

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Sophie LE COZ

Présentée et soutenue publiquement le 5 Juin 2014

Traitements actuels de l'infertilité en vue d'une procréation médicalement assistée.

Président : Mme Sylvie PIESARD, Professeur de Chimie Thérapeutique

Membres du jury : Mme Delphine CARBONNELLE, Maître de Conférences en Physiologie
Mme Anne RONDEAU, Pharmacien

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse, Madame Delphine CARBONNELLE, maître de conférences en Physiologie, de m'avoir guidée et orientée tout au long de la rédaction de cette thèse d'exercice.

J'adresse mes remerciements les plus respectueux à Madame Sylvie PLESSARD, professeur de Chimie Thérapeutique, qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse, pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail et pour les connaissances que vous nous avez transmises pendant ces années d'études, soyez assuré de mon profond respect.

Mes remerciements vont également à Madame Anne RONDEAU, pharmacien à Saint-Sébastien-sur-Loire, qui a accepté de faire partie de mon jury de thèse. Elle m'a accueilli durant mon stage de six mois et formée au monde de l'officine. J'en garde un excellent souvenir.

Je remercie mes parents Gérard et Martine, mon frère Nicolas, Fanny et mes neveux, Pauline et Maxence, qui m'ont toujours soutenue, encouragée et surtout supportée pendant ces 7 années d'études, particulièrement pendant les périodes de révisions.

Je remercie également mes amis pour tous ces moments de bonheur passés ensemble et plus particulièrement les chicas : Marie, Camille, Pauline, Julie, Bérénice et Claire.

SOMMAIRE

Introduction	6
Première partie : Rappels anatomiques et physiologiques	
I. L'appareil reproducteur de la femme.....	8
A. L'appareil génital féminin.....	8
B. L'ovogénèse.....	12
C. Fonction de l'ovaire: la folliculogénèse.....	14
D. Le cycle ovarien.....	17
E. Régulation hormonale du cycle.....	19
1. L'hypothalamus.....	20
2. L'hypophyse.....	20
3. Les ovaires.....	20
4. Les récepteurs des gonadotrophines.....	23
5. Interactions au cours du cycle.....	24
II. L'appareil reproducteur de l'homme.....	25
A. Fonction testiculaire.....	26
B. La spermatogénèse.....	27
C. Régulation hormonale de la fonction de reproduction chez l'homme.....	30
III. La fécondation.....	33
IV. De la première cellule à la nidation.....	34
V. La nidation.....	35
Deuxième partie : Trouble de la fertilité	
I. Définitions.....	37
A. Fertilité et infertilité.....	37
B. Fécondité et infécondité.....	37
C. Fécondabilité.....	37
II. Facteurs généraux influençant la fertilité du couple.....	38
III. Principales causes d'infertilité chez l'homme.....	41
A. L'azoospermie.....	41
B. L'oligospermie, la téatospermie, l'asthénospermie et l'oligoasthénotéatospermie.....	44
IV. Principales causes d'infertilité chez la femme.....	48
A. Les troubles de l'ovulation (anovulation, dysovulation).....	48
B. L'endométriose.....	49

C.	Les ovaires micro-polykystiques.....	51
D.	Le syndrome Distilbène®	53
E.	L'hyperprolactinémie	55
F.	Autres causes.....	57
1.	Etiologie génétique.....	57
2.	Des nouveaux neuropeptides.....	58
V.	Exploration du couple infertile	59
A.	Première consultation.....	59
B.	Interrogatoire.....	59
1.	Pour le couple.....	59
2.	Pour la femme	60
3.	Pour l'homme.....	60
C.	Examen clinique.....	61
1.	Chez la femme.....	61
2.	Chez l'homme	62
D.	Bilan d'infertilité chez la femme.....	62
1.	Bilan hormonal	62
2.	L'échographie de l'utérus et des ovaires	65
3.	L'hystérosalpingographie.....	65
4.	La coelioscopie.....	65
5.	Courbe de température	66
E.	Bilan de l'infertilité chez l'homme	67
1.	Le spermogramme	67
2.	Le bilan sanguin hormonal	71
3.	Les analyses complémentaires sur le sperme	71
4.	Test de Hünher	73
5.	Test de pénétration croisée in vitro.....	74
6.	L'analyse postéjaculatoire des urines.....	74
7.	Echographies des voies génitales	74
8.	Les examens génétiques	75
9.	Exploration invasive : biopsie testiculaire.....	76

Troisième partie : La stimulation ovarienne

I.	Généralités.....	77
II.	Les médicaments utilisés	78
A.	Gonadotrophines	78
B.	Gonadolibérine GnRH.....	82
C.	Antioestrogènes.....	83

D.	Analogue de la GnRH	86
1.	Agonistes de la GnRH.....	87
2.	Antagonistes de la GnRH	88
E.	Autres médicaments	89
1.	La metformine	89
2.	Les inhibiteurs de l'aromatase : le létrozole, l'anastrozole	90
III.	Les différents protocoles.....	90
A.	Protocole agoniste « long »	90
1.	Protocole long agoniste « lutéal »	91
2.	Protocole long agoniste « folliculaire ».....	92
B.	Protocole agoniste « court »	92
C.	Protocole antagoniste	93
1.	Protocole antagoniste à doses multiples	93
2.	Protocole antagoniste à dose unique.....	94
D.	Vers de nouveaux protocoles	95
IV.	Risques et complications de la stimulation ovarienne	96
A.	Syndrome d'hyperstimulation ovarienne	96
B.	Grossesses multiples.....	100
C.	Avortement spontané.....	100
D.	Grossesse extra-utérine.....	100
E.	Autres complications gravidiques	100
F.	Complications à long terme.....	101

Quatrième partie : L'assistance médicale à la procréation

I.	Législation en matière de PMA	102
II.	Sécurité sociale et PMA.....	104
III.	Les techniques d'AMP	105
A.	Insémination artificielle.....	106
1.	Technique	106
a)	Préparation du sperme en AMP.....	106
b)	Stimulation de l'ovulation	107
c)	Déclenchement de l'ovulation.....	107
d)	Insémination	108
e)	Après l'insémination	108
2.	Indications	108
a)	Insémination Artificielle avec sperme du conjoint (IAC)	108
b)	Insémination Artificielle avec sperme du donneur (IAD)	109
3.	Résultats	109

B.	La fécondation <i>in vitro</i> : FIV.....	109
1.	Indications	110
2.	Les différentes étapes	111
a)	Décision médicale et bilan pré-FIV.....	111
b)	Recueil ovocytaire.....	111
c)	Déclenchement de l'ovulation.....	111
d)	La ponction folliculaire	112
e)	Préparation des gamètes	112
f)	Transfert embryonnaire	113
3.	Diagnostic et surveillance de la grossesse.....	113
4.	Résultats	113
C.	La fécondation <i>in vitro</i> avec injection d'un spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte: FIV-ICSI.....	113
1.	Indications	114
2.	Les différentes étapes	114
a)	Maturation folliculaire.....	114
b)	Recueil et préparation des gamètes	115
c)	Micro-injection et culture embryonnaire (Figure 30).....	115
d)	Transfert embryonnaire, phase lutéale, diagnostic et surveillance de la grossesse	117
3.	Résultats	117
D.	Les techniques complémentaires à la FIV.....	117
1.	L'éclosion assistée (hatching)	117
2.	L'obtention de blastocyste par culture prolongée.....	118
3.	La congélation d'embryon.....	118
E.	Le don de gamètes.....	119
1.	Don d'ovocytes.....	120
2.	Don de sperme.....	122
3.	Don d'embryons	124

Cinquième partie : *Le rôle du pharmacien et l'assistance médicale à la procréation*

I.	Exemples d'ordonnances.....	126
	Conclusion	131
	Liste des tableaux	132
	Liste des figures	133
	Bibliographie	134

INTRODUCTION

Au cours de ces dernières années, les troubles de l'infertilité ne cessent d'augmenter. Un couple sur six (16 %) consulte au cours de sa vie pour un problème d'infertilité et près des deux tiers concevront spontanément ou grâce à une prise en charge médicale. Dans plus d'un tiers des cas, l'origine de cette infécondité est mixte.

Les protocoles de stimulation ovarienne ont évolué durant la dernière décennie, visant globalement à diminuer les risques de complications et à améliorer le confort général des patientes. La gamme des protocoles ayant été élargi, le clinicien peut ainsi choisir le protocole le plus adapté au profil hormonal de la patiente. Ces traitements étant dispensés à l'officine, le pharmacien joue un rôle central dans la dispensation de conseils associés mais également dans l'accompagnement du patient.

Les techniques d'AMP ont beaucoup progressé ces dernières années, et leur champ d'application s'est élargi. Ces techniques ont un taux de succès constant.

Dans une première partie, un rappel anatomique et physiologique à la fois de l'appareil génital féminin et masculin est traité. Les principales causes d'infertilité chez l'homme et chez la femme, ainsi que l'exploration du couple infertile, sont abordées dans la deuxième partie. Au cours de la troisième partie, nous allons présenter la stimulation ovarienne qui est l'étape préliminaire avant toute AMP. Les médicaments utilisés, les différents protocoles et, les risques et complications de cette stimulation y sont décrits. Les différentes techniques d'assistance médicale à la procréation sont traitées dans la quatrième partie. Enfin la dernière partie explique le rôle du pharmacien dans la prise en charge de ces patientes.

I. L'appareil reproducteur de la femme

A. L'appareil génital féminin

L'appareil génital féminin, lieu de la fécondation et du développement embryonnaire se compose de différentes parties : les ovaires, les trompes utérines, l'utérus et le vagin (Figure 1).

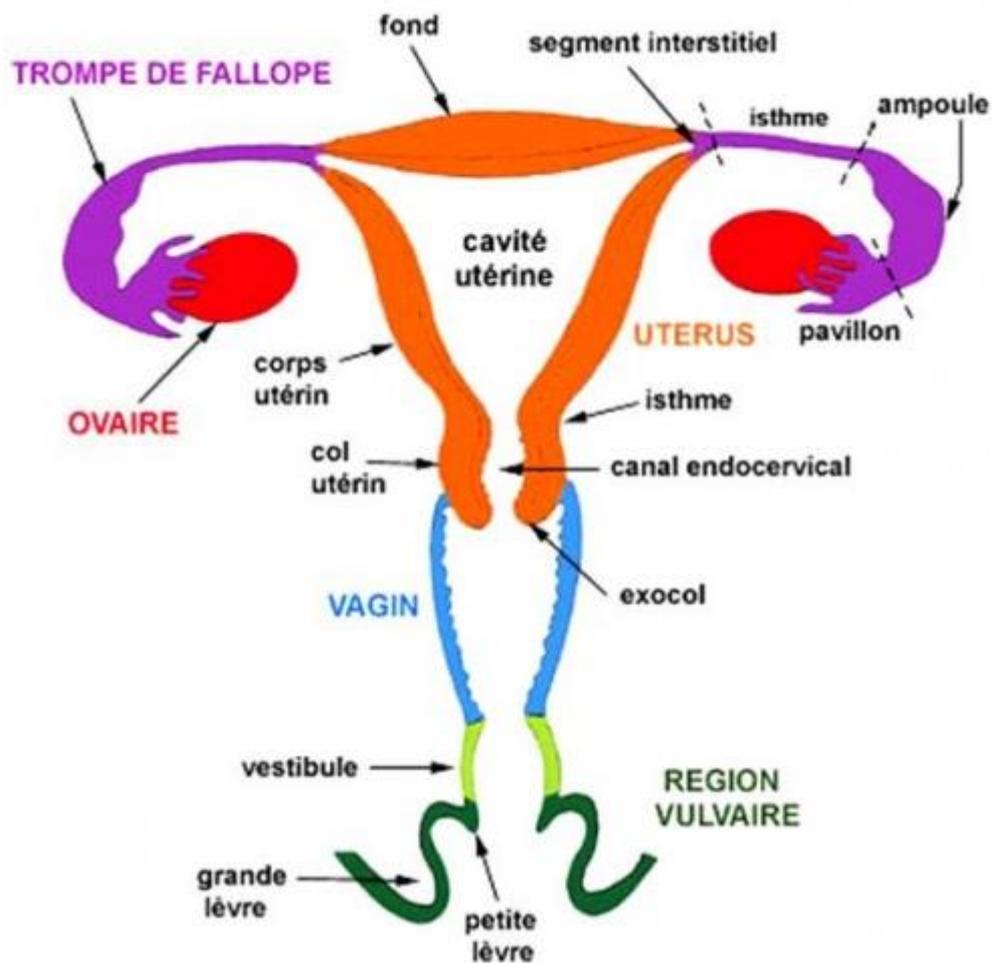


Figure 1 : Organes génitaux internes de la femme (2)

Les ovaires :

Les ovaires sont des organes pairs situés de part et d'autre de l'utérus. L'ovaire représente la glande génitale féminine.

L'ovaire est constitué d'un cortex, qui renferme les gamètes en voie de formation et d'une région médullaire plus profonde, qui contient les nerfs et les vaisseaux sanguins principaux (2).

Cette glande a deux fonctions distinctes :

- la formation des cellules reproductrices de la femme, les ovules (ovogénèse)
- la synthèse des hormones sexuelles féminines (œstrogène, progestérone et androgènes)

De la puberté à la ménopause, l'ovaire est l'objet de modifications cycliques mensuelles (le cycle ovarien) dont l'objectif est de libérer, chaque mois, un ovocyte (lors de l'ovulation) prêt à être fécondé et de préparer la paroi de l'utérus (l'endomètre) à une éventuelle implantation (1).

Les trompes utérines :

Les trompes utérines, aussi appelées trompes de Fallope forment la portion initiale des voies génitales de la femme. Chaque trompe mesure environ 10 cm de long et relie chaque ovaire à l'utérus (1).

Elle a pour fonction la captation de l'ovocyte au moment de l'ovulation grâce au mouvement des cils de son ampoule. Elle assure le transport des spermatozoïdes de l'utérus vers l'ovaire, et des ovules fécondés en sens inverse (1). Les cellules de la muqueuse produisent une sécrétion qui humidifie et nourrit l'ovocyte (et les spermatozoïdes, le cas échéant). Cette trompe sera le siège de la fécondation.

L'utérus :

L'utérus est un organe situé dans le bassin, entre le rectum et la base de la vessie. Il s'agit d'un organe creux et musculéux aux parois épaisses, destiné à accueillir, à héberger et à nourrir l'ovule fécondé (1). Il comporte 2 parties distinctes (figure 1) :

- Le corps dans lequel débouchent les trompes (au niveau de l'isthme tubaire) et dont la paroi est constituée de trois couches de tissus (Figure 2):
 - le périmétriium, la tunique séreuse, est une portion du péritoine viscéral.
 - le myomètre est constitué de faisceaux de fibres musculaires disposés selon trois couches : une interne longitudinale, une moyenne épaisse et plexiforme, une externe longitudinale (Figure 3).
 - l'endomètre, la tunique muqueuse de la cavité utérine, présente des variations d'épaisseur et de composition cycliques en réponse aux variations des taux des hormones sexuelles sécrétées par l'ovaire. Sa muqueuse comporte un épithélium simple prismatique avec des cellules ciliées et des cellules sécrétrices. Le chorion est enrichi en fibroblastes et pauvres en fibres. Il renferme des glandes et une vascularisation importante (Figure 3) (3).

- Le col de l'utérus, plus étroit, constitue l'orifice de l'utérus et fait saillie dans le vagin. La cavité du col est le canal du col utérin dont la muqueuse contient les glandes cervicales de l'utérus (4). Ces glandes sécrètent un mucus qui à la fois empêche les bactéries présentes dans le vagin de monter jusqu'à l'utérus et bloque également la pénétration des spermatozoïdes, sauf au milieu du cycle menstruel où sa consistance moins visqueuse permet aux spermatozoïdes d'entrer.

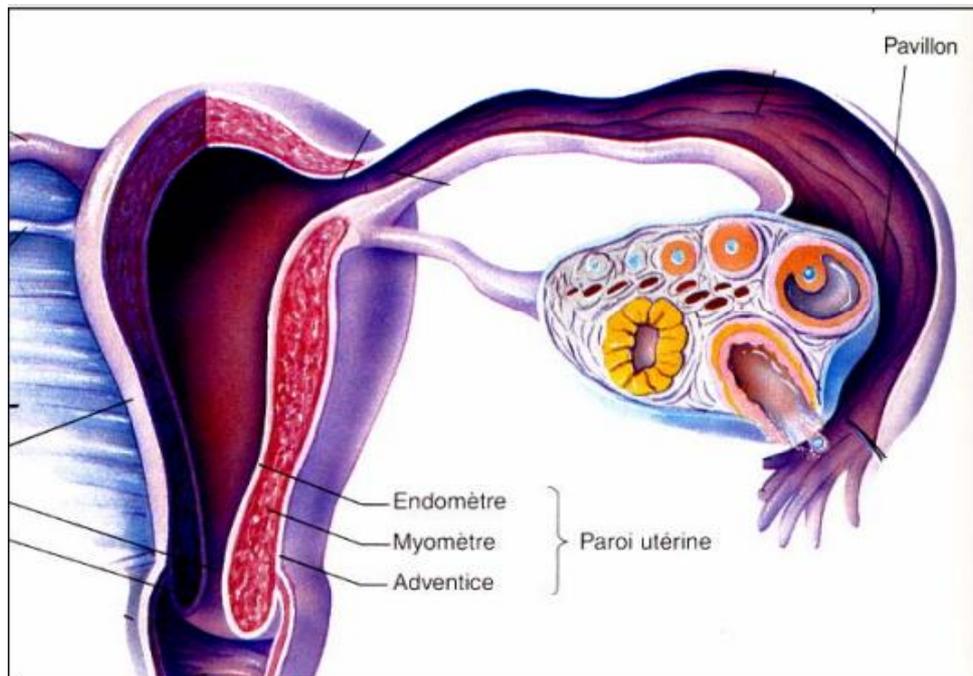


Figure 2 : L'utérus (3)

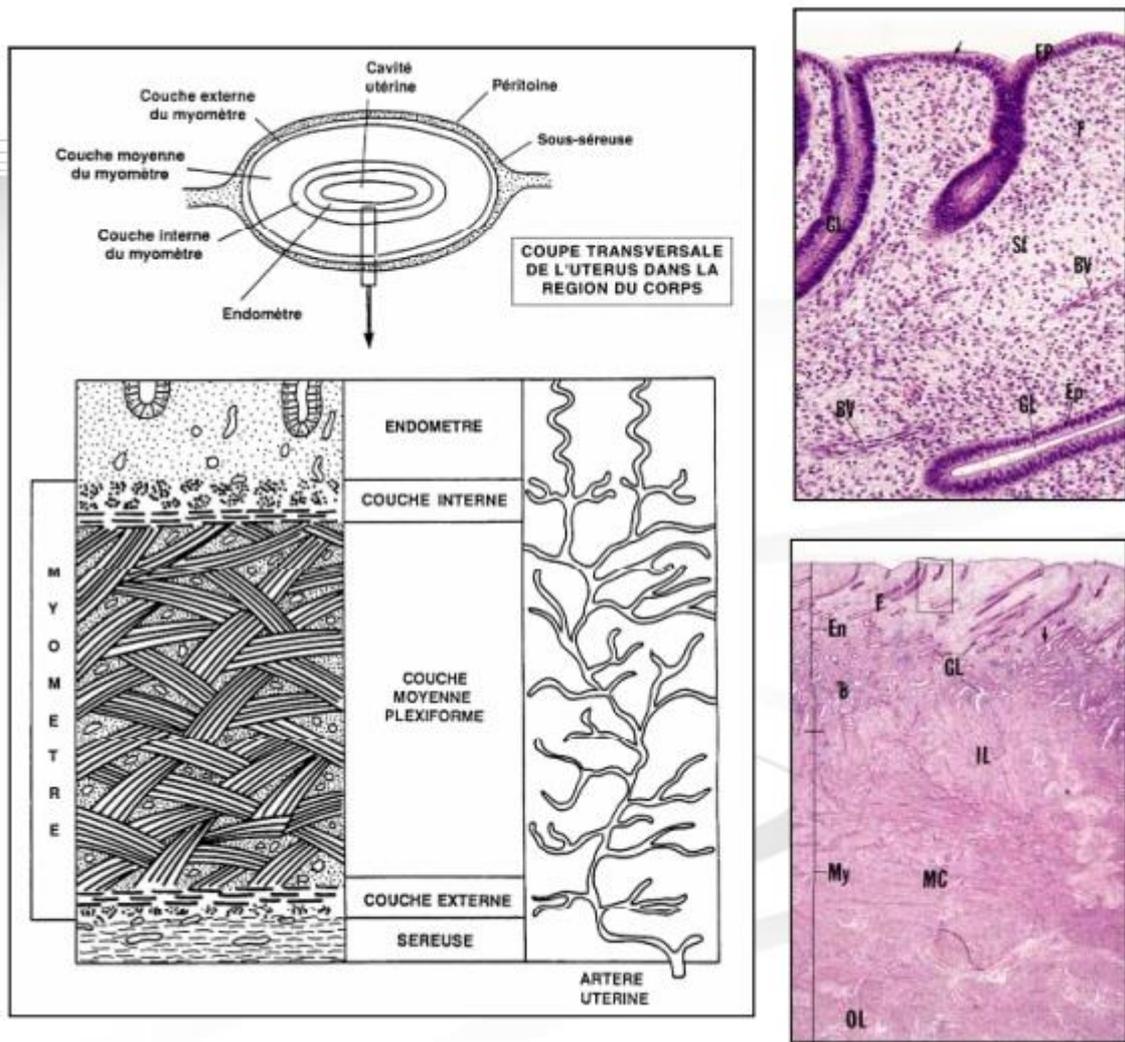


Figure 3 : Structure du corps utérin (3)

Les fonctions de l'utérus sont multiples :

- il assure le transport des spermatozoïdes du vagin vers les trompes
- il est le siège de la nidation, l'embryon s'implantant dans l'épaisseur de son endomètre vers la fin de la première semaine du développement de l'œuf fécondé.
- durant la grossesse, il protège l'embryon et lui fournit le matériel nécessaire à son développement, son volume s'adaptant au fur et à mesure à la croissance continue du fœtus.
- en fin de grossesse, ses contractions assurent l'expulsion du fœtus et du placenta (4).

A la fin du cycle ovarien, s'il n'y a pas eu fécondation et nidation une partie de l'endomètre, sa paroi interne (l'endomètre) va être éliminée sous l'effet de la chute brutale des hormones sexuelles. Cela occasionne des saignements (les règles) (2).

Le vagin :

Le vagin est l'organe de copulation dans lequel seront déposés les spermatozoïdes au cours du rapport sexuel (1).

B. L'ovogénèse

La production des gamètes chez l'homme commence à la puberté et se poursuit durant toute la vie. La situation est différente chez la femme (1). Tous les ovocytes d'une femme sont déjà formés au moment de la naissance, et elle en libère un certain nombre entre la puberté et la ménopause.

La méiose, division nucléaire spécialisée, qui a lieu dans les ovaires produit les cellules sexuelles femelles au cours d'un processus appelé ovogénèse. Ce processus s'échelonne sur plusieurs années (Figure 4). Durant la période fœtale, les ovogonies, cellules germinales diploïdes des ovaires, se multiplient rapidement par mitose puis entrent en période de croissance et emmagasinent des nutriments. Des follicules ovariens primordiaux commencent à se développer, à mesure que les ovogonies se transforment en ovocytes de premier ordre (2). Les ovocytes commencent leur première division méiotique, mais celle-ci se bloque vers la fin de la prophase I. A sa naissance, la femme possède déjà tous ses ovocytes de premier ordre ; des 7 millions d'ovocytes produits à l'origine, environ 2 millions échappent à la mort programmée et demeurent dans cette sorte d'hibernation pendant toute l'enfance.

A la puberté, un petit nombre d'ovocytes sont activés chaque mois, dont un seul est « choisi » pour poursuivre la méiose I (1). Il donnera deux cellules haploïdes : la plus petite de ces cellules est appelée globule polaire I ; la plus grosse, qui contient tout le cytoplasme, est l'ovocyte de deuxième ordre. Cet ovocyte de deuxième ordre s'arrête en métaphase II ; c'est lui qui est expulsé au moment de l'ovulation. Si aucun spermatozoïde ne pénètre dans l'ovocyte de deuxième ordre, celui-ci dégénère. Par contre, en cas de pénétration par un spermatozoïde, cet ovocyte termine la méiose II, créant un ovule et un globule polaire II. L'union de l'ovocyte et du noyau du spermatozoïde constitue la fécondation (4).

La femme étant en âge de procréer pendant un maximum de 40 ans (en moyenne de 11 à 51 ans) et qu'elle n'a normalement qu'une ovulation par mois, moins de 500 des 400 000 ovocytes présents à la puberté seront libérés au cours de sa vie (1).

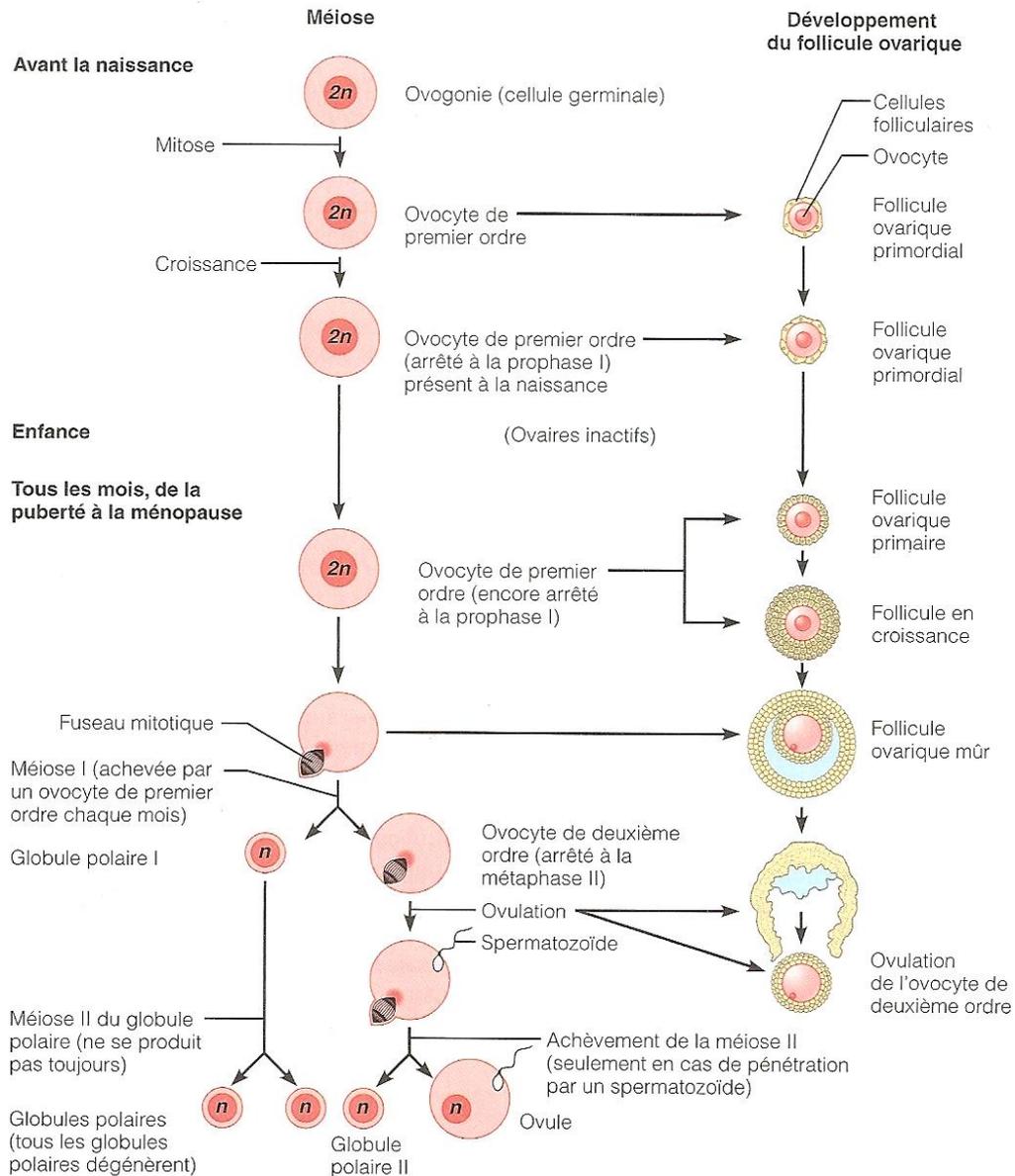


Figure 4 : Ovogénèse. A gauche, schéma de la méiose. A droite, corrélation avec le développement du follicule ovarique et l'ovulation. (1)

C. Fonction de l'ovaire: la folliculogénèse

Elle correspond au cycle de développement folliculaire, qui se déroule par vagues successives à début aléatoire, à partir du «pool» disponible. La majeure partie du cycle est indépendante d'une stimulation par les hormones gonadotropes (4). Le développement folliculaire débute plus de 200 jours avant l'ovulation et seule la dernière partie (2 semaines), le recrutement cyclique et la dominance d'un follicule, est sous la dépendance des gonadotrophines.

Contrairement à l'ovogénèse qui a un caractère cyclique, la folliculogénèse est un phénomène continu qui débute dès la vie embryonnaire et se poursuit jusqu'à la ménopause, n'étant interrompu ni par l'ovulation, ni par la grossesse, ni par d'éventuelles périodes d'anovulation (1).

