définir la « bonne qualité » embryonnaire à J2 et J3 : un embryon de bonne qualité est caractérisé par un nombre de cellules suffisantes (4 cellules à J2 et 6-8 cellules à J3), une régularité dans la taille et la forme des cellules et une absence de fragments cytoplasmiques.

Analyse statistique

Le traitement statistique des ces données a été réalisé avec le logiciel Systat Version 9 (1998). Les deux techniques, FIV et FIV-ICSI, font l'objet d'une étude séparée. Au sein de chacune d'entre elles, nous avons pu constituer deux groupes selon la rFSH administrée : le groupe Gonal-F® et le groupe Puregon®. Etant donnée la taille de l'échantillon ($n \geq 30$), les moyennes issues de ces populations ont été comparées par un test t de Student. Les variables qualitatives (en gras dans le tableau 21) ont été comparées par le test du χ^2 .

Les résultats ont été interprétés avec un risque α de 1%. En effet, en raison du grand nombre de tests réalisés sur les mêmes données, il est nécessaire de diminuer le seuil de significativité à 1% (correction de Bonferroni).

3. Les limites de l'étude

Les résultats de cette étude, qui vise à comparer l'efficacité clinique du Gonal-F® et du Puregon®, devront être interprétés avec réserve pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, les chances de succès d'une FIV ou FIV-ICSI dépendent de plusieurs facteurs. Ces critères pronostiques, détaillés dans la deuxième partie de ce travail, sont :

- L'âge de la femme ;
- Le nombre d'embryons transférés ;
- Le profil hormonal de la patiente ;
- Le protocole de stimulation (agonistes ou antagonistes) et le schéma d'administration des gonadotrophines ;
- La durée d'infécondité ;
- L'indication de la FIV (cause d'infertilité) ;
- Le rang de la tentative.

Pour cette étude nous ne disposons pas des données concernant : le profil hormonal de la femme, le schéma d'administration des gonadotrophines et les éventuels traitements associés (citrate de clomifène notamment), la durée et la cause d'infertilité, ainsi que le rang de la tentative. La prise en compte de ces données nécessite une analyse du dossier clinique de chaque patiente (bilans hormonaux pas toujours récents, comptes-rendus de consultations, bilans des tentatives précédentes,...) ce qui les rend difficilement accessibles.

De plus, des données manquantes (BMI, numération et mobilité des spermatozoïdes et résultat du transfert) rendent difficile l'interprétation des résultats.

Enfin, il est difficile d'évaluer le taux de grossesse clinique compte-tenu du manque d'informations à ce sujet. En effet, aucune obligation réglementaire ne contraint les patientes à faire suivre leur grossesse par le centre d'AMP. Il existe donc un nombre non négligeable de patientes perdues de vue.

4. Etude concernant la FIV conventionnelle

a) Caractéristiques de l'échantillon : étude descriptive

Cette étude concerne 1080 patientes, traitées par Gonadotropine α (Gonal-F[®] ou Puregon[®]), afin d'induire une multifolliculogenèse dans le cadre d'une fécondation in vitro conventionnelle. Parmi ces patientes, 678 reçoivent du Gonadotropine α (Gonal-F[®]) et 402 reçoivent du Puregon[®]. Pour des raisons de commodité, ces deux groupes seront appelés groupe G et groupe P.

(i) Caractéristiques cliniques de la population

- L'âge

L'âge moyen de l'ensemble de l'échantillon, groupe G et P confondus, est de 34 ans. La patiente la plus jeune a 23 ans, la plus âgée 45 ans.

- L'indice de masse corporelle (IMC ou BMI)

Le BMI de la population étudiée oscille entre 14,3 et 42,2 Kg/m², avec une moyenne de 21,5 Kg/m².

(ii) Répartition selon la rFSH et les protocoles thérapeutiques utilisés

Comme décrit dans la deuxième partie de ce travail (cf.p.42), les rFSH sont ici utilisées en association avec les analogues de la GnRH selon deux protocoles principaux : le protocole agoniste (Décapeptyl[®]) et le protocole antagoniste (Cétrotide[®] ou Orgalutran[®]).

Le graphique suivant indique la répartition des rFSH et des protocoles utilisés dans l'échantillon.

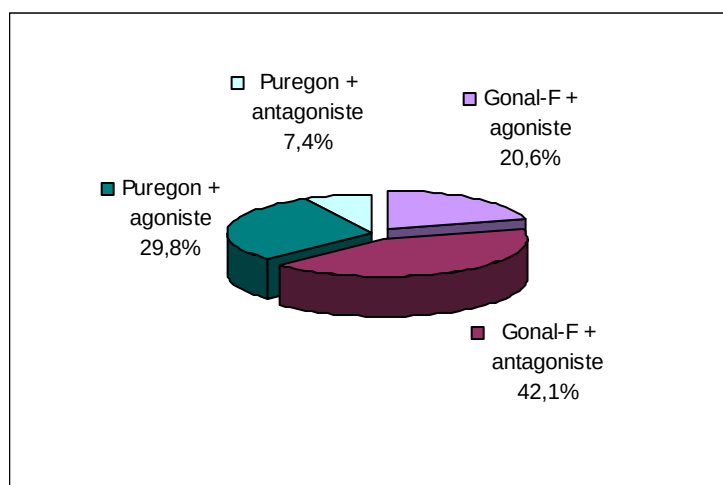


Figure 20 : Répartition de l'échantillon selon le protocole de multifolliculogénèse utilisé

D'autre part, la dose totale moyenne de FSH recombinante administrée pour induire le développement multifolliculaire est de 1977,6 UI. Cette dose est cependant très variable d'une patiente à l'autre, pouvant passer de 312,5 UI à 5250 UI. De plus, les rFSH sont administrées pendant 11 jours en moyenne, la durée de stimulation la plus courte étant de 6 jours et la plus longue de 18 jours.

(iii) Les paramètres masculins

L'origine, le mode de recueil, le nombre et la mobilité des spermatozoïdes peuvent influencer les résultats de la FIV, au niveau du taux de fécondation, du nombre et de la qualité des embryons obtenus et enfin du taux de grossesse clinique. D'une manière générale, le sperme peut être recueilli par éjaculation ou prélèvement chirurgical puis est utilisé soit à l'état frais, soit après congélation.

Dans cette étude, dans le cas de la FIV conventionnelle, le sperme est toujours recueilli par éjaculation. Dans 9 tentatives sur 10 il provient du conjoint, sinon il s'agit d'un don. Aussi, dans 88,5% des cas le sperme est utilisé à l'état frais, et dans seulement 11,5% des cas après congélation.

Le graphique suivant représente la répartition de l'échantillon en fonction de l'origine (conjoint ou donneur) et de l'état (frais ou congelé) du sperme.

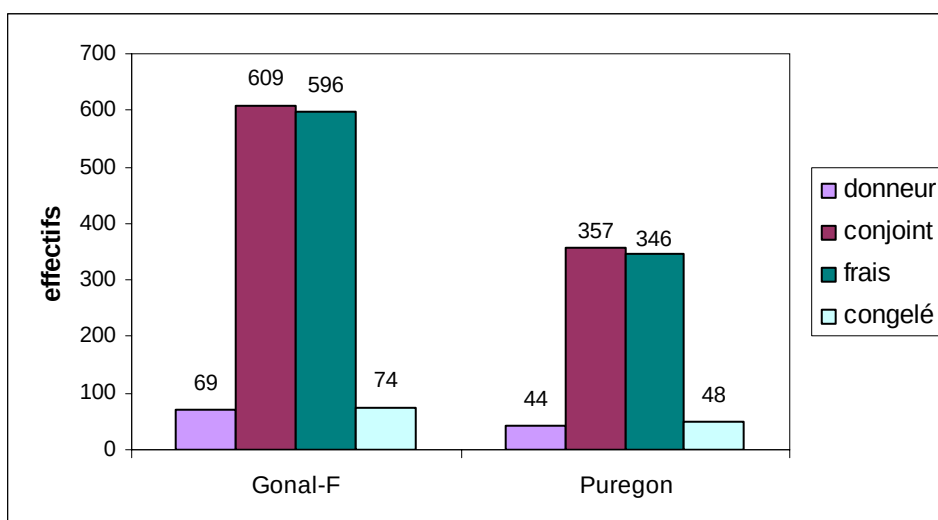


Figure 21 : La répartition de l'échantillon selon l'origine et l'état du sperme

D'autre part, la numération et la mobilité des spermatozoïdes sont très variables d'une tentative à l'autre. La numération oscille entre 2 et 470 millions/mL, avec une moyenne de 74 millions/mL et la mobilité varie de 5% à 84% avec une moyenne de 45%.

(iv) La répartition de l'échantillon selon le résultat final de la tentative de FIV

Les données concernant le résultat du transfert permettent de distinguer schématiquement quatre situations :

1. **Echec de la FIV** : lorsque le test de grossesse s'est révélé négatif ou s'il s'agit d'une grossesse biochimique (dosage de β hCG positif mais aucun sac embryonnaire à l'échographie) ;
2. **Succès de la FIV** : lorsqu'il y a eu accouchement ou en cas de grossesse clinique évolutive (visualisation du sac embryonnaire à l'échographie) ;
3. **Interruption spontanée ou induite du développement embryonnaire** : fausse-couche spontanée, grossesse extra-utérine ou interruption médicale de grossesse ;
4. **Test de grossesse positif** (β hCG) mais l'évolution ultérieure est inconnue.

L'exploitation de ces données reste cependant difficile, dans la mesure où l'issue de la grossesse n'est pas toujours connue. Ainsi, certaines grossesses cliniques ont pu évoluer vers une interruption du développement embryonnaire. Aussi, un test de grossesse positif seul ne permet pas de conclure sur le résultat de la FIV, car il peut évoluer vers toutes les autres

situations décrites précédemment (grossesse biochimique, grossesse évolutive avec accouchement ou interruption du développement). Les raisons les plus probables de ce manque de données concernant le résultat du transfert, sont non seulement le court délai entre le transfert et la réalisation de cette étude, pour les tentatives les plus récentes, mais également un retour insuffisant d'informations de la part des médecins qui suivent les patientes après le transfert embryonnaire.

Le graphique suivant indique la répartition des résultats de la FIV au sein de l'échantillon, quelle que soit la FSH recombinante administrée.

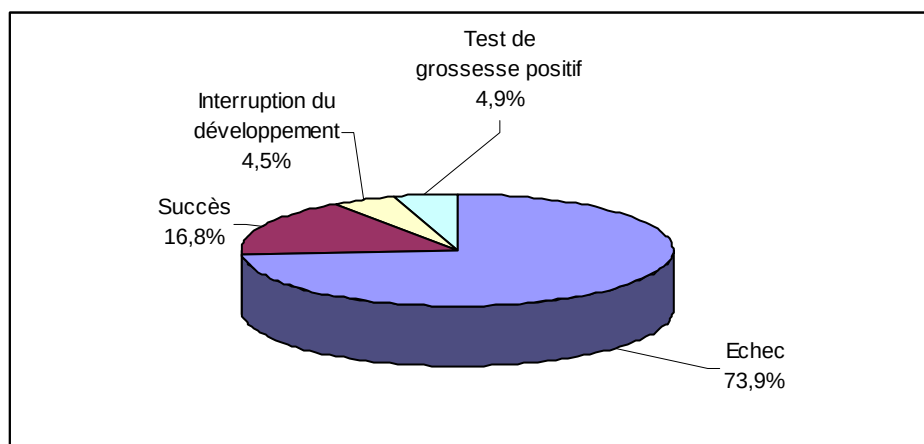


Figure 22 : Répartition de l'échantillon selon l'issue du transfert embryonnaire

b) Vérification de la validité de l'étude

L'efficacité d'un traitement de stimulation de l'ovulation peut-être évaluée par :

- le nombre d'ovocytes recueillis
- le nombre d'ovocytes matures
- le taux de fécondation (nombre d'ovocytes fécondés/nombre d'ovocytes inséminés)
- le nombre d'embryons obtenus et la qualité embryonnaire
- le taux de grossesse clinique
- la durée de stimulation et la dose totale de rFSH utilisée

La comparaison des moyennes de ces différents critères, pour chacun des groupes G et P, permettra ainsi d'évaluer l'efficacité respective de chacune de ces deux spécialités.

Au préalable, il est nécessaire d'évaluer l'incidence de certains facteurs sur les résultats de la FIV et de s'assurer que les groupes G et P sont comparables pour ces facteurs. Il s'agit notamment de l'âge et du BMI de la patiente ainsi que des paramètres masculins (origine et état du sperme, numération et mobilité des spermatozoïdes). Le test de corrélation de Pearson permet d'étudier l'incidence de ces facteurs sur les résultats de la stimulation et de la FIV.

(i) Incidence de l'âge et du BMI de la patiente

- Incidence sur le nombre d'ovocytes recueillis, matures et traités

L'âge et le BMI sont des facteurs défavorables (coefficient de corrélation de Pearson négatif) mais seul l'âge a une influence significative sur le nombre et la qualité ovocytaire ($p < 10^{-3}$).

- Incidence sur le nombre d'ovocytes fécondés et d'embryons de bonne qualité à J2 et J3

L'augmentation de l'âge de la femme entraîne une diminution significative du nombre d'ovocytes fécondés ($p < 10^{-3}$) et d'embryons de bonne qualité à J2 ($p < 0,01$).

- Incidence sur le résultat de la FIV : succès ou échec

La régression logistique montre que l'âge et le BMI de la femme n'influencent pas significativement l'état de grossesse ou de non-implantation après transfert embryonnaire ($p > 0,01$).

(ii) Incidence des paramètres masculins : origine et état du sperme, numération et mobilité des spermatozoïdes

- Incidence sur le nombre d'ovocytes fécondés et d'embryons de bonne qualité à J2 et J3

La mobilité des spermatozoïdes a une influence significative ($p < 0,01$) sur le nombre d'ovocytes fécondés : celui-ci augmente avec la mobilité. En revanche, les autres facteurs n'ont pas d'influence significative.

- Incidence sur le résultat de la FIV : succès ou échec

La régression logistique montre que l'ensemble des paramètres masculins n'influencent pas significativement l'état de grossesse ou de non-implantation après transfert embryonnaire ($p > 0,01$).

(iii) **Comparaison des groupes G et P pour les facteurs ayant une influence significative sur les résultats de la FIV : âge de la patiente et mobilité des spermatozoïdes**

Paramètre	Gonal-F®	Puregon®	Valeur de p
Age (années)	34,3 ± 4,3	33,5 ± 3,9	0,002
Mobilité (%)	45,2 ± 16,1	44,7 ± 16,9	0,64

Tableau 22 : Comparaison des groupes G et P pour l'âge de la patiente et la mobilité des spermatozoïdes

La comparaison des moyennes par le test t de Student a mis en évidence une différence significative entre les groupes G et P, au seuil de 1% ($p < 0,01$), pour le critère âge de la patiente. Dans le groupe P les patientes sont en moyenne plus jeunes. En revanche, ces deux groupes sont comparables pour la mobilité des spermatozoïdes.

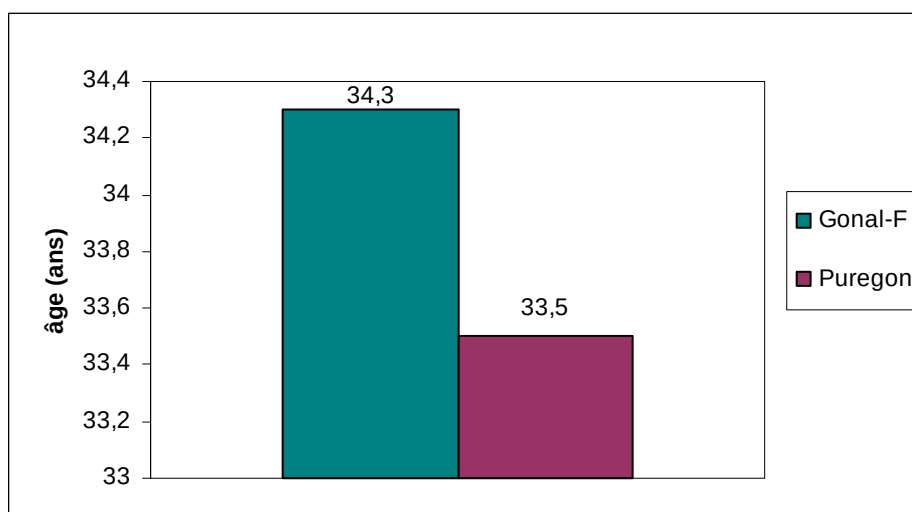


Figure 23 : L'âge des patientes dans les groupes G et P

c) Les résultats de la stimulation et du transfert embryonnaire

(i) Comparaison des résultats de la multifolliculogenèse des groupes G et P

Les résultats de la stimulation de la croissance folliculaire sont évalués par le nombre d'ovocytes recueillis lors de la ponction, ainsi que le nombre d'ovocytes matures et inséminés. Les groupes ne sont pas comparables en âge (âges moyens significativement différents au seuil de 1%). La comparaison des moyennes doit donc tenir compte de l'influence négative de l'âge pour chaque groupe. La technique utilisée est l'analyse de covariance.

Paramètre	Gonal-F®	Puregon®	Valeur de p Analyse covariance
Nombre d'ovocytes recueillis	8,8 ± 4,9	9,6 ± 4,5	0,046
Nombre d'ovocytes matures	8,3 ± 4,7	9,1 ± 4,4	0,043
Nombre d'ovocytes inséminés	8,3 ± 4,7	9,1 ± 4,4	0,057

Tableau 23 : Résultats de la multifolliculogenèse : comparaison des groupes G et P

Avec le test t de Student, les 3 paramètres analysés présentent une différence significative au seuil de 1% entre les deux groupes. Au contraire, la prise en compte de l'influence de l'âge par l'analyse de covariance, montre que cette différence est due à la différence d'âge entre les deux groupes et non pas à une différence d'efficacité. En effet, les critères analysés par cette méthode sont comparables dans les deux groupes G et P.

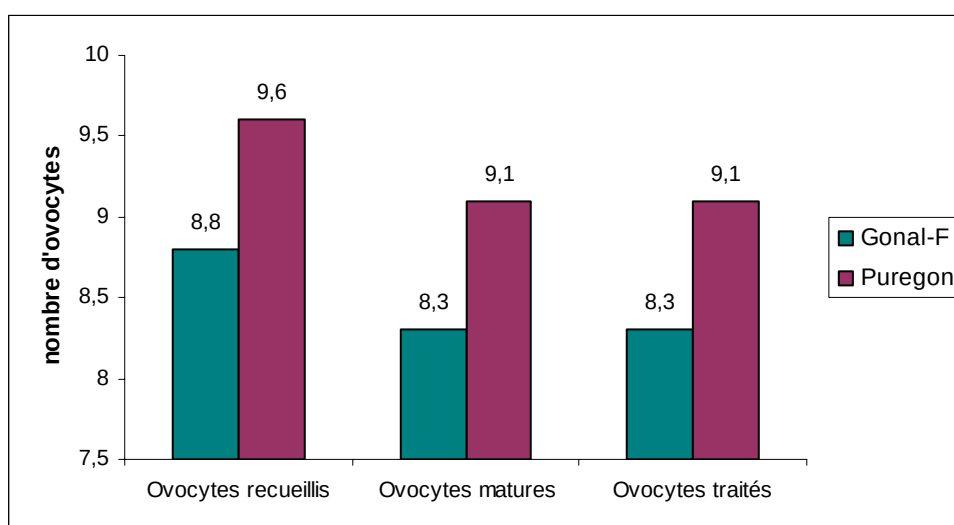


Figure 24 : Comparaison des résultats de la multifolliculogenèse pour les groupes G et P

(ii) Comparaison du taux de fécondation et du nombre d'embryons obtenus pour les groupe G et P

Le taux de fécondation est calculé par rapport au nombre d'ovocytes inséminés. Il a été démontré précédemment que la mobilité des spermatozoïdes et l'âge ont une influence sur le nombre d'ovocytes fécondés. Cependant, les deux groupes G et P sont comparables pour le facteur mobilité, contrairement au facteur âge. Il faudra donc tenir compte de l'influence de l'âge pour comparer les taux de fécondation obtenus avec Gonal-F® et Puregon®.

En ce qui concerne le nombre d'embryons obtenus, la comparaison porte uniquement sur ceux de bonne qualité à J2 et J3, à savoir, les embryons potentiellement transférables.

Paramètre	Gonal-F®	Puregon®	Valeur de p Analyse covariance
Nombre d'ovocytes inséminés	8,3 ± 4,7	9,1 ± 4,4	0,06
Nombre d'ovocytes fécondés	4,4 ± 3,0	4,9 ± 3,0	0,03
Taux de fécondation %	55,3 ± 26,1	55,8 ± 26,4	0,60
Nombre d'embryons à J2	1,4 ± 2,0	1,6 ± 2,2	0,08
Nombre d'embryons à J3	1,0 ± 2,0	1,6 ± 2,2	<10 ⁻³

Tableau 24 : Taux de fécondation et nombre d'embryons obtenus : comparaison des groupes G et P

Aucune différence significative, au seuil de 1%, n'est retrouvée entre les deux groupes, concernant le taux de fécondation et le nombre d'embryons de bonne qualité à J2.

En revanche, il existe une différence significative (p<0,01) vis-à-vis du nombre d'embryons transférables à J3 en faveur du Puregon®, et ceci malgré la prise en compte de l'influence de l'âge (les femmes du groupe P étant significativement plus jeunes).

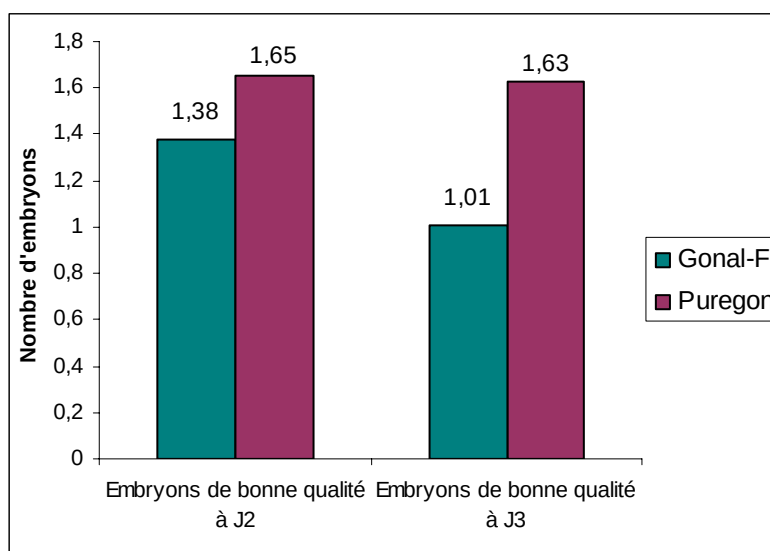


Figure 25 : Nombre d'embryons obtenus pour les groupes G et P

(iii) Comparaison des résultats après transfert embryonnaire pour les groupes G et P

Les évolutions possibles après transfert embryonnaire ont été détaillées lors de l'étude descriptive de l'échantillon. Le tableau suivant représente la répartition des résultats pour le Gonal-F® et le Puregon®.

Paramètre	Gonal-F®	Puregon®	Valeur de p Test du χ^2
Echec	74,81%	72,25%	0,37
Succès (grossesse clinique ou accouchement)	15,61%	18,85%	0,18
Interruption du développement embryonnaire (FCS, GEU, IMG)	3,71%	5,76%	0,12

Tableau 25 : Résultats après transfert embryonnaire : comparaison des groupes G et P

Le taux de grossesse clinique ou d'accouchement est le meilleur critère d'évaluation de l'efficacité clinique du Gonal-F® et du Puregon®. Il est exprimé dans cette étude en taux de grossesse clinique ou d'accouchement par tentative.

La comparaison des pourcentages par le test du χ^2 n'a montré aucune différence significative au seuil de 1% entre les groupes G et P, quelle que soit l'issue du transfert embryonnaire.

(iv) Comparaison de la durée de stimulation et de la dose totale de rFSH administrée

A efficacité clinique équivalente, il peut être intéressant de comparer le Gonal-F® et le Puregon®, au niveau de la durée de leur administration et de la dose totale injectée jusqu'au déclenchement de l'ovulation.

En effet, ces deux critères ont des conséquences non négligeables sur la prise en charge de la patiente, à savoir le coût financier mais surtout le confort de la femme. Un traitement plus long étant associé à un coût plus élevé et plus contraignant pour la patiente (nombreuses injections de rFSH).

La comparaison du Gonal-F® et du Puregon® pour ces deux critères, est réalisée par le test t de Student, mais également par une analyse de covariance qui prendra en compte l'influence du facteur âge.

Paramètre	Gonal-F®	Puregon®	Valeur de p Analyse covariance
Durée totale (jours)	11,1 ± 1,6	10,9 ± 1,8	0,12
Dose totale (nombre d'UI de rFSH)	2242,9 ± 676,6	1530,5 ± 756,6	<10 ⁻³

Tableau 26 : La durée de traitement et la dose totale administrée : comparaison des groupes G et P

Les deux analyses statistiques mettent en évidence une différence significative entre les groupes G et P, au seuil de 1% ($p < 10^{-3}$), pour la dose totale de rFSH administrée. La valeur des moyennes obtenues pour chacun des groupes montre que la dose totale de Puregon® administrée est plus faible que celle de Gonal-F®. Au contraire, les durées de traitement par Gonal-F® et Puregon® sont comparables ($p > 0,01$).