Dès la vie embryonnaire, les cellules souches germinales (gonocytes primordiaux) vont subir une multiplication donnant des ovogonies (5ème mois). Ces ovogonies débutent leur méiose pour aboutir à des ovocytes I, bloqués au stade de métaphase I (MI) qui n'ont plus le pouvoir de se multiplier.

L'ovocyte bloqué en MI, s'entoure de cellules folliculaires donnant successivement des follicules primordiaux puis primaires (4).

Constitué au 5ème mois de grossesse (7 millions), le capital folliculaire décroît très rapidement pendant la vie intra utérine (à la naissance 250000 à 500000 follicules primaires et primordiaux). Le capital diminue ensuite jusqu'à 25000 à l'âge de 37 ans, puis s'accélère de nouveau pour devenir quasi nul à la ménopause (1).

Seulement environ 450 follicules arriveront à maturité avec la rupture folliculaire et la libération de l'ovocyte (ovulation). Leur disparition vers l'âge de 50 ans entraîne la ménopause (4).

Au cours de son développement, le follicule passe par plusieurs stades (Figure 5) :

- Dès que l'ovocyte entame sa croissance, il s'entoure d'une couche de cellules aplaties disposées en couronne, séparées de l'ovaire proprement dit (le stroma ovarien) par une membrane « la membrane de Slavjanski ». On parle de follicule primordial qui mesure environ 0,05mm de diamètre.

- Quand la maturation du follicule primordial est déclenchée (processus dirigé par l'ovocyte), les cellules de la couche périphérique prolifèrent, devenant cuboïdes, et l'ovocyte grossit. Ce sont les follicules primaires.

- La prolifération des cellules se poursuit et celles-ci s'organisent dès lors en plusieurs couches concentriques, dont la plus interne formera la zone pellucide de l'ovule et les plus externes, la corona radiata. Ce sont les follicules secondaires mesurant 0,2mm environ (6).

Ces 3 types de follicules forment la catégorie des follicules pré-antraux qui, pour la plupart, en dehors de l'influence hormonale des cycles ovariens, dégénéreront (1).

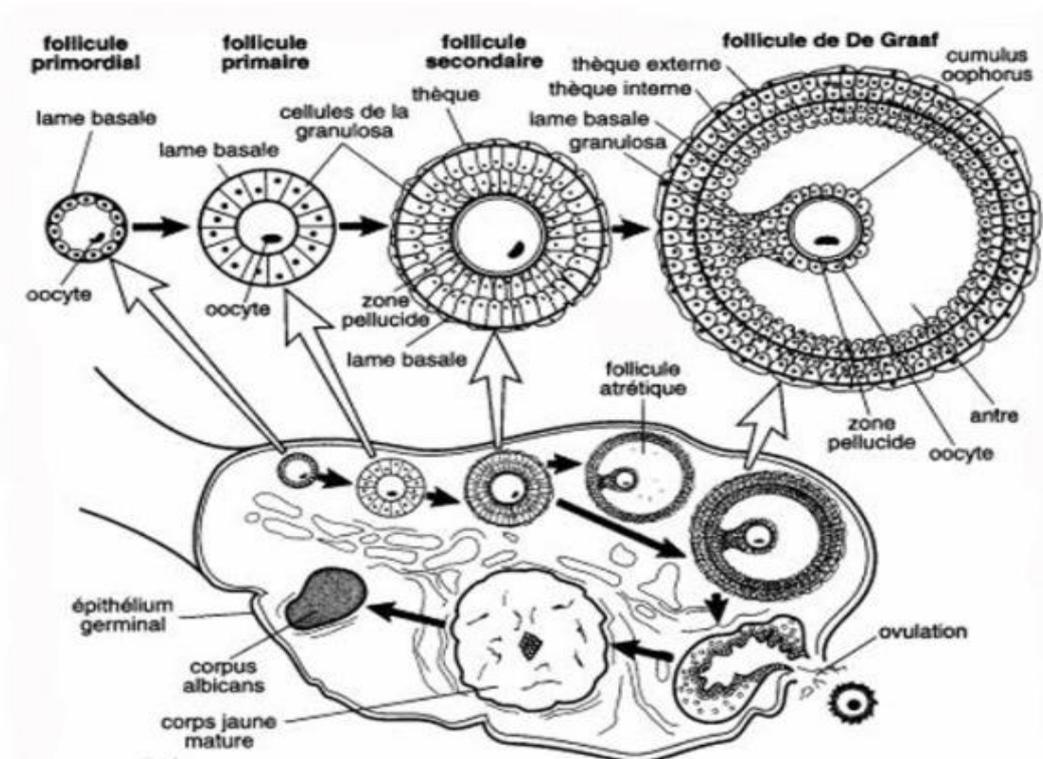


Figure 5 : Les différents stades du développement folliculaire (5)

La folliculogénèse est un processus long qui comporte plusieurs séquences (Figure 6):

- L'initiation de la croissance qui correspond à l'activation des follicules au repos. Les follicules primordiaux sortent du « pool »(8). Il s'agit d'un phénomène continu débutant pendant la vie fœtale (3^{ème} mois de grossesse) jusqu'à la ménopause. Cette activation est indépendante des gonadotrophines (FSH et LH).
- La croissance basale dure environ 160 jours. Au cours de cette phase où le follicule primordial se transforme en follicule secondaire, on remarque trois évolutions : la croissance ovocytaire, la différenciation et la prolifération des cellules de la granulosa et des cellules de la thèque interne (8). Cette phase comme la précédente est indépendante des gonadotrophines.
- La croissance terminale est quant à elle dépendante des gonadotrophines et correspond à la première phase du cycle ovarien : la phase folliculaire (8). Cette phase d'une durée de 12 à 16 jours est marquée par la maturation d'un follicule ovarien sélectionnable qui est destiné à devenir le follicule ovulatoire. Cette phase de croissance folliculaire comporte plusieurs séquences :

- Recrutement (ou initiation) : Parmi les milliers de follicules primordiaux existants au moment de la puberté (400 000), seuls quelques uns vont croître au commencement de chaque cycle. Plusieurs follicules primordiaux quittent le pool des follicules quiescents et débutent leur développement (7). La transformation du follicule primordial en follicule secondaire s'effectue dans un délai de plusieurs mois.
- Sélection : Un de ces follicules devient l'élue tandis que les autres follicules recrutés deviennent atrophiques. Ce follicule subit plusieurs modifications. Dans un premier temps, les cellules granuleuses prolifèrent autour de l'ovocyte et se disposent en plusieurs assises, formant la granulosa. Le follicule dit de De Graaf s'entoure d'une membrane à sa périphérie, et le tissu conjonctif ovarien se différencie en deux couches : la thèque interne et la thèque externe. A l'intérieur du follicule, une cavité liquide apparaît. L'accumulation de liquide folliculaire dans l'antrum et la prolifération des cellules de la granulosa conduit à une augmentation de la taille du follicule (7).
- Dominance : Le follicule pré-ovulatoire est appelé dominant. En présence d'un follicule pré-ovulatoire, les autres follicules sélectionnables n'arrivent pas à se développer. L'ovocyte termine sa maturation bloquée depuis la vie fœtale, trente heures avant son expulsion (7).

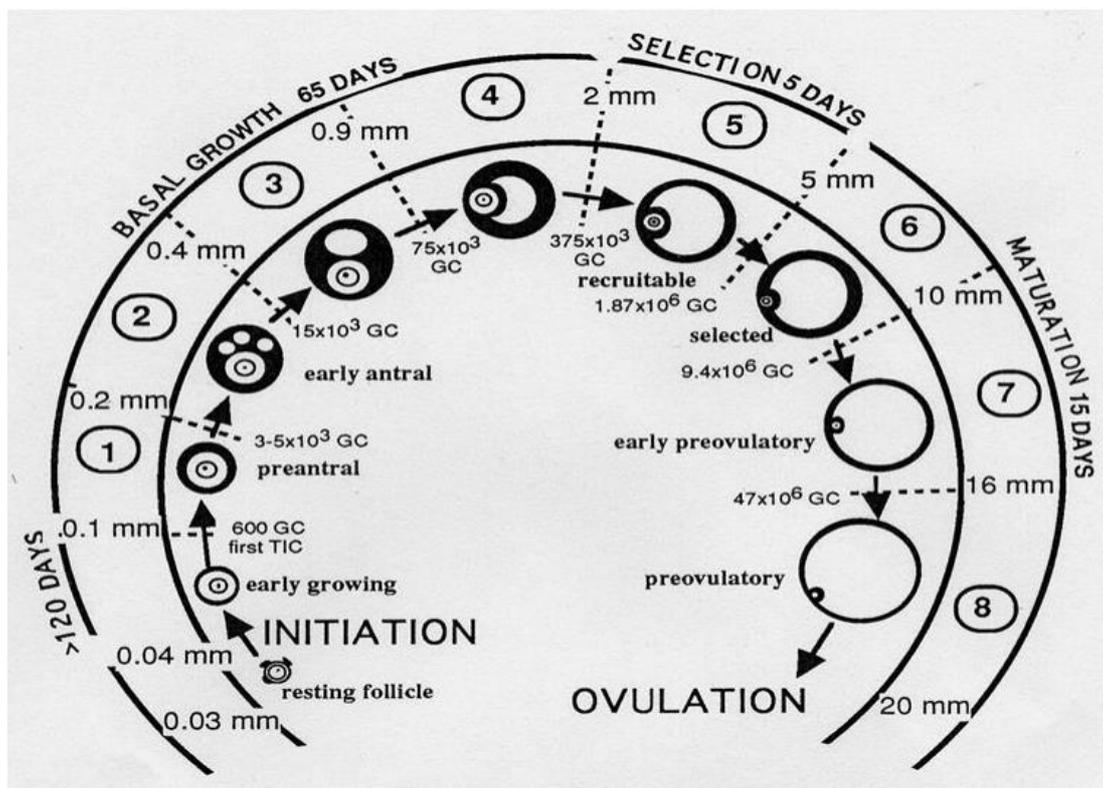


Figure 6 : Dynamique de la folliculogénèse (8)

D. Le cycle ovarien

Le cycle ovarien correspond à la série de phénomènes mensuels se déroulant dans l'ovaire et est associé à la maturation d'un ovule. Le cycle ovarien typique recommence à intervalles de 28 jours, et l'ovulation prend place au milieu du cycle (7).

Ce cycle se divise en trois phases (Figure 8) :

- la phase folliculaire
- l'ovulation
- la phase lutéale

La phase folliculaire :

Cette phase a été décrite précédemment (cf folliculogénèse).

L'ovulation :

L'ovulation est une période de courte durée (en moyenne 48 heures) qui se caractérise par la libération de l'ovocyte mature par l'ovaire et sa captation par l'ampoule de la trompe de Fallope.

Dès que le taux d'œstrogène atteint un seuil (variable d'une femme à l'autre, mais généralement entre 300 et 350 pg/ml), il stimule la sécrétion de LH par l'hypophyse. Le taux de cette hormone augmente alors rapidement (c'est le pic de LH), et déclenche l'ovulation proprement dite, qui survient en moyenne 36 à 48h après le début de ce pic (1).

La phase lutéale :

La phase lutéale est la période d'activité du corps jaune, s'étendant des jours 14 à 28. Au cours de cette phase, a lieu la formation et ensuite la dégénérescence du corps jaune. Le follicule de De Graaf qui a libéré l'ovocyte mature se remplit de sang (follicule hémorragique) et ses cellules se modifient. Il va dès lors sécréter principalement de la progestérone (et aussi un peu d'œstrogènes) qui atteint un pic maximal vers le neuvième jour post-ovulatoire (1). En l'absence de fécondation et nidation, le corps jaune commence à régresser dès le neuvième jour qui suit l'ovulation et le taux de progestérone et d'œstrogène diminuent.

Parallèlement au cycle ovarien, le cycle menstruel est la série de modifications cycliques subies par l'endomètre chaque mois en réponse aux variations des concentrations sanguines des hormones ovariennes. Les modifications de l'endomètre sont coordonnées avec les phases du cycle ovarien, lesquelles sont régies par les gonadotrophines libérées par l'adénohypophyse (9).

Les étapes du cycle menstruel sont (Figure 7) :

- Jour 1 à 5, phase menstruelle. Au cours de cette phase, appelée menstruation il y a desquamation de l'endomètre provoquant des saignements qui durent de trois à cinq jours. Au jour 5, les follicules ovariens commencent à sécréter plus d'oestrogènes.

- Jours 6 à 14, phase proliférative (préovulatoire). Au cours de cette phase, l'endomètre se reconstitue sous l'influence du taux accru d'oestrogènes.

L'ovulation, qui s'accomplit en moins de cinq minutes, se produit dans l'ovaire à la fin de la phase proliférative (jour 14), en réponse à la brusque libération de LH par l'adénohypophyse. La LH convertit aussi le follicule rompu en corps jaune.

- Jours 15 à 28, phase sécrétoire (postovulatoire). Cette phase, dont la durée est la plus constante, s'étale sur 14 jours. Au cours de cette phase sécrétoire, sous l'influence de la progestérone, l'endomètre se prépare à l'implantation d'un embryon, sa paroi s'épaissit et se vascularise.

En l'absence de nidation, suite à la chute de la progestérone, cette paroi va être éliminée en fin de cycle, ce qui déclenche des saignements: les menstruations (7).

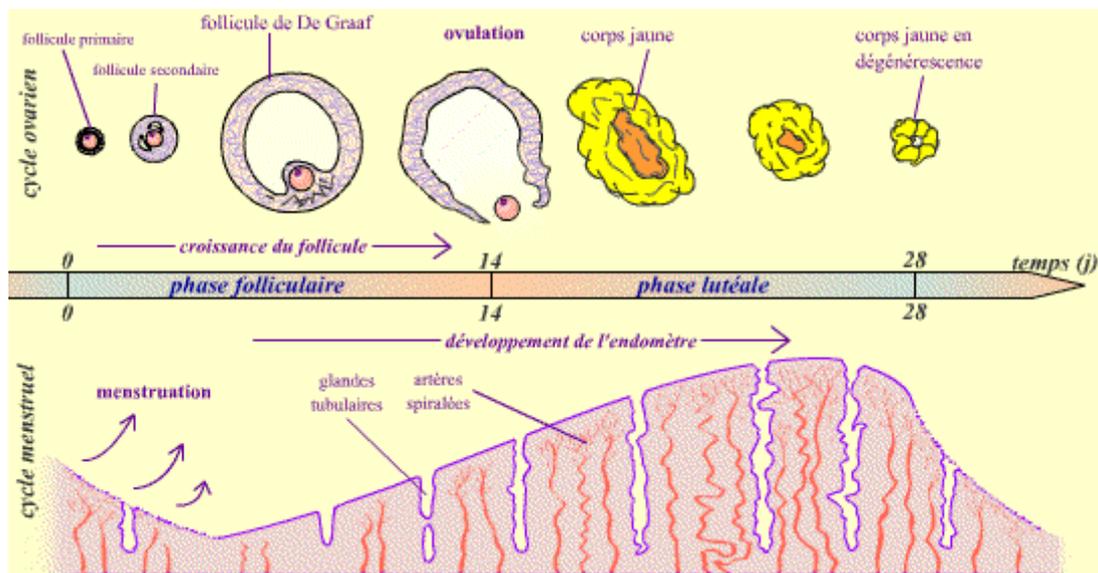


Figure 7 : Principaux événements ovariens (au niveau du follicule) et menstruels (au niveau de l'endomètre) (9)

E. Régulation hormonale du cycle

La régulation du cycle menstruel est sous la dépendance de trois régions :

- L'hypothalamus, qui libère la gonadolibérine : LHRH ou GnRH de façon pulsatile.
- L'hypophyse, qui assure le fonctionnement ovarien en produisant des polypeptides : les gonadotrophines : la FSH (hormone folliculo-stimulante) et la LH (hormone lutéinisante).
- Les ovaires qui agissent en sécrétant des oestrogènes et la progestérone (Figure 8).

La coordination est principalement assurée par un système de rétrocontrôle dont l'élément principal est l'oestradiol (7).

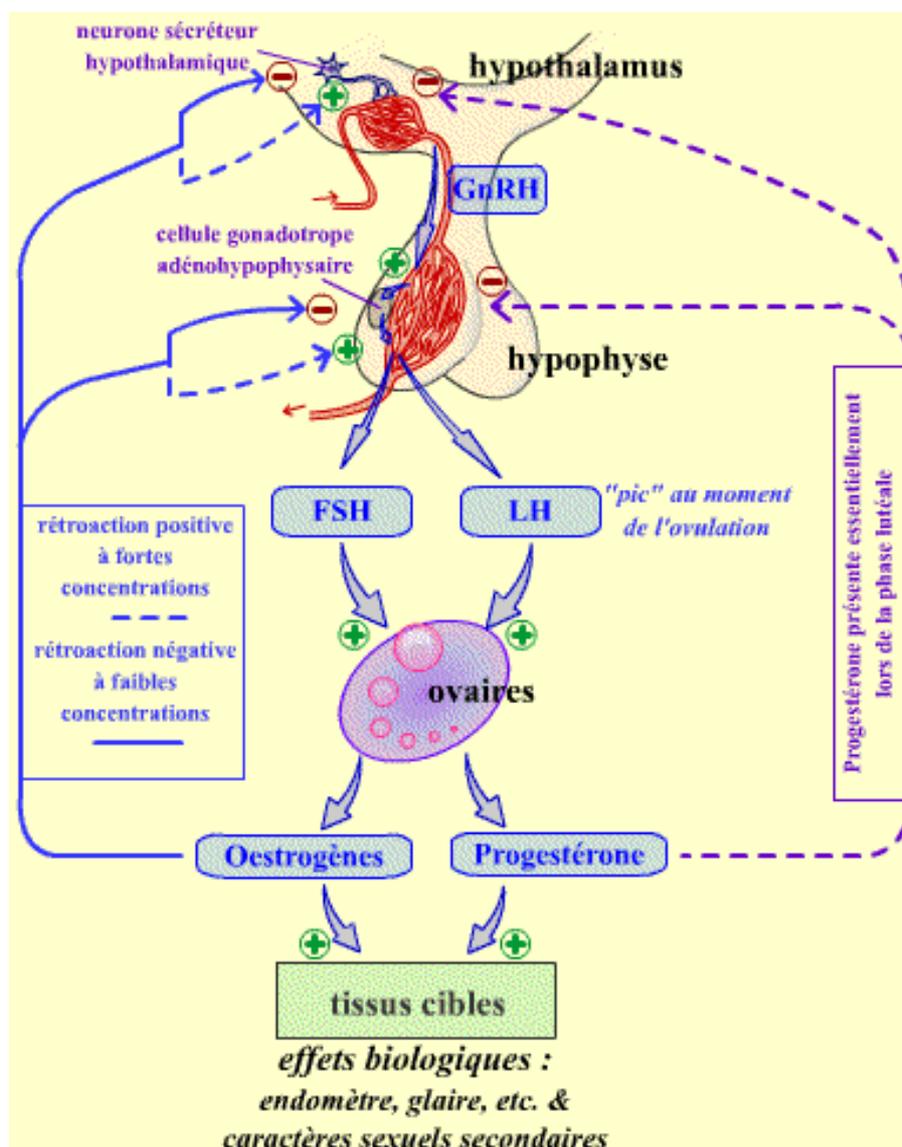


Figure 8 : Représentation fonctionnelle de l'axe gonadotrope chez la femme (9)

1. *L'hypothalamus*

L'hypothalamus synthétise la GnRH. C'est un décapeptide, qui parvient à l'hypophyse par la voie sanguine du système porte hypothalamo-hypophysaire. La GnRH stimule la libération de LH et de FSH par l'hypophyse (10). La sécrétion de GnRH est pulsatile : on observe un pic d'une durée d'une minute toutes les 60 à 90 minutes en phase folliculaire, toutes les 3-4 heures en phase lutéale. Un rythme de sécrétion beaucoup plus rapide ou une libération continue réduisent la sécrétion de LH et FSH (9).

On observe deux centres sécréteurs :

- le centre tonique qui génère des pulses de basse fréquence. La LH qui résulte de ces pulses est rapidement dégradée.

- le centre phasique génère des pulses de haute fréquence. Ce centre intervient lors de l'ovulation et déclenche le pic de LH.

La FSH suit moins les pulsations de sécrétion de la GnRH : elle a une demi-vie plus longue que la LH (9).

La sécrétion de GnRH est modulée par diverses rétroactions faisant intervenir l'hypophyse, l'hypothalamus et l'oestradiol (10).

2. *L'hypophyse*

L'hypophyse sécrète deux hormones : la LH et la FSH (10).

- La FSH assure la croissance du follicule en présence d'une petite quantité de LH en stimulant les cellules de la granulosa.

- La LH provoque l'ovulation en présence d'un peu de FSH. Elle est responsable du maintien du corps jaune (9).

La sécrétion de ces hormones est régulée par la sécrétion de GnRH et par les taux de progestérone et d'oestrogènes (10).

3. *Les ovaires*

L'ovaire assure la sécrétion de trois types d'hormones sexuelles : les oestrogènes, la progestérone et les androgènes (1).

Les œstrogènes :

L'ovaire sécrète 3 types d'oestrogènes: l'**œstrone** (E1), l'**œstradiol** (E2), et l'**œstriol** (E3).

L'œstradiol (le principal œstrogène sexuel féminin) est sécrété durant la première phase du cycle ovarien par les cellules de la granulosa des follicules en croissance. Son taux augmente progressivement du cinquième jour du cycle jusqu'au moment de l'ovulation. Ensuite, il diminue lentement au cours de la phase lutéale, avec toutefois, un nouveau pic, au milieu de cette phase, résultant de la sécrétion d'œstrogènes par le corps jaune en deuxième phase de cycle. Son taux chute jusqu'à la menstruation, sauf s'il y a eu nidation (9).

Cette sécrétion est soumise à un système de rétrocontrôle hypothalamo-hypophysaire (Figure 9): la synthèse des œstrogènes par l'ovaire est stimulée par la sécrétion de FSH par l'hypophyse (rétrocontrôle positif), tandis que la sécrétion d'œstrogènes diminue la synthèse de la FSH par l'hypophyse (rétrocontrôle négatif) (1).

Les fonctions des œstrogènes sont multiples:

- Ils permettent la croissance des follicules.
- Ils assurent et maintiennent le développement des caractères sexuels secondaires féminins, de la puberté à la ménopause: développement et maintien de la trophicité de la vulve et du vagin.
- En phase ovulatoire, ils permettent le passage des spermatozoïdes en dilatant le col de l'utérus légèrement.
- Ils stimulent la production de glaire cervicale aqueuse (cristalline) facilitant le passage des spermatozoïdes jusqu'à l'utérus.
- Ils activent l'ovogénèse et l'ovulation en stimulant l'élaboration de récepteur de la FSH et de la LH sur les cellules folliculaires et stimulent la capacitation (étape finale de la maturation) des spermatozoïdes dans les voies génitales de la femme grâce à leurs effets sur les sécrétions vaginales, utérines et tubaires.
- Au cours de la grossesse, ils stimulent les mitoses des cellules myométriales, la croissance de l'utérus ainsi que l'augmentation du volume des organes génitaux externes et des glandes mammaires (1).

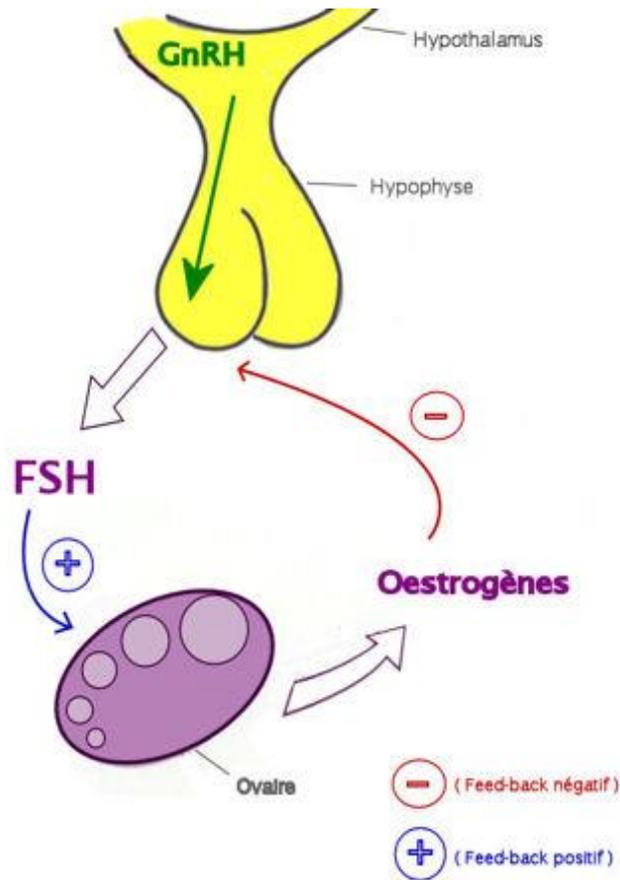


Figure 9 : Rétrocontrôle des œstrogènes sur la sécrétion hypophysaire de FSH (1)

La progestérone :

La progestérone est une hormone principalement sécrétée durant la phase sécrétoire (postovulatoire) du cycle ovarien par les cellules de la granulosa du corps jaune (9).

Son taux reste stable et faible en première partie de cycle, et commence à augmenter environ 12 heures après le début du pic de LH. Il atteint un pic en milieu de phase lutéale, pour ensuite diminuer, suite à l'atrésie du corps jaune, sauf en cas de grossesse.

Ses fonctions sont multiples:

- Son rôle principal est de préparer l'utérus à l'implantation de l'ovule fécondé.
- Elle interagit avec les œstrogènes pour stimuler le développement des seins, régler le cycle menstruel (active la phase sécrétoire) et stimuler la production de glaire visqueuse.
- Au cours de la grossesse, elle inhibe la motilité de l'utérus et agit avec les œstrogènes pour faire atteindre aux glandes mammaires leur état de glandes sécrétrices de lait (1).

Les androgènes :

L'ovaire sécrète également des androgènes, le principal étant l'androstènedione dont la fonction essentielle est de participer à la synthèse des œstrogènes (7).

4. Les récepteurs des gonadotrophines

Les récepteurs des gonadotrophines ont un rôle central dans la reproduction. Le récepteur de la FSH joue un rôle central dans le développement des gonades et la production des gamètes, bien que la nature précise de ce rôle ne soit pas encore complètement élucidée. Le récepteur de la LH contrôle la sécrétion des stéroïdes sexuels par l'ovaire et le testicule. Les étapes précoces de la différenciation sexuelle ainsi que l'établissement et le maintien de la fertilité chez l'homme et la femme, sont contrôlés par ces récepteurs. Ils sont localisés au niveau de la membrane des cellules cibles ovariennes et testiculaires et agissent principalement par stimulation de l'adénylate cyclase cellulaire (89). Les récepteurs des gonadotrophines appartiennent à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires, couplés aux protéines G (Figure 10). La LH et l'hCG ont un récepteur commun, la FSH possède un récepteur spécifique.

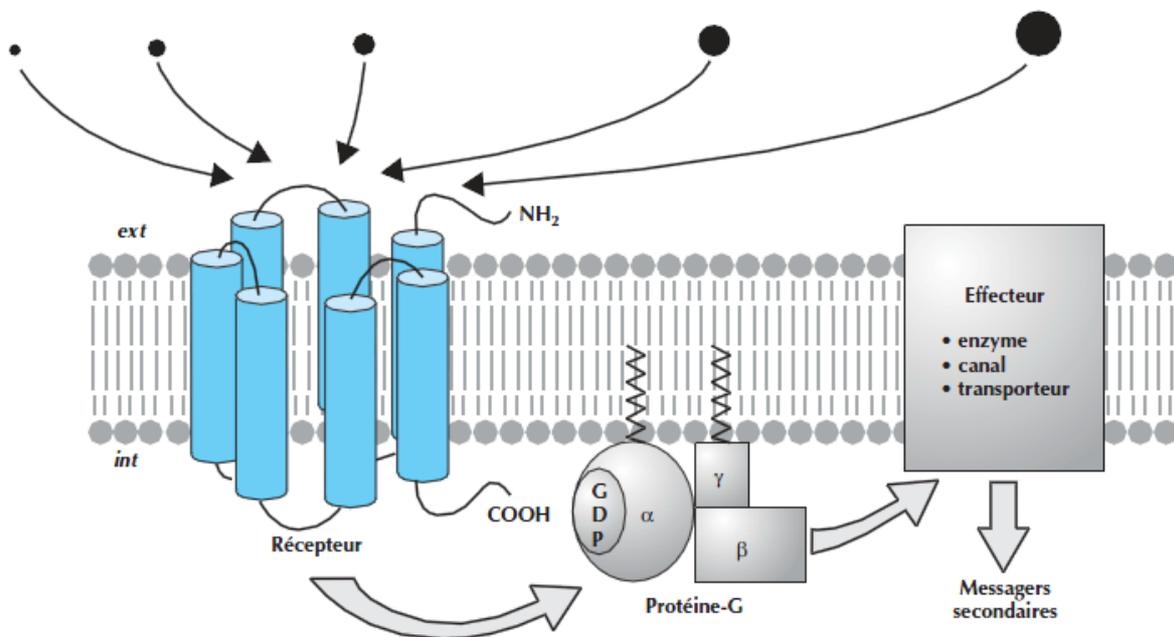


Figure 10 : Schéma d'un récepteur transmembranaire couplé à une protéine G (90).