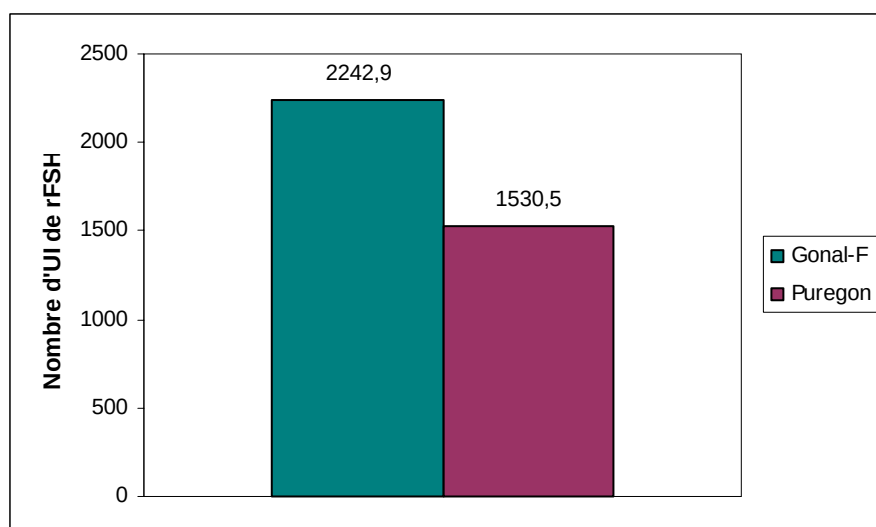


Figure 26 : La dose totale de rFSH administrée pour les groupe G et P

5. Etude concernant la FIV- ICSI

La technique de FIV-ICSI est une « variante » de la FIV, dans laquelle un seul spermatozoïde est injecté dans un ovocyte. Elle est réalisée le plus souvent en cas d'altérations importantes des paramètres spermiologiques.

La principale différence entre la FIV et la FIV-ICSI réside dans la technique de fécondation et non pas dans le traitement d'induction de la multifolliculogénèse par les rFSH. Ainsi, l'étude comparative de l'efficacité clinique du Gonal-F® et du Puregon® porte sur les mêmes critères que celle de la FIV conventionnelle : nombre d'ovocytes recueillis, nombre d'ovocytes matures, taux de fécondation, nombre et qualité des embryons obtenus, taux de grossesse clinique et enfin, durée du traitement par les rFSH et dose totale administrée. Dans le cas de la FIV-ICSI, un critère supplémentaire est étudié : il s'agit du nombre d'ovocytes lésés par la micro-injection, ce qui reflète en partie la qualité ovocytaire.

D'autre part, les seuls paramètres différant entre ces deux techniques sont l'origine du sperme (toujours du conjoint dans le cas de la FIV-ICSI) et le mode de recueil des spermatozoïdes (éjaculation ou chirurgie).

Le plan suivi pour cette étude sera donc le même que celui adopté pour la FIV conventionnelle, mais de façon plus succincte, car seuls les résultats des tests de comparaison seront précisés.

a) Caractéristiques de l'échantillon : étude descriptive

L'étude comparative de l'efficacité clinique du Gonal-F® et du Puregon® concerne 2157 patientes traitées par l'une ou l'autre de ces deux spécialités, afin d'induire une multifolliculogenèse dans le cadre d'une FIV-ICSI. Parmi ces femmes, 1503 reçoivent du Gonal-F® (groupe G) et 654 reçoivent du Puregon® (groupe P).

(i) Caractéristiques cliniques de la population

L'âge moyen des patientes de l'échantillon est de 32 ans. La patiente la plus jeune a 20 ans, et la plus âgée 45 ans.

L'indice de masse corporelle (IMC ou BMI) moyen de la population étudiée est de 23 Kg/m² et varie de 15,1 à 43,1 Kg/m².

(ii) Répartition de l'échantillon selon la rFSH et les protocoles thérapeutiques utilisés

Comme pour la FIV-ICSI, les rFSH sont associées à des agonistes ou des antagonistes de la GnRH. La répartition des protocoles thérapeutiques utilisés est représentée par le graphique suivant :

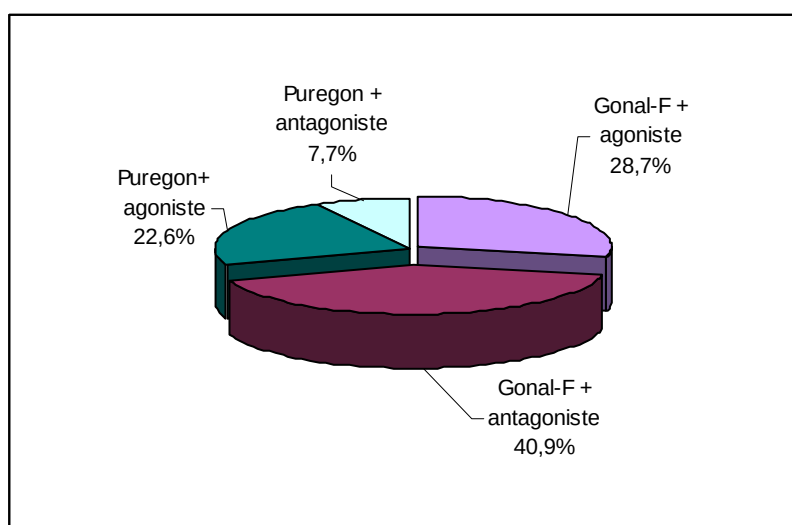


Figure 27 : Répartition de l'échantillon selon le protocole de multifolliculogenèse utilisé

La durée moyenne de traitement par les rFSH est de 11 jours, mais des durées plus courtes (7 jours) ou plus longues (20 jours) ont été observées. Aussi, la dose totale de FSH recombinante administrée varie de 400 UI à 4500 UI d'une tentative à l'autre, avec une moyenne de 2075 UI.

(iii) Les paramètres masculins

Contrairement à la FIV conventionnelle, le sperme utilisé en FIV-ICSI provient toujours du conjoint. Il est recueilli le plus souvent par éjaculation (86,6% des tentatives) mais aussi par chirurgie (13,4%) avec prélèvement au niveau du déférent, de l'épididyme ou du testicule. Dans 79,7% des cas le sperme est utilisé à l'état frais, sinon il y a eu une congélation préalable (20,3%).

Le graphique suivant indique la répartition de l'échantillon en fonction de l'origine du sperme.

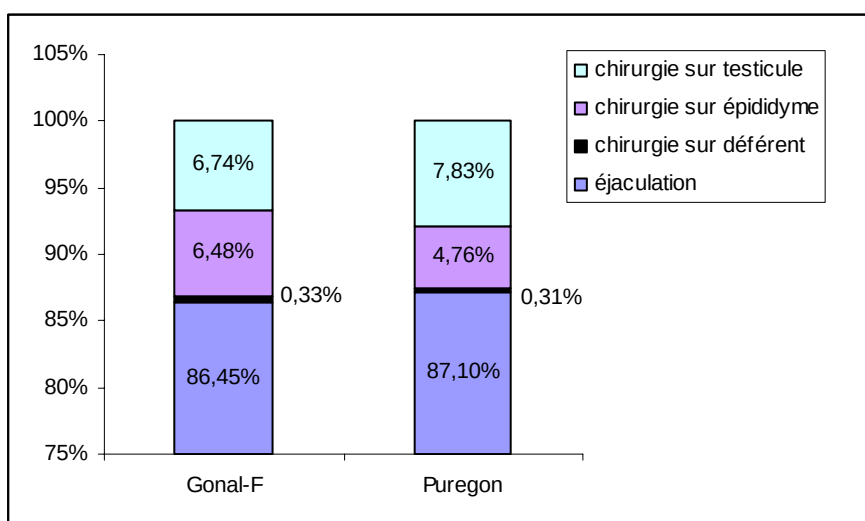


Figure 28 : La répartition de l'échantillon selon l'origine du sperme

En ce qui concerne la numération et la mobilité des spermatozoïdes, de grandes variations sont observées au sein de l'échantillon, ce qui se traduit par un écart-type élevé. La numération oscille de zéro à 456 millions/mL, avec une moyenne de 21,1 millions/mL et la mobilité varie de 0% à 80%, avec une moyenne de 21,8%.

(iv) La répartition de l'échantillon selon le résultat final de la tentative de FIV-ICSI

Comme pour la FIV conventionnelle, après le transfert embryonnaire, quatre issues sont envisagées. Celles-ci ayant été décrites dans le cadre de la FIV conventionnelle, nous indiquerons donc seulement leur répartition au sein de l'échantillon.

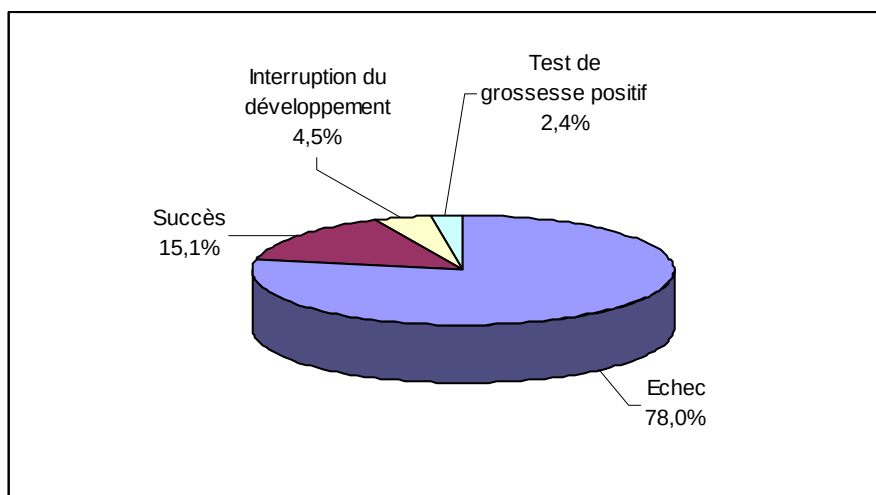


Figure 29 : Répartition de l'échantillon selon l'issue du transfert embryonnaire

b) Vérification de la validité de l'étude

(i) Incidence de l'âge et du BMI de la patiente

L'influence de ces facteurs sur les résultats de la stimulation et du transfert embryonnaire est étudiée, comme pour la FIV conventionnelle, par un test de corrélation de Pearson.

- Incidence sur le nombre d'ovocytes recueillis, matures et traités (micro-injectés)
L'âge et le BMI sont des facteurs défavorables (coefficient de corrélation de Pearson négatif). L'âge a une incidence significative ($p < 10^{-3}$) à la fois sur le nombre d'ovocytes recueillis, matures et traités. En revanche, le BMI n'a une influence significative ($p < 0,01$) que sur le nombre d'ovocytes micro-injectés, ce qui traduit une incidence sur la qualité ovocytaire, car seuls les ovocytes de « bonne qualité » sont micro-injectés.

- Incidence sur le nombre d'ovocytes fécondés, lésés par la micro-injection et le nombre d'embryons de bonne qualité à J2 et J3

L'augmentation de l'âge entraîne une diminution significative du nombre d'ovocytes fécondés ($p < 10^{-3}$) et d'embryons de bonne qualité à J2 ($p < 0,01$). Au contraire, pour le BMI, aucune incidence significative n'a été mise en évidence ($p > 0,01$).

- Incidence sur le résultat de la FIV-ICSI : succès ou échec

La régression logistique montre que seul l'âge influence significativement ($p < 0,01$) l'état de succès (grossesse clinique ou accouchement) ou d'échec (test de grossesse négatif ou grossesse biochimique) de la FIV-ICSI. Ceci est confirmé par un test t de Student montrant que les patientes pour lesquelles il y eu échec de la FIV-ICSI, sont significativement plus âgées.

(ii) Incidence des paramètres masculins : origine et état du sperme, numération et mobilité des spermatozoïdes

Les tests de corrélation de Pearson concluent à une absence d'influence significative de l'ensemble des paramètres masculins sur le nombre d'ovocytes fécondés, lésés par la micro-injection, ainsi que le nombre d'embryons de bonne qualité à J2 et J3. Aussi, la régression logistique n'a pas mis en évidence d'influence significative de ces paramètres masculins sur l'état de grossesse ou de non-implantation après transfert embryonnaire.

(iii) Comparaison des groupes G et P pour les facteurs ayant une influence significative sur les résultats de la FIV-ICSI : âge et BMI de la patiente

Paramètre	Gonal-F®	Puregon®	Valeur de p
Age (années)	32,6 ± 4,4	31,1 ± 3,9	$< 10^{-3}$
BMI (Kg/m ²)	22,9 ± 3,8	23,1 ± 4,1	0,39

Tableau 27 : Comparaison des groupes G et P pour l'âge et le BMI de la patiente

La comparaison des moyennes par le test t de Student a mis en évidence une différence significative entre les groupes G et P, au seuil de 1%, pour le critère âge de la patiente. Dans le groupe G les femmes sont en moyenne plus âgées, ce qui devra être pris en compte pour la comparaison des critères d'efficacité clinique, étant donnée l'influence négative de l'âge sur certains d'entre eux. En revanche, les groupes Gonal-F® et Puregon® sont comparables ($p>0,01$) pour le critère BMI de la patiente.

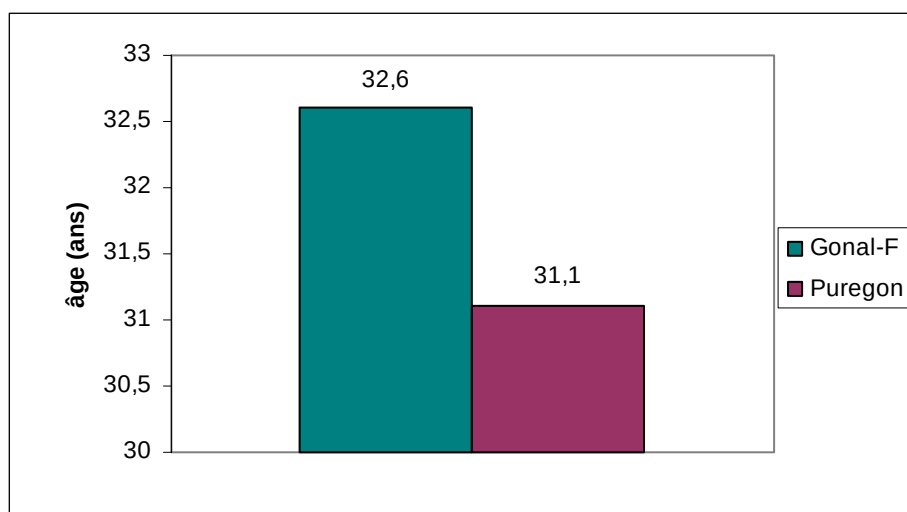


Figure 30 : L'âge des patientes dans les groupes G et P

c) Les résultats de la stimulation et du transfert embryonnaire

(i) Comparaison des résultats de la multifolliculogénèse des groupes G et P

Comme précisé précédemment, la comparaison entre les groupes G et P du nombre moyen d'ovocytes recueillis, matures et injectés doit tenir compte de l'incidence de l'âge. Pour cela, une analyse de covariance est réalisée.

Paramètre	Gonal-F®	Puregon®	Valeur de p Analyse covariance
Nombre d'ovocytes recueillis	10,4 ± 5,4	11,9 ± 5,6	$<10^{-3}$
Nombre d'ovocytes matures	9,7 ± 5,2	11,1 ± 5,4	$<10^{-3}$
Nombre d'ovocytes micro-injectés	6,6 ± 3,8	7,2 ± 4,1	0,03

Tableau 28 : Résultats de la multifolliculogénèse : comparaison des groupes G et P

L'analyse statistique met en évidence une différence significative ($p < 10^{-3}$) du nombre d'ovocytes recueillis et d'ovocytes matures, en faveur du Puregon[®], et ceci malgré la prise en compte de l'âge (les femmes du groupe P étant significativement plus jeunes).

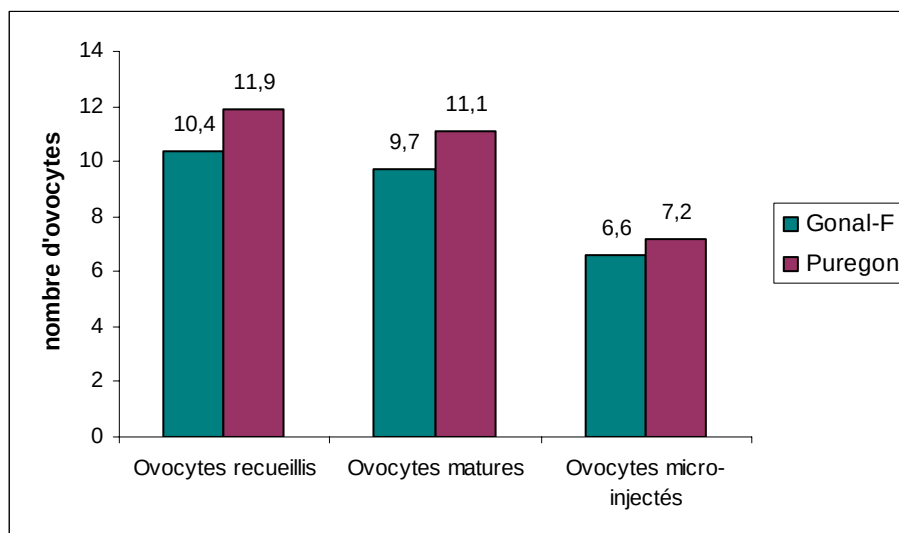


Figure 31 : Comparaison des résultats de la multifolliculogénèse des groupes G et P

(ii) Comparaison du taux de fécondation, du nombre d'ovocytes lésés par la micro-injection et du nombre d'embryons obtenus pour les groupes G et P

L'âge a une influence significative sur le nombre d'ovocytes fécondés et le nombre d'embryons de bonne qualité à J2. La comparaison des groupes G et P pour ces critères doit donc tenir compte du facteur âge, et une analyse de covariance est alors réalisée.

Paramètre	Gonal-F [®]	Puregon [®]	Valeur de p Analyse de covariance
Taux de fécondation %	47,3 ± 26,0	49,0 ± 25,2	0,08
Nombre d'ovocytes lésés par la micro-injection	1,4 ± 1,6	1,6 ± 1,8	0,02
Nombre d'embryons à J2	1,0 ± 1,4	1,2 ± 1,5	0,12
Nombre d'embryons à J3	0,6 ± 1,3	0,8 ± 1,4	0,01

Tableau 29 : Taux de fécondation, nombre d'ovocytes lésés et d'embryons obtenus : comparaison des groupes G et P

Le taux de fécondation, déterminé par rapport au nombre d'ovocytes micro-injectés, ainsi que le nombre d'embryons transférables à J2 sont comparables dans les deux groupes G et P ($p > 0,01$). Pour le nombre d'ovocytes lésés par la micro-injection, aucune différence significative au seuil de 1% n'est mise en évidence. Cependant, nous pouvons noter une tendance ($p = 0,02$) en faveur du Gonal-F® pour lequel il y a moins d'ovocytes lésés. Enfin, l'analyse de covariance permettant de prendre en compte l'influence négative de l'âge, a montré une différence significative, au seuil de 1%, entre le Gonal-F® et le Puregon® pour le nombre d'embryons de bonne qualité à J3, celui-ci étant plus élevé dans le groupe P.

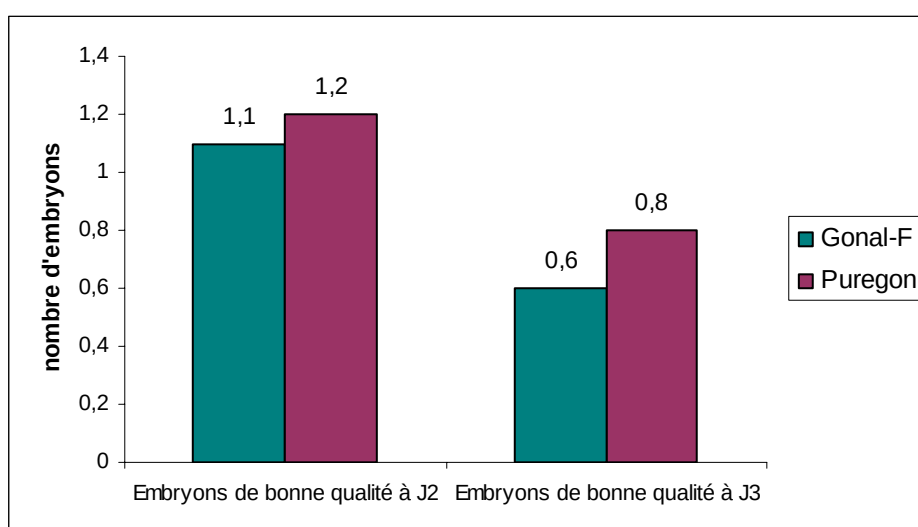


Figure 32 : Nombre d'embryons obtenus pour les groupes G et P

(iii) Comparaison des résultats après transfert embryonnaire pour les groupes G et P

Paramètre	Gonal-F®	Puregon®	Valeur de p Test du χ^2
Echec	78,94%	75,76%	0,11
Succès (grossesse clinique ou accouchement)	14,58%	16,27%	0,33
Interruption du développement embryonnaire (FCS, GEU, IMG)	3,73%	6,22%	0,01

Tableau 30 : Résultats après transfert embryonnaire : comparaison des groupes G et P

La comparaison des pourcentages par le test du χ^2 , met en évidence une différence significative ($p < 0,01$) du taux d'interruption du développement embryonnaire en faveur du Gonal-F[®]. Il faut cependant rester circonspect dans l'interprétation de ce résultat car, comme nous l'avons précisé pour la FIV conventionnelle, l'issue de la tentative n'est pas toujours connue et certaines grossesses cliniques ont pu évoluer vers une interruption du développement embryonnaire.

(iv) Comparaison de la durée de stimulation et de la dose totale de rFSH administrée

La comparaison du Gonal-F[®] et du Puregon[®] pour ces deux critères est réalisée par le test t de Student, mais également par une analyse de covariance qui prendra en compte l'influence du facteur âge.

Paramètre	Gonal-F [®]	Puregon [®]	Valeur de p Analyse covariance
Durée totale (jours)	11,1 ± 1,4	11,3 ± 1,7	$<10^{-3}$
Dose totale (nombre d'UI de rFSH)	2165,7 ± 594,9	1868,3 ± 664,5	$<10^{-3}$

Tableau 31 : La durée de traitement et la dose totale administrée : comparaison des groupes G et P

Les deux analyses statistiques mettent en évidence une différence significative entre les groupes G et P, au seuil de 1% ($p < 10^{-3}$), pour la durée de stimulation ainsi que la dose totale de rFSH administrée. La valeur des moyennes obtenues pour chacun des groupes montre que la dose totale de Puregon[®] administrée est plus faible que celle de Gonal-F[®]. En revanche, la durée de traitement par Gonal-F[®] est plus courte qu'avec le Puregon[®].

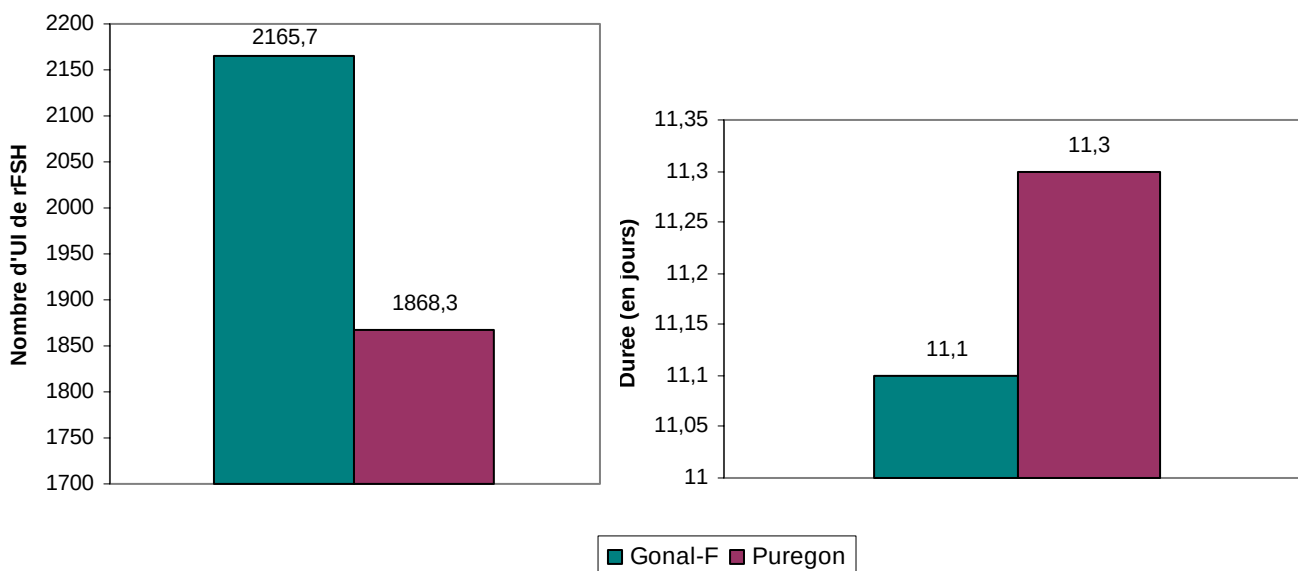


Figure 33 : Les durées de traitement par rFSH et doses totales administrées pour les groupes G et P

6. Discussion

L'âge et l'indice de masse corporelle de la femme sont des facteurs qui pénalisent la fertilité. Ce rôle défavorable est confirmé par notre étude qui met en évidence pour chacune des deux techniques, FIV conventionnelle et FIV-ICSI, une influence négative et significative de l'âge sur le nombre d'ovocytes recueillis lors de la ponction, le nombre d'ovocytes matures et traités (inséminés ou micro-injectés), ainsi que le taux de fécondation et le nombre d'embryons de bonne qualité à J2 (embryons potentiellement transférables). Par conséquent, une augmentation de l'âge de la patiente entraîne une diminution significative de ces paramètres.

De plus, dans le cas de la FIV-ICSI, nous avons montré que le taux d'échec de cette technique (test de grossesse négatif ou grossesse biochimique) augmente parallèlement avec l'âge de la femme.

D'autre part, pour ces deux techniques, la comparaison de l'âge moyen des patientes dans chacun des groupes G et P, a montré que les femmes recevant du Puregon® sont significativement plus jeunes (33,5 versus 34,3 ans pour la FIV conventionnelle et 31,1 versus 32,6 ans pour la FIV-ICSI). De ce fait, les études comparatives des différents critères d'efficacité clinique des rFSH (nombre d'ovocytes recueillis, matures, traités, taux de fécondation,...) sont réalisées en tenant compte de l'influence de l'âge sur certains d'entre eux. Ceci prémunit contre des conclusions trop hâtives d'une différence significative entre

Gonal-F® et Puregon®, alors en réalité imputable à une différence d'âge et non pas une différence d'efficacité.

Seulement après avoir pris en considération ces données, il nous est possible d'interpréter les résultats de cette étude statistique.