Des mutations activatrices et inhibitrices ont été décrites à la fois pour le récepteur de la LH et de la FSH. Certaines de ces études sur ces mutations ont permis de mieux comprendre la relation structure-

fonction de ces récepteurs, permettant de déboucher sur de nouvelles possibilités thérapeutiques en reproduction et, notamment de concevoir de nouveaux traitements de l'infertilité (90).

5. *Interactions au cours du cycle*

Dès la fin de la phase lutéale, le taux de FSH augmente, déclenchant au tout début de la phase folliculaire la prolifération de la granulosa dans une vingtaine de follicules. Elle stimule également les cellules granuleuses à produire l'aromatase. Cette enzyme induit la formation d'oestrogènes à partir des androgènes qui sont synthétisés au niveau de la thèque, puis transférés dans les cellules de la granulosa. La sécrétion de LH est relativement faible, mais elle induit l'activation d'enzymes intervenant dans la synthèse des androgènes. A partir du milieu de la phase folliculaire, les oestrogènes du follicule induisent la densification de ses propres récepteurs à FSH. Il en résulte que le follicule le plus riche en oestrogènes atteint la plus forte sensibilité à la FSH. De ce fait, il est sélectionné comme follicule dominant vers le 6^{ème} jour (10).

En fin de phase folliculaire, la sécrétion de LH et de FSH augmente régulièrement. Puis la sécrétion d'oestrogènes par le follicule en croissance augmente fortement. La sécrétion des gonadotrophines qui jusqu'alors était basse en présence d'une faible concentration d'oestrogènes, une forte concentration a l'effet inverse et stimule la sécrétion de gonadotrophines via l'activation du centre phasique de l'hypothalamus : phénomène de rétroaction positive. On observe un pic de FSH et de LH, aux environs du 14^{ème} jour. Environ 10 heures après le pic de LH, le follicule se rompt et l'ovocyte est libéré : c'est l'ovulation (1).

Lors de la phase lutéale, la LH, la FSH et les oestrogènes induisent la transformation du follicule en corps jaune, qui synthétise la progestérone en quantité croissante.

Les oestrogènes et la progestérone inhibent la sécrétion de la FSH et de la LH, via l'inhibition de la synthèse de GnRH. Cette rétroaction négative entraîne une forte diminution des concentrations plasmatiques d'oestrogènes et de progestérone en fin de cycle, vers le 26^{ème} jour provoquant le saignement menstruel. Peu avant, la sécrétion de FSH recommence à augmenter (Figure 11) (9).

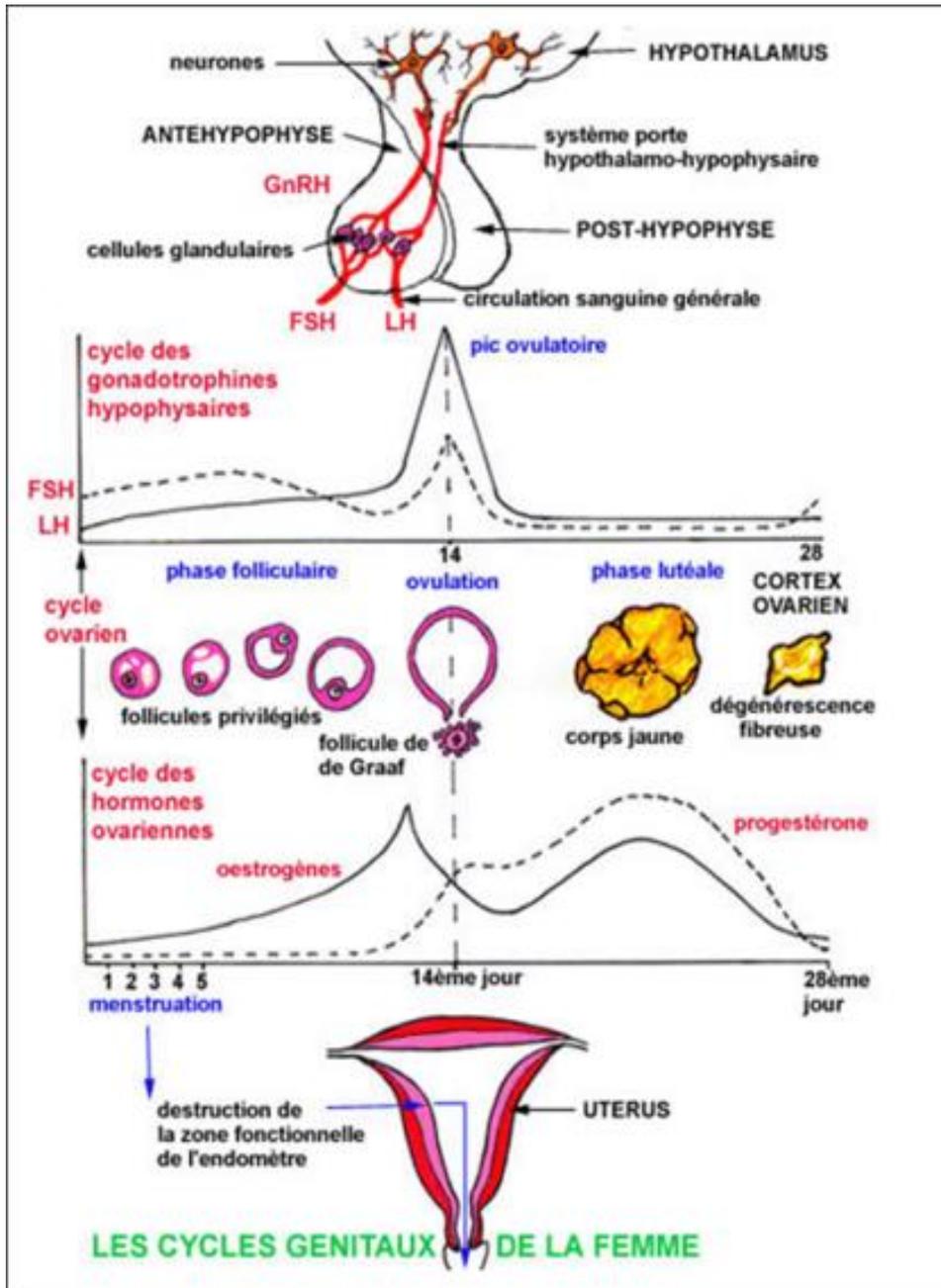


Figure 11 : Profils hormonaux du cycle menstruel (2)

II. L'appareil reproducteur de l'homme

La fonction génitale de l'homme est d'élaborer les gamètes mâles, appelés spermatozoïdes, et de les introduire dans les voies génitales de la femme. Les testicules, gonades mâles productrices de spermatozoïdes, sont localisés dans le scrotum (1) (Figure 12). Lors de l'éjaculation, les

spermatozoïdes partent des testicules et suivent un réseau de conduits qui inclut, dans l'ordre, l'épididyme, le canal déférent, le canal éjaculateur et, enfin, l'urètre, qui débouche sur l'extérieur à l'extrémité du pénis. Les glandes sexuelles annexes qui déversent leurs sécrétions dans ces conduits durant l'éjaculation sont les vésicules séminales, la prostate et les glandes bulbo-urétrales (7).

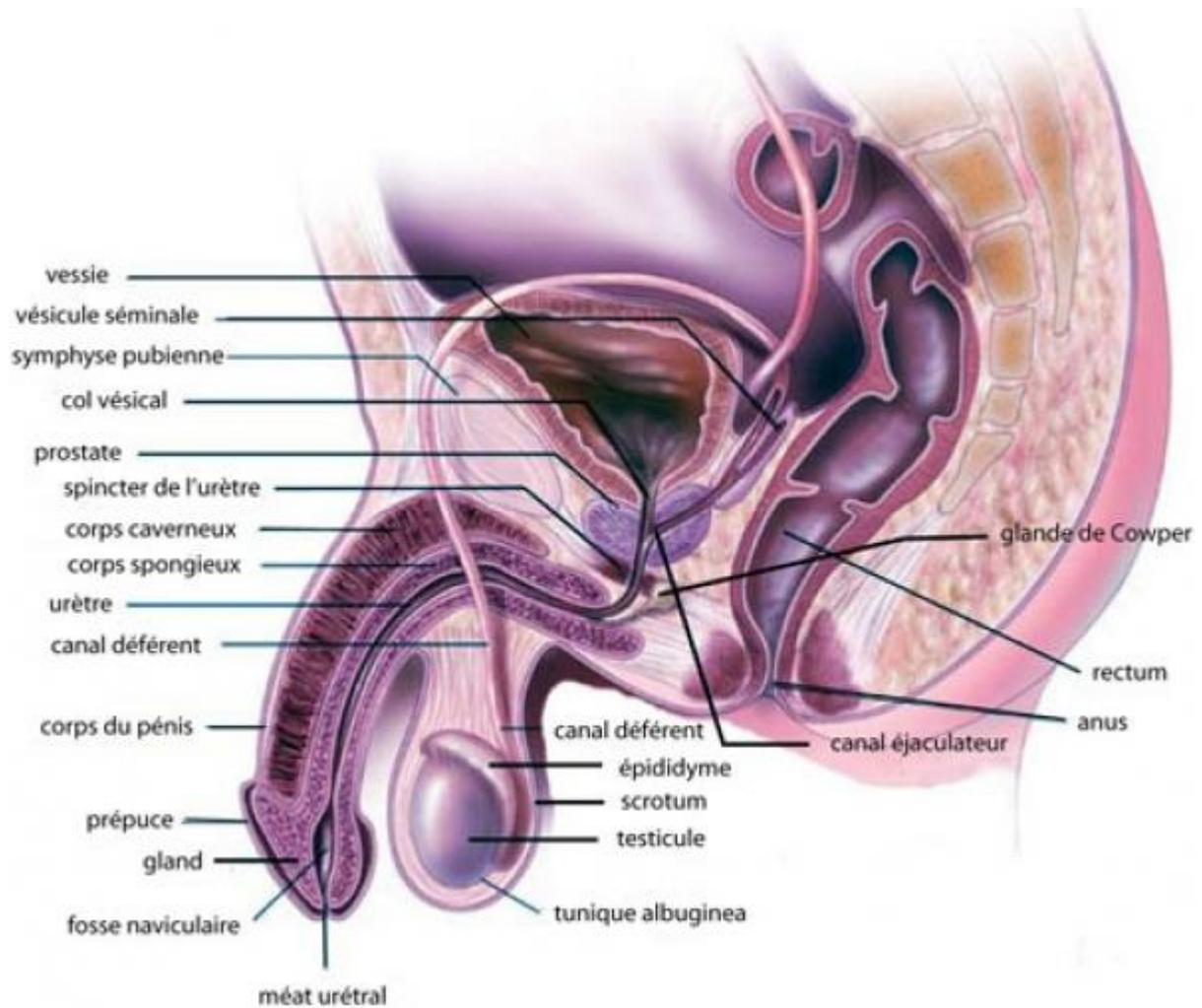


Figure 12 : Système génital de l'homme (11)

A. Fonction testiculaire

Les testicules sont des glandes situées au niveau des bourses scrotales qui assument deux fonctions distinctes :

- la production des spermatozoïdes (spermatogénèse)

- la sécrétion des hormones sexuelles masculines (androgènes : testostérone et androstènedione)

Ces deux fonctions sont soumises à un rétrocontrôle hypothalamo-hypophysaire complexe.

B. La spermatogénèse

La spermatogénèse se déroule dans les tubules séminifères contournés et aboutit à la production des spermatozoïdes (1). Ces tubes séminifères contournés sont constitués par un épithélium germinal (Figure 13), composé de deux populations cellulaires différentes : les cellules de soutien (les cellules de Sertoli) et les différents stades des cellules germinales en division et en différenciation (14). Autour des tubes séminifères, le tissu conjonctif est riche en capillaires et surtout en cellules de Leydig qui sont les cellules sécrétrices de la testostérone chez l'homme.

Les cellules de Sertoli forment une couche unistratifiée qui s'étend de la membrane basale à la lumière des tubes. Elles entourent les différents types de cellules germinales plus ou moins complètement avec leurs prolongements cellulaires. La spermatogénèse s'effectue ainsi au contact étroit des cellules de Sertoli qui n'ont pas seulement une fonction de soutien et de nutrition, mais aussi une activité sécrétrice et phagocytaire. Elles sont reliées les unes aux autres un peu au-dessus de la membrane basale par des jonctions serrées (tight junction), il en résulte deux zones dans l'épithélium : une zone basale où sont alignés les spermatogonies et une zone luminale dans laquelle se développent les cellules de tous autres stades de la spermatogénèse (14). Les jonctions serrées qui unissent les épithéliocytes de soutien forment la barrière hémato-testiculaire. Cette barrière empêche les antigènes de la membrane plasmique des spermatozoïdes en voie de différenciation de traverser la lame basale du tubule séminifère contourné pour passer dans la circulation sanguine (1).

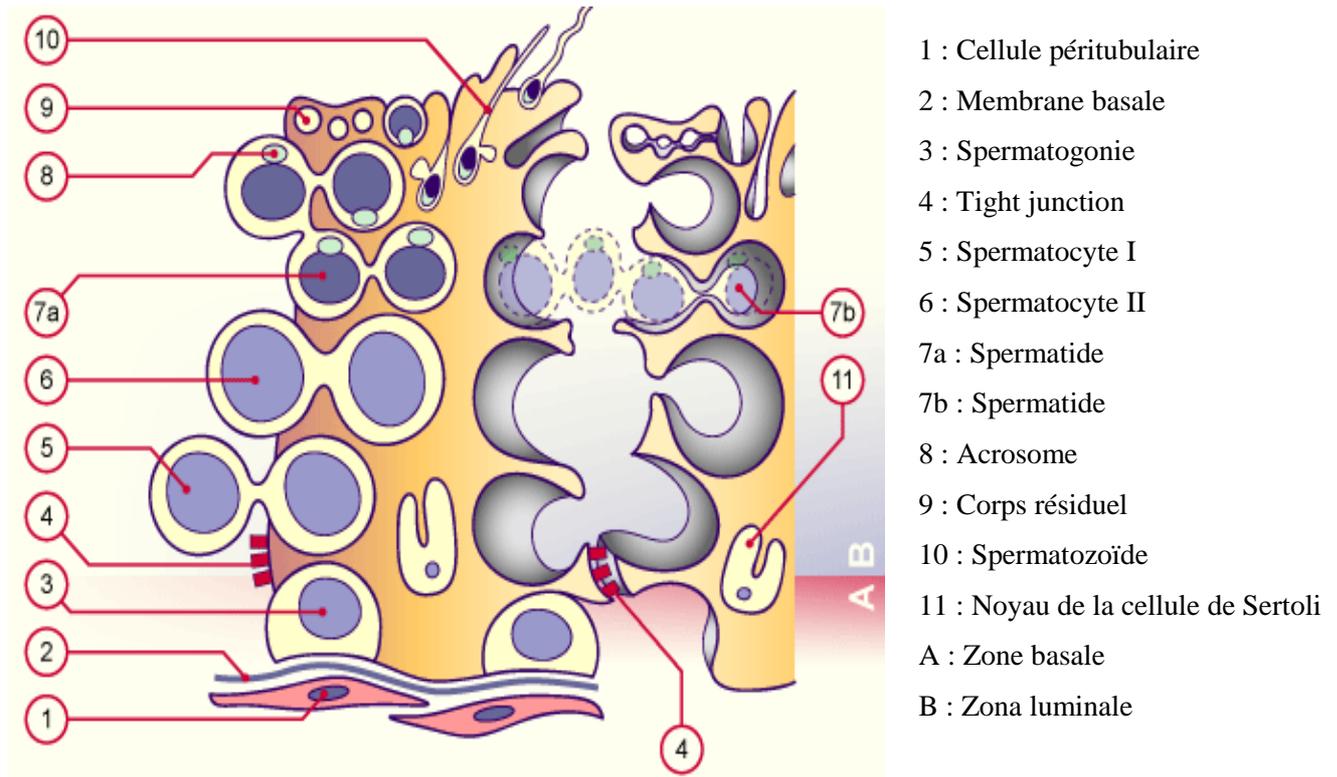


Figure 13 : Structure schématique de l'épithélium germinal (14)

La spermatogénèse prend environ 64 à 72 jours. Ce processus continu commence à la puberté et se poursuit, dans des conditions normales, jusqu'à la fin de la vie de l'homme (1). L'organisme de l'homme adulte fabrique 400 millions environ de spermatozoïdes chaque jour (7).

Le spermatozoïde, qui s'appellera ainsi à la fin de sa fabrication passe par différents stades (Figure 14) :

- Les cellules germinales, appelées spermatogonies, sont situées dans les tubules séminifères des testicules. Ces cellules subissent une série de divisions et de transformations cellulaires (11). Passant par le stade de spermatocyte, elles se différencient et conduisent à la formation de cellules possédant 23 chromosomes : les spermatides.

- La dernière étape de transformation vers le spermatozoïde s'appelle la spermiogénèse. Cette étape a lieu dans les tubes séminifères qui sont séparés de l'environnement par une barrière hémato-testiculaire (les cellules de Sertoli) (7). La testostérone, nécessaire à la maturation des spermatozoïdes des testicules et de l'épididyme, ne peut franchir cette barrière que sous sa forme liée à la protéine de liaison (ABP : androgen binding protein). Au cours de cette étape, le noyau se condense et l'acrosome, ainsi que le flagelle sont formés.

- A ce stade, les spermatozoïdes n'ont toujours pas acquis ni leur mobilité ni leur pouvoir fécondant. Ils vont subir l'ultime étape de leur développement, la maturation, qui a lieu tout au long de leur trajet dans l'épididyme (7). Cette maturation permet l'achèvement de la formation de l'acrosome et l'acquisition d'une mobilité normale.

Ainsi un spermatozoïde prélevé au début de l'épididyme n'est pas fécondant et ne pourra, entre autre, traverser la membrane de l'ovocyte. Par contre, lorsque celui-ci est prélevé dans la portion terminale de l'épididyme, ou dans le canal déférent, il est capable de se lier à la zone pellucide de l'ovocyte et de le féconder (13).

La production de spermatozoïdes est influencée par la température au sein des testicules. La température y est de 2 à 3°C inférieure à celle du reste du corps (1).

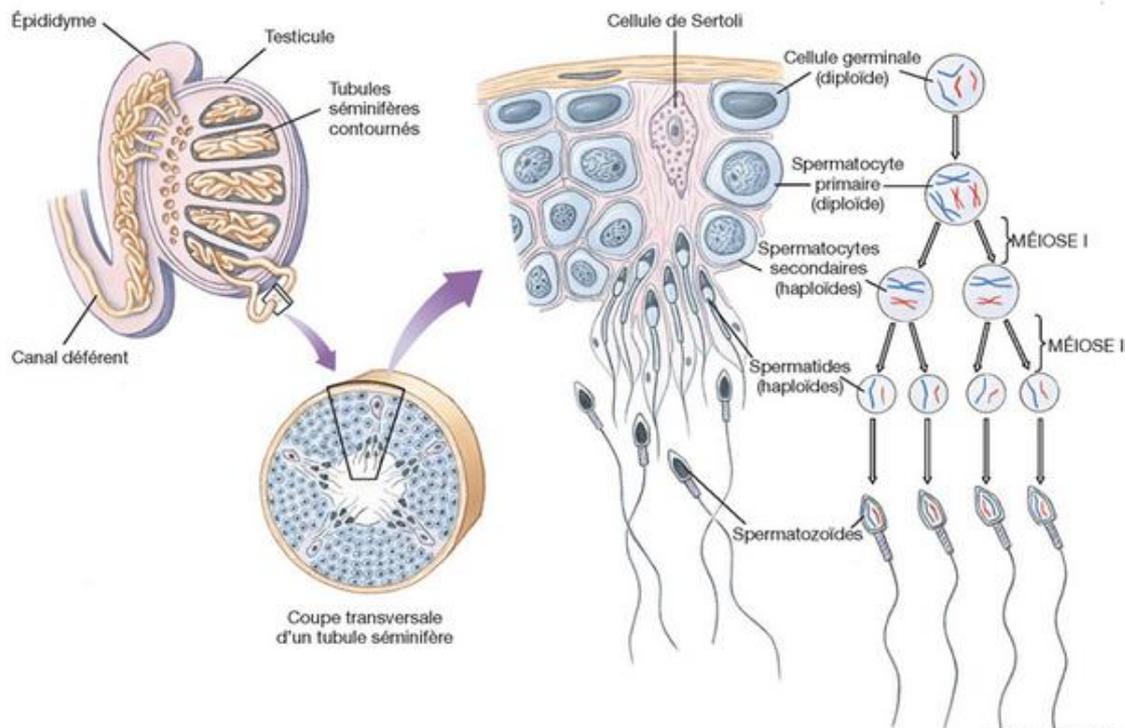


Figure 14 : La spermatogénèse (12)

Le spermatozoïde résultant de cette dernière étape est constitué de trois parties (Figure 15) :

- La tête composée du noyau (contenant les chromosomes) et de l'acrosome (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 (15).

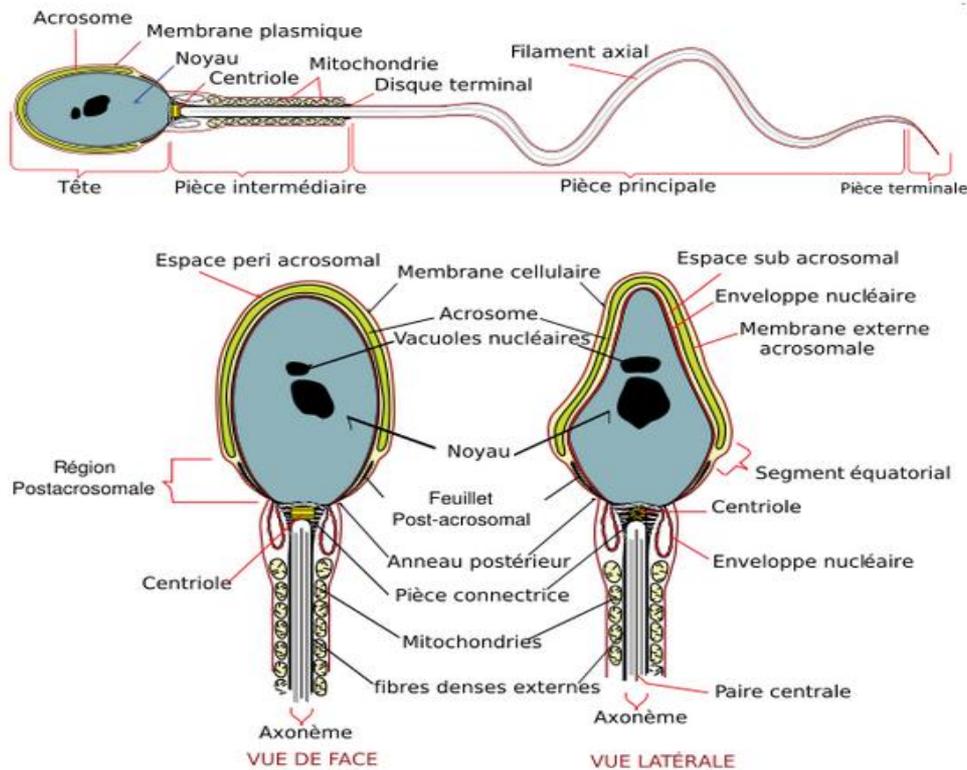


Figure 15 : Schéma d'un spermatozoïde (15)

C. Régulation hormonale de la fonction de reproduction chez l'homme

La régulation hormonale de la spermatogénèse et de la production d'androgènes testiculaires fait intervenir des interactions entre l'hypothalamus, l'adénohypophyse et les testicules: il s'agit de l'axe cérébro-testiculaire (7).

La figure 16 représente la succession des phénomènes qui forment cet axe, sont :

- ① L'hypothalamus sécrète la gonadolibérine (GnRH, « gonadotropin-releasing hormone »), qui régit la libération par l'adénohypophyse des gonadotrophines ; l'hormone folliculostimulante (FSH, « follicle-stimulating hormone ») et l'hormone luteinisante (LH, « luteinizing hormone »). La GnRH est transportée jusqu'à l'adénohypophyse par le sang circulant dans le système porte hypophysaire.

- ② La liaison de la GnRH aux cellules hypophysaires entraîne la libération de FSH et de LH dans le sang.
- ③ La FSH stimule indirectement la spermatogénèse en déclenchant la sécrétion d'ABP par les cellules de Sertoli des tubes séminifères. L'ABP, comme nous l'avons vu précédemment, permet aux cellules des tubules séminifères contournés de fixer et de concentrer la testostérone. Le complexe ABP-testostérone agit sur les cellules germinales et les spermatocytes pour favoriser la poursuite de la méiose et de la spermatogénèse.
- ④ La LH se lie aux cellules interstitielles de Leydig, qui sécrètent alors la testostérone déclenchant la spermatogénèse ; la testostérone qui entre dans la circulation sanguine produit plusieurs effets dans d'autres régions de l'organisme.
- ⑤ La testostérone inhibe la sécrétion de Gn-RH par l'hypothalamus et elle agit directement sur l'adénohypophyse pour inhiber la sécrétion de FSH et de LH. L'inhibine est une hormone protéique sécrétée par les épithéliocytes de soutien. La concentration de cette hormone constitue un indicateur de l'état de la spermatogénèse. Lorsque la numération des spermatozoïdes est élevée, la sécrétion d'inhibine augmente, ce qui inhibe directement la libération de FSH par l'adénohypophyse et de GnRH par l'hypothalamus. Quand la numération devient inférieure à 20 millions par millilitre, la sécrétion d'inhibine baisse fortement et la spermatogénèse reprend (1).

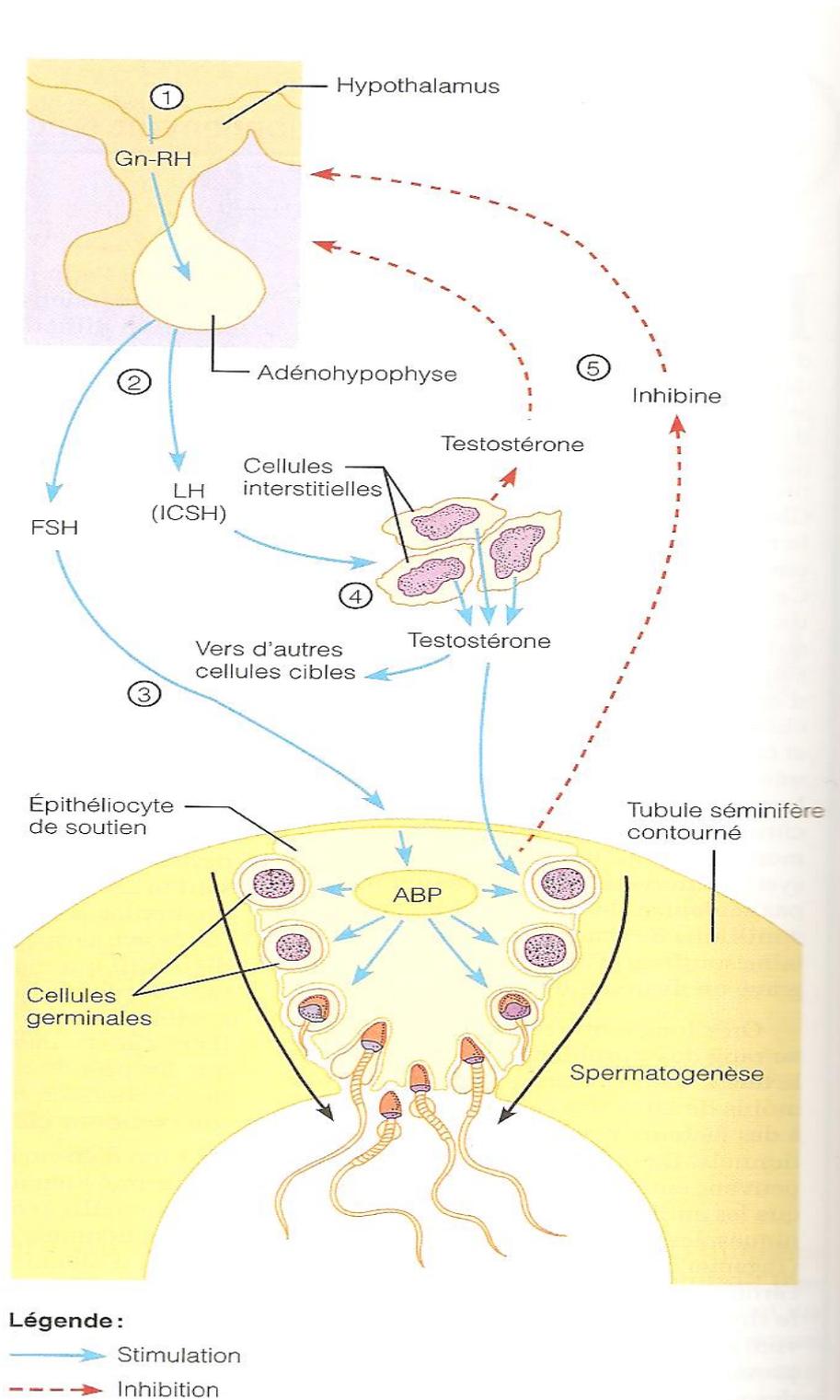


Figure 16 : Régulation hormonale de la fonction testiculaire par l'axe cérébro-testiculaire (1)

La quantité de testostérone et le nombre de spermatozoïdes produits par les testicules reflètent un équilibre entre trois groupes d'hormones (13) :

- la GnRH, qui stimule indirectement les testicules de son influence sur la libération de FSH et de LH ;

- la FSH et la LH, qui stimulent directement les testicules ;

- les hormones testiculaires (testostérone et inhibine), qui exercent une rétro-inhibition sur l'hypothalamus et l'adénohypophyse (14).