Le Gonal-F® et le Puregon®, administrés dans le cadre d'une multifolliculogenèse pour FIV conventionnelle, ont montré une efficacité clinique comparable en terme de :

- Nombre d'ovocytes recueillis lors de la ponction ;
- Nombre d'ovocytes matures ;
- Nombre d'ovocytes inséminés ;
- Taux de fécondation ;
- Nombre d'embryons de bonne qualité à J2 ;
- Taux de succès (grossesse clinique ou accouchement) de la FIV.

L'administration de l'une ou l'autre des deux spécialités ne semble donc pas influencer le nombre et la qualité ovocytaire, ainsi que le nombre et la qualité embryonnaire à J2 et enfin, le taux de grossesse clinique ou d'accouchement. Au contraire, à J3, le nombre d'embryons de bonne qualité est significativement plus important sous Puregon® (1,6 versus 1,0).

A efficacité clinique quasiment équivalente, nous avons donc jugé intéressant de comparer le Gonal-F® et le Puregon® pour la durée totale de traitement mais également pour la dose totale de rFSH administrée. En effet, ces deux critères ont des répercussions sur le coût de la prise en charge mais surtout sur les contraintes du traitement pour la patiente. Pour des durées de stimulation de la multifolliculogenèse comparables sous Gonal-F® et Puregon®, les doses totales administrées, en nombre d'unités internationales (UI) de rFSH, sont plus faibles avec Puregon® que Gonal-F® (1530,5 UI versus 2242,9 UI), ce qui permet de conclure à un coût financier plus élevé pour les tentatives réalisées avec le Gonal-F® (le coût par UI étant comparable pour les deux spécialités et d'environ 0,47€/UI).

De la même manière, le Gonal-F® et le Puregon® administrés dans le cadre d'une multifolliculogenèse pour FIV-ICSI, ont montré une efficacité comparable en terme de :

- Nombre d'ovocytes micro-injectés ;
- Taux de fécondation ;
- Nombre d'embryons lésés par la micro-injection ;
- Nombre d'embryons de bonne qualité à J2 ;
- Taux de succès de la FIV-ICSI (grossesse clinique ou accouchement).

En revanche, contrairement à la FIV conventionnelle, l'administration de l'une ou l'autre de ces deux spécialités influence le nombre et la qualité ovocytaire, le nombre d'ovocytes recueillis et matures étant significativement plus élevé avec Puregon® (11,9 versus 10,4 pour les ovocytes recueillis et 11,1 versus 9,7 pour les ovocytes matures).

Il en est de même pour la qualité embryonnaire à J3, avec un plus grand nombre d'embryons de bonne qualité à J3 obtenu sous Puregon® (0,8 versus 0,6).

Enfin, la dose totale de rFSH administrée par tentative est plus faible dans le cas du Puregon® (1868,3 versus 2165,7).

Toutes ces différences sont donc en faveur du Puregon®, cependant nous avons pu montrer en faveur du Gonal-F® :

- Un taux d'interruption du développement embryonnaire (FCS, GEU, IMG) plus faible (3,73% versus 6,22% avec Puregon®) ;
- Une durée totale de traitement plus courte (11,1 jours versus 11,3 jours avec Puregon®).

Notre étude ne permet pas de conclure de façon formelle à une différence d'efficacité clinique entre le Gonal-F® et le Puregon®. En effet, malgré les différences significatives mises en évidence pour certains critères d'efficacité clinique, il reste difficile d'interpréter ces résultats pour de nombreuses raisons qui ont été détaillées dans le paragraphe « les limites de l'étude ». Ainsi, l'analyse statistique n'a pas tenu compte de nombreux facteurs pouvant influencer le résultat de la multifolliculogenèse et de la FIV (ou FIV-ICSI), à savoir : le profil hormonal de la patiente, le schéma d'administration des gonadotrophines et les éventuels traitements associés (citrates de clomifène par exemple), la cause d'infertilité ou encore le rang de la tentative.

Aussi, les données concernant le résultat de la tentative de FIV ou FIV-ICSI, après transfert embryonnaire, sont difficilement exploitables dans la mesure où l'issue de la tentative n'est pas toujours connue. Les raisons les plus probables sont le court délai entre le transfert et la réalisation de cette étude (pour les tentatives menées dans les 9 mois précédant le mois de janvier 2005) et surtout, le manque de retour d'informations de la part des médecins qui suivent les femmes après le transfert embryonnaire.

Afin de confirmer les résultats obtenus lors de cette étude, il serait nécessaire de réaliser une analyse statistique qui prenne en compte ou corrige les biais auxquels nous avons été confrontés.

C. Evaluation des effets secondaires du Gonal-F[®] et du Puregon[®]

De part leur mode de fabrication, les préparations de FSH recombinantes sont plus pures que celles de FSH urinaires et sont donc, à priori, mieux tolérées. Afin d'évaluer les effets secondaires du Gonal-F[®] et du Puregon[®], nous avons interrogé 121 patientes au sein du service de Biologie du Développement et de la Reproduction du C.H.U de Nantes.

1. Matériel et méthodes

Critères d'inclusion :

Les femmes incluses dans cette enquête sont toutes en cours de traitement de stimulation de la croissance folliculaire et reçoivent soit Gonal-F[®], soit Puregon[®]. Elles sont toutes prises en charge dans le cadre d'une aide médicale à la procréation (FIV, FIV-ICSI, insémination artificielle) ou d'une stimulation simple de l'ovulation.

Le questionnaire :

Le questionnaire (en annexe) destiné aux patientes est composé essentiellement de questions fermées, afin de faciliter l'exploitation des réponses obtenues.

Il permet de préciser les paramètres suivants :

- Le type de prise en charge de la patiente : AMP (FIV conventionnelle, FIV-ICSI, insémination artificielle) ou simple stimulation de l'ovulation
- Le rang de la tentative, tous types de prise en charge confondus
- Les spécialités médicamenteuses administrées à la patiente : Gonal-F[®] ou Puregon[®], associés ou non à un agoniste (Décapeptyl[®]) ou un antagoniste de la GnRH (Cétrotide[®], Orgalutran[®]) et/ou au citrate de clomifène (Clomid[®], Pergotime[®]). Ces données permettent, entre autre, de préciser le protocole de multifolliculogenèse mis en œuvre.
- La présence d'effets indésirables et leur nature. Pour cela, une liste des effets secondaires observés lors des études cliniques sur les rFSH a été établie, mais il s'agit d'une liste non exhaustive (les patientes ont donc pu déclarer d'autres effets secondaires).

- Le moment d'apparition de ces effets secondaires, permettant éventuellement de déterminer la spécialité médicamenteuse en cause.
- Le signalement ou non des effets secondaires observés à un professionnel de santé (médecin, sage-femme, pharmacien, infirmier).

Enfin, les femmes ont pu donner leur ressenti face à leur traitement et leur prise en charge en général.

2. Les limites de l'étude

Les patientes n'ont pas répondu seules à ce questionnaire mais ont été interrogées par une seule et même personne, dans le but d'une vision plus objective.

Cependant, il reste difficile lors de l'interrogatoire, de ne pas influencer la réponse de la femme. De même, lors de la retranscription des réponses, pour les questions ouvertes, il y a toujours un biais lié à l'éventuelle interprétation de l'enquêteur.

D'autre part, l'étude statistique des résultats de cette enquête est difficile pour plusieurs raisons :

- les patientes reçoivent généralement le Gonal-F[®] ou le Puregon[®] associé, au moins, à un autre médicament (agoniste ou antagoniste de la GnRH, et/ou citrate de clomifène). Il est donc difficile d'attribuer un effet indésirable à un médicament plutôt qu'un autre.
- De plus, l'effectif du groupe de patientes interrogées est petit et de nombreux effets secondaires différents ont été rapportés. Par conséquent, la fréquence de certains d'entre eux est faible et non représentative de la population.

Ainsi, contrairement à l'étude précédente comparant l'efficacité du Gonal-F[®] et du Puregon[®], les résultats de cette enquête sont analysés qualitativement. Ils permettent de dresser un tableau des effets secondaires les plus fréquemment rapportés par les patientes, mais surtout, cette enquête met en avant le côté humain de la prise en charge des femmes, leur ressenti, leurs questions et inquiétudes suscitées par leur prise en charge.

3. Etude de l'enquête

a) Etude descriptive de la population enquêtée

(i) Répartition selon le type de prise en charge de la patiente

Les patientes incluses dans cette enquête sont prises en charge soit pour une FIV conventionnelle, une FIV-ICSI, une insémination avec sperme de conjoint ou de donneur, ou encore, une stimulation simple de l'ovulation. Le graphique suivant représente la répartition des techniques mises en œuvre parmi les 121 patientes.

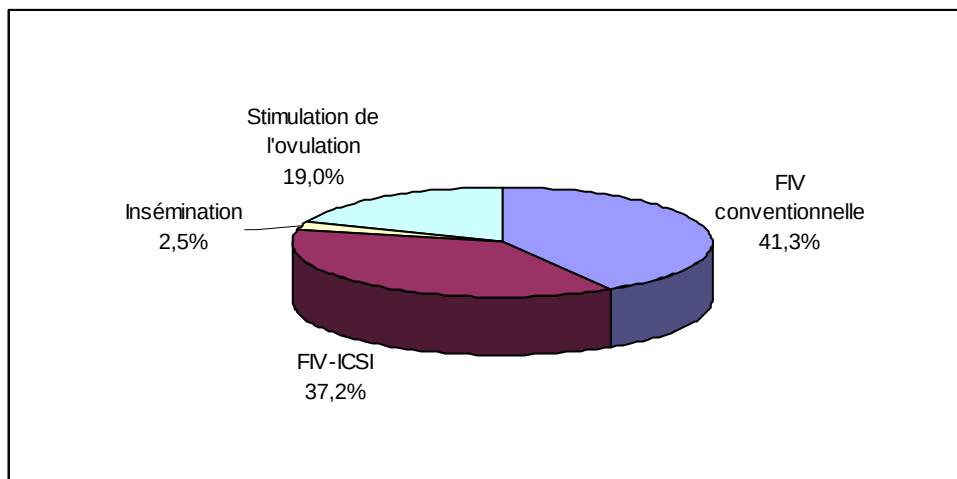


Figure 34 : Répartition de l'échantillon selon la technique mise en oeuvre

(ii) Le rang de la tentative

Pour cette enquête, nous avons défini par tentative tout traitement de stimulation de la croissance folliculaire par Gonal-F® ou Puregon®, dans le cadre d'une AMP (toutes techniques confondues) ou d'une simple stimulation de l'ovulation, qu'elle soit menée à terme ou non (l'abandon pour insuffisance de la croissance folliculaire est donc considéré comme une tentative). Ainsi, le rang de la tentative de l'échantillon étudié varie de 1 à 15, avec en moyenne 3,4 tentatives par patiente.

Le graphique suivant indique la répartition du rang de la tentative au sein de l'échantillon.

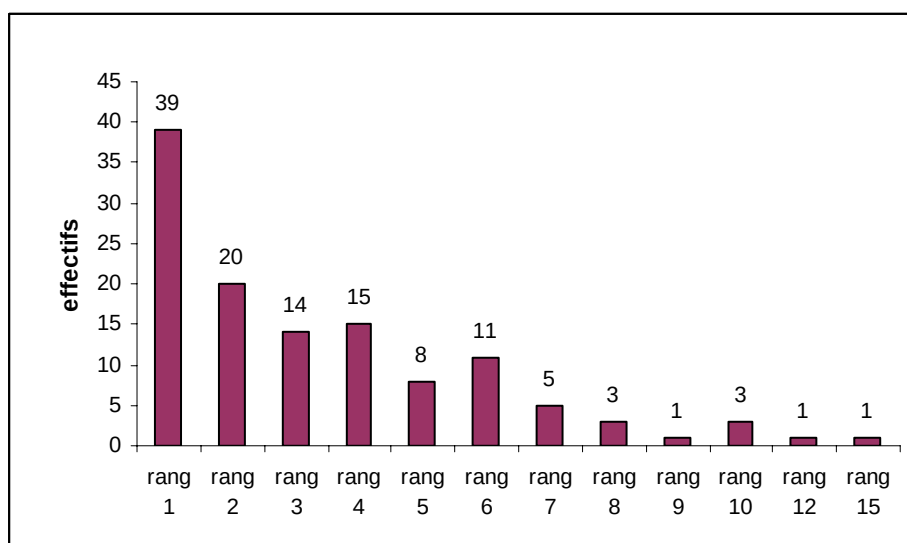


Figure 35 : Répartition de l'échantillon selon le rang de la tentative

La comparaison du rang moyen pour le Gonal-F[®] et le Puregon[®], par le test t de Student, met en évidence un nombre moyen de tentatives plus important ($p > 0,01$) pour les femmes recevant Gonal-F[®] (3,9 tentatives) que celles recevant Puregon[®] (2,7 tentatives).

(iii) Les traitements reçus

Les 121 patientes reçoivent toutes du Gonal-F[®] ou du Puregon[®]. Ces rFSH peuvent être associées à un agoniste de la GnRH (Décapeptyl[®]) ou un antagoniste (Cétrotide[®], Orgalutran[®]) et/ou au citrate de clomifène. L'antagoniste est administré après le début du traitement de stimulation pour bloquer l'ovulation spontanée. Certaines patientes, au moment de l'enquête, étaient donc uniquement traitées par l'une ou l'autre des rFSH.

Le tableau suivant indique la répartition des femmes interrogées selon leur traitement.

Traitements associées	Gonal-F [®]	Puregon [®]
Aucun autre traitement associé	4	18
Cétrotide [®] ou Orgalutran [®] + citrate de clomifène [®]	13	1
Décapeptyl [®]	24	11
Citrate de clomifène [®]	29	21
Total	70	51

Tableau 32 : Répartition des patientes selon leur traitement

b) Résultats de l'enquête

Auparavant, il est important de définir les termes d'effets indésirables et d'effets secondaires, ce dernier étant le plus fréquemment employé par les patientes interrogées. Ce sont des réactions nocives et non voulues à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme.

(i) La fréquence des effets secondaires

Parmi les 121 femmes interrogées, 85 ont déclaré avoir eu des effets secondaires, soit 70,2%. En tenant compte de la rFSH administrée, nous pouvons dire que 71,4% des patientes recevant du Gonal-F® (50 cas) et 68,6% de celles recevant du Puregon® (35 cas) ont rapporté des effets secondaires.

(ii) Influence du rang de la tentative sur la présence d'effets secondaires

En interrogeant ces femmes, nous avons constaté que beaucoup d'entre-elles considèrent « normal » ces effets secondaires et que « cela fait partie de la prise en charge ». Ainsi, nous pouvons supposer que la perception d'effets secondaires et donc leur déclaration au moment de l'enquête varient selon le moment du traitement et l'état d'esprit de la femme lors de la tentative.

Il est donc intéressant d'évaluer l'influence du rang de la tentative sur la déclaration d'effets indésirables. La régression logistique montre que le rang de la tentative n'a pas d'influence significative ($p = 0,08$), mais il existe une tendance, confirmée par le test de Student qui montre que les patientes ayant signalé des effets secondaires sont en moyenne à leur 3^{ème} tentative, alors que celles n'en déclarant pas sont à un rang de tentative plus élevé (4 en moyenne).

(iii) La déclaration des effets secondaires aux professionnels de santé

Parmi les 85 patientes ayant rapporté des effets secondaires lors de cette enquête, seulement 24, soit 28,2%, l'ont signalé à un professionnel de santé, le plus souvent leur médecin traitant, mais aussi l'infirmier réalisant les injections ou encore les sages-femmes, lors des prises de sang quotidiennes. La plupart des femmes qui n'en ont pas parlé ont précisé qu'elles n'avaient pas jugé bon d'en informer un professionnel de santé, car ces effets secondaires étaient attendus ; soit elles avaient déjà consulté la notice du médicament, soit elles avaient déjà eu ces effets secondaires au cours de tentatives précédentes. Ceci explique la plus grande proportion (33,3%) de femmes en première tentative ayant signalé des effets indésirables à un professionnel de santé.

Le graphique suivant indique la répartition des femmes ayant informé un professionnel de santé de leurs effets indésirables, en fonction du rang de la tentative.

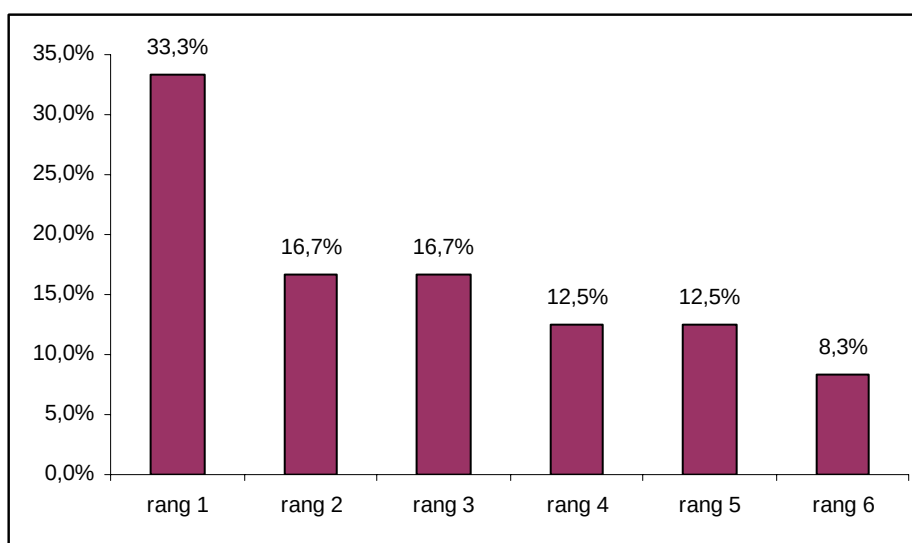


Figure 36 : Proportion des femmes ayant informé un professionnel de santé en fonction du rang de la tentative

(iv) Répartition des effets secondaires

Les 85 patientes ayant eu des effets indésirables liés à leur traitement, dans le cadre de leur tentative d'AMP ou d'une simple stimulation de l'ovulation, ont cité un ou plusieurs effets secondaires. Le tableau suivant indique leur répartition.

Nature de l'effet indésirable	Effectif	Pourcentage rapporté au total des effets secondaires
Fatigue	34	18,9%
<u>Troubles digestifs :</u>	27	15%
- nausées	13	
- vomissements	1	
- diarrhées	1	
- ballonnements	12	
Céphalées	25	13,9%
Douleurs abdominales	23	12,8%
<u>Réactions au point d'injection :</u>	19	10,6%
- brûlures	6	
- douleurs	4	
- rougeurs	4	
- irritations	3	
-gonflements	2	
Bouffées de chaleur	13	7,2%
Modification de l'humeur (émotivité, hypersensibilité, déprime)	12	6,7%
Tensions mammaires	6	3,3%
Vertiges	5	2,8%
Troubles du sommeil (insomnies)	4	2,2%
Prise de poids	4	2,2%
Métrorragies	2	1,1%
Troubles cutanés (acné, peau sèche)	2	1,1%
Troubles visuels	1	0,56%
Essoufflement	1	0,56%
Hypertension artérielle	1	0,56%
Fièvre	1	0,56%

Tableau 33 : La répartition des effets secondaires

En considérant les effets indésirables rapportés par les 85 patientes, soit un total de 180 effets, on constate que la fatigue vient en tête (18,9%), suivie des troubles digestifs (15%), puis des céphalées (13,9%) et douleurs abdominales (12,8%) et enfin, des réactions au point d'injection (10,6%). Il est cependant important de distinguer les effets secondaires absolus, directement liés au médicament (réactions au point d'injection notamment) et les effets secondaires relatifs, qu'il est difficile d'incriminer à un médicament car leur appréciation est subjective et peut être influencée par l'état d'esprit de la patiente au moment du traitement (fatigue, modification de l'humeur notamment). Ainsi, dans un souci d'objectivité, nous emprunterons les mots utilisés par les patientes au cours de l'interrogatoire.

- La fatigue

Les femmes se plaignent le plus souvent d'une fatigue constante, n'ayant pas « la force de faire quoi que ce soit » et « l'envie constante de dormir » selon leurs propres mots.

Il est donc difficile de faire ici la distinction entre une fatigue physique et psychique, et de l'incriminer à un médicament plutôt qu'un autre. En effet, certaines femmes ont rapporté en plus, une modification de l'humeur caractérisée par une hyperémotivité, une irritabilité, « l'envie constante de pleurer ».

Seulement 4 des patientes déclarant être fatiguées ont évoqué une sensation de fatigue immédiate après l'injection du Gonal-F® (3 cas) ou du Puregon® (1 cas). Au contraire, la plupart des femmes considèrent que cette fatigue n'est pas due réellement au traitement mais plutôt à la lourdeur de la prise en charge en général, à savoir les nombreuses injections, prises de sang, déplacements au C.H.U, etc..., qu'elle induit.

- Les troubles digestifs

Les troubles digestifs signalés dans cette enquête, sont essentiellement représentés par les nausées (13 cas) et les ballonnements (12 cas). Les femmes se plaignant de ballonnements disent avoir « le ventre gonflé » et pour quelques unes de « l'aérophagie ». Il est important de préciser que la sensation de ballonnements décrite par les patientes n'est pas forcément d'origine digestive. En effet, elle peut être liée à l'activité pharmacologique des médicaments, notamment la rFSH et le citrate de clomifène, qui stimulent l'activité ovarienne.

Bien que les patientes interrogées aient précisé le plus souvent le moment d'apparition de ces troubles digestifs, il est difficile de déterminer le médicament en cause car le Gonal-F® et le Puregon® ont rarement été administrés seuls.

Le tableau suivant représente la répartition des traitements reçus chez les femmes qui ont signalé des troubles digestifs.

Traitements reçus et mis en cause	Nausées	Ballonnements
Puregon [®] seul	5	1
Puregon [®] + Décapeptyl [®]	2	3
Puregon [®] + citrate de clomifène		1
Gonal-F [®] seul	1	2
Gonal-F [®] + Décapeptyl [®]	3	2
Gonal-F [®] + citrate de clomifène		2
Gonal-F [®] + Cétrotide [®]	1	
Décapeptyl [®] seul	1	1

Tableau 34 : Répartition des traitements chez les patientes rapportant des troubles digestifs

- Les céphalées

Les femmes ont rapporté les plus souvent des « maux de tête », et des migraines. Il est également difficile ici, de mettre en cause l'une ou l'autre des spécialités, étant données les nombreuses associations médicamenteuses lors des protocoles de multifolliculogenèse. Cependant, le Décapeptyl[®] dont les céphalées sont un effet indésirable connu (34%), semble être le plus souvent mis en cause (14 cas sur 25 soit 56%).

Le tableau suivant indique la répartition des traitements reçus chez les patientes ayant signalé des céphalées.

Traitements reçus et mis en cause	Effectifs et proportion parmi l'ensemble des traitements induisant des céphalées
Puregon [®] seul	2 (8%)
Puregon [®] + Décapeptyl [®]	3 (12%)
Puregon [®] + citrate de clomifène [®]	2 (8%)
Gonal-F [®] seul	3 (12%)
Gonal-F [®] + Décapeptyl [®]	5 (20%)
Gonal-F [®] + citrate de clomifène [®]	4 (16%)
Décapeptyl [®] seul	6 (24%)

Tableau 35: Répartition des traitements chez les patientes rapportant des céphalées

- Les douleurs abdominales

Le terme de douleurs abdominales est large et regroupe aussi bien les troubles d'origine digestive que ceux d'origine pelvienne. Cependant, la plupart des femmes interrogées ont rapporté des douleurs pelviennes, déclarant avoir « mal au bas-ventre », comme des « douleurs menstruelles », selon leur propres mots. Le moment d'apparition de ces douleurs met en cause le Gonal-F® seul (6 cas sur 23 soit 26,1%) ou le Puregon® seul (7 cas sur 23 soit 30,4%) ou encore l'association Gonal-F® / citrate de clomifène (10 cas sur 23 soit 43,5%).

En effet, ces douleurs pelviennes sont inhérentes à l'activité pharmacologique de ces médicaments, à savoir la stimulation ovarienne, qui peut se traduire par des ovaires augmentés de volume et douloureux. La plupart des femmes ont d'ailleurs déclaré « sentir leur ovaires travailler » et avoir « le ventre gonflé ».

- Réactions au point d'injection

Les réactions au point d'injection regroupent les brûlures, douleurs, rougeurs, irritations et gonflements au site d'injection. Ce sont des effets secondaires absolus, directement liés à l'utilisation du médicament. Il est donc plus aisé de déterminer la spécialité en cause. Ainsi, 7,1% (5 cas sur 70) des femmes traitées par Gonal-F® et 5,9% (3 cas sur 51) de celles recevant du Puregon® ont rapporté des réactions au point d'injection. Parmi ces réactions au point d'injection dues au Gonal-F® ou au Puregon®, les patientes interrogées ont décrit le plus souvent des brûlures, déclarant « sentir le produit diffuser » juste après l'injection.

Le tableau suivant présente la répartition des spécialités en cause dans les réactions au point d'injection.

Médicament	Brûlures	Douleurs	Rougeurs	Irritations	Gonflements	Total
Gonal-F®	2	1	1	1	0	5 (26,3%)
Puregon®	2	1	0	0	0	3 (15,8%)
Cétrotide®	1	1	3	2	1	8 (42,1%)
Décapeptyl®	1	1	0	0	1	3 (15,8%)
Total	6 (31,6%)	4 (21%)	4 (21%)	3 (15,8%)	2 (10,5%)	19

Tableau 36 : Répartition des traitements en cause dans les réactions au point d'injection

c) Discussion

Parmi les femmes interrogées lors de cette enquête, 71,4% de celles recevant du Gonal-F® ont rapporté des effets secondaires, contre 68,6% de celles traitées par Puregon®.

Au cours de l'interrogatoire, nous avons constaté que la plupart des femmes connaissent bien leurs traitements, leurs indications et effets indésirables. En effet, seulement 28,2% des femmes ayant eu des effets secondaires en ont informé un professionnel de santé, les autres femmes ont précisé, le plus souvent, qu'elles connaissaient ces effets secondaires.