III. La fécondation

Pour que la fécondation soit possible, le spermatozoïde doit atteindre l'ovocyte de deuxième ordre. Cet ovocyte est viable pendant 12 à 24h après son expulsion de l'ovaire. La plupart des spermatozoïdes conservent leur pouvoir de fécondation pendant 24 à 72h après l'éjaculation (1). Le coït doit donc avoir lieu au plus tôt trois jours avant l'ovulation et au plus tard 24 heures après. La fécondation se produit quand un spermatozoïde fusionne avec un ovule pour former un ovule fécondé, ou zygote. Plusieurs événements mènent à la fécondation :

- Transport et capacitation des spermatozoïdes :

Lors de l'éjaculation, l'homme expulse des centaines de millions de spermatozoïdes qui pénètrent dans le vagin. Seulement quelques milliers atteindront les trompes utérines, où l'ovocyte chemine vers l'utérus. En effet, certains sont détruits par l'environnement acide du vagin, si la glaire cervicale n'a pas été rendue plus liquide par les oestrogènes, d'autres ne franchissent pas le col utérin (7). Les spermatozoïdes qui réussissent à pénétrer dans l'utérus sont soumis à des contractions utérines et d'autres sont détruits par les phagocytes résidant sur l'endomètre.

Lorsque les spermatozoïdes sont déposés dans le vagin, ils sont incapables de pénétrer un ovocyte et doivent donc subir une capacitation : leur membrane doit se fragiliser pour permettre la libération des hydrolases de leur acrosome (1). C'est à travers la glaire cervicale, puis dans l'utérus et les trompes utérines, qu'ils perdent des protéines membranaires ainsi que le cholestérol qui assure la solidité et la stabilité de la membrane acrosomiale.

- Réaction acrosomiale et pénétration du spermatozoïde

L'ovocyte libéré lors de l'ovulation est entouré de la zone pellucide puis il est encapsulé dans la corona radiata. Lorsque les spermatozoïdes se lient à la zone pellucide, grâce à une glycoprotéine (ZP3) particulière à cette dernière, la réaction acrosomiale se déclenche (13). Des enzymes acrosomiales (acrosine, protéases,...) sont libérées dans le voisinage immédiat de l'ovocyte. La

rupture d'une centaine d'acrosomes est nécessaire pour la dégradation de l'acide hyaluronique qui lie les cellules de la corona radiata et pour la perforation de la zone pellucide.

Lorsqu'un spermatozoïde est entré en contact avec les récepteurs de la membrane de l'ovocyte, son noyau est attiré dans le cytoplasme de l'ovocyte (1).

Une fois que le spermatozoïde a pénétré à l'intérieur, des ions Ca^{2+} sont libérés dans le cytoplasme de l'ovocyte (13). Cette augmentation du Ca^{2+} intracellulaire active l'ovocyte et le prépare à la division cellulaire. Elle déclenche également la réaction corticale qui correspond à la libération d'enzymes dans l'espace extracellulaire de la zone pellucide durcissant ainsi cette zone et détruisant les récepteurs des spermatozoïdes, faisant obstacle à toute nouvelle pénétration.

- Achèvement de la méiose II et fécondation

Après avoir pénétré dans l'ovocyte, le spermatozoïde migre vers le centre de l'ovocyte. Pendant ce temps, l'ovocyte de deuxième ordre achève la méiose II, formant ainsi le noyau de l'ovule et éjectant le globule polaire II (7). Le noyau de l'ovule et celui du spermatozoïde se transforment en pronucléus féminin et pronucléus masculin. La fusion de ces pronucléus forme le zygote diploïde ou ovule fécondé.

IV. De la première cellule à la nidation

Le zygote commence à se diviser environ 24h après la fécondation. La segmentation, soit une suite de divisions mitotiques rapides, se poursuit pendant qu'il descend la trompe utérine en direction de l'utérus (7) (Figure 17).

Environ 36 heures après la fécondation, la première division de la segmentation donne deux cellules identiques appelées blastomères. Ces deux blastomères se divisent ensuite pour former 4 cellules, puis 8, et 72 heures après la fécondation 16 cellules ou plus appelée morula. Quatre ou cinq jours après la fécondation, le préembryon est composé d'environ 100 cellules. La zone pellucide se dégrade et libère le blastocyste, formé d'une couche de cellules trophoblastiques et d'un embryoblaste (16). Les cellules trophoblastiques prendront part à la formation du placenta et l'embryoblaste devient le disque embryonnaire, qui forme l'embryon.

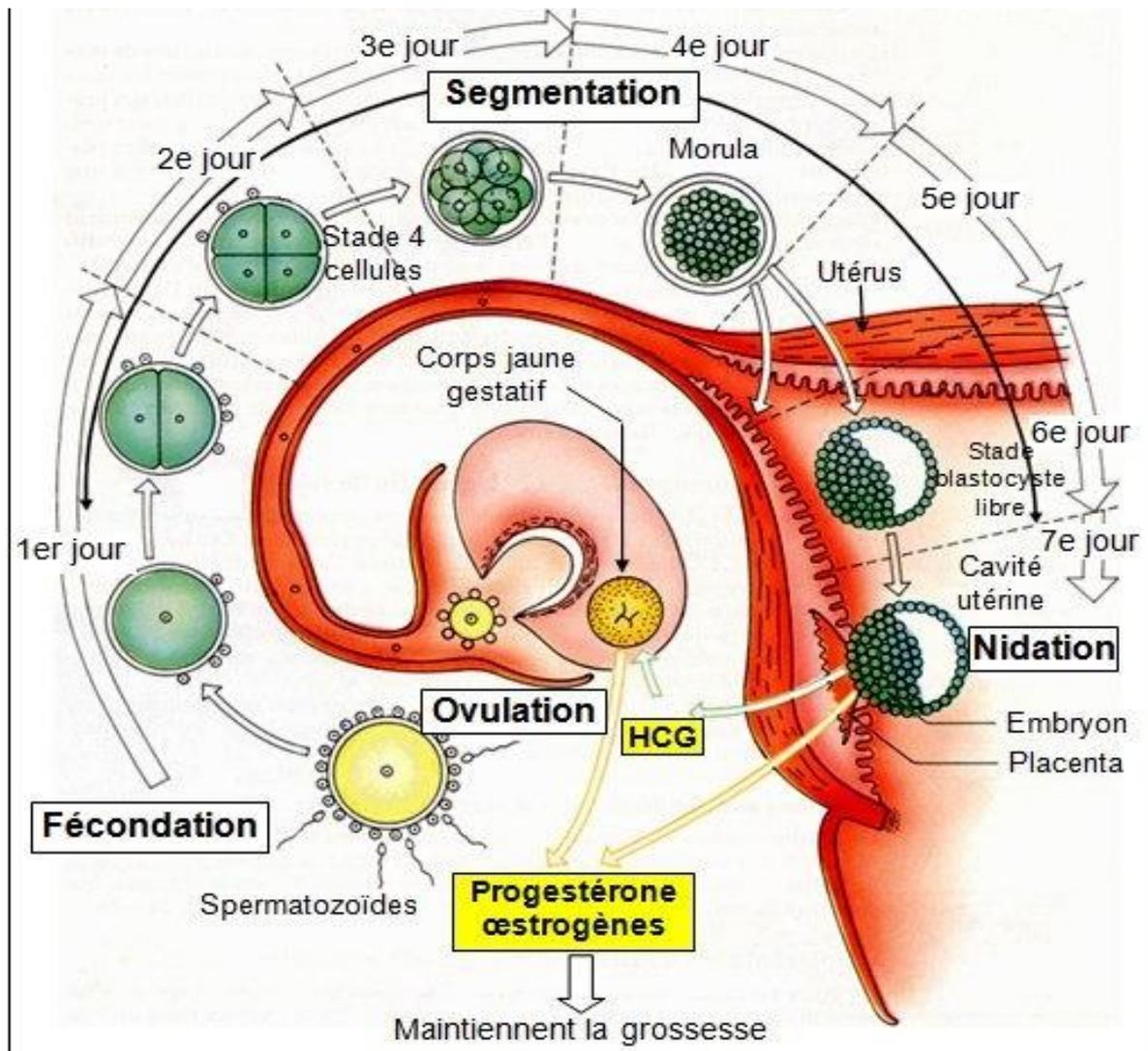


Figure 17 : Segmentation : du zygote au blastocyste (13)

V. La nidation

Six ou sept jours après la fécondation si l'endomètre est prêt, l'implantation débute. La réceptivité de l'endomètre à l'implantation s'établit lorsque les taux plasmatiques d'hormones ovariennes (oestrogènes et progestérone, provenant du corps jaune) sont adéquats. Si la muqueuse présente des conditions favorables, le blastocyste s'implante dans le haut de l'utérus (12). L'endomètre s'épaissit rapidement à cet endroit. Le trophoblaste prolifère et forme deux couches distinctes : les cellules de la couche interne appelée cytotrophoblaste et les cellules de la couche externe appelée syncytiotrophoblaste. A mesure que l'endomètre est érodé, le blastocyste s'enfouit dans cette muqueuse et est isolé de la cavité utérine grâce à la prolifération des cellules endométriales (1).

L'implantation prend environ une semaine ; elle est généralement finie le quatorzième jour suivant l'ovulation, évitant ainsi la desquamation de l'endomètre. Le fonctionnement du corps jaune est entretenue par une hormone, la gonadotrophine chorionique humaine (hCG, « human chorionic gonadotropin ») qui est sécrétée par les cellules syncytiotrophoblastiques. Cette hormone incite le corps jaune à sécréter de la progestérone et des oestrogènes. Le chorion, qui se développe à partir du trophoblaste après l'implantation, poursuit cette stimulation hormonale (13). La hCG apparaît généralement dans le sang de la mère une semaine après la fécondation. Sa concentration sanguine augmente jusqu'à la fin du deuxième mois puis diminue. Entre le deuxième et le troisième mois, le placenta prend en charge la sécrétion de progestérone et d'œstrogène et, le corps jaune dégénère.

Deuxième partie: Trouble de la fertilité

L'infertilité représente un véritable problème de santé publique puisque environ 14% des couples consultent un médecin au moins une fois pour un problème d'infertilité.

Dans environ 33% des cas, il est trouvé une cause purement féminine, dans 21% des cas une cause uniquement masculine, dans 39% des cas une cause à la fois féminine et masculine et dans 7% des cas aucune cause n'est trouvée (infertilités inexplicables) (17).

I. Définitions

A. Fertilité et infertilité

L'infertilité ou stérilité est, par définition, l'impossibilité totale de concevoir, pour un homme, une femme ou un couple, à un moment donné (18). Cette incapacité peut être temporaire et réversible, ou au contraire définitive et irréversible. Elle concernerait en France 2 à 5% des couples (17).

On parle d'infertilité primaire féminine quand la femme n'a jamais été enceinte. L'infertilité est secondaire si la femme a déjà été enceinte auparavant, éventuellement avec un autre partenaire (20).

La fertilité est l'aptitude à concevoir. Au sein de la population, il existe une grande variabilité dans les degrés de fertilité. Ainsi, on distingue l'hypofertilité se définissant par une difficulté à concevoir, et qui se traduit en pratique par un allongement du délai de conception (21). Elle est beaucoup plus fréquente que la stérilité vraie et correspond dans la majorité des cas à la situation réelle des 15 à 20% de couples qu'une absence de grossesse conduit à consulter (19).

B. Fécondité et infécondité

La fécondité est le fait d'avoir conçu. L'infécondité traduit donc l'absence d'enfant au sein d'un couple à un moment donné ; elle peut être primaire, si le couple n'a jamais démarré de grossesse, ou secondaire, si une grossesse a été interrompue (fausse couche, avortement,...) (21).

C. Fécondabilité

La fécondabilité est la probabilité d'obtenir une conception au cours d'un cycle menstruel (20). Sa valeur dépend de la manière dont sont comptabilisées les grossesses. Ainsi on peut définir : la fécondabilité effective, qui ne tient compte que des naissances vivantes ; la fécondabilité apparente, qui inclut toutes les grossesses repérables cliniquement, y compris les fausses couches et les mort-nés ; la fécondabilité reconnaissable où le diagnostic repose sur les tests biologiques ; et enfin la fécondabilité totale qui recense toutes les conceptions, quel que soit leur devenir (21).

II. Facteurs généraux influençant la fertilité du couple

En dehors de toute affection pathologique, plusieurs facteurs peuvent influencer négativement la fertilité féminine et masculine et être responsable d'une hypofertilité de degré variable.

Age et fertilité du couple :

La fertilité du couple diminue avec le temps, non seulement par la simple addition des altérations féminines et masculines à mesure que s'élève l'âge des deux partenaires, mais aussi par la diminution des rapports sexuels (19).

- **Chez la femme :** La fertilité féminine passe par un maximum entre 20 et 30 ans, avec une fécondabilité effective de 25% puis décroît ensuite progressivement. Cette fécondabilité chute dès 31 ans, s'aggravant plus nettement à partir de 35 ans pour dépasser 50% à partir de la quarantaine, tandis que le taux d'avortements spontanés est deux à trois fois plus élevé (17). Cette influence négative de l'âge se situe pour l'essentiel au niveau de l'ovaire, au niveau du capital folliculaire et de la qualité des ovocytes : la diminution, et finalement la disparition, des follicules et des ovocytes qu'ils contiennent est le phénomène fondamental et irréversible du vieillissement (20). Après 35 ans, on retrouve également une augmentation significative des anomalies chromosomiques. Au niveau de l'utérus, l'âge peut intervenir par l'intermédiaire de l'adénomyose, de l'hyperplasie endométriale, des polypes et des fibromes, qui se développent vers la quarantaine. On note également, une augmentation des risques de toxémie d'hypotrophie fœtale, de diabète gestationnel et de mortalité maternelle (19).
- **Chez l'homme :** La fertilité masculine, évaluée sur les caractéristiques du sperme (numération, mobilité, morphologie) passe un maximum vers la trentaine, ensuite

des signes de vieillissement commencent à apparaître sur les testicules : diminution de la vascularisation, épaissement de la barrière hémato-testiculaire, raréfaction des cellules de Sertoli (18). Mais chez l'homme il n'existe pas de limite nette à la fertilité qui serait analogue à la ménopause féminine. Avec l'âge paternel s'élève le risque de mutations autosomiques dominantes entraînant des malformations (maladie d'Apert, syndrome de Marfan, maladie de Recklinghausen, achondroplasie) et aussi une élévation du risque de trisomie 21(20).

En dehors de l'âge, d'autres facteurs peuvent influencer sur la fertilité naturelle. Les causes d'infertilités ont beaucoup évolué depuis trente ans (24). La fertilité d'une génération serait liée à des facteurs toxiques agissant dès la vie intra-utérine de la mère : des polluants, qui se comporteraient comme des perturbateurs endocriniens sur le fœtus mâle particulièrement, et d'autres toxiques dépendant du comportement (le tabac, l'alcool, l'hygiène de vie). La fertilité peut également être altérée par des facteurs environnementaux à l'âge adulte : cannabis, antidépresseurs, poids, alimentation, profession exposée, sport intense, stress.

Le tabac :

Chez la femme, le tabac génère un délai de conception de plus d'un an (dose-dépendant avec la durée d'exposition). Un risque deux fois plus élevé d'être infertile, une diminution de la réserve ovarienne, un taux d'hormone antimullerienne (AMH) inférieur, des cycles courts et irréguliers et des dysménorrhées sont également retrouvés chez les fumeuses. De plus, des produits contenus dans le tabac comme la cotinine, le cadmium et le peroxyde d'hydrogène sont retrouvés dans le liquide folliculaire et seraient responsables d'une altération de la reprise de la méiose de l'ovocyte (24).

Chez l'homme, l'exposition maternelle au tabac a une incidence en période anténatale ; elle entraîne une augmentation du risque de cryptorchidie bilatérale, une diminution de 20 % de nombre total de spermatozoïdes à l'âge adulte chez les garçons des femmes fumant plus de 10 cigarettes par jour et une diminution du volume testiculaire de 1,5 mL. La consommation à l'âge adulte entraîne une action sur la fonction érectile, une augmentation des anomalies chromosomiques dans les spermatozoïdes, source d'augmentation du taux de fausses couches. Certaines études ont montré que le tabagisme chez l'homme et chez la femme entraîne une diminution de plus de 40 % des chances en assistance médicale à la procréation, et un taux d'échec en ICSI trois fois plus élevé chez les fumeurs. Au cours de la stimulation ovarienne, chez les femmes fumeuses, on remarque un taux d'oestradiol moins élevé, une diminution du nombre d'ovocytes et d'embryons obtenus et une augmentation de l'épaisseur de la zone pellucide des ovocytes (24). Le sevrage tabagique est essentiel, au moins durant le projet de grossesse, pour stopper le processus négatif sur la fonction ovarienne et augmenter les chances de grossesse spontanée.

Le cannabis :

A la différence du tabac, le cannabis a une élimination très lente et les effets délétères sont plus importants. Une consommation régulière de cannabis sur 5 ans entraîne une diminution du volume et du nombre de spermatozoïdes de la morphologie et de la mobilité avec une hyperactivité de spermatozoïdes et diminution de la capacité de fécondance (24).

Médicaments :

De nombreux médicaments ont été associés à une altération de la fécondité chez l'homme et chez la femme. Il s'agit particulièrement de certains antihypertenseurs (inhibiteurs calciques), des chimiothérapies, des radiothérapies, de traitements de pathologies neuropsychiatriques (antidépresseurs), ou des ulcères de l'estomac (24).

Modes de vie :

Les conditions de vie moderne font également baisser la fertilité. En effet, les organismes sont soumis à des perturbateurs endocriniens, les pesticides et les xénoestrogènes. Ces reprotoxiques interviennent via ce que l'on appelle le stress oxydant. Le stress oxydant intervient dans environ la moitié des cas chez les hommes infertiles. Ce stress a pour cible, entre autres, l'ADN des gamètes. Or la qualité de l'ADN du sperme est l'un des facteurs primordiaux pour les techniques d'assistance médicale à la procréation (et spécialement l'ICSI). Des suppléments minérales et vitaminiques peuvent être proposées afin d'atténuer l'effet du stress oxydant (25).

Rôle des polluants environnementaux et professionnels :

Plusieurs études réalisées suggèrent que l'exposition à des polluants présents dans l'environnement serait, en partie, responsable d'altérations de la fonction de reproduction masculine et de certaines pathologies testiculaires (diminution de spermatozoïdes, cryptorchidie, cancers) dont le nombre a augmenté au cours des cinq dernières décennies dans les pays industrialisés. Des systèmes de cultures ont été développés afin de tester des combinaisons de molécules à de faibles concentrations pendant une période de plusieurs semaines. Récemment les effets délétères des métaux lourds et des radiations ionisantes sur la spermatogénèse a été mis en évidence. Geoffroy-Siraudin et *al.* ont montré qu'une concentration de 1 µg/l de chrome altère gravement certains complexes (complexes synaptonémaux) des cellules méiotiques. Perrin et *al.* ont comparé des cellules germinales exposées ou non à des irradiations par des rayons gamma (22). Dans les cellules irradiées, l'évolution des cassures de l'ADN a été fortement modifiée. De cette étude, il en ressort que même à des doses très faibles (micropolluants), certaines molécules ont des effets délétères sur l'organisme et en particulier sur la fonction de reproduction. D'autres études soulignent la relation entre l'exposition aux pesticides ou solvants de certaines professions (agriculteurs, fondeurs, horticulteurs, militaires, coiffeurs,

techniciens dans les usines de chaussures et usines agroalimentaires, femme de ménage, infirmière) et les problèmes de fertilité que rencontrent certains couples (24).

L'obésité :

L'obésité considérée comme un véritable problème de santé publique, joue un rôle majeur et, à de multiples niveaux, sur la reproduction féminine. La présence d'une obésité à l'adolescence est associée à un risque plus élevé de nulliparité au cours de la vie par rapport aux femmes avec un IMC normal. Une moindre fécondité est également constatée ainsi qu'un nombre élevé d'échec des techniques de procréation médicalement assistée. Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués dans ces échecs : une implantation diminuée en rapport avec une pathologie de l'endomètre et une « maladie ovocytaire » secondaire à l'obésité. Certaines études réalisées chez la souris ont permis de démontrer les effets néfastes de l'obésité sur la fertilité dès le stade ovocytaire et très tôt au cours de l'embryogénèse sur la descendance (23). Ces données soulignent l'importance de l'obtention d'un poids normal avant la conception.

III. Principales causes d'infertilité chez l'homme

Jusqu'à 14% des couples rencontrent un problème d'infertilité. Dans un tiers à la moitié des cas, un facteur masculin est en cause de façon isolée ou associée à une origine féminine (17).

En pratique, on distingue deux types d'infertilité :

- l'azoospermie
- l'oligospermie, la tératospermie, l'asthénospermie et l'oligoasthénotératospermie (27).

A. L'azoospermie

L'azoospermie se caractérise par une absence de spermatozoïde dans l'éjaculat. Ce diagnostic est posé après la réalisation de trois spermogrammes successifs réalisés à trois mois d'intervalle.

On distingue deux formes d'azoospermie :

- l'azoospermie sécrétoire ou non obstructive qui correspond à l'absence de production de spermatozoïdes par les testicules.

- L'azoospermie excrétoire ou obstructive qui correspond à une obturation des canaux permettant l'extériorisation des spermatozoïdes (épididymes, canaux déférents ou canaux éjaculateurs) malgré une production normale de spermatozoïdes par les testicules.

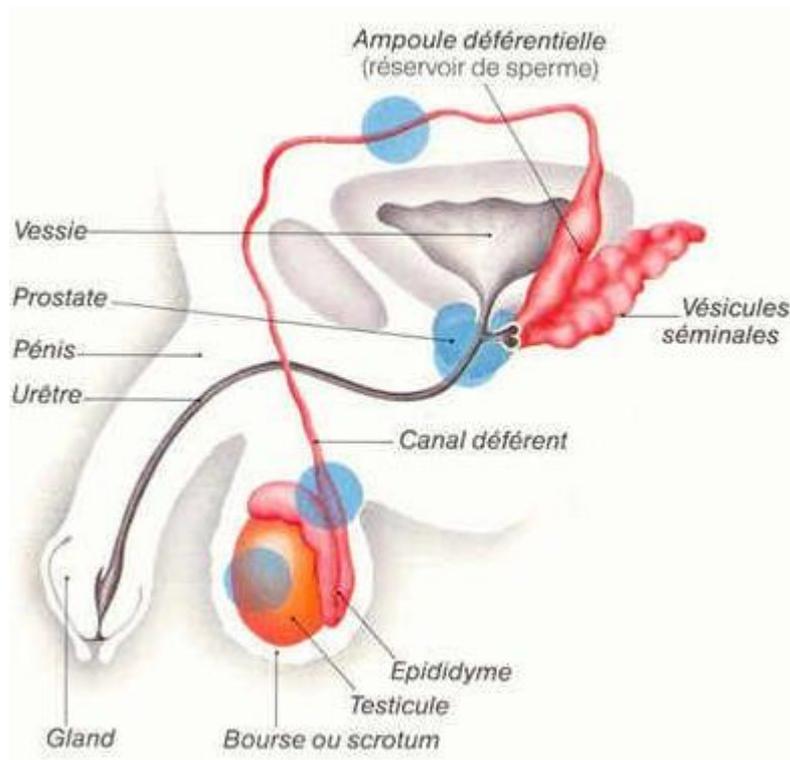


Figure 18 : Différents obstacles à l'excrétion des spermatozoïdes (15)

Sur la figure 18, les cercles bleus représentent les différents obstacles possibles à l'excrétion des spermatozoïdes qui entraînent une azoospermie excrétoire acquise. Une azoospermie excrétoire peut être aussi due à une absence congénitale de vésicules séminales et de canaux déférents (agénésie vésiculo-déférentielle) (15).

L'azoospermie sécrétoire ou non obstructive :

L'origine de cette azoospermie peut être multiple. On distingue :

- Les maladies congénitales : le plus souvent liées à une anomalie des chromosomes sexuels

➤ *Le syndrome de Klinefelter* est la plus fréquente des anomalies gonosomiques chez l'homme, survenant chez 0,1 % à 0,2 % des nouveaux-nés mâles. Il se caractérise par la présence de chromosome X entraînant un défaut de la spermatogénèse (30). Il aboutit à une androgénisation incomplète avec gynécomastie, des testicules petits et

mous, une atrophie constante des tubes séminifères avec infertilité et une atteinte variable des cellules de Leydig (29).

➤ D'autres anomalies chromosomiques sont plus rares :

- anomalie de structure du chromosome Y
- translocation entre X et autosomes, entre Y et autosomes
- déplétion du chromosome Y

• Les maladies acquises :

- L'orchite ourlienne de l'adulte est génératrice de lésions testiculaires pouvant aller jusqu'à l'azoospermie. Il s'agit d'une infection virale due au virus des oreillons mais peut être causée par d'autres virus, les coxsackies ou le virus de l'herpès, par exemple. Du fait de son caractère irréversible, elle rend souhaitable une prévention par vaccination dans l'enfance (32).
- La cryptorchidie se définit par une non descente des testicules dans les bourses au cours du développement embryonnaire. Sa fréquence est estimée entre 3 et 5 % des nouveaux-nés à terme (28). Quand les deux testicules ne sont pas descendus, l'absence de traitement peut entraîner la stérilité. Le non traitement d'un seul testicule non descendu est fréquemment responsable d'une hypofertilité. Le traitement avant l'âge de 18 mois – 2 ans permet d'espérer une diminution du risque d'infertilité (28).
- La varicocèle est une dilatation des veines du plexus du scrotum, plus fréquente à gauche. L'influence de la varicocèle sur la fertilité par le biais d'une altération de la spermatogénèse due à une élévation de la température scrotale ou un défaut de perfusion testiculaire reste controversée. En effet, on retrouve ces dilatations veineuses chez 15 à 20% des hommes dans la population générale et elles ne sont pas plus fréquentes chez les hommes infertiles (32).
- Le cancer du testicule, la maladie de Hodgkin, les lymphomes non hodgkiniens et les leucémies peuvent atteindre les hommes jeunes. Ces maladies et leurs traitements peuvent altérer la fertilité. Une irradiation de la région génitale entraîne souvent un arrêt définitif de la spermatogénèse accompagné de stérilité. Parmi les différentes

chimiothérapies anticancéreuses, ce sont celles recourant à des agents alkylants qui s'accompagnent le plus souvent d'un arrêt définitif de la spermatogénèse (18).

Cependant, plus de la moitié des azoospermies sécrétoires sont des formes idiopathiques.

L'azoospermie excrétoire ou obstructive :

L'obturation des canaux peut avoir différentes origines :

- Les atteintes bilatérales de la voie excrétrice : ces atteintes par traumatismes, vasectomie ou séquelles chirurgicales peuvent être à l'origine d'une azoospermie excrétoire.
- Des malformations congénitales de l'épididyme, des canaux déférents ou des vésicules séminales.
- La tuberculose peut être à l'origine d'épididymite et de prostatite pouvant provoquer des perturbations du transport des spermatozoïdes.
- Les maladies sexuellement transmissibles (syphilis, gonorrhée, infection à *Chlamydia*) peuvent perturber la fertilité en provoquant des lésions inflammatoires de l'épididyme aboutissant à une azoospermie obstructive (17).
- Les lésions neurologiques post-traumatiques (paraplégie, tétraplégie)
- Les troubles de l'éjaculation : dans certains cas, le sperme peut être éjaculé non pas vers l'extérieur mais vers la vessie : c'est l'éjaculation rétrograde. Ces troubles sont soit d'origine anatomique, neurologique, pharmacologique ou idiopathique. Les médicaments comme les neuroleptiques, les antidépresseurs tricycliques, les alpha-bloquants utilisés dans le traitement de l'adénome prostatique et certains antihypertenseurs peuvent être responsable d'une éjaculation rétrograde (32).

Dans certains cas, la chirurgie permet de récupérer un transport « normal » des spermatozoïdes. Lorsque celle-ci n'est pas possible, des prélèvements de sperme à un niveau variable en fonction du siège de l'obstruction sont indiqués à la recherche de spermatozoïdes en vue d'une FIV (fécondation in vitro) avec ICSI (injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde) et/ou de congélation.

B. L'oligospermie, la tératospermie, l'asthénospermie et l'oligoasthénotératospermie

Dans de nombreux cas d'infertilité masculine, les spermatozoïdes sont présents dans l'éjaculat mais présentent certaines anomalies (Tableau 1).