Cette enquête permet également de dresser un tableau des effets secondaires les plus fréquemment rapportés par les patientes recevant un traitement de multifolliculogenèse dans le cadre d'une AMP ou d'une simple stimulation de l'ovulation. La fatigue vient en tête (18,9%), suivie des troubles digestifs (15%), des céphalées (13,9%), puis des douleurs abdominales (12,8%) et enfin des réactions au point d'injection (10,6%). De nombreux autres effets secondaires ont été rapportés par les patientes (prise de poids, vertiges, bouffées de chaleur, tensions mammaires, troubles du sommeil) mais leurs fréquence est beaucoup plus faible (<8%) et non représentative.

Il est cependant difficile de déterminer l'imputabilité de l'une ou l'autre de ces deux spécialités (Gonal-F® ou Puregon®), étant données les nombreuses associations médicamenteuses (agonistes ou antagonistes de la GnRH et/ou citrate de clomifène) au cours des protocoles de multifolliculogenèse.

Aussi, l'apparition de ces effets secondaires reste sujette à discussion, car elle résulte de l'expression des patientes et de l'interprétation de l'enquêteur. C'est pourquoi, dans un souci d'objectivité, nous avons retranscrit le plus souvent leurs propos exacts.

D'autre part, bien que le rang de la tentative n'ait pas d'influence significative sur la présence d'effets secondaires, la perception de ceux-ci peut varier selon le moment du traitement et l'état d'esprit dans lequel la patiente se trouve alors. Par exemple, suite à de mauvais résultats échographiques et hormonaux, nous pouvons supposer que la femme ressentira plus l'injection comme douloureuse. Ainsi, il est important de distinguer les effets secondaires absolus, directement liés au médicament, et les effets secondaires relatifs, dont l'appréciation est subjective et influencée par l'état d'esprit de la femme au moment du traitement.

Enfin, cette enquête met en avant la dimension psychologique de telles prises en charge qu'il ne faut surtout pas négliger. Les femmes, lors du dialogue que nous avons eu avec elles, ont insisté sur la lourdeur et les contraintes de ces traitements de multifolliculogenèse (respect des horaires d'injection, prises de sang quotidiennes, déplacements au CHU, ...), regrettant

parfois de ne pas avoir été suffisamment informées. Mais surtout, elles ont souligné la lourdeur psychologique d'une telle prise en charge et la fatigue morale qu'elle induit. En effet, chaque tentative est vécue par le couple comme une épreuve avec de nombreuses inquiétudes : la peur d'abandon de tentative pour croissance folliculaire insuffisante, l'angoisse dans l'attente des résultats après le transfert embryonnaire, et surtout la peur d'un nouvel échec de tentative. Mais malgré toutes ces inquiétudes, les femmes ont pu montrer au cours de cette enquête, que leur désir d'enfant est plus fort.

CONCLUSION

Les FIV et FIV-ICSI sont des techniques d'aide médicale à la procréation utilisées dans le cadre de la prise en charge du couple infertile. La stimulation des ovaires, afin d'obtenir de nombreux ovocytes matures (multifolliculogénèse), est obtenue par l'administration d'hormones gonadotropes folliculostimulantes (FSH).

Depuis leur commercialisation en 1996, les hormones folliculostimulantes recombinantes (rFSH) sont largement utilisées dans les protocoles de stimulation de la croissance plurifolliculaire.

Les deux seules spécialités de rFSH commercialisées, le Gonal-F® et le Puregon®, ont montré une efficacité clinique comparable lors de leur utilisation dans le cadre d'une multifolliculogénèse pour fécondation in vitro. Cependant, la dose de rFSH utilisée est plus faible pour les cycles réalisés avec le Puregon®, d'où un coût financier plus faible.

D'autre part, lors d'une multifolliculogénèse pour FIV-ICSI, le Puregon® a donné de meilleurs résultats, avec notamment un nombre plus élevé d'ovocytes recueillis lors de la ponction. Des études supplémentaires, corrigeant les nombreux biais de cette étude statistique, sont cependant nécessaires pour confirmer ces résultats.

Les protocoles de multifolliculogénèse en FIV ou FIV-ICSI sont souvent lourds et contraignants pour les patientes. Non seulement ces traitements induisent des effets secondaires (fatigue, troubles digestifs, céphalées, douleurs abdominales, réactions au point d'injection,..) dans environ 70% des cas, mais surtout, il est important de souligner la lourdeur psychologique de telles prises en charge qui sont souvent vécues difficilement par le couple.

ANNEXES

LE QUESTIONNAIRE

Je suis étudiante en pharmacie et dans le cadre de ma thèse, je réalise une étude sur deux produits utilisés dans le service : le GONAL-F® et le PUREGON®.

Ce questionnaire anonyme a pour objectif de repérer d'éventuelles intolérances (même minimes) liées à l'utilisation de ces médicaments.

Je vous remercie d'avance de votre collaboration.

1) Vous êtes actuellement suivie dans ce service pour une :

- | | |
|--|---|
| ☐ FIV conventionnelle | ☐ stimulation de l'ovulation |
| ☐ FIV-ICSI (microinjection) | ☐ stimulation de l'ovulation avec insémination |

2) Quelle que soit la technique proposée, s'agit-il d'une 1^{ère} tentative ? ☐ oui
☐ non

Si non, combien de tentatives avez-vous déjà réalisé ?

3) Quels médicaments prenez-vous actuellement ?

- ☐ GONAL-F®
- ☐ PUREGON®
- ☐ CETROTIDE®
- ☐ ORGALUTRAN®
- ☐ DECAPEPTYL®
- ☐ autres :
-

4) Avez-vous noté des effets indésirables liés à la prise de ces médicaments : ☐ oui
☐ non

5) Si oui, vous souvenez-vous du moment de leur apparition ?

6) Si oui, les avez-vous signalés à un professionnel de santé (médecin, sage-femme, pharmacien)
☐ oui
☐ non

7) Parmi cette liste, quels sont les effets indésirables que vous avez eu ?

- | | | |
|---|-----------------------------------|--------------------------------------|
| ☐ réactions au point d'injection : | ☐ douleurs | ☐ irritations |
| | ☐ rougeurs | ☐ gonflements |
| ☐ maux de tête | | |
| ☐ douleurs abdominales | | |
| ☐ nausées | | |
| ☐ vomissements | | |
| ☐ diarrhées | | |

- ☐ constipation
- ☐ crampes abdominales
- ☐ ballonnements
- ☐ éruptions cutanées, urticaire
- ☐ troubles du sommeil
- ☐ bouffées de chaleur
- ☐ autres :.....
.....

BIBLIOGRAPHIE

1. AFSSAPS
Les médicaments inducteurs de l'ovulation
Recommandation de Bonne Pratique, édition d'Avril 2004
2. BAGATTI G., CRISCI C., DATOLA.A, GOSTOLI.G, MASCIA.M, POLLETTA.P,
RONCALLI.G, SIMONI.P.
Characterisation and comparison of recombinant human follicle-stimulating hormones
Journal of Drug Assessment, 2001 ; 4 : 227-306
3. BARBIERI RL.
The initial fertility consultation: recommendations concerning cigarette smoking,
body mass index, and alcohol and caffeine consumption
Am J Obstet Gynecol, 2001 ; 185 (5) : 1168-1173
4. BARRIERE P., COUET M.-L., HAMAMAH S., LANSAC J., LE LANNOU D.,
ROYERE D.
Pratique de l'assistance médicale à la procréation
Edition Masson, 1998 : 11-101
5. BARRIERE P., LOPES P.
Fécondation in vitro : stimulation de l'ovulation et recueil des ovocytes
La Revue du Praticien, 1990 ; 40 (29) : 2689-2693
6. BELAISCH-ALLART J.
Indications de la fécondation in vitro et du transfert intratubaire
Revue du Praticien, 1990 ; 40 (29) : 2685-2688
7. BEN-RAFAEL Z., LEVY T., SCHOEMAKER J.
Pharmacokinetics of follicle-stimulating hormone : clinical significance
Fertility and Sterility, 1998 ; 69 (3), suppl.2 : 40S-49S

8. BLEFCO (Biologistes des laboratoires d'études de la fécondation et de la conservation de l'œuf)
La fécondation in vitro
Brochure destinée aux patients et réalisée avec le soutien des Laboratoires Organon
9. BOLUMAR F., OLSEN J., BOLDSSEN J.
Smoking reduces the biological capacity of conception. Results from a European multicenter study. The European Study Group on Infertility and Subfecundity
Ugeskr Laeger, 1997; 159 (29) : 4526-4532 (article en danois)
10. BONTTHONNEAU P-E.
La prise en charge de l'infertilité et techniques d'Assistance Médicale à la Procréation
Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Université de Poitiers, 2004
11. CHAPPEL S.
Editorial : Biological to Immunological Ratios : Reevaluation of a Concept
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1990 ; 70 (6) : 1494-1495
12. DEBRY J.M.
La fertilité contrariée
Edition De Boeck, 1994 : 43-105
13. DENIS-POUXVIEL C., RICHARD D.
La reproduction humaine, Science 128
Edition Nathan Université, 1996 : 8-29
14. DICTIONNAIRE VIDAL 2005
15. DONAT H., MATTHIES J., SCHWARZ I.
Fertility of workers exposed to herbicides and pesticides (article in german)
Andrologia, 1990 ; 22 (5) : 401-407
16. DOROSZ 2004
Edition Maloine, 24^{ème} édition

17. DOSSIER FIVNAT 2003
Bilan des tentatives 2002
Association FIVNAT et Unité INSERM U569
18. DRAPIER E.
Fertility disorders attributable to the use of diethylstilbestrol during intrauterine life
Revue française de gynécologie et obstétrique, 1984 ; 79 (4) : 297-300 et 303-305
19. ELAINE N., MARIEB
Anatomie et physiologie humaine
Edition De Boeck (4ème édition), 1999 : 1042-1069
20. FIVNAT
Influence du rang de la tentative en FIV
Contraception Fertilité Sexualité, 1998 ; 26 (7-8) : 466-472
21. GALWAY AB., LAPOLT PS., TSAFRIRI A., DARGAN CM., BOIME I., HSUEH AJ.
Recombinant follicle-stimulating hormone induces ovulation and tissue plasminogen activator expression in hypophysectomized rats
Endocrinology, 1990 ; 127 : 3023-3028
22. GORDON K.
Conséquences cliniques de l'administration d'un antagoniste de la GnRH au cours du cycle menstruel
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2004 ; 33 (6),
cahier 2 : 3S7-3S10
Edition Masson
23. GUERIN JF., DE MOUZON J.
Paternal age and fertility
Contraception Fertilité Sexualité, 1997 ; 25 (7-8) : 515-518

24. HAMAMAH S., SALIBA E., BENHAMED M., GOLD F.
Médecine et biologie de la reproduction
Edition Masson, 1999 : 17-231

25. HARLIN J., KHAN S., DICZFALUSY E.
Molecular composition of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in commercial gonadotropin preparations
Fertility and Sterility, 1986 ; 46 (6) : 1055-1061

26. HUGUES J-N.
Programmation des cycles de FIV sous antagonistes
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2004 ; 33 (6) cahier 2 : 3S19-3S20

27. HUMEAU C., ARNAL F.
Biologie des procréations médicalement assistées
La Revue du Praticien, 1990 ; 40 (29) : 2694-2699

28. HUMEAU C., ARNAL F.
Les médecines de procréation
Edition Odile Jacob, 1994 : 21-133

29. LABORATOIRE ORGANON
Puregon® follitropine bêta :
Brochure à l'intention des pharmaciens : 17-35

30. LE COTONNEC JY., PORCHET HC., BELTRAMI V., KHAN A., TOON S., ROWLAND M.
Clinical pharmacology of recombinant human follicle-stimulating hormone. II Single doses and steady state pharmacokinetics
Fertility and Sterility, 1998 ; 69 (3), suppl 2 : 25S-31S

31. LELIEVRE F.
Actualités des traitements d'induction de l'ovulation utilisés en FIV au C.H.U de
Nantes
Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Université de Nantes, 1999
32. LESTEVEN F.
Hypofertilités féminines et prises en charge
Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Université de Nantes, 2000
33. LOUMAYE E. et al :
Recombinant Human FSH Product Development Group
Recombinant follicle-stimulating hormone : development of the first biotechnology
product for the treatment of infertility
Human Reproduction Update, 1998 ; 4 (6) : 862-881
34. LUNENFELD B.
Historical perspectives in gonadotrophin therapy
Human Reproduction Update, 2004, 10 (6) : 453-467
35. MANNAERTS B., DE LEEUW R., GEELLEN J., VAN RAVESTEIN A., VAN
WEZENBEEK P., SCHUURS A., KLOOSTERBOER H.
Comparative in vitro and in vivo studies on the biological characteristics of
recombinant human follicle-stimulating hormone
Endocrinology, 1991 ; 129 (5) : 2623-2630
36. MANNAERTS B., SHOHAM Z., SCHOOT D., FAUSER.B, JACOBS.H,
ROMBOUT.F, COELINGH BENNINK.H
Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human follicle-
stimulating hormone (Org 32489*) in gonadotropin-deficient volunteers
Fertility and Sterility, 1993 ; 59 (1) : 108-114

37. MAUVAIS-JARVIS P., SCHAISON G., TOURAINE P.
Inducteurs de l'ovulation
Médecine de la reproduction
Médecine-sciences Flammarion, 3^{ème} édition, 1997 : 604-613
38. MIRALLIE S.
Epidémiologie de la fertilité
Cours du module Reproduction et Hormones, 3^{ème} année de pharmacie (2002-2003)
39. NAVARRO J., GARRIDO N., REMOHI J., PELLICER A.
How does endometriosis affect infertility ?
Obstet gynecol Clin North Am, 2003 ; 30 (1) : 181-192
40. OLIVENNES F., BELAISCH-ALLART J., EMPERAIRE J-C., DECHAUD H.,
ALVAREZ S., MOREAU L., NICOLLET B., ZORN J-R., BOUCHARD P.,
FRYDMAN R.
Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with
a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist
(cetorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin).
Fertility and Sterility, 2000 ; 73 (2) : 314-320
41. OLIVENNE F., HAZOUT A., FRYDMAN R.
La fécondation in vitro
Assistance Médicale à la procréation, abrégés Masson, 1997 : 110-114
42. PORCHET HC., LE COTONNEC JY., LOUMAYE E.
Clinical pharmacology of recombinant human follicle-stimulating hormone.
III. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling after repeated subcutaneous
administration
Fertility and Sterility, 1998 ; 69 (3), suppl 2 : 32S-39S

43. RONGIERES C.
Les médicaments d'induction de l'ovulation
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2005 ; 34 (3),
cahier 2 : 4S1-4S12
44. SEPANIAK S., FORGES T., FONTAINE B., GERARD H., FOLIGUET B.,
GUILLET-MAY F., ZACCABRI A., MONNIER-BARBARINO P.
Negative impact of cigarette smoking on male fertility : from spermatozoa to the
offspring
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2004 ; 33 (5) :
384-390
45. SHILOH H., LAHAV-BARATZ S., KOIFMAN M., ISHAI D., BIDDER D.,
WEINER-MEGANZI.Z., DIRNFELD M.
The impact of cigarette smoking on zona pellucida thickness of oocytes and embryos
prior to transfer into the uterine cavity.
Human reproduction, 2004 ; 19 (1) : 157-159
46. SHOHAM Z., INSLER V.
Recombinant technique and gonadotropins production : new era in reproductive
medicine
Fertility and Sterility, 1998 ; 69 (3), suppl.2 : 3S-15S
47. STANTON P., ROBERTSON D., BURGON P., SCHMAUK-WHITE B., HEARN M.
Isolation and Physicochemical Characterization of Human Follicle-Stimulating
Hormone Isoforms
Endocrinology, 1992 ; 130 (5) : 2820-2832
48. THONNEAU P., MARCHAND S., TALLEC A., FERIAL ML., DUCOT B.,
LANSAC J., LOPES P., TABASTE JM., SPIRA A.
Incidence and main causes of infertility in a resident population (1 850 000) of three
French regions (1988-1989)
Human Reproduction, 1991 ; 6 (6) : 811-816

49. TULPPALA.M, AHO.M, TUURI.T, VILSKA.S, et al
Comparison of two recombinant follicle-stimulating hormone preparations in in-vitro fertilization : a randomized clinical study
Human Reproduction, 1999 ; 14 (11) : 2709-2715
50. ULLOA-AGUIRRE A., ESPINOZA R., DAMIAN-MATSUMURA P., CHAPPEL S.
Immunological and biological potencies of the different molecular species of gonadotrophins
Human Reproduction, 1988 ; 3 (4) : 491-501
51. WELY M., BAYRAM N., VEEN F.
Recombinant FSH in alternative doses or versus urinary gonadotrophins for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome : a systematic review based on a Cochrane review
Human Reproduction, 2003 ; 18 (6) : 1143-1149
52. ZORN J-R., SAVALE M.
Assistance médicale à la procréation
Stérilité du couple, Abrégés Masson, 1999 : 291-297
53. ZWART.J.E.F ; BROEKMANS.F.J ; LEUFKENS.H.G.M
Perspective on Medical Practice : opinion
From HMG through purified urinary FSH preparations to recombinant FSH : a substitution study
Human Reproduction, 2002 ; 17 (4) : 857-865

BIBLIOGRAPHIE ELECTRONIQUE

- 54. <http://www-chu.toulouse.fr/fiv>
- 55. <http://perso.wanadoo.fr/fivnat.fr/gpresfacpronostic.htm>
- 56. <http://www.gyneweb.fr>
- 57. <http://www.serono.fr>
rubrique « Médecine de la reproduction » puis « Nos produits »

TABLE DES ILLUSTRATIONS

LISTES DES FIGURES

<u>Figure 1</u> :	Fécondabilité en fonction de la durée d'infécondité	14
<u>Figure 2</u> :	Pourcentage de grossesse en fonction de la fréquence des rapports sexuels dans le cycle en période favorable	19
<u>Figure 3</u> :	Coupe d'un testicule	21
<u>Figure 4</u> :	Contrôle hormonal de la spermatogenèse	22
<u>Figure 5</u> :	L'appareil génital féminin	24
<u>Figure 6</u> :	L'ovogenèse	26
<u>Figure 7</u> :	Cycle ovarien : développement des follicules ovariens	27
<u>Figure 8</u> :	La régulation hormonale du cycle ovarien	28
<u>Figure 9</u> :	Les différentes phases du cycle menstruel	31
<u>Figure 10</u> :	Structure de la GnRH et de ses analogues	47
<u>Figure 11</u> :	Principe du protocole agoniste long de stimulation ovarienne	51
<u>Figure 12</u> :	Le protocole long retard	52
<u>Figure 13</u> :	Le protocole long simple	52
<u>Figure 14</u> :	Le protocole agoniste court	53
<u>Figure 15</u> :	Le protocole antagoniste monodose	57
<u>Figure 16</u> :	Le protocole antagoniste multidose	57
<u>Figure 17</u> :	La ponction par voie endovaginale	64
<u>Figure 18</u> :	Evolution du taux de grossesse clinique par ponction selon l'âge de la femme	70
<u>Figure 19</u> :	Evolution du nombre d'embryons transférés de 1998 à 2002	73
<u>Figure 20</u> :	Répartition de l'échantillon selon le protocole de multifolliculogenèse utilisé	95
<u>Figure 21</u> :	La répartition de l'échantillon selon l'origine et l'état du sperme	96
<u>Figure 22</u> :	Répartition de l'échantillon selon l'issue du transfert embryonnaire	97
<u>Figure 23</u> :	L'âge des patientes dans les groupes G et P	99
<u>Figure 24</u> :	Comparaison des résultats de la multifolliculogenèse pour les groupes G et P	100
<u>Figure 25</u> :	Nombre d'embryons obtenus pour les groupes G et P	102
<u>Figure 26</u> :	La dose totale de rFSH administrée pour les groupe G et P	104
<u>Figure 27</u> :	Répartition de l'échantillon selon le protocole de multifolliculogenèse utilisé	105
<u>Figure 28</u> :	La répartition de l'échantillon selon l'origine du sperme	106
<u>Figure 29</u> :	Répartition de l'échantillon selon l'issue du transfert embryonnaire	107
<u>Figure 30</u> :	L'âge des patientes dans les groupes G et P	109
<u>Figure 31</u> :	Comparaison des résultats de la multifolliculogenèse des groupes G et P	110

<u>Figure 32</u> : Nombre d'embryons obtenus pour les groupes G et P	111
<u>Figure 33</u> : Les durées de traitement par rFSH et doses totales administrées pour les groupes G et P	113
<u>Figure 34</u> : Répartition de l'échantillon selon la technique mise en oeuvre	118
<u>Figure 35</u> : Répartition de l'échantillon selon le rang de la tentative	119
<u>Figure 36</u> : Proportion des femmes ayant informé un professionnel de santé en fonction du rang de la tentative	121

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Médicaments et toxiques altérant la spermatogenèse	18
<u>Tableau 2</u> : Score d'Insler	37
<u>Tableau 3</u> : Répartition des causes d'infertilité d'après l'enquête de Thonneau	40
<u>Tableau 4</u> : Caractéristiques des agonistes de la GnRH commercialisés	50
<u>Tableau 5</u> : Caractéristiques des antagonistes de la GnRH commercialisés	55
<u>Tableau 6</u> : Comparaison des résultats en FIV : agonistes du GnRH en protocole long versus antagonistes du GnRH en protocole monodose	56
<u>Tableau 7</u> : Les gonadotrophines	59
<u>Tableau 8</u> : Adaptation des doses de FSH en fonction de la réponse ovarienne	62
<u>Tableau 9</u> : Les gonadotrophines chorioniques commercialisées	63
<u>Tableau 10</u> : Classification qualitative des embryons	66
<u>Tableau 11</u> : Impact du nombre d'embryons transférés sur le taux d'accouchement et le risque de grossesse multiple	67
<u>Tableau 12</u> : Résultats de la FIV conventionnelle et FIV-ICSI	69
<u>Tableau 13</u> : Taux de grossesse clinique par ponction en FIV conventionnelle selon l'indication	70
<u>Tableau 14</u> : Evolution de l'utilisation des analogues de la GnRH	71
<u>Tableau 15</u> : Evolution des taux de succès de la FIV selon le rang de la tentative	72
<u>Tableau 16</u> : Evolution des préparations de gonadotrophines	76
<u>Tableau 17</u> : Caractéristiques des isohormones acides et basiques	80
<u>Tableau 18</u> : Pharmacocinétique de la FSH après injection unique de 300 UI par voie IM de Métrodine [®] et Puregon [®]	83
<u>Tableau 19</u> : Les présentations de Gonal-F [®] commercialisées	88

<u>Tableau 20</u> : Les présentations de Puregon® commercialisées	89
<u>Tableau 21</u> : Codage des variables pour la FIV et la FIV-ICSI	92
<u>Tableau 22</u> : Comparaison des groupes G et P pour l'âge de la patiente et la mobilité des spermatozoïdes	99
<u>Tableau 23</u> : Résultats de la multifolliculogenèse : comparaison des groupes G et P	100
<u>Tableau 24</u> : Taux de fécondation et nombre d'embryons obtenus : comparaison des groupes G et P	101
<u>Tableau 25</u> : Résultats après transfert embryonnaire : comparaison des groupes G et P	102
<u>Tableau 26</u> : La durée de traitement et la dose totale administrée : comparaison des groupes G et P	103
<u>Tableau 27</u> : Comparaison des groupes G et P pour l'âge et le BMI de la patiente	108
<u>Tableau 28</u> : Résultats de la multifolliculogenèse : comparaison des groupes G et P	109
<u>Tableau 29</u> : Taux de fécondation, nombre d'ovocytes lésés et d'embryons obtenus : comparaison des groupes G et P	110
<u>Tableau 30</u> : Résultats après transfert embryonnaire : comparaison des groupes G et P	111
<u>Tableau 31</u> : La durée de traitement et la dose totale administrée : comparaison des groupes G et P	112
<u>Tableau 32</u> : Répartition des patientes selon leur traitement	119
<u>Tableau 33</u> : La répartition des effets secondaires	122
<u>Tableau 34</u> : Répartition des traitements chez les patientes rapportant des troubles digestifs	124
<u>Tableau 35</u> : Répartition des traitements chez les patientes rapportant des céphalées	124
<u>Tableau 36</u> : Répartition des traitements en cause dans les réactions au point d'injection	125

Nom – Prénom : Martin Vanessa

Titre de la thèse :

LES TRAITEMENTS DE MULTIFOLLICULOGENÈSE EN FÉCONDATION IN VITRO : COMPARAISON DE DEUX HORMONES FOLLICULOSTIMULANTES RECOMBINANTES : LE GONAL-F[®] ET LE PUREGON[®]

Résumé de la thèse :

En France, chaque année, 60000 nouveaux couples consultent pour des difficultés à concevoir. Face à ce problème, diverses techniques, dont la fécondation in vitro, sont proposées. Les patientes bénéficient alors de traitements hormonaux de multifolliculogenèse par des hormones folliculostimulantes recombinantes. Afin de comparer l'efficacité clinique de deux spécialités de rFSH, le Gonal-F[®] et le Puregon[®], une étude statistique a été réalisée à partir de la base de données du service de Biologie de la Reproduction du C.H.U de Nantes, qui regroupe les résultats des tentatives de FIV et FIV-ICSI réalisées entre janvier 2002 et janvier 2005. Puis, les effets secondaires du Gonal-F[®] et du Puregon[®] ont été évalués par une enquête réalisée auprès de 121 patientes bénéficiant d'un traitement de stimulation de la croissance folliculaire par l'une ou l'autre de ces deux spécialités.

Mots-clés :

- | | |
|--|-----------------------|
| - Hormone folliculostimulante recombinante | - Etude statistique |
| - Multifolliculogenèse | - Efficacité clinique |
| - Fécondation in vitro | - Effets secondaires |

Jury :

PRESIDENT : M. Jean-Louis AUGET, Professeur de Biostatistiques
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de Pharmacologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

M. Miguel JEAN, Maître de Conférences de Biologie du Développement,
Praticien hospitalier

Service de Biologie du Développement et de la Reproduction, C.H.U de Nantes

Mlle Anne BRISARD, Pharmacien
8 rue de la Prairie aux ducs, 44200 Nantes

Adresse de l'auteur : Vanessa Martin
16 rue Laënnec
44000 NANTES