- L'**oligospermie** : ou nombre insuffisant de spermatozoïdes. Il s'agit du cas le plus fréquent d'infertilité masculine (31). Normalement, il y a au moins 20 millions de spermatozoïdes par ml de sperme. On considère généralement qu'un nombre inférieur à 10 millions/ml peut être responsable d'une infertilité (26).
- La **tératospermie** : il s'agit ici de la présence d'un taux anormalement élevé de spermatozoïdes anormaux. Selon les classifications employées, le pourcentage minimal de spermatozoïdes normaux dans le sperme varie entre 15 et 50%. Ces anomalies peuvent concerner toutes les parties du spermatozoïde (tête, flagelle) et sont généralement dues à un dysfonctionnement de la spermiogénèse (26).
- L'**asthénospermie** : ou défaut de mobilité des spermatozoïdes. Il y a normalement 40% de spermatozoïdes mobiles dans le sperme. En dessous de ce seuil, on parle d'asthénospermie (31). Des anomalies des mouvements des spermatozoïdes (vitesse, trajectoire) peuvent être également retrouvées, dans ce cas on parle de dyskinésie flagellaire. Quand aucun spermatozoïde n'est mobile, il s'agit d'une akinétospermie. Ces anomalies peuvent être dues à des anomalies de structure des spermatozoïdes (défaut de production) ou à des infections (17).
- La **nécrospermie** : elle est caractérisée par un pourcentage élevé de spermatozoïdes morts (> 50%). Elle est souvent due à des infections (26).

Volume	Hypospermie	Volume < 2 mL
	Hyperspermie	Volume > 7 mL
	Aspermie	Absence d'éjaculat
Concentration	Polyspermie	> 200 x 10 ⁶ / mL
	Oligospermie	< 20 x 10 ⁶ / mL
	Cryptospermie	Très rares spermatozoïdes, nécessitant l'examen de plusieurs champs pour être retrouvés
	Azoospermie	Absence de spermatozoïdes
Mobilité	Asthénospermie	Mobilité < 40 %
	Akinétospermie	Absence de spermatozoïde mobile
Morphologie	Tératospermie	< 30 % formes typiques
Vitalité	Nécrospermie	< 50 % spermatozoïdes vivants

Tableau 1 : Principales anomalies du sperme (17)

Bien que ces anomalies puissent exister isolément, elles sont généralement combinées. On parle d'OATS (oligoasthénotératospermie) (31).

Ces anomalies du spermogramme peuvent avoir des causes diverses, même si dans la majorité des cas, aucune ne peut être identifiée.

- D'origine génétique : elles sont généralement dues à un remaniement des autosomes, comme une translocation.

- La présence d'anticorps anti-spermatozoïdes : dans certains cas les hommes peuvent s'immuniser contre leurs propres spermatozoïdes. Cette auto-immunisation est suspectée en cas de viscosité élevée, d'agglutinats spontanés des spermatozoïdes et/ou d'absence de pénétration de la glaire de la partenaire et du témoin. Les anticorps anti-spermatozoïdes réduisent la mobilité des spermatozoïdes (pénétration dans le mucus cervical, transport dans le tractus génital féminin) et interférer avec la réaction acrosomiale et la fixation des spermatozoïdes sur la zone pellucide (18). Le traitement par corticoïdes peut réduire la charge des spermatozoïdes en immunoglobulines et améliorer leur mobilité. En pratique, ces traitements prolongés chez des hommes sains comportent des risques non négligeables (ulcère, nécrose de hanche, hypertension, diabète) (17).

- Des troubles hormonaux de l'axe hypothalamo-hypophysaire sont rarement responsables d'infertilité chez l'homme. On peut néanmoins observer parfois des déficits congénitaux ou acquis (tumeur de l'hypophyse, hyperprolactinémie) en cas d'infertilité masculine (18).

- La torsion testiculaire est une cause d'infertilité relativement peu fréquente (1/4000 hommes avant l'âge de 25 ans). Un éventuel problème ultérieur d'infertilité peut être évité par un traitement précoce (intervention dans les 6 heures suivant le début des symptômes) (32).

- Le syndrome de Young, dont la fréquence est très peu élevée, est caractérisé par l'association d'une azoospermie obstructive et d'infections respiratoires (sinusites, bronchites) récurrentes. L'azoospermie résulte d'une obstruction de l'épididyme mais la spermatogénèse est normale. Les différentes options de traitement de l'infertilité incluent une vaso-épididymostomie et une ICSI (32).

- Certains médicaments peuvent modifier de façon variable la fertilité :

- o Les inhibiteurs de la synthèse de la testostérone (kétocanazole, oriméthène) et les antagonistes des androgènes (acétate de cyprotérone, flutamide, nilutamide) sont à l'origine de gynécomastie mais altèrent également la spermatogénèse.
- o D'autres médicaments comme la cimétidine ou les spironolactones antagonisent l'action des androgènes.
- o Certains neuroleptiques, anti-hypertenseurs, antidépresseurs et anticholinergiques peuvent induire des troubles de l'érection et/ou de l'éjaculation.
- o La sulphasalazine, utilisée dans le traitement de la maladie de Crohn, provoque une baisse de la qualité du sperme par un effet toxique direct (17).

- Comme pour l'azoospermie, certaines infections ainsi que les infections sexuellement transmissibles peuvent avoir un effet néfaste sur la fertilité.

- L'hyperthermie testiculaire prolongée par varicocèle, cryptorchidie, épisodes fébriles, saunas fréquents ou exposition professionnelle constitue un mécanisme possible d'altération testiculaire (27).

Parmi les pathologies envisagés ci-dessus, certaines comme les azoospermies ou les insuffisances hypothalamo-hypophysaires constituent des causes certaines d'infertilité. Pour les OATS, groupe très hétérogène, la responsabilité de facteurs comme la varicocèle, l'infection et l'auto-immunité est moins claire. De nombreux cas d'altérations du sperme restent sans cause connue (31).

IV. Principales causes d'infertilité chez la femme

L'infertilité féminine peut avoir plusieurs origines. Il est possible, et même assez fréquent, que plusieurs catégories diagnostiques concernent la même femme.

A. Les troubles de l'ovulation (anovulation, dysovulation)

Les anomalies de l'ovulation sont la cause la plus fréquente d'infertilité chez la femme puisqu'elles concernent 30% des stérilités féminines. L'ovulation peut être totalement absente, on parle d'anovulation qui peut exister malgré la persistance de cycles réguliers ou irréguliers. La dysovulation est définie par la présence de cycles au cours desquels l'ovulation survient de façon sporadique. Les troubles de l'ovulation peuvent être dus à un dysfonctionnement des ovaires ou des structures cérébrales qui contrôlent leur activité.

Le tableau clinique est variable :

- cycles réguliers ou irréguliers ;
- spanioménorrhée : règles très espacées (moins de 4-5 fois par an), aggravation parfois progressive allant jusqu'à l'aménorrhée. Elle peut s'accompagner de dysovulation ou d'anovulation. Ce tableau évoque la dystrophie ovarienne micro-polykystiques.
- courbes de températures plates (anovulation) ou variables d'un cycle à l'autre (dysovulation) avec allongement fréquent des phases folliculaires ;
- taux de progestérone inférieur à 2 ng/ml (valeur normale : 5 à 25 ng/ml) en deuxième partie de cycle en cas d'anovulation, variable dans les dysovulations ;
- méno-métrorragies dues au déséquilibre oestro-progestatif.

Les étiologies possibles sont :

- une hyperprolactinémie ;
- un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire, diagnostic d'élimination le plus souvent car les dosages y sont fréquemment normaux ;
- une dystrophie ovarienne micro-polykystique ;
- une insuffisance ovarienne.

B. L'endométriose

L'endométriose se définit comme la présence de tissu endométrial hors de la cavité utérine. L'endométriose interne ou adénomyose correspond à une colonisation du myomètre. L'endométriose externe correspond à toutes les autres localisations qui touchent principalement le péritoine et les organes pelviens, mais peuvent également atteindre les viscères extra-pelviens (17). Ces deux formes constituent deux maladies différentes : l'endométriose externe touche essentiellement la femme jeune (50% des cas chez les femmes âgées de 20 à 40 ans) et se trouve fréquemment associée à la stérilité ou l'hypofertilité. En revanche, l'adénomyose est une maladie de la quarantaine, survenant chez la femme multipare et dont les conséquences sur la fertilité sont imprécises.

Fréquence :

L'endométriose est une maladie fréquente affectant 6 à 10 % de la population générale. Chez les femmes suivies pour stérilité, la fréquence est nettement plus importante (30 à 40%) (95).

Physiopathologie :

Plusieurs théories concernant sa physiopathologie ont été avancées, allant de la métaplasie à la théorie « rétrograde » (Figure 19), selon laquelle la maladie serait due à un reflux dans la cavité péritonéale de cellules endométriales viables et autres débris menstruels. Ces fragments d'endomètre se fixent dans le péritoine, l'envahissent grâce à des facteurs locaux (intégrines, métalloprotéases) et développent une vascularisation locale. Une réaction inflammatoire locale s'installe, due au développement de tissu ectopique, ne permettant pas d'éliminer le tissu mais au contraire d'entretenir sa survie et son développement (96).

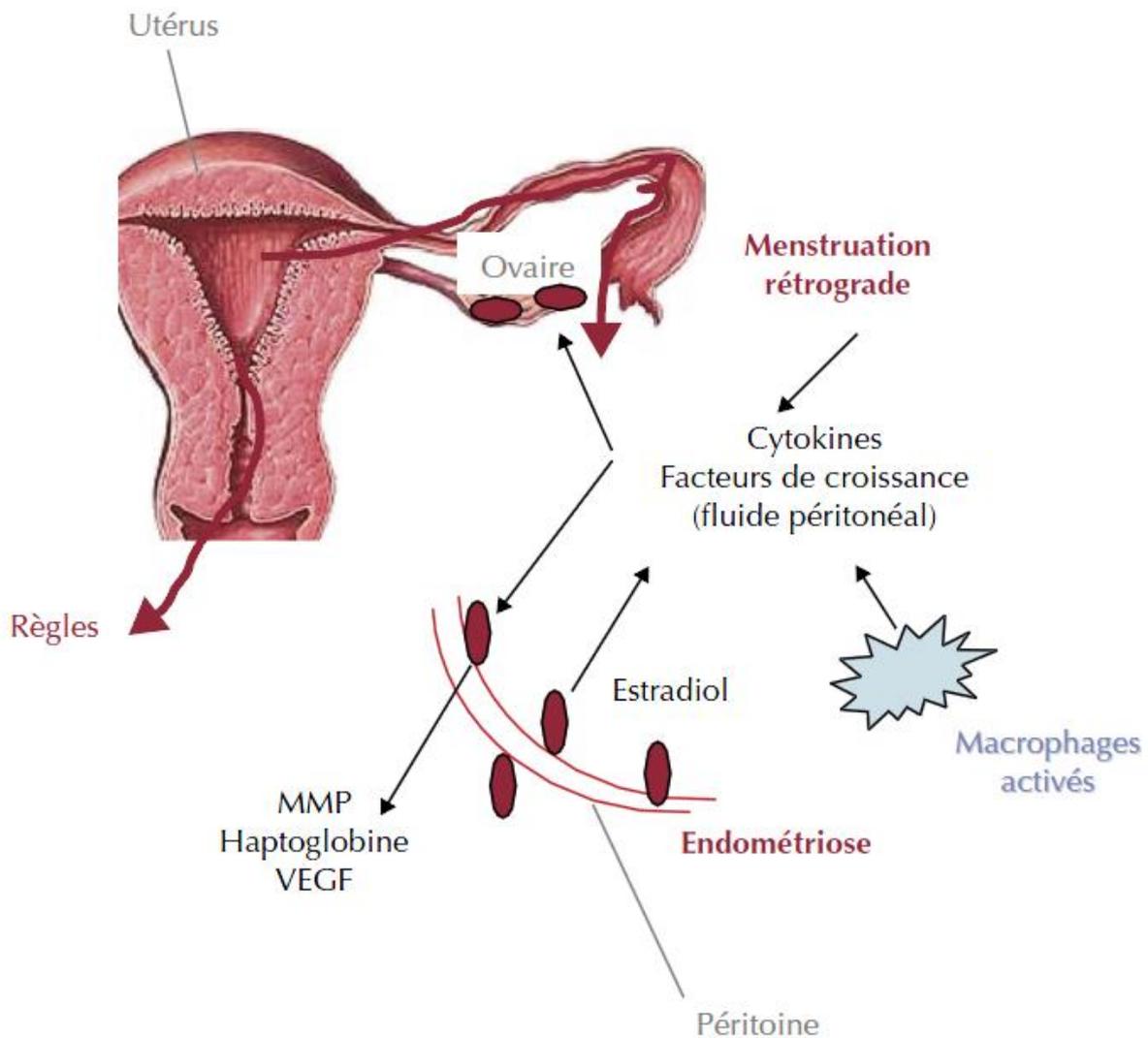


Figure 19 : Schéma des hypothèses physiopathologiques dans l'endométriose (96)

Symptomatologie :

La symptomatologie clinique est principalement dominée par les dysménorrhées, les dyspareunies, l'infertilité et les douleurs pelviennes chroniques non menstruelles, entraînant une diminution de la qualité de vie, des troubles psychologiques d'ordre dépressifs. La corrélation entre symptomatologie et la sévérité de l'atteinte n'est pas toujours évidente. La relation entre endométriose et infertilité est reconnue mais son mécanisme reste mal expliqué. En effet, la stérilité serait soit liée à la localisation de l'endométriose, soit à sa gravité et aux lésions associées.

Diagnostic :

Le diagnostic est le plus souvent effectué chez les femmes en âge de procréer. L'examen clinique est souvent pauvre. Le diagnostic repose le plus souvent sur des examens complémentaires tels que l'IRM

ou l'échographie endovaginale. Mais seul l'observation du tissu endométrial ectopique, réalisé lors d'une coelioscopie, permet de confirmer le diagnostic. L'utilité des marqueurs sériques tels que le CA-125 sérique, dans le diagnostic, est limité. D'autres marqueurs sont à l'étude. Ce diagnostic reste difficile et fait intervenir une anamnèse complète, un examen clinique soigneux et l'association d'examens paracliniques.

Traitement :

Le traitement médical repose sur le caractère hormono-dépendant de la maladie : les localisations ectopiques de l'endomètre restent sensibles aux oestroprogestatifs d'où une guérison souvent au décours de la grossesse ou après la ménopause. Le traitement médical vise à reproduire artificiellement l'un ou l'autre de ces états pathologiques, par l'administration de stéroïdes (oestroprogestatifs, progestatifs ou danazol) et d'analogues agonistes de la GnRH.

L'AMP est un traitement à la fois palliatif puisqu'il peut permettre l'obtention d'une grossesse, et indirectement curatif car la grossesse entraîne une amélioration ou une guérison des lésions endométriosiques. Cependant, il existe un risque d'aggravation des lésions du fait de l'hyperoestrogénie provoquée par la stimulation ovarienne. Pour cette stimulation, l'utilisation d'un analogue de la GnRH + gonadotrophines en protocole long avec une forme retard de l'analogue (Décapeptyl® 3mg), reste préférable. En effet, sa durée d'action réduit le risque de poussée évolutive au décours du traitement si la grossesse n'est pas obtenue. Concernant les techniques d'AMP, la FIV permet de rétablir la possibilité de gestation en court-circuitant les lésions. L'IIU (insémination intra-utérine) peut être utilisée pour compenser une éventuelle action délétère de la maladie sur les spermatozoïdes.

C. Les ovaires micro-polykystiques

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est l'un des désordres hormonaux féminins les plus communs (97). Il se définit par la présence d'au moins deux des trois critères suivants : une oligo et/ou anovulation ; une hyperandrogénie clinique et/ou biologique ; la présence à l'échographie pelvienne d'au moins 12 follicules par ovaire, de 2 à 9 mm de diamètre et/ou une augmentation du volume ovarien supérieur à 10 mL(99).

Fréquence :

Le SOPK concerne entre 5 et 10% de la population féminine. La prévalence des ovaires polykystiques (OPK) dans le recrutement d'un centre de prise en charge de l'infertilité est importante : 7% pour le syndrome complet (SOPK), 16 à 25% pour l'OPK exclusivement échographique (99).

La dystrophie ovarienne micro-polykystique (DOPK) représente la cause la plus fréquente des troubles de l'ovulation.

Symptomatologie :

Ces patientes consultent essentiellement pour des troubles de règles, un hirsutisme ou une infertilité. Le risque cardiovasculaire, essentiellement lié à des phénomènes d'insulinorésistance doit être pris en considération (100).

Physiopathologie :

Le SOPK est une maladie génétique. L'absence de sélection du follicule dominant est la principale anomalie dans le SOPK. De ce fait, il existe une accumulation de petits follicules, une anovulation et une hyperandrogénie. Cette hyperandrogénie va elle-même aggraver le phénomène d'accumulation des petits follicules (*follicular arrest*) (98). Ce syndrome est souvent accompagné d'une insulinorésistance encore mal élucidée à ce jour, et d'une hyperinsulinémie.

La figure 20 présente les différents troubles de sélection-dominance de l'OPK. Dans les ovaires normaux et les OPK, le stock de follicules primordiaux est identique. En revanche, la cohorte de follicules recrutables est plus importante dans l'OPK du fait d'une hypersécrétion d'androgènes par la cellule thécale sous l'influence conjointe de la LH et de l'insuline. Certains mécanismes comme celui du « follicular arrest » restent encore mal expliqués (99).

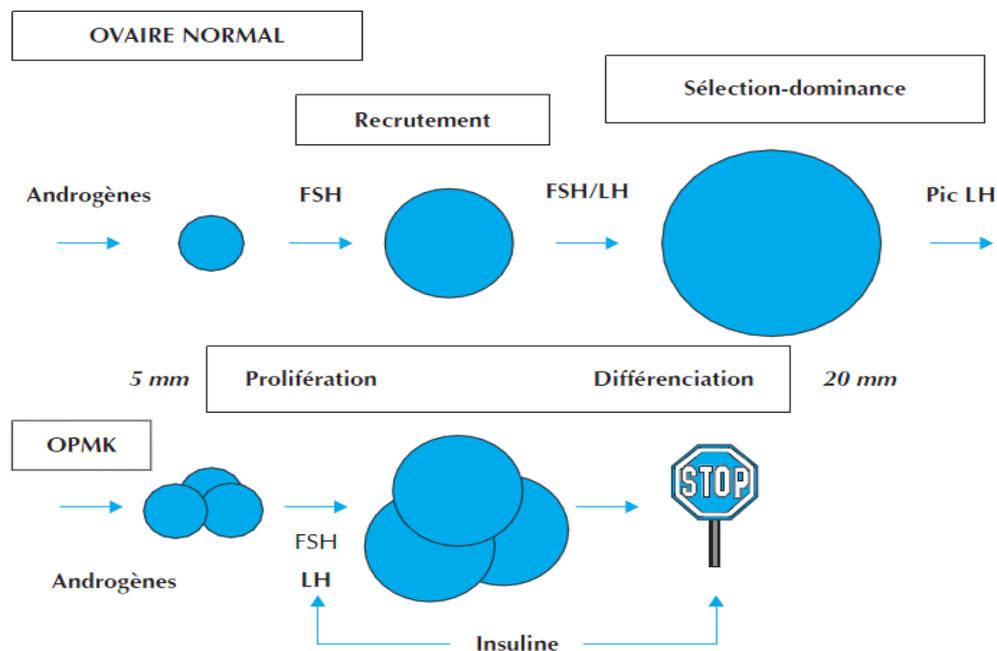


Figure 20 : Les troubles de sélection-dominance dans l'OPK (Ovaires PolyKystiques) (99)

Traitement :

La prise en charge vise à atténuer les stigmates de l'hyperandrogénie et à corriger les facteurs de risques cardiovasculaires et gynécologiques. En cas d'infertilité par anovulation, la stimulation de l'ovulation par citrate de clomiphène est proposée en première intention plus ou moins associée à la metformine permettant de traiter l'augmentation de l'insulinémie (97). En cas d'échec, un traitement chronic low dose par gonadotrophine, consistant à la recherche du seuil minimal efficace de FSH susceptible d'induire la croissance folliculaire, est envisagé. Et enfin en dernière intention, une fécondation *in vitro* ayant parfois recours à la maturation *in vitro* des ovocytes est proposée (100).

D. Le syndrome Distilbène®

Le Distilbène® ou diéthylstilbestrol (DES) est un œstrogène de synthèse. Prescrit en France entre 1950 et 1977 (avec un pic entre 1965 et 1975), il est tout d'abord utilisé en cas de menace de fausses couches à répétition ou même à titre préventif lors de grossesses normales ; jusqu'à ce que l'on s'aperçoive qu'il entraînait chez les filles qui avaient été exposées *in utero* un certain nombre de malformations du tractus génital, des tumeurs bénignes ou malignes et une hypofertilité. Des troubles de la différenciation sexuelle chez les garçons avec hypospadias, cryptorchidie, des tumeurs et une hypofertilité ont également été rapportés. Le DES concernerait 200 000 grossesses soit environ 80 000 filles et le même nombre de garçons exposés *in utero*. Ce n'est qu'en 1977 qu'il fût interdit en France (101).

Aujourd'hui, le Distilbène® est encore prescrit, mais uniquement dans le cadre du traitement du cancer de la prostate chez l'homme.

Physiopathologie du DES syndrome :

Le DES traverse la barrière placentaire et induit des anomalies chez le fœtus en cours de développement entraînant, quel que soit son sexe, des anomalies génitales. Les anomalies liées au DES portent principalement sur le vagin, le col, les trompes et l'utérus. Les conséquences de l'exposition au DES sont plus lourdes et mieux connues chez la fille que chez le garçon. Elles dépendent plus de la date de prescription que de la durée ou de la posologie (42).

Le DES perturbe la différenciation du système uro-génital. Son action est d'autant plus marquée que le traitement a été précoce, avant la 12^e semaine de grossesse. Les anomalies restent fréquentes jusqu'à la 18^e semaine et diminuent ensuite.

De plus, il a été démontré que le DES est capable d'induire par exposition *in utero* des anomalies chroniques de la fonction de reproduction à l'âge adulte, transmissibles à plusieurs générations. En effet, une deuxième génération de filles peut développer un adénocarcinome du vagin, alors qu'elles n'ont pas été exposées elle-même. De la même manière, pour les hommes exposés au DES, il a été montré que les cancers de *rete testis*, cancer rare du tractus génital mâle pouvait se transmettre du grand-père au petit-fils (102).

Retentissement sur la fertilité

Le retentissement de l'exposition *in utero* au DES se manifeste essentiellement par son impact sur la fonction de reproduction. Ce retentissement peut se manifester de deux manières : stérilité ou évolution défavorable de la grossesse (102).

Les lésions du DES ont comme conséquences :

- Diminution de la fertilité par dysovulation, atteinte cervicale (infection, glaire absente ou altérée), altérations tubaires organiques ou fonctionnelles, endométriose, défaut d'implantation ;
- Stress psychologique de ces femmes qui connaissent les difficultés de leurs mères pour avoir des enfants et les conséquences du DES ;
- Augmentation du risque obstétrical : GEU (risque 5 et 15% contre moins de 2% dans la population générale), avortement spontané précoce (risque multiplié par 3 au premier trimestre) ou tardif (risque multiplié par 10 au deuxième trimestre), accouchement prématuré (risque multiplié par 2 à 6) (42).

Traitement de l'infertilité :

L'aide médicale à la procréation (AMP) est d'indication fréquente :

- Insémination intra-utérine en raison des anomalies cervicales mais aussi de principe pour optimiser les chances de succès,
- Fécondation *in vitro*, soit en première intention s'il existe des anomalies tubaires, soit secondairement après échec de l'insémination intra-utérine (IIU),
- La réponse de ces patientes à la stimulation ovarienne est fréquemment inadéquate ou insuffisante. En FIV, le taux d'implantation embryonnaire est faible et l'augmentation du nombre d'embryons transférés expose au risque de grossesse multiple particulièrement contre-indiqué dans ce cas.

En cas de grossesse sur un utérus exposé au DES, il convient d'éliminer au plus tôt une grossesse extra-utérine et une grossesse multiple en cas de stimulation, avec ou sans AMP. La grossesse sera étroitement surveillée en raison des risques obstétricaux (42).

E. L'hyperprolactinémie

La fréquence de l'hyperprolactinémie est grande: elle est retrouvée chez 30% des femmes souffrant de troubles du cycle et dans 20% des aménorrhées secondaires d'origine haute.

L'hyperprolactinémie se caractérise par une augmentation du taux de prolactine circulant. Les taux normaux de prolactinémie sont inférieurs à 20 µg/L chez la femme et inférieurs à 15 µg/L chez l'homme. On parle d'hyperprolactinémie chez la femme lorsque son taux est supérieur à 30 µg/L (104).

Physiopathologie :

L'hyperprolactinémie intervient au niveau hypothalamique en diminuant la pulsativité de la LH-RH. En cas d'hyperprolactinémie, l'insuffisance hypophysaire et l'hypogonadisme qui en résultent peuvent relever de deux mécanismes : une altération de la sécrétion pulsatile de LH-RH au niveau de l'hypothalamus, ou une destruction des cellules gonadotropes hypophysaire par un processus expansif (macro-adénome) (103).

Symptômes

Le tableau clinique dépend de l'importance de la perturbation : insuffisance lutéale, dysovulation, anovulation aménorrhée normo ou hypo-oestrogénique. Le déficit androgénique se traduit surtout par une baisse de la libido et une impuissance. Gynécomastie et galactorrhée sont rares. Des signes neurologiques (céphalée, atteinte du champ visuel) peuvent être présents en cas de tumeur intra-crânienne. La maladie peut rester totalement asymptomatique (104).

Etiologies

- **Hyperprolactinémie iatrogène** : sa fréquence est élevée car de nombreux médicaments peuvent être en cause, psychotropes, antidépresseurs, antiémétiques, anti-hypertenseurs (Tableau 2).

Oestrogènes	
Neuroleptiques	Phénothiazines Butyrophénones Benzamides sulpiride, tiapride Thioxanthènes Loxapine Pimozide Carpipramine
Antidépresseurs tricycliques	
Antihypertenseurs	Réserpine Méthyl-dopa
Antiémétiques	Métoclopramide Métopimazine Dompéridone
Anti-H2	Cimétidine
Morphine méthadone	

Tableau 2 : Médicaments induisant une hyperprolactinémie (17)

L'origine iatrogène est probable si la prolactine s'élève de 100% sur deux dosages faits avant et une heure après la prise médicamenteuse. Un dosage après arrêt de la thérapeutique éliminera celui-ci. En cas de doute, l'IRM s'impose (17).

- Hyperprolactinémie fonctionnelle : elle est très fréquente chez la femme jeune. Cette hyperprolactinémie est en règle générale modérée, < 150 ng/mL. Elle accompagne parfois une hypothyroïdie, à rechercher systématiquement. Elle est souvent rencontrée dans la dystrophie micro-polykystique des ovaires (15 à 30% des cas), liée à l'hyper-oestrogénie.
- Hyperprolactinémie tumorale : Une hyperprolactinémie supérieure à 150 ng/mL est significative d'une tumeur. Le diagnostic est confirmé par l'IRM. L'existence de troubles visuels et de céphalées sont des signes habituellement tardifs.

L'hyperprolactinémie peut relever de plusieurs mécanismes :

- Hyperprolactinémie directe : production exagérée par une tumeur sécrétante (prolactinome, acromégalie) ;
- Hyperprolactinémie indirecte : levée du tonus dopaminergique par compression ou infiltration des voies dopaminergiques : adénome, maladie de Cushing, sarcoïdose, tuberculose (104).

Traitement

- **Traitement médical** : ce traitement consiste à utiliser des agonistes de la dopamine soit dérivés de l'ergot de seigle (ergocriptine, lisuride ou cabergoline) ou non comme le quinagolide, qui agissent par activation des récepteurs dopaminergiques hypophysaires, inhibiteurs de la sécrétion de prolactine. Ils ont tous des effets indésirables fréquents (nausées, vomissements, malaises, vertiges, hypotension orthostatique, céphalées) qui peuvent être atténués par la prise du médicament au milieu du repas et une posologie progressive (104).

Même si l'hyperprolactinémie est une cause d'infertilité, il n'est pas rare que survienne une grossesse chez une patiente ayant un adénome à prolactine, soit parce que la femme parvient à être enceinte alors même qu'elle présente une hyperprolactinémie non traitée, soit, surtout parce que, traitée par agoniste dopaminergique ou par chirurgie, sa prolactinémie s'étant normalisée, elle redevient capable d'ovuler, ce qui restaure une fertilité normale (c'est le cas de 90% des femmes traitées par agoniste dopaminergique) et permet de démarrer une grossesse (103).

F. Autres causes

1. Etiologie génétique

Plusieurs étiologies génétiques ont été identifiées à ce jour dans les cas d'infertilité féminine. Certains gènes identifiés impliquent une modification dans la prise en charge de l'infertilité de la patiente. Une enquête génétique nécessite le consentement éclairé de la patiente et une consultation spécialisée. Les anomalies génétiques peuvent se situer à différents niveaux. Elles peuvent atteindre soit le nombre de chromosomes comme dans les monosomies ou les polysomies, soit la structure des chromosomes, comme dans les translocations et les délétions.

Notamment dans les anovulations d'origine hypothalamohypophysaire, plusieurs gènes ont été identifiés ces dernières années : FGFR1, le récepteur de la prokinéticine et la prokinéticine, FGF8 et CHD7. Dans les hypogonadismes hypogonadotrophiques sans anosmie, des mutations du récepteur de la GnRH, de GPR54, de TAC3 et son récepteur sont été identifiés. Dans les insuffisances ovariennes prématurées (IOP), il peut exister une anomalie du nombre ou de la structure de chromosome X, des

délétions ou des translocations entre l’X et les autosomes. Pour le SOPK et l’endométriose, la situation reste complexe. Aucun gène majeur de susceptibilité n’a été identifié.

Des études familiales et d’association pourraient permettre, dans les années à venir, d’identifier de nouvelles anomalies génétiques en reproduction (105)

2. Des nouveaux neuropeptides

Un nouveau neuropeptide, impliqué dans la régulation de l’axe gonadotrope a été récemment découvert, le GnIH (gonadotropin-inhibitory hormone). Selon certaines études, la GnIH agirait directement sur les gonadotropes dans la zone pituitaire via son récepteur et inhibe la sécrétion et la synthèse des gonadotrophines (Figure 21). La GnIH pourrait agir également sur les neurones à GnRH en inhibant sa sécrétion. La sécrétion de GnIH est quant à elle régulée par la mélatonine (106).

Cette découverte permet de mieux comprendre la physiologie de l’axe gonadotrope, et de le faire passer d’un modèle linéaire à un modèle en réseau autour du neurone à GnRH, élément central dans la régulation de l’axe gonadotrope. De cette découverte pourrait naître de nouveaux traitements pour l’infertilité.

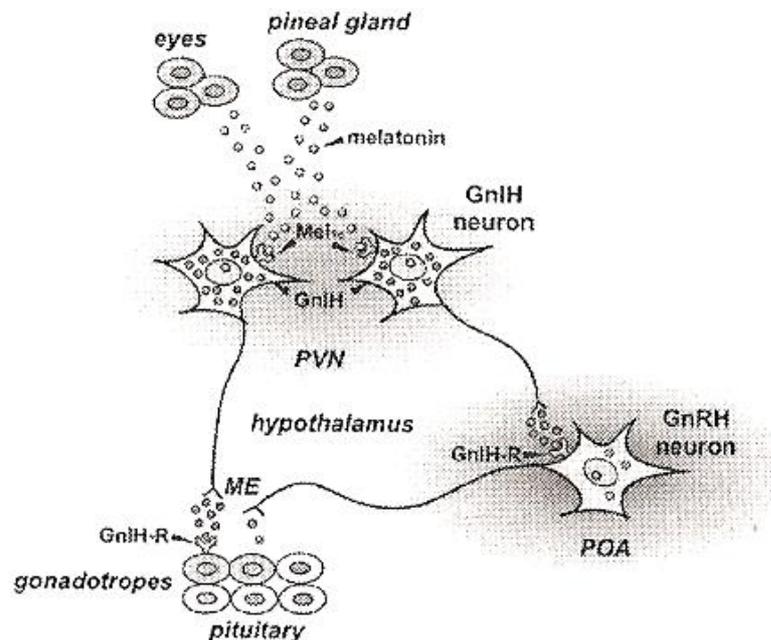


Figure 21 : Les différents mécanismes d’action de la GnIH sur la synthèse et la sécrétion des gonadotrophines (106)

V. Exploration du couple infertile

A. Première consultation

On considère qu'un couple est infertile s'il reste sans enfants après deux ans de rapports sexuels sans aucune contraception. Dans plus d'un tiers des cas, l'origine de cette infécondité est mixte. La première consultation doit donc être une prise en charge du couple et non des deux partenaires. Au cours de cette consultation, un interrogatoire et un examen clinique de chacun des partenaires permettront d'établir une stratégie pour les examens complémentaires à prescrire.

L'exploration d'un couple infertile doit donc être menée parallèlement chez les deux partenaires.

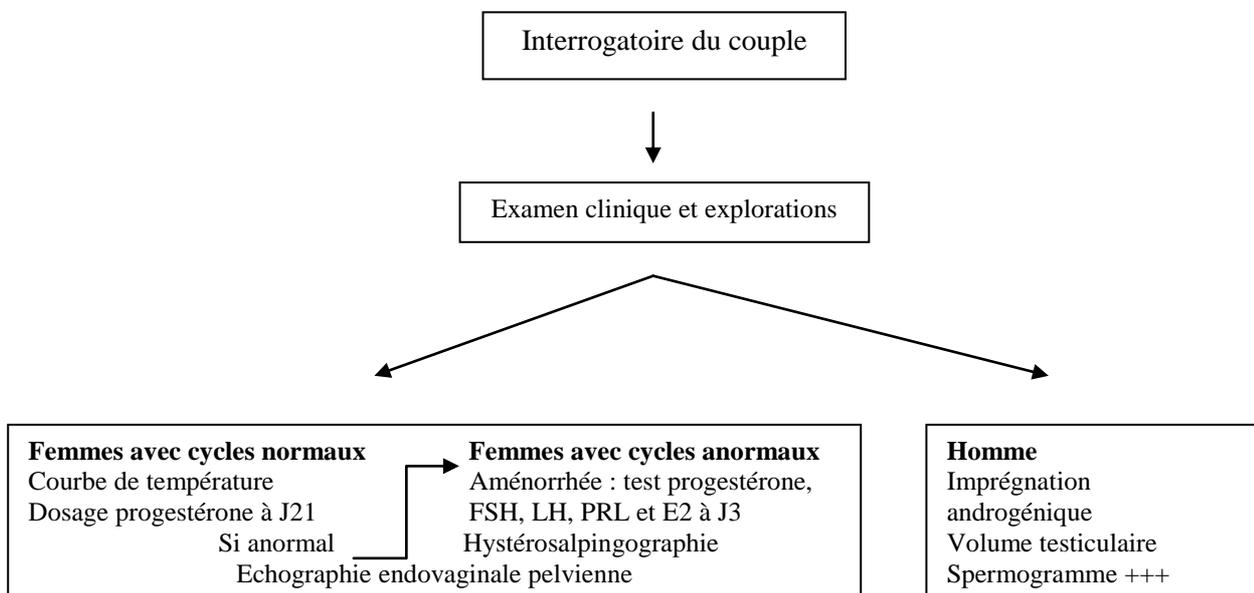


Figure 22 : Conduite à tenir lors de la première consultation (17)

B. Interrogatoire

1. Pour le couple

L'interrogatoire porte sur :

- la date de vie commune, avec ou sans contraception ;

- les rapports sexuels réguliers et physiologiques, programmés en préovulatoire ou non ;
- la fréquence des rapports sexuels (réguliers ou épisodiques) ;
- les traitements antérieurs ou en cours et des explorations préalablement réalisées.

2. Pour la femme

Au cours de cette consultation, la femme est questionnée sur ses traitements en cours, son activité sportive et son alimentation. Certains éléments peuvent orienter vers une cause de l'infertilité ou influencer une grossesse future (demander les comptes-rendus opératoires des interventions gynécologiques et obstétricales, le groupe sanguin, le statut sérologique : rubéole, toxoplasmose, *Chlamydiae trachomatis*) ;

- Sur le plan médical : diabète, hypertension artérielle, pathologie thyroïdienne, phlébites et embolie pulmonaire, anorexie, pathologie psychiatrique, transfusion sanguine ;
- Sur le plan chirurgical : chirurgie abdomino-pelvienne en notant les suites opératoires ;
- Sur le plan gynéco-obstétrical : âge des premières règles, régularité et durée des cycles, dysménorrhée, dyspareunie, syndrome prémenstruel (évoquant une insuffisance lutéale), notion d'une période de spanioménorrhée ou d'aménorrhée, prise de contraception et son type, infection pelvienne (endométrite et salpingite) et son traitement, grossesses et leur déroulement, pathologie du col (92) (93).

L'interrogatoire doit être méthodique et minutieux, car il permet souvent à lui seul de dégager une orientation diagnostique.

3. Pour l'homme

L'évaluation minimale complète de chaque homme infertile doit inclure l'histoire médicale et reproductive complète, un examen physique et au moins deux spermogrammes.

L'interrogatoire qui est systématique vise à rechercher :

- L'histoire reproductive avec :
 - La fréquence des coïts et leur calendrier,
 - La durée de l'infertilité et la fertilité antérieure du couple et des deux partenaires,

- La fécondabilité et l'âge de la partenaire
 - Les pathologies de l'enfance et l'histoire du développement,
 - Les pathologies du système (notamment diabète sucré et affections respiratoires) et les chirurgies antérieures,
 - L'histoire sexuelle incluant les infections sexuellement transmissibles,
 - L'exposition à des facteurs délétères pour la spermatogénèse, parmi lesquels la chaleur.
- Les antécédents reproductifs familiaux ;
 - Les traitements (actuels et antérieurs) (33).

C. Examen clinique

1. Chez la femme

Cet examen évalue l'âge réel et physiologie. Il recherche également les critères suivants :

- La taille et le poids ;
- Tour de taille / tour de hanche
- Pilosité (présence d'un hirsutisme);
- Pression artérielle (PA) ;
- Aspect de la peau (présence d'une acné)

L'examen des seins est indispensable. La présence d'une galactorrhée spontanée ou provoquée fera chercher une cause endogène (hyperprolactinémie) ou exogène d'origine iatrogène.

Au cours de cet examen sont aussi évalués :

- La trophicité vaginale ;
- L'utérus : volume, consistance, position, régularité, mobilité, sensibilité ;
- Les ovaires : position, volume, consistance, sensibilité ;
- La présence et la qualité de la glaire cervicale (en période préovulatoire) ;

- L'état apparent du col utérin ;
- La présence de fibromyomes utérins.

En cas d'anovulation, il faut penser à rechercher des signes d'hyperprolactinémie (galactorrhée) ; chercher des signes d'hyperandrogénie (acné, séborrhée et/ou hirsutisme) qui font évoquer un syndrome des ovaires microcystiques.

2. Chez l'homme

L'examen physique général fait partie intégrante de l'évaluation d'un homme infertile (17). Outre l'aspect général, la pilosité, le poids, la taille, la tension artérielle, une attention particulière est portée à l'examen des organes génitaux avec :

- Examen du pénis, incluant la localisation du méat urétral (hyposadias) ;
- La palpation des testicules et la mesure de leur taille (cancer du testicule, hypotrophie, cryptorchidie, atrophie postorchépididymite ou postorchite ourlienne) ;
- La présence et la consistance des déférents et des épидидymes ;
- La recherche de varicocèle
- L'évaluation des caractères sexuels secondaires avec distribution de la pilosité, distribution des graisses, recherche de gynécomastie ;
- Le toucher rectal est fortement recommandé (33).

D. Bilan d'infertilité chez la femme

Certains examens de première intention seront réalisés systématiquement au cours de ce bilan, comme l'évaluation de la réserve ovarienne par le bilan hormonal et l'échographie, et l'exploration de la perméabilité tubaire par l'hystérosalpingographie (36).

1. Bilan hormonal

Le bilan hormonal est pratiqué au début du cycle menstruel (J2-J3 du cycle) et comprend le dosage plasmatique de FSH, de LH et d'oestradiol complété en deuxième intention par l'AMH (l'hormone anti-müllérienne) si la réserve ovarienne est diminuée. Le dosage de l'inhibine B est désormais peu à

peu abandonné du fait de sa trop grande variabilité. La prolactine est également dosée selon des conditions strictes de prélèvements. En cas de signes cliniques de dysthyroïdie, un dosage de TSH est effectué (36).

FSH

- Valeurs de référence:
 - phase folliculaire: 2,5 à 12,5 UI/L (ou mUI/ml)
 - phase ovulatoire: 5 à 21 UI/L (ou mUI/ml)
 - phase lutéale: 1,5 à 7 UI/L (ou mUI/ml)
 - ménopause: 20 à 130 UI/L (ou mUI/ml)
- Augmentation de la FSH : toute augmentation de la FSH en première partie de cycle traduit généralement une insuffisance ovarienne, en association avec une augmentation du taux d'oestrogènes et une diminution de la réserve ovarienne à l'échographie. Ce diagnostic sera confirmé après le dosage de l'inhibine et le dosage de l'hormone anti-mullérienne (AMH) (18).
- Diminution de la FSH : traduit généralement une atteinte de l'hypophyse.

LH

- Valeurs de référence :
 - phase folliculaire: 2,5 à 12,5 UI/L (ou mUI/ml)
 - phase ovulatoire: 15 à 95 UI/L (ou mUI/ml)
 - phase lutéale: 1 à 11 UI/L (ou mUI/ml)
 - ménopause: 1,5 à 8,5 UI/L (ou mUI/ml)

Une augmentation de LH en début de cycle témoigne généralement d'un syndrome des ovaires micro-polykystiques. Dans ce cas, on constate une augmentation de la testostérone (17).

Oestrogènes

Le dosage d'oestrone a peu d'utilité en matière de stérilité. Celui de l'oestradiol est plus intéressant.

• Valeurs de référence :

- phase folliculaire: 20 à 160 pg/mL
- phase ovulatoire: 90 à 500 pg/mL
- phase lutéale: 50 à 210 pg/mL
- ménopause: 0 à 50 pg/mL

Un taux supérieur à 80 pg/mL au 3e jour du cycle est généralement le témoin d'une diminution de la réserve ovarienne (en dehors de tout traitement stimulant) (18). Mais ce marqueur sert surtout à évaluer correctement le taux basal de FSH car un taux plasmatique élevé d'oestradiol (> 70 pg/mL) peut normaliser artificiellement la FSH par effet feed-back négatif (36).

Prolactine

Le taux de base de la prolactine est normalement inférieur à 25 ng/mL, variant peu ou cours du cycle. Une valeur supérieure à 200ng/mL signe la présence d'un adénome. Le dosage est indiqué dès qu'il existe un trouble de l'ovulation, même en l'absence d'une galactorrhée (17).

De nombreux facteurs peuvent augmenter le taux de prolactine, comme le stress, la période post-prandiale, l'hyperoestrogénie, l'oestrogénothérapie, la grossesse, l'insuffisance thyroïdienne, l'insuffisance rénale et certains médicaments (psychotropes, antidépresseurs, antiémétiques, antihypertenseur) (18). Il faut donc effectuer le dosage de préférence en début de cycle, le matin au repos, à jeun et après interruption de toute thérapeutique.

Hormone anti-mullérienne (AMH)

Cette hormone est sécrétée par les cellules de la granulosa, essentiellement au niveau des petits follicules primo-secondaires (18). L'AMH est considéré actuellement comme le meilleur marqueur de la réserve ovarienne, plus particulièrement de la quantité et de l'activité des follicules antraux. Comparée à la FSH, à l'inhibine B ou à l'estradiol, l'AMH a pour avantage une non-variabilité au cours du cycle menstruel, rendant son dosage plus crédible, uniforme et reproductible (37).

Trois tests dynamiques (au citrate de clomiphène, aux agonistes de la Gn-RH – GAST, à la FSH – EFORT) ont été proposés pour évaluer la réponse ovarienne à la stimulation. Du fait de leur mise en œuvre, plus complexe, de leur insuffisante prédictivité et de l'apport du dosage de l'AMH en cas de doute, ils ont été peu à peu abandonnés (36).

2. *L'échographie de l'utérus et des ovaires*

L'échographie occupe une place majeure tant pour le diagnostic que pour le traitement de la stérilité. Elle permet d'obtenir des renseignements sur la morphologie utérine (myomes intra-muraux, adénomyose), la présence et la morphologie des ovaires (kystes), l'existence de masses latéro-utérine (hydrosalpinx) (36). Pratiquée après les règles lorsque l'endomètre est fin, elle visualise de plus les processus intra-cavitaires comme les polypes ou myomes.

Par voie endovaginale, elle permet d'évaluer le compte des follicules antraux (CFA). Le CFA est considéré comme un bon marqueur de la réserve ovarienne, et le meilleur pour prédire une mauvaise réponse à la stimulation (38).

3. *L'hystérosalpingographie*

L'hystérosalpingographie (HSG) est un examen essentiel et irremplaçable pour l'exploration de l'utérus et surtout des trompes. Elle se réalise en première partie de cycle, après les règles et en dehors de tout contexte infectieux. La technique consiste à injecter le produit de contraste par une canule appliquée sur le col. La progression du contraste est suivie sur un amplificateur de brillance qui permet de choisir le moment adéquat pour prendre les clichés (18).

Elle permet d'apprécier :

- La cavité utérine : malformation, pathologie acquise (synéchie), polype, fibrome ;
- La perméabilité tubaire : visualisation du produit de contraste dans la cavité péritonéale et non la seule visualisation des trompes.

La pratique de cet examen ne se conçoit qu'en cas de normalité du sperme. Cependant l'HSG comporte de nombreux faux-négatifs (de 2 à 50 %) ou faux positifs (de 15 à 32 %), ce qui pousse à proposer la réalisation d'une coelioscopie en première intention (36).

4. *La coelioscopie*

La coelioscopie (ou laparoscopie) est l'examen de la cavité abdominale. Elle joue un rôle essentiel dans le diagnostic et le traitement des stérilités féminines d'origine organique. Elle intervient également dans le diagnostic des stérilités fonctionnelles en permettant le contrôle direct des ovaires et de l'ovulation. Pourtant, la place de la coelioscopie dans le bilan d'infertilité est actuellement

controversée (40). Pour certains spécialistes, elle est indiquée dans le bilan initial d'une infertilité, en cas d'anomalie révélée par l'hystérosalpingographie, mais aussi dans certaines circonstances comme (36) :

- Antécédents infectieux (sérologie Chlamydia positive) et/ou chirurgicaux concernant la région pelvienne ;
- Infertilité secondaire inexplicée ;
- Infertilité inexplicée après 37-38 ans (permettant le choix entre réalisations d'inséminations ou un passage direct en FIV) ;
- Echecs de 3 à 4 cycles d'inséminations intra-utérines (avec stimulation ovarienne et nombre de spermatozoïdes inséminés corrects) (39).

5. Courbe de température

L'ovulation s'accompagne d'une élévation corporelle de 0,4 à 0,5°C (41). Simple de réalisation et peu onéreux, l'établissement de cette courbe permet d'évaluer la qualité de l'ovulation.

La courbe de température ou courbe ménothermique (Figure 23) doit être réalisée au moins sur deux cycles. Pour que la courbe soit interprétable, la température doit être prise dans des conditions précises (heure, thermomètre...) (17).

Lorsque l'ovulation est normale, la courbe est biphasique, soit, pour un cycle de 28 jours : première phase hypothermique : température < 37°C, pendant les 12 à 14 jours que dure la phase folliculaire ; et une deuxième phase hyperthermique : température > 37°C, pendant 12 à 14 jours (plateau). Cette hyperthermie de la phase lutéale est due à l'action d'un métabolite de la progestérone (pregnandiol), sur le centre de la thermorégulation bulbaire.

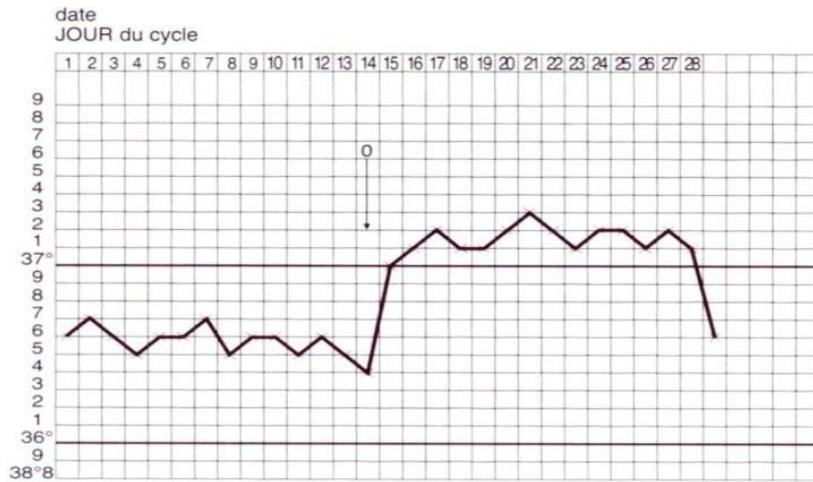


Figure 23 : Courbe ménothermique normale (38)

En cas de dysovulation, la montée thermique se fait sur plusieurs jours et le plateau thermique est instable, inférieur à 10 jours. Une anovulation se remarque par une absence de décalage thermique (18).

E. Bilan de l'infertilité chez l'homme

1. Le spermogramme

Il s'agit de l'examen fondamental chez l'homme, sa réalisation est systématique. Les trois paramètres essentiels sont : la concentration, la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes. Si les valeurs sont normales, un seul spermogramme suffit. En cas d'anomalies, les conditions d'examen (délai d'abstinence (sperme émis au laboratoire, par masturbation après 3 jours d'abstinence), condition de recueil) doivent être contrôlées et un deuxième spermogramme, à au moins un mois d'intervalle, doit être réalisé (33).

On parle d'oligospermie lorsque la numération est inférieure à 20 millions/mL. Mais plusieurs études indiquent que la fécondité chute significativement qu'en dessous de 5 millions/mL. Il faut également rechercher la présence d'agglutinats et noter l'existence d'une leucospermie d'un volume séminal < 2 mL (17).

Une affection même bénigne et de courte durée, tel qu'un syndrome grippal, est susceptible de retentir sur les caractéristiques du sperme émis deux à trois mois, en raison de la durée de 74 jours du cycle de la spermatogénèse (18). Même dans les conditions physiologiques normales, les caractéristiques du sperme sont soumises à d'importantes fluctuations.

Différents paramètres sont étudiés :

- Le volume

L'éjaculat est normalement de 2 à 7 mL. Un volume trop faible ou trop élevé témoigne d'un dysfonctionnement de la prostate. L'hypospermie est définie par un volume inférieur à 1,5 mL (18). Elle peut être la résultante d'un problème au cours du recueil du sperme, d'un déficit de sécrétion par les glandes annexes (prostate, vésicules séminales), d'une éjaculation rétrograde ou d'un trouble de l'éjaculation.

L'hyperspermie est caractérisée par un volume supérieur à 7 mL. Cette augmentation du volume de l'éjaculat doit faire rechercher une infection des glandes annexes (prostate, vésicules séminales). Elle peut être due à une abstinence trop longue (20).

- La viscosité

La viscosité s'évalue après liquéfaction en faisant goutter le sperme à partir d'une pipette. Le sperme doit se liquéfier en moins de 30 minutes à 37°C. Une viscosité anormalement élevée, lorsque les gouttes forment des filaments de plus de 2 cm, peut gêner la numération des spermatozoïdes, la mesure de leur mobilité, et la recherche d'anticorps anti-spermatozoïdes (17).

- Le pH

Il est normalement compris entre 7,2 et 8,0. En cas d'azoospermie, un pH inférieur à 7 évoque une atteinte des vésicules séminales, des déférents ou des épидидymes, dont les sécrétions ont un pH basique, contrairement à celle de la prostate comprise entre 6,5 et 7. Un pH alcalin > à 8 peut être le signe d'une prostatite chronique (18).

- La numération

La concentration des spermatozoïdes est normalement comprise entre 20 et 200 millions par mL. L'oligospermie est définie par une concentration inférieure à 20 millions. Elle est qualifiée de sévère lorsque la concentration est inférieure à 5 millions par mL(17).

La polyzoospermie se définit lorsque la concentration dépasse 200 millions par mL.

On parle d'azoospermie lorsqu'aucun spermatozoïde n'est retrouvé dans trois spermogrammes consécutifs réalisés à trois mois d'intervalle (34).

- La présence de cellules rondes

Groupe hétérogène composé de cellules urétrales, germinales et de leucocytes, leur concentration est normalement inférieure à 5 millions par mL. Une leucospermie (leucocytes > 1 million par mL) n'est pas le signe d'une infection génitale mais doit cependant être recherchée. A l'inverse, une infection génitale ne s'accompagne toujours de leucospermie (17).

- Les agglutinats

La présence de spermatozoïdes agglutinés doit faire rechercher la présence d'anticorps anti-spermatozoïdes (17).

- La vitalité

Elle reflète le pourcentage de spermatozoïdes vivants, elle trouve son intérêt dans les cas où la mobilité est faible (34). Une vitalité inférieure à 50% définit la nécrospermie et doit faire rechercher une pathologie infectieuse ou métabolique des voies excrétrices.

- La mobilité

La mobilité des spermatozoïdes est évaluée à différents temps :

- Une heure après le recueil, au minimum 50% des spermatozoïdes doivent être mobiles ;
- Trois heures après le recueil, au minimum 30% des spermatozoïdes doivent être mobiles (17).

En routine, la mobilité des spermatozoïdes est évaluée simplement au microscope et le résultat est donné en fonction de la classification de l'OMS (Tableau 3).

Catégorie	Mouvement des spermatozoïdes
A	Rapide et progressif
B	Lent et faiblement progressif
C	Mobile sur place, non progressif
D	Immobile

Tableau 3 : Classification des spermatozoïdes en fonction de leur mobilité (OMS) (18)

- La morphologie

L'analyse morphologique des spermatozoïdes (spermocytogramme) par microscopie optique consiste à rechercher les atypies morphologiques. L'examen d'au moins 100 spermatozoïdes porte sur la tête, la pièce intermédiaire et le flagelle. Il existe une grande variété d'anomalies, de plus, un même spermatozoïde peut être le siège de plusieurs anomalies à différents niveaux. Le nombre moyen d'anomalies par spermatozoïdes peut être évalué en calculant l'index d'anomalies multiples (IAM). Sa valeur est normalement inférieure à 1,6 (34).

Compte-tenu des variations intra et inter-individuelles très importantes, il est difficile d'établir des normes. Les valeurs de référence définies par l'OMS sont rapportées dans le Tableau 4.

Paramètres	Sperme normal	Sperme anormal
Mobilité	> 50%	< 50% (asthénospermie)
Morphologie	> 30%*	< 30% (téatozoospermie)
Numération	> 20 millions/mL	< 20 millions/mL (oligospermie) 0 (azoospermie)
Volume éjaculat	> 2 mL	< 2 mL (hypospermie)
* en % de formes normales		

Tableau 4 : Paramètres spermogramme (normes OMS) (17)

Si cette évaluation minimale montre un spermogramme anormal, elle peut être complétée par :

- Des spermogrammes supplémentaires ;
- Une évaluation endocrinienne (FSH, LH, testostérone, inhibine) ;
- Une analyse d'urine après éjaculation ;
- Une échographie +/- doppler qui doit étudier les testicules, les épидидymes, les déférents, les vésicules séminales et la prostate ;
- Des tests spécialisés du sperme ou du liquide séminal ;
- Une évaluation génétique : caryotype complété à l'appréciation du praticien de recherches de microdélétion du chromosome Y (33).

2. *Le bilan sanguin hormonal*

Le bilan sanguin hormonal permet l'évaluation de la fonction endocrinienne, il est réalisé en cas : de spermogramme anormal avec une concentration inférieure à 10 millions/mL, de troubles sexuels ou la présence d'autres symptômes cliniques suggérant une endocrinopathie (33).

L'évaluation minimale comporte un dosage sérique de la FSH et de la testostérone. En cas de résultat anormal du dosage de testostérone totale (VN = 3 à 10 ng/mL), un nouveau prélèvement avec dosage de la testostérone et de la *sex hormon binding globulin* (SHBG) est à réaliser, en complétant éventuellement par le calcul de la forme libre ou biodisponible et de doser la LH (VN = 0,8 à 6 UI/L) et la prolactine (VN = 1 à 16 ng/mL). Une hyperprolactinémie doit faire rechercher une origine iatrogène (tranquillisants), une hypothyroïdie, une tumeur hypophysaire (20). L'inhibine (VN= 94 à 327 pg/mL) est un marqueur plus sensible de la spermatogénèse que la FSH, qui peut être prescrit en complément. Si une spermatogénèse anormale peut s'accompagner d'un taux normal de FSH, une élévation de la FSH est clairement significative d'une altération de la spermatogénèse (33).

3. *Les analyses complémentaires sur le sperme*

Dans certains cas, les analyses standard du sperme ne peuvent prédire exactement la fertilité masculine. D'autres tests spécialisés permettent d'améliorer l'évaluation de l'homme infertile.

- Spermoculture

Le sperme peut être mis en culture pour rechercher la présence d'éventuels agents infectieux. Cette étude bactériologique se fait sur un échantillon de sperme prélevé de façon aussi aseptique que possible, après miction puis lavage et séchage du pénis et des mains. Les germes aérobies et anaérobies sont recherchés par examen direct et par culture. La spermoculture est considérée comme positive si la concentration en bactéries dépasse 1000 unités formant colonie (UFC) (34).

La recherche de chlamydiae et de mycoplasme se fait par culture sur des milieux spéciaux.

- Test de migration survie (TMS)

Non réalisé en routine, ce test consiste à évaluer la quantité et la qualité des spermatozoïdes mobiles qu'il est possible d'extraire de l'éjaculat. Leur survie est évaluée après conservation de 24 heures à température ambiante. Ce test est utilisé dans le cadre de l'AMP où il peut jouer un rôle essentiel dans les indications thérapeutiques. Le nombre total de spermatozoïdes mobiles disponibles dans la préparation finale, leur morphologie (pourcentage de formes typiques, IAM) et leur survie influent sur la décision thérapeutique (17) (Tableau 5).

Nombre (x 1000000)	Possibilités thérapeutiques (AMP)
> 1	Toutes techniques
0,5 – 1	FIV classique
0,3 – 0,5	FIV classique ou ICSI
< 0,3	ICSI

Tableau 5 : Test de migration survie (17)

- Etude biochimique du plasma séminal

Le plasma séminal contient un certain nombre de marqueurs biochimiques reflétant l'activité des différentes glandes dans la formation de l'éjaculat. Les plus couramment mesurés sont l'alpha glucosidase et la L-carnitine pour l'épididyme, l'acide citrique, les phosphatases acides ou le zinc pour la prostate et le fructose pour les vésicules séminales. Leur dosage est indiqué en cas d'azoospermie pour différencier une origine sécrétoire ou excrétoire, et éventuellement de localiser le niveau de l'occlusion. Ces marqueurs peuvent participer aussi au diagnostic d'un processus inflammatoire (33).

- La recherche d'anticorps anti-spermatozoïdes

La présence d'anticorps anti-spermatozoïdes dans le sperme provoque l'agglutination des gamètes altérant leur mobilité et leur pouvoir fécondant. Son origine peut être due à une infection chronique

des voies génitales, des séquelles d'une intervention chirurgicale sur les voies génitales ou à un traumatisme (34).

Les deux méthodes les plus utilisées pour le dépistage des anticorps fixés sur les spermatozoïdes utilisent soit la technique des immunobilles (billes de polyacrylamide couplées à des anticorps anti-IgA ou anti-IgG) soit un test d'agglutination mixte anti-globuline (Martest). Ces méthodes sont spécifiques, sensibles et permettent de préciser la classe des anticorps (33).

Cette recherche n'est pas nécessaire si une ICSI est envisagée.

- Test d'évaluation du pouvoir fécondant des spermatozoïdes

Une meilleure approche du pouvoir fécondant des spermatozoïdes peut être faite en utilisant des tests fonctionnels plus spécifiques (34). Ces tests sont utilisés essentiellement dans le cadre de l'AMP et sont réalisés sur des spermatozoïdes sélectionnés par le test de migration de survie.

- Test de fécondation interspécifique (*hamster test*)

Ce test permet d'étudier le franchissement de la membrane plasmique de l'ovocyte, qui n'a pas de spécificité d'espèce contrairement au franchissement de la zone pellucide. Les spermatozoïdes humains sont mis en contact avec des ovocytes depellucidés de hamster, après traitement par ionophore calcique permettant d'induire la réaction acrosomiale. Le test est considéré comme positif si au moins 10 à 15 % des ovocytes contiennent des spermatozoïdes (18). La réalisation de ce test est lourde et elle demande une grande expérience (34).

- Test de réaction acrosomique

Cette réaction a lieu physiologiquement, lorsque le spermatozoïde entre en contact avec la zone pellucide. La capacité des spermatozoïdes à développer cette réaction peut être testée in vitro en la déclenchant à l'aide d'ionophores calciques. Normalement, 20 à 40 % des spermatozoïdes réagissent après induction par ionophore (18).

4. Test de Hünher

Le test post-coïtal (TPC) de Hünher est un examen essentiel pour étudier la bonne interaction entre la glaire cervicale et le sperme (18). Ce test peut aider à identifier un rapport sexuel inefficace ou un facteur cervical qui ne serait pas suspecté sur l'historique, ou l'examen clinique (33). Il s'agit d'un examen microscopique du mucus cervical réalisé juste avant la date prévue d'ovulation, quelques

heures (10-12h) après un rapport sexuel pour identifier la présence de spermatozoïdes mobiles dans la glaire. Cet examen simple mais dont les conditions de réalisation doivent être rigoureuses. Cependant, il n'y a pas de consensus quant à la technique, la chronologie et l'interprétation du test et il existe de très grandes variations intra et inter observateur. En effet, l'interprétation prend en compte un nombre moyen des spermatozoïdes mobiles par champ et la qualité de leur mouvement (34). Ce test doit être réservé en priorité aux couples chez qui les résultats influenceraient la stratégie thérapeutique.

5. *Test de pénétration croisée in vitro*

Il consiste à étudier au laboratoire la capacité des spermatozoïdes du conjoint à pénétrer dans la glaire de sa femme et dans une glaire témoin fonctionnelle (18). Pour cela, les spermatozoïdes sont mis en contact avec la glaire cervicale prélevée en période préovulatoire. L'interprétation du test tient compte de la pénétration des spermatozoïdes, de leur mobilité après 1 heure et 4 heures de contact et de leur orientation dans la glaire. Si le test est de mauvaise qualité (pénétration très faible ou absente, immobilisation des spermatozoïdes dans la glaire), la part relative des facteurs masculins et féminins pourra être évaluée en prenant en compte les résultats obtenus avec le sperme et la glaire témoins (34).

6. *L'analyse postéjaculatoire des urines*

Un faible volume ou une absence d'éjaculat doit suggérer une éjaculation rétrograde, une mauvaise émission du sperme, une obstruction des canaux éjaculateurs, un hypogonadisme, ou une agénésie déférentielle bilatérale. En l'absence d'anomalie du recueil du sperme qui reste la cause la plus fréquente des hypovolémies spermatiques, le diagnostic d'éjaculation rétrograde doit être évoqué devant tout volume inférieur à 1 mL (33).

En cas d'éjaculation rétrograde, des filaments de protéines sont visibles dans les urines (17). L'analyse microscopique permet de détecter la présence ou non de spermatozoïdes. L'évaluation du nombre de spermatozoïdes est importante car elle permet d'orienter le couple vers une insémination ou une FIV.

7. *Echographies des voies génitales*

L'échographie est essentielle pour l'analyse anatomique de l'ensemble de l'appareil génital masculin. Deux types d'échographies peuvent être réalisées : l'échographie scrotale et l'échographie prostatovésiculaire (35).

L'échographie scrotale est indiquée chez les patients à examen scrotal difficile ou pour dépister les pathologies associées, notamment les tumeurs testiculaires. Elle peut être réalisée également s'il existe des facteurs de risque de cancer testiculaire (cryptorchidie, antécédents de cancer du testicule, testicule atrophique). Cet examen est réalisé de façon systématique en raison du lien étroit entre infertilité masculine et cancer du testicule (35).

L'échographie prostatovésiculaire par voie transrectale est indiquée chez les patients ayant une azoospermie excrétoire et/ou un faible volume éjaculé (33).

8. *Les examens génétiques*

Les anomalies génétiques peuvent être cause d'infertilité masculine en affectant la spermatogénèse ou le transport du sperme. Les trois grandes causes génétiques associées à l'infertilité masculine sont : les anomalies chromosomiques entraînant un dysfonctionnement testiculaire, les mutations du gène CFTR associées à une anomalie congénitale des déférents ou les microdélétions du chromosome Y associées à un défaut isolé de la spermatogénèse (33).

- Anomalies du caryotype

L'étude du caryotype doit être proposée aux hommes présentant une azoospermie non obstructive, une oligospermie sévère inférieure à un million de spermatozoïdes/mL sur plusieurs prélèvements successifs, ou chez les sujets ayant une numération supérieure à un million/mL associé à des antécédents familiaux de troubles de la reproduction. Les anomalies chromosomiques sont présentes chez 7% des hommes infertiles (18). Les anomalies des chromosomes sexuels (syndrome de Klinefelter XXY) représentent environ deux tiers des anomalies chromosomiques observées chez l'homme infertile.

Le caryotype, pour certains experts, doit être proposé à tous les hommes présentant un spermogramme anormal avant de réaliser une technique de FIV ou d'ICSI (33).

- Les mutations du gène ABCC7 (ex-CFTR)

Les tests génétiques à la recherche d'une mutation du gène ABCC7 (ex-CFTR) doivent être proposés aux hommes ayant une agénésie unilatérale ou bilatérale des déférents (ou épидидymes) ou des symptômes de mucoviscidose. La découverte d'une mutation chez un homme infertile implique la recherche de mutation d'ABCC7 chez sa compagne (33). L'absence de détection de cette anomalie n'élimine pas complètement la présence d'une mutation rare car seules les mutations les plus fréquentes sont recherchées.

- Les microdélétions du chromosome Y

Cette anomalie chromosomique est retrouvée chez 10 à 15 % des hommes avec une azoospermie ou une oligospermie sévère. On distingue trois régions situées sur le bras long du chromosome Y, la région AZFa (proximale), AZFb (centrale) et AZFc (distale). La présence d'une délétion de la région AZFa ou AZFb est de très mauvais pronostic. En revanche une délétion de la région AZFc est compatible avec la découverte de spermatozoïdes dans l'éjaculat ou dans la biopsie testiculaire (33).

La recherche d'une microdélétion du chromosome Y peut être proposée aux hommes qui ont une azoospermie non obstructive ou une oligospermie sévère avant réalisation d'ICSI.

9. Exploration invasive : biopsie testiculaire

La biopsie testiculaire permet l'analyse histologique du testicule. Cette analyse permet de diagnostiquer l'aplasie de la lignée germinale (*Sertoli only syndrom*) ou l'arrêt de la spermatogenèse. De ce fait, elle est indiquée pour éliminer ces syndromes avant une intervention de reperméabilisation ou quand une ICSI est envisagée pour une azoospermie sécrétoire (35).

I. Généralités

La stimulation ovarienne est maintenant au coeur de la thérapeutique de l'infertilité, soit pour corriger des troubles de l'ovulation, soit à titre systématique dans les cycles d'AMP. Cette thérapeutique est proposée aux 15 % de couples consultant pour infertilité. Ces traitements ne doivent être utilisés qu'après la réalisation d'un bilan étiologique minimal comprenant le contrôle de la perméabilité tubaire, un bilan hormonal de base et un spermogramme. Chaque stimulation ovulatoire comporte ses risques propres (grossesse multiple et/ou hyperstimulation ovarienne). Le maniement des inducteurs de l'ovulation (lesquels, mis à part le citrate de clomiphène, ont une prescription réservée aux spécialistes définis par l'AMM) exige une formation médicale adéquate et une expérience dans ce domaine.

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a établi une classification (Tableau 6) selon les troubles de l'ovulation. Ainsi selon l'étiologie de l'infertilité, la stratégie thérapeutique est adaptée.

Groupe	WHO I	WHO IIa	WHO IIb	WHO III
Origine	<u>Centrale</u> : hypogonadisme hypogonadotrope	Idiopathique	Syndrome des ovaires polykystiques	<u>Périphérique</u> : insuffisance ovarienne (IO)
FSH, LH	Basses	FSH > LH	LH > FSH	Normal ou élevés
Oestradiol	Bas	Normal	Normal ou élevé	Bas
Androgènes	Bas	Normaux	Elevés	Normaux
AMH	Normale	Normale	Elevée	Basse
Echographie ovarienne	Normale ou ovaires multifolliculaires (OMF)	Normale	OPK (> 12 follicules/ovaires)	Paucifolliculaires (< 5 follicules/ovaires)
Stimulation	- Pompe à GnRH si origine hypothalamique - Gonadotrophines si origine hypophysaire	- Citrate de clomifène	- Citrate de clomifène - Gonadotrophines ou drilling ovarien si échec	- Don d'ovocyte si IO installée - Gonadotrophines si IO débutante

Tableau 6 : Classification des troubles de l'ovulation selon OMS (ou WHO World Health Organisation)

II. Les médicaments utilisés

Les inducteurs de l'ovulation regroupent différents types de traitements parmi lesquels les gonadotrophines urinaires et recombinantes, le citrate de clomiphène.

A. **Gonadotrophines**

Les gonadotrophines FSH et LH sont des hormones glyco-protéiques d'origine hypophysaires. Les premières stimulations ovariennes ont utilisé des gonadotrophines purifiées à partir d'hypophyse humaine à partir des années 60. Elles se divisent en deux catégories, selon leur action biologique :

- Gonadotrophines à action FSH :

- d'origine urinaire, extraites d'urines de femmes ménopausées, appelées ménotropines : HMG (*Human Menopausal Gonadotropin*). *Ménopur* ou FSH : *Fostimon*,

- d'origine synthétique, gonadotrophines recombinantes produites par génie génétique à partir de cellules d'ovaires de hamster chinois : follitropine α et follitropine β ou *Puregon* ;

- Gonadotrophines à action LH :

- d'origine urinaire, extraites d'urines de femmes enceintes : HCG (*Human chorionic gonadotropin*)

- d'origine synthétique : LH recombinante, *Luvéris* ; HCG recombinante *Ovitrelle* (44).

En raison d'un faible taux de protéines de contamination dans les préparations, les gonadotrophines urinaires ou recombinantes peuvent être administrées par voie sous-cutanée. Les gonadotrophines d'origine urinaire sont disponibles sous forme d'ampoules, avec nécessité de mélanger le solvant et la poudre. Afin d'éviter l'injection d'un volume trop important, il est possible de dissoudre jusqu'à trois flacons de gonadotrophines d'origine urinaire dans 1 ml de solvant. Pour les FSH recombinantes, il existe des stylos injecteurs, utilisant des cartouches (53).

Pharmacocinétique

Les gonadotrophines, qu'elles soient urinaires ou recombinantes, possèdent les mêmes propriétés pharmacocinétiques. Après injection intra-musculaire ou sous-cutanée, leur demi-vie comprend deux parties : une première rapide correspond à l'espace de diffusion extra-cellulaire, une seconde plus lente, correspond à leur métabolisme : elle est très courte pour la LH, très longue pour la FSH. La demi-vie longue dépend de la quantité des résidus d'acide sialique : l'augmentation de l'acidité augmente la demi-vie, mais diminue l'affinité pour les récepteurs et l'action biologique. La demi-vie de la FSH est supérieure à 24 heures et les doses injectées s'accumulent, le plateau est obtenu en 3 à 5 jours lorsque les doses injectées ne sont pas modifiées (45).

Une nouvelle forme de FSH, à longue durée d'action devrait être disponible. Cette molécule, produite par génie génétique, ressemble à la FSH endogène mais sur sa sous-unité a été insérée la partie C terminale de la sous-unité de l'hCG. Cette molécule appelée corifollitropine alfa peut s'injecter une fois par semaine (44).

Indications

Les gonadotrophines agissent directement au niveau des follicules possédant des récepteurs. Elles peuvent donc être utilisées dans tous les types de troubles de l'ovulation dès lors qu'il existe des follicules antraux (60). L'utilisation des gonadotrophines est recommandée dans :

1) L'induction de l'ovulation hors procréation médicalement assistée

- en première intention, en cas d'aménorrhée avec des tests aux progestatifs négatifs
- en deuxième intention, en cas d'échec ou d'intolérance au citrate de clomifène ;

2) L'induction d'une ovulation en vue d'une IIU ;

3) La stimulation d'une ovulation en vue d'une fécondation *in vitro* avec ou sans micro-injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes (56).

Le choix d'une gonadotrophine à action FSH pure ou à action combinée FSH + LH doit tenir compte du bilan réalisé chez la patiente. Une bonne maturation de l'ovocyte et le développement de l'endomètre et de la glaire, corrélés à une réponse harmonieuse en oestradiol, nécessitent la présence de LH endogène ou exogène. En cas d'aménorrhées hypoœstrogéniques, il est nécessaire d'associer de la FSH et de la LH recombinantes ou de les traiter par *Ménopur*. Dans les autres indications, le choix est possible entre HMG et FSH pure ou associée à de la LH (62).

Effets indésirables

Les couples doivent être informés des effets indésirables potentiels des gonadotrophines et doivent être pris en compte par le prescripteur.

- **Grossesses multiples** : Plus fréquentes que sous citrate de clomifène, elles doivent être limitées par un monitoring (échographies pelviennes et dosage d'œstradiol afin d'apprécier la croissance folliculaire). Au cours des fécondations *in vitro*, le nombre d'embryons transférés doit être adapté au cas par cas à chaque patiente (56).
- **Hyperstimulation ovarienne** : Les hyperstimulations ovariennes mineures sont fréquentes et sans conséquences dans tous les types de stimulations. La prévention repose sur un monitoring soigneux (échographies folliculaires et dosage d'œstradiol) (56). Dans les cas où il existe un risque élevé d'hyperstimulation ovarienne sévère, il est nécessaire de renoncer à l'administration d'HCG, à l'insémination intra-utérine ou au transfert d'embryons.
- **Fausse couches spontanées** : La fréquence des fausses couches spontanées semble augmenter par rapport aux grossesses spontanées. L'âge des patientes traitées et le type d'infertilité influent également sur la survenue de cet effet indésirable (53).

- Malformations : Aucune étude à ce jour n'a mis en évidence d'augmentation du taux de malformations après traitement par gonadotrophines.
- Cancer de l'ovaire : Les études rétrospectives n'ont pas démontré de lien entre l'administration de gonadotrophines et le cancer invasif de l'ovaire (53).

Conduite pratique de la stimulation

Les doses de gonadotrophines sont adaptées quotidiennement aux données du monitoring en anticipant la réponse en fonction du terrain et en tenant compte du stade de développement des follicules (44).

- Mise en route de la stimulation : Le début se fait après des règles spontanées ou provoquées par un progestatif ou oestroprogestatif. La date et les doses dépendent du terrain.
 - **Début** : Il s'effectue vers J5-J6 dans les DOPK, à J3 pour les mauvaises répondeuses et plus tard après le recrutement et la sélection folliculaire en cas d'insuffisance lutéale. Il est indifférent en cas d'aménorrhée hypogonadotrophique.
 - **Doses** : Les doses sont faibles (50 ou 75 UI) en cas de dysovulation et de dystrophie ovarienne, plus fortes (75 ou 100 UI) en cas d'anovulation sans risque d'hyperstimulation et fortes (150 ou 200 UI) pour les mauvaises répondeuses. Des ajustements seront effectués au cours des cycles successifs.
 - **Recrutement** : Le recrutement dépend du taux de FSH circulante en début de cycle, et de la sensibilité des follicules sélectionnables, l'ensemble formant un « seuil » au dessous duquel il n'y a pas de développement folliculaire, tandis qu'au dessus plusieurs vont se développer. Cette phase du monitoring se caractérise par un taux d'oestradiol bas et stable et de petits follicules à l'échographie (< 8 mm). L'oestradiol n'augmente pas au début du traitement quand la dose administrée de FSH est inférieure à la dose seuil. Il conviendra de l'augmenter progressivement. Cette phase peut être plus ou moins longue.
 - **Sélection** : Il s'agit d'un moment crucial de la stimulation où il faut rechercher la dose minimum de gonadotrophines pour assurer la croissance d'un seul follicule dominant et favoriser l'atrésie des follicules surnuméraires. L'échographie permet de comptabiliser le nombre de follicules de 10-12 mm, reflet du recrutement, mais ne permet d'en apprécier la qualité. A l'inverse, le taux d'oestradiol est le reflet de

la maturation du follicule lorsqu'il est seul car, comme dans un cycle spontané, 90 % de l'oestradiol circulant provient du follicule dominant. Une augmentation de 30 % par jour est un bon indice du développement d'un seul follicule dominant durant cette période de sélection. De cette étape dépend la certitude d'une grossesse mono-embryonnaire et les risques moindres d'hyperstimulation.

- **Dominance** : Au cours de cette période, le follicule dominant termine sa maturation cytoplasmique et nucléaire. Il sécrète de grandes quantités d'oestradiol et dans la majorité des cas sa taille à l'échographie dépasse 14 mm.
- **Déclenchement de l'ovulation** : le déclenchement s'effectue classiquement lorsque la glaire ovulatoire est présente, le taux d'oestradiol atteint 250 pg/mL ou plus, un ou deux follicules mesurent plus de 18 mm et l'épaisseur de l'endomètre est supérieure ou égale à 7 mm. Généralement, le déclenchement de l'ovulation est réalisé par soit une injection d'*HCG* 5 000 ou 10 000 UI en IM ; soit une injection d'*Ovitrelle* en SC ; soit une ou deux injections à 8 heures d'intervalle de *Decapeptyl* 0,1 mg . Ce déclenchement peut être annulé en cas de risque de grossesse multiple ou d'hyperstimulation.
- **Phase lutéale** : Elle sera soutenue soit par une à trois injections d'HCG 1 500 UI chaque fois que le volume ovarien, l'échographie préovulatoire et le taux d'oestradiol permettent d'éliminer un risque d'hyperstimulation ; soit par l'administration par voie vaginale de progestérone (*Utrogestan* 100) à raison de deux comprimés par jour (44).

B. Gonadolibérine GnRH

La sécrétion pulsatile de GnRH endogène débute dès la puberté. Cette hormone peut être déficitaire dans de rares cas d'hypogonadisme congénitaux et/ou de pathologies acquises hypothalamiques, ou en cas d'hypogonadisme appelé fonctionnel, souvent en relation avec une sélection alimentaire et/ou une activité physique trop intense (45). Cette gonadolibérine appelée gonadoreline est un peptide recombinant obtenu par génie génétique. Il est administré par un système sous-cutané relié à une télécommande (*Lutrelf* 3,2 mg). Ce système appelé pod doit être changé en moyenne tous les 3 jours. Il a pour but de recréer la sécrétion pulsatile de GnRH (44).

Indications

L'utilisation de la GnRH pulsatile est recommandée dans l'induction de l'ovulation : d'emblée en cas d'anovulation fonctionnelle d'origine hypothalamique, en seconde intention en cas d'échec au citrate de clomifène dans les aménorrhées de type IIa (WHO IIa) selon l'OMS (56).

Effets indésirables

- Complications locales : Elles sont rares et inhérentes à la voie d'administration du produit (hématomes et réactions inflammatoires).
- Grossesses multiples et hyperstimulation ovarienne : Elles sont plus rares qu'avec les autres inducteurs de l'ovulation.
- Autres effets indésirables : Des allergies locales ou générales ont été décrites (45).

Conduite pratique de la stimulation

Il est recommandé de commencer le traitement dès le début du cycle spontané ou provoqué ; celui-ci sera maintenu jusqu'à l'obtention au minimum, soit de l'ovulation, soit du développement folliculaire.

La dose doit être progressive, adaptée à la voie d'administration, au poids et aux réponses antérieures. Les doses habituellement recommandées sont de 20 µg/bolus par la voie sous-cutanée, et de 5 µg/bolus par la voie intraveineuse. La fréquence usuellement recommandée des bolus est toute les 90 minutes, sans modification entre la phase folliculaire et la phase lutéale.

Le déclenchement de l'ovulation peut être réalisé par l'injection d'*HCG* en cas de retrait de la pompe en période ovulatoire. Les données actuelles ne permettent pas de privilégier une des attitudes suivantes (maintien de la GnRH pulsatile ou arrêt puis injection d'*HCG*). Une échographie hebdomadaire est recommandée pour juger de l'efficacité thérapeutique et prévenir des grossesses multiples.

Afin de prévenir la survenue de grossesses multiples, il est important d'utiliser une posologie adaptée et de ne pas répéter l'administration d'*HCG* en phase lutéale (44).

C. Antioestrogènes

Le citrate de clomiphène (CC) est un anti-œstrogène qui est commercialisé depuis 1967. Il est facile d'utilisation compte tenu de sa forme orale. Il représente la plus ancienne molécule utilisée comme inducteur de l'ovulation et fait partie de la famille des SERMs (*Selective Estrogen Receptor Modulator*), molécules qui possèdent selon les différents tissus, une activité pro ou anti estrogénique (56).

Mécanisme d'action

De par sa structure chimique très proche de celle des oestrogènes, le CC est capable de se lier aux récepteurs des oestrogènes. De ce fait, il joue le rôle d'un antagoniste compétitif des oestrogènes car il empêche la liaison à leurs récepteurs des oestrogènes endogènes. Ainsi par levée du rétrocontrôle négatif de l'oestradiol sur la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus les taux de FSH s'élèvent ainsi que ceux de LH permettant d'induire une croissance folliculaire et une augmentation des taux d'oestradiol (56).

Pharmacocinétique

Le CC est d'absorption immédiate. Il existe un cycle entéro-hépatique de recirculation de la molécule, qui est éliminée par voie digestive. Après un traitement oral standard de 5 jours, une activité du CC est détectée au quatorzième jour, voire même au vingt-deuxième jour chez certaines femmes. En revanche, 60 jours après son administration, il n'existe plus aucune trace du CC. La durée d'action du clomifène est prolongée car sa demi-vie est longue (44).

Indications

Le CC est recommandé comme traitement de première intention de la stérilité par anovulation ou dysovulation à l'exception des insuffisances ovariennes et des aménorrhées d'origine haute avec test au progestatif négatif. Le CC n'est pas recommandé en pratique courante dans la stimulation de l'ovulation associée à la fécondation *in vitro*.

Effets indésirables

- **Grossesses multiples** : Tous type de stérilité confondue, le taux de grossesses multiples sous CC varie de 2 à 17 % selon les études. Ce taux est supérieur à celui observé au cours des grossesses spontanées.
- **Fausses couches spontanées** : Le taux de fausses couches spontanées (FCS) sous CC varie de 10 à 19 % selon les études. Ce taux est légèrement augmenté par rapport aux grossesses spontanées. Par contre, chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques ou une insuffisance lutéale, le taux de FCS est diminué par rapport aux grossesses spontanées.
- **Malformations** : Aucune étude n'a démontré à ce jour une augmentation du taux de malformations sous CC.
- **Grossesses extra-utérines (GEU)** : Le CC augmente le risque de GEU.

- Troubles visuels : Les troubles visuels qui surviennent dans 1 à 3 % des cas sont à ce jour une contre-indication à la poursuite du traitement. Mais une récente étude a constaté que ces troubles étaient régressifs dans le temps (56).
- Cancer de l'ovaire : Les études rétrospectives n'ont pas démontré de lien entre l'administration de CC et le cancer de l'ovaire, sauf une étude qui montrerait une augmentation du risque après 12 cycles ou plus de CC (45).

Conduite pratique de la stimulation

- Dose : Le début se fait à dose faible : 50 mg (un comprimé) par jour, voire 25 mg dans certaines dystrophies ovariennes micropolykystiques. L'augmentation est progressive d'un cycle à l'autre par paliers de 50 mg en cas d'anovulation persistante. Le monitoring permet d'ajuster les doses. La dose efficace ne peut être déterminée à l'avance. Sur le plan individuel, ni le poids de la patiente, ni le bilan hormonal ne sont prédictifs. 75 % des ovulations seront obtenues avec une dose inférieure ou égale à 100 mg par jour pendant 5 jours. Cependant des doses supérieures sont souvent nécessaires en cas d'obésité. La dose maximale est de 5 comprimés, soit 250 mg par jour pendant 5 jours.
- Date : Le traitement sera débuté entre le deuxième et le cinquième jour des règles spontanées ou induites par de la progestérone ou par un progestatif.
- Durée : La durée est habituellement de 5 jours. Elle peut être augmentée jusqu'à 8-10 jours, en particulier dans la dystrophie ovarienne micro-polykystique ou l'élargissement de la fenêtre d'action de la FSH par une prolongation du traitement peut être parfois préférable à une augmentation de la dose, susceptible d'induire un recrutement excessif. La durée totale de traitement ne doit pas excéder 6 cycles avec ovulation démontrée, ou 9 cycles en l'absence de grossesse, à des doses maximales. La majorité des grossesses survient au cours des 4 premiers cycles traités.
- Surveillance : Elle consiste à vérifier la courbe de température et la survenue des règles :
 - **absence de réponse** : ni décalage thermique, ni hémorragie de privation ; la dose employée n'a pas permis de développement folliculaire ;
 - **réponse oestrogénique isolée** : hémorragie de privation mais pas de décalage thermique. Il y a eu un début de développement folliculaire avec sécrétion d'oestradiol mais sans ovulation. L'absence de décharge ovulante de LH peut être liée à une maturation folliculaire insuffisante ou une absence de *feed-back* positif ;

- **réponse complète** : décalage de température et survenue de règles ; l'ovulation a eu lieu, mais il n'y a pas eu de grossesse. Un plateau thermique court témoigne d'une insuffisance lutéale, en rapport avec une folliculogénèse anormale. Un plateau de longueur normale ne suffit pas pour affirmer que le corps jaune est normal;

- **grossesse** : plateau thermique persistant et absence de règles (44).

Cette surveillance a *minima* ne permet pas de dépister les réponses excessives et les risques que cela entraîne. Il est conseillé de réaliser en parallèle une échographie folliculaire lors du premier cycle et un test post-coïtal.

- Les traitements adjuvants : l'intérêt de l'administration de progestérone comme traitement de soutien en phase lutéale et/ou d'oestrogènes en phase préovulatoire n'est pas démontré. Le déclenchement systématique de l'ovulation par les gonadotrophines chorioniques n'a pas fait la preuve scientifique de sa supériorité. Il peut néanmoins être proposé en l'absence d'évidence d'ovulation (courbe de température plate ou progestérone non augmentée) ou pour cibler la rencontre des gamètes.

D. Analogue de la GnRH

Les analogues de la GnRH sont surtout utilisés dans le cadre de la polyovulation. Ils sont de deux types : agonistes et antagonistes (Tableau 7).

DCI	Spécialité	Présentation
Agonistes		
Triptoréline	<i>Décapetyl</i>	3 mg LP d'action prolongée 4 semaines 0,1 mg action rapide
Buséréline	<i>Supréfact</i>	1mg/mL SC
Nafaréline	<i>Synarel</i>	0,2 mg par pulvérisation, solution nasale
Antagonistes		
Cétrorelax	<i>Cétrotide</i>	0,25 mg SC et 3 mg SC
Ganirelix	<i>Orgalutran</i>	0,25 mg SC et 3 mg SC 0,25 mg SC

Tableau 7 : Agonistes et antagonistes de la GnRH (17)

1. Agonistes de la GnRH

Les agonistes de la GnRH sont utilisés pour prévenir l'ovulation prématurée au cours de la stimulation de l'ovulation par les gonadotrophines en vue d'une procréation médicalement assistée. Les agonistes découverts dans les années 80, possèdent initialement un effet de stimulation, appelé effet « flare-up » puis un effet inhibiteur par désensibilisation hypophysaire (45).

Aucune différence d'efficacité n'a été retrouvée entre les diverses molécules. Comparativement aux formes à action rapide, les formes à libération prolongée induisent une désensibilisation hypophysaire plus profonde et plus durable que les formes à action rapide, dont il faut tenir compte dans l'utilisation des gonadotrophines. Les traitements adjuvants en soutien de la phase lutéale chez les femmes traitées par agonistes du GnRH (hCG/Progestérone) sont recommandés.

Indications

L'utilisation d'agoniste 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 (44).

Effets indésirables

- **Kystes ovariens fonctionnels** : Ils sont liés à l'effet gonadotrope stimulant initial des agonistes de la GnRH.
- **Hyperstimulation ovarienne** : L'association agonistes de la GnRH et gonadotrophines induit un risque d'hyperstimulation ovarienne plus élevé que celui observé avec les gonadotrophines seules.
- **Malformations** : Il n'a pas été constaté d'effet tératogène des agonistes de la GnRH, même en cas de prise inappropriée en début de grossesse.
- **Autres effets indésirables** : Des métrorragies et quelques signes fonctionnels mineurs et transitoires liés à l'hypoestrogénie ont été rapportés. Des réactions allergiques locales et générales ainsi que des bouffées de chaleur, une sécheresse vaginale et des céphalées ont été décrites (56).

Technique

Deux protocoles sont recommandés :

- Protocole court : Ce protocole induit une libération initiale des hormones gonadotropes endogènes qui permet, en association avec les gonadotrophines exogènes un recrutement folliculaire. L'agoniste est commencé en phase folliculaire précoce entre le premier et le troisième jour du cycle. Il est poursuivi jusqu'à l'administration d'hCG. Secondairement, il induit une désensibilisation hypophysaire et est maintenu jusqu'à l'administration d'hCG.
- Protocole long : Il a été le premier décrit et reste le plus utilisé en France. Ce protocole induit une désensibilisation hypophysaire pour obtenir une quiescence ovarienne avant la stimulation par gonadotrophines. L'agoniste de la GnRH peut être commencé en phase lutéale du cycle précédent (J21, J22 ou J 23) ou en phase folliculaire précoce du cycle considéré (J1 à J2). En général, il est poursuivi jusqu'à l'administration d'hCG.

Conduite de la stimulation

Quel que soit le protocole choisi, la stimulation doit être conduite comme en l'absence d'analogue, en respectant exactement les mêmes règles de sécurité. L'ajustement des doses de gonadotrophines est plus difficile, car la phase de recrutement est souvent plus longue, même dans les protocoles courts, le nombre de follicules recrutés peut être élevé. Les doses de gonadotrophines sont souvent plus élevées qu'en l'absence d'analogue (44).

2. Antagonistes de la GnRH

Découverts dans les années 90, les antagonistes de la GnRH peuvent être utilisés pour éviter un pic de LH intempestif : pic prématuré, ou pic survenant à un moment inopportun, par exemple pour éviter d'avoir à faire une insémination un jour férié. Leur emploi est plus simple que celui des agonistes, puisque contrairement à ces derniers, ils sont administrés « à la demande » en fin de la stimulation. Les antagonistes de la GnRH a permis également le développement de protocoles de stimulation ovarienne modérée (62).

Indications

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 (61).

Effets indésirables

- Hyperstimulation ovarienne : Leur fréquence nécessite d'être évaluée. La majorité des études retrouve une incidence des hyperstimulations ovariennes plus basse dans le groupe antagoniste.

- Autres effets indésirables : Des réactions allergiques locales ou générales ont été décrites (56).

Technique

Il est recommandé d'administrer l'antagoniste de la GnRH soit à jour fixe au cours de la stimulation, soit en fonction de la réponse ovarienne, selon deux schémas :

- Protocole monodose : Il consiste en l'administration d'une injection de 3 mg, dont l'efficacité est d'environ 96 heures.
- Protocole multidose : Il consiste en l'administration d'une injection quotidienne de 0,25 mg jusqu'au jour du déclenchement inclus. Il n'y a pas d'étude disponible comparant les divers produits entre eux, ni les différents protocoles (44).

E. Autres médicaments

1. La metformine

La fréquence élevée de l'insulinorésistance dans le syndrome des ovaires polykystiques est à la base de l'utilisation de molécules insulino-sensibilisantes pour favoriser l'induction de l'ovulation et donc la fertilité. La metformine est largement utilisée dans le diabète de type 2. Dans le cadre de la fertilité, elle agit directement sur la stéroïdogénèse ovarienne mais surtout elle augmente la sensibilité à l'insuline dans le foie et les tissus périphériques, et ainsi diminue l'insulinorésistance et l'hyperinsulinémie (56). Elle diminue la libération de glucose hépatique, et donc les besoins en insuline. Cette baisse diminue à son tour la production des androgènes par les cellules de la thèque ovarienne.

Son utilisation en fertilité a débuté dans les années 90. La dose pour le traitement d'infertilité est en moyenne de 1,5 à 2 grammes par jour. Contrairement au CC, la metformine ne nécessite pas de surveillance échographique, ni de dosages hormonaux, car elle n'augmente pas le risque d'hyperstimulation ou de grossesses multiples. D'après de récentes études, il a été montré que la metformine est moins efficace en première intention que le CC. De plus, même lorsqu'elle est prise en préconceptionnel, elle ne permet pas de diminuer le taux de fausse couche et ne permet pas en moyenne de perte de poids (45).

Au vu de sa bonne tolérance et de son faible coût, certaines équipes la proposent en première intention, avant le CC, surtout chez les femmes ayant un indice de masse corporelle supérieure à 32

kg/m². Le traitement par metformine est susceptible d'augmenter le taux d'ovulation et le nombre de grossesses débutantes. Des études sont en cours afin de déterminer quelles patientes sont susceptibles de répondre au traitement par metformine (44).

Selon la revue Cochrane de 2010, il n'existe pas d'intérêt à associer la metformine avec le citrate de clomifène dans les traitements d'induction de l'ovulation (56).

2. *Les inhibiteurs de l'aromatase : le létrozole, l'anastrozole*

Le principe de l'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase est basé sur le principe que ces molécules agissent au niveau hypothalamique comme le CC mais ne possèdent pas l'effet potentiellement néfaste du CC au niveau endométriale. Quelques études récentes ont évalué l'anastrozole. A la dose de 1, 5 et 1à mg par jour pendant 5 jours, le traitement est moins efficace que le CC de plus, ces molécules n'ont pas d'AMM en reproduction (45).

Les inducteurs de l'ovulation sont des traitements dont l'utilisation nécessite le respect de bon usage afin de limiter les complications comme les grossesses multiples, l'hyperstimulation ovarienne, les thromboses, inhérentes à tous ces traitements.

III. Les différents protocoles

La stimulation ovarienne en vue de FIV s'effectue à l'aide de schémas bien établis appelés « protocoles ». D'une manière générale, les « protocoles » sont essentiellement classés selon le type de blocage hypophysaire utilisé (44). Le choix du type de protocole de stimulation ovarienne doit être individualisé, il est généralement adapté au statut hormonal ovarien de chaque patiente, mais les paramètres permettant le choix approprié restent controversés (47).

A. Protocole agoniste « long »

Avant l'arrivée des antagonistes de la GnRH, les protocoles avec agoniste de la GnRH représentaient plus de 90 % des protocoles utilisés en FIV (47). Ce protocole est défini par l'instauration de la désensibilisation hypophysaire complète avant le démarrage de l'administration de gonadotrophines. Le processus de désensibilisation de l'hypophyse à la GnRH native est obtenu à l'aide d'analogues agonistes de la GnRH et nécessite quelques jours. Dans un premier temps, les agonistes de la GnRH entraînent une libération transitoire mais importante de LH et de FSH par l'hypophyse (appelé « effet flare-up ») avant que les récepteurs de la glande deviennent insensibles à la GnRH (45). Deux

protocoles agonistes longs sont utilisés selon la dose d'agoniste de la GnRH administrée : les protocoles forme retard ou forme quotidienne. En France, on utilise essentiellement la Triptoréline sous forme retard (Décapeptyl 3 mg® ou rapide Décapeptyl 0,1 mg®) (47).

1. *Protocole long agoniste « lutéal »*

Le protocole long forme retard ou « lutéal » (Figure 24) consiste à administrer une dose unique et importante d'agoniste de la GnRH. L'injection s'effectuant en intramusculaire, doit se faire préférentiellement en tout début des règles ou pendant la phase lutéale. Cette stratégie permet d'éviter la présence du follicule dominant qui peut subir l'atrésie, suite au manque de FSH engendrée par l'agoniste de la GnRH, et se transformer en kyste fonctionnel (44). Le principal avantage des protocoles longs forme retard est leur simplicité, bien qu'ils soient souvent associés à des métrorragies fugaces et/ou à des signes d'hypoestrogénie liés à la variation hormonale due à l'action pharmacologique du produit. Ces symptômes diminuent avec le démarrage de la stimulation ovarienne qui est précédée d'une phase de désensibilisation, par les agonistes, avec mise au repos des ovaires pendant une quinzaine de jour (45). Cette stimulation proprement dite ne sera débutée qu'après vérification de l'effondrement des taux circulants de LH et d'oestradiol et de l'absence de kystes ovariens. A la fin du traitement, l'ovulation est déclenchée artificiellement par l'injection d'hCG naturelle ou de synthèse.

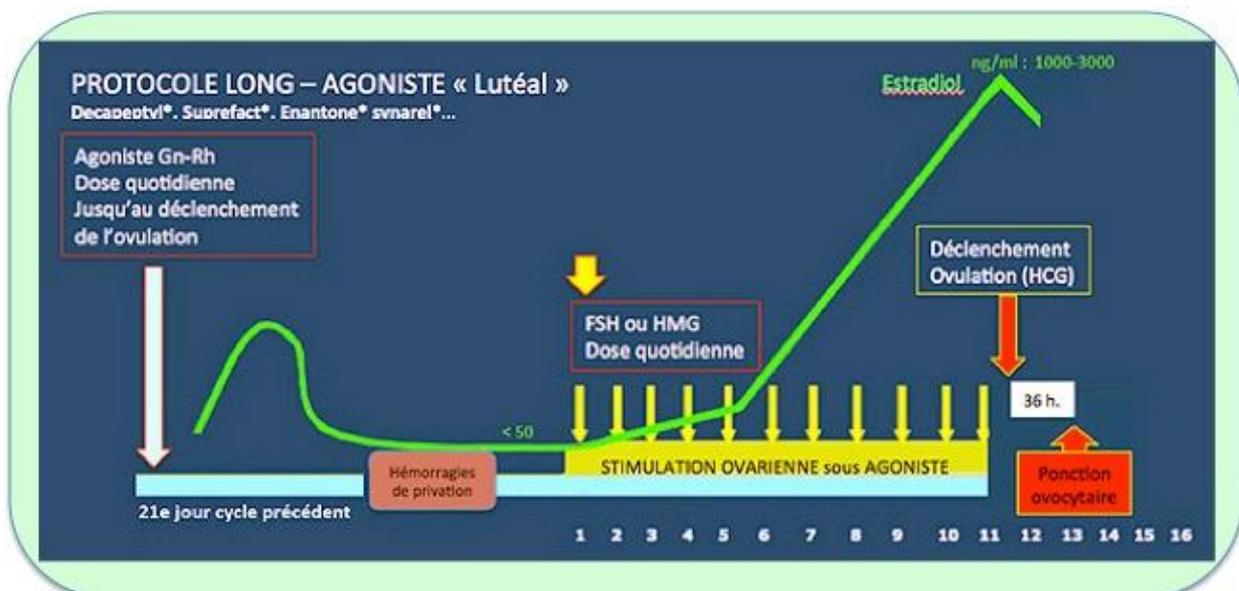


Figure 24 : Protocole agoniste long (forme retard) (50)

2. Protocole long agoniste « folliculaire »

Le protocole long forme quotidienne ou « folliculaire » (Figure 25) est une variante du précédent. Les injections d'agoniste de la GnRH sont répétées quotidiennement et engendrent chacune un mini-effet « flare-up » jusqu'à ce que l'hypophyse ne réponde plus aux stimuli de la GnRH. Le démarrage du traitement agoniste se fait souvent après l'ovulation (vers le milieu de la phase lutéale) mais certains l'utilisent dès le début des règles, pour les mêmes raisons que le protocole retard (44). L'action des agonistes de la GnRH étant dose dépendante, la désensibilisation hypophysaire obtenue est moins prononcée et moins durable avec les protocoles quotidiens par rapport aux protocoles retards.

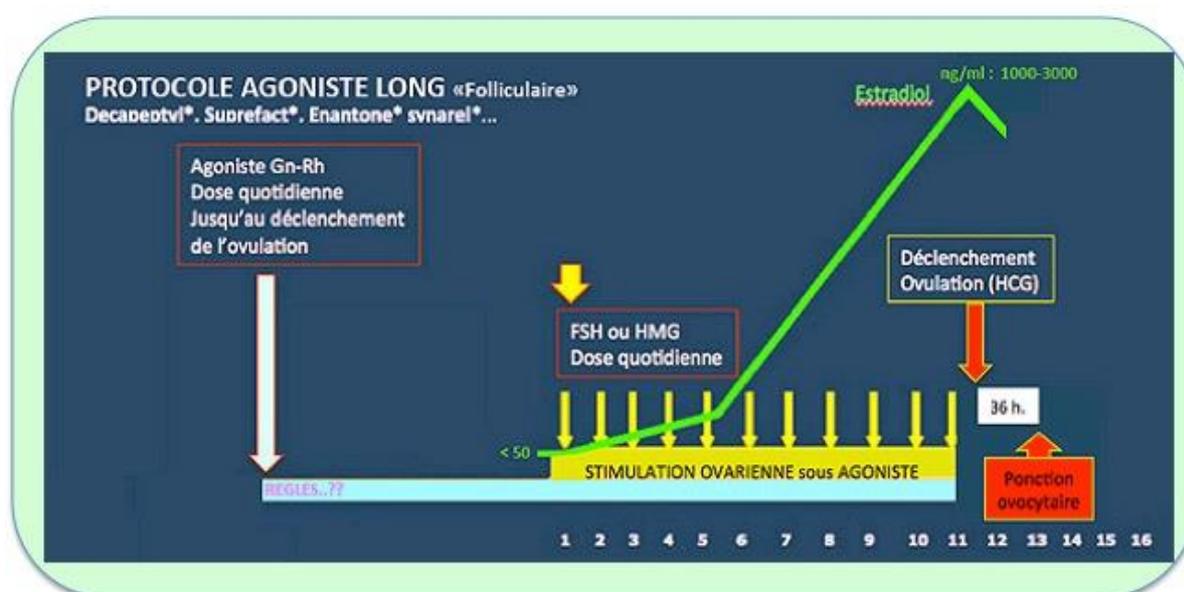


Figure 25 : Protocole agoniste long (forme quotidienne) (50)

B. Protocole agoniste « court »

Contrairement aux protocoles agonistes longs, le protocole agoniste court (Figure 26) est caractérisé par l'instauration du blocage hypophysaire en même temps que l'administration de gonadotrophines exogènes. Son but est de profiter de l'effet « flare-up » des gonadotrophines exogènes pour augmenter la puissance de la stimulation (47). En l'absence de période de freinage de l'hypophyse avant la stimulation, la durée totale du traitement est plus brève. Néanmoins, le protocole agoniste court présente certains inconvénients. En effet, ce protocole est associé à un plus faible recrutement folliculaire par rapport aux protocoles longs, essentiellement expliqué par l'hétérogénéité des tailles folliculaires en début de la phase folliculaire, phénomène s'accroissant avec l'âge de la patiente (45). De plus, ce protocole démarrant au début du cycle, la programmation est impossible. L'administration

d'une pilule ou de progestatifs en fin de phase lutéale du cycle précédent, permet de prolonger artificiellement le cycle et de programmer le début du traitement (47).

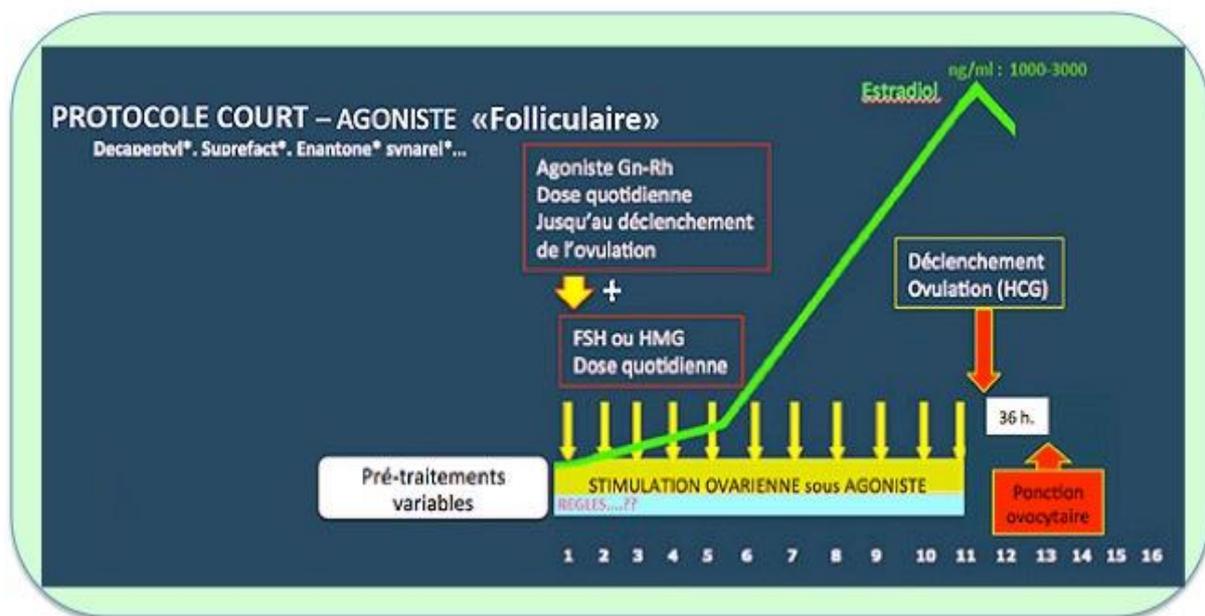


Figure 26 : Protocole agoniste court (50)

C. Protocole antagoniste

Les protocoles antagonistes constituent une alternative intéressante aux protocoles agonistes. Les antagonistes de la GnRH entraînent un effondrement immédiat de LH et FSH et n'induisent pas d'effet « flare-up ». Ils peuvent donc être administrés au cours de la phase folliculaire pour prévenir la survenue d'un pic de LH (47). A l'inverse des agonistes de la GnRH, le risque de déclenchement involontaire de l'ovulation n'existe pas. Deux variantes de protocoles existent (Figure 27) : le protocole à doses multiples ou à dose unique.

1. Protocole antagoniste à doses multiples

Avec le protocole antagoniste à doses multiples, on administre une faible dose d'antagoniste (0,25 mg/jour). L'introduction de l'antagoniste induit une déplétion brutale en LH endogène et, parfois, une chute ou une stagnation de l'oestradiol plasmatique. L'introduction de l'antagoniste s'effectue lorsque le follicule dominant atteint 14 mm plutôt qu'à J6 de la stimulation. En effet, de récentes études ont démontré qu'une administration flexible de l'antagoniste permet de réduire le plus souvent le nombre

d'injections et, par conséquent le vécu et le coût de la stimulation. Bien que ce protocole nécessite la répétition quotidienne de petites doses d'antagoniste, sa réalisation est plus aisée et le risque de pic intempestif de LH dérisoire (45).

2. *Protocole antagoniste à dose unique*

La variante à dose unique des protocoles antagonistes ne requiert qu'une, voire deux injections d'une dose 12 fois plus importante d'antagoniste Cétrorelix® (3 mg) (le Ganirelix® n'est pas utilisé en dose unique) (47). L'intervalle entre les injections est en général de 2 à 3 jours. La dose administrée étant plus forte, il est recommandé que la première injection ne soit effectuée que lorsque les follicules ont déjà atteint une taille critique (> 13 mm), à partir de laquelle leur dépendance à la FSH est réduite. Ce protocole nécessite un monitoring plus attentif des tailles folliculaires et de leur production hormonale (45).

Concernant l'efficacité des deux protocoles décrits (dose unique de 3 mg ou doses multiples quotidiennes de 0,25 mg), elle paraît *a priori* identique. Rien n'indique à ce jour, une supériorité de l'un ou l'autre protocole (48).

L'introduction d'un antagoniste du GnRH dans un protocole à visée de stimulation présente de nombreux avantages : en premier lieu, un meilleur contrôle de l'ovulation et, par conséquent un meilleur « timing » de l'insémination mais, aussi la possibilité de différer le moment de déclenchement afin d'éviter la réalisation de l'insémination les jours non ouvrables (48).

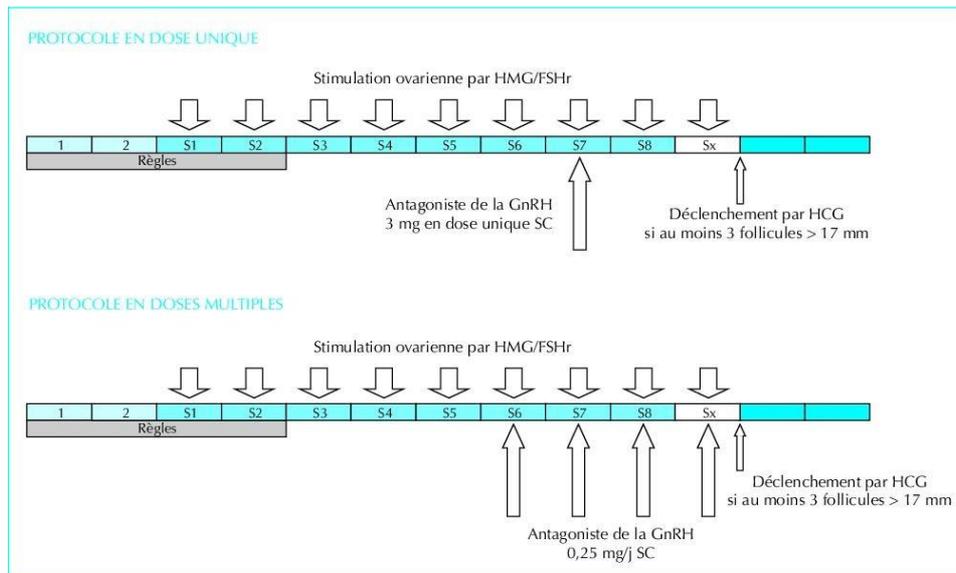


Figure 27 : Protocoles antagonistes : à dose unique et à doses multiples (50)

D. Vers de nouveaux protocoles

La mise sur le marché des antagonistes de la GnRH a permis de développer des protocoles dits « soft » en vue d'une « friendly IVF ». Différentes approches pour une stimulation allégée, peuvent être conduites chez les patientes à fonction ovarienne normale (49).

- Les protocoles avec gonadotrophines seules. Certaines équipes préconisent des cycles « quasi-naturels » au cours desquels une stimulation par les gonadotrophines est introduite simultanément à l'administration de l'antagoniste permettant, ainsi de prévenir les conséquences de la déplétion en gonadotrophines endogènes. Ce protocole consiste à administrer simultanément, lorsque le follicule dominant atteint 14 mm, 150 UI/j de FSH et 0,25 d'antagoniste de la GnRH. Ce protocole d'une plus grande simplicité permet de réduire la durée de traitement (3 fois inférieure à celle des protocoles classiques).
- Les protocoles citrate de clomiphène-gonadotrophines. Depuis la mise sur le marché des antagonistes de la GnRH, ils permettent de réduire le nombre d'injections et la consommation de gonadotrophines.

Ces protocoles minimisent la pénibilité, le coût et les risques de la stimulation ovarienne tout en conservant les chances de succès pour la patiente (48).

Le choix du protocole de stimulation ovarienne est une des étapes les plus importantes du traitement en FIV. Globalement, la tendance est de commencer par les protocoles longs FSH-recombinante puis en cas d'échecs à opter progressivement pour l'utilisation des antagonistes, d'une part, et les HMG,

d'autre part, et ce d'autant plus que les femmes sont âgées et mauvaises répondeuses. Les caractéristiques de la femme (âge, rang de tentative, grossesse, FIV antérieure) restent les facteurs pronostiques les plus importants (51).

IV. Risques et complications de la stimulation ovarienne

Comme tout traitement ou geste médical, l'AMP, peut exposer à des complications dont certaines sont potentiellement graves. Elles sont soit secondaires à l'utilisation des médicaments inducteurs de l'ovulation, survenant à court et moyen termes après le traitement, soit secondaires aux ponctions ovariennes. Les couples sont informés de ces risques par le praticien lors des consultations (52).

A. Syndrome d'hyperstimulation ovarienne

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne peut compliquer tous les types de stimulation : clomifène, gonadotrophines mais également pompe LH-RH. L'incidence de ce syndrome est estimée selon les études entre 3 et 6 % avec une forme sévère dans 0,1 à 3 % des cas (63). Mais les moyens de monitoring actuels et un dépistage plus précis des facteurs de risque ont fait reculer mais non disparaître les formes les plus graves. En effet, ce syndrome peut exposer la patiente à des complications sévères, en particulier trombo-emboliques, pouvant engager le pronostic vital, avec un taux de mortalité estimé entre 1/45 000 et 1/500 000 (45).

- Physiopathologie : L'HSO est liée à la présence d'hormone chorionique gonadotrope (hCG) qu'elle soit d'origine exogène (déclenchement de l'ovulation) ou endogène, sécrétée par le trophoblaste (52). L'hyperstimulation ovarienne englobe un élargissement important des ovaires et un ou plusieurs épanchement dans les cavités séreuses : abdominale essentiellement, mais aussi pleurale et péricardique. Ce passage vers un troisième secteur s'associe donc à une hémococoncentration, une oligurie et des phénomènes tromboemboliques (63). Plusieurs hormones et molécules sont impliquées dans cette pathologie. L'effet de l'hCG passe par l'activation de substances vasoactives dont la principale est le *vascular endothelial growth factor* (VEGF), cytokine produite par les cellules de la granulosa lutéinisées. L'expression variable du gène de VEGF dans les cellules de la granulosa pourrait expliquer la variabilité de l'expression clinique du syndrome d'HSO, en fonction des patientes dans des conditions de stimulation et de déclenchements identiques. D'autres substances vasoactives comme les interleukines 1, 2, 6, 8, l'*insuline-like growth factor 1* (IGF1), l'*epidermal growth factor* (EGF), le

transforming growth factor (TGF) entre autres pourraient également intervenir dans la physiopathologie de ce syndrome directement ou via le VEGF (52).

- Clinique et classification : On distingue deux formes d'hyperstimulation ovarienne. La forme précoce, qui survient dans les 3 à 7 jours suivant le déclenchement de l'ovulation provoquée par l'injection d'hCG. Sa persistance au-delà du septième jour suggère une forme sévère (52). La forme tardive, qui survient une dizaine de jour après le transfert embryonnaire et qui est le plus souvent provoquée par la grossesse. Cette forme est considérée comme plus sévère du fait de son entretien par la grossesse et le risque augmente avec le nombre de sacs gestationnels. En fonction de leur importance, l'hyperstimulation peut être classée comme légère, modérée ou sévère (45). Toutefois, ces grades sont difficiles à distinguer car il s'agit d'une pathologie évolutive. Ils sont résumés dans le Tableau 8.
 - Dans la forme légère existe un ballonnement abdominal accompagné de douleurs, vomissements et diarrhées. On note une augmentation du volume ovarien mais avec des ovaires dont le plus grand axe est inférieur à 12 cm (63).
 - Dans la forme modérée, la gêne abdominale s'accroît avec nausées, vomissements, voire des diarrhées, associées à une augmentation du périmètre abdominal. A l'échographie, le plus grand axe des ovaires dépasse 12 cm et on observe des épanchements de séreuses. Sur le plan biologique, on observe une hémococoncentration avec une hématoците entre 40 et 55 % et une hyperleucocytose inférieure à 25 000/mm³ (63).
 - Dans la forme sévère, pouvant menacer le pronostic vital, tous ces signes s'aggravent (ovaires supérieurs à 12 cm). Il existe une ascite sous tension avec ou sans épanchement pleural. L'hypovolémie avec oligoanurie, troubles ioniques, hémococoncentration, troubles de la coagulation complètent le tableau (63).

Signes cliniques et biologiques	Forme légère	Forme modérée	Forme sévère
Douleur abdominale	Faible ou gêne	Modérées	Le plus souvent intenses
Nausées vomissements	+ / -	+ / -	+ / -
Diarrhées	+ / -	+ / -	+ / -
Ascite sous tension	Absence cliniquement	Non	Oui
Oligoanurie	Non	Non	Oui
Dyspnée	Non	+ / -	Oui
Hyperleucocytose / mm³	Inférieure à 15 000	Entre 15 et 25 000	Supérieure à 25 000
Hématocrite	< 45 %	45-55 %	> 55 %
Cytolyse hépatique	Non	+ / -	Oui
Hyponatrémie	Non	Non	Oui
Hyperkaliémie	Non	Non	> 5 mmol/l
Ascite à l'échographie	Limitée au cul-de-sac de Douglas	Dépasse l'utérus	Présente dans la loge de Morrisson
Taille des ovaires	9-12 cm	> 12 cm	> 12 cm
Epanchement pleural	Non	Non	Oui

Tableau 8 : Classification des syndromes d'hyperstimulation ovarienne à partir de la classification de Humaidan *et al.* et du « Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine »

(45)

- Complications : Le risque de complication est proportionnel au degré de gravité :

- torsion ou rupture de kyste ovarien ;

- troubles respiratoires en rapport avec l'ascite et l'hydrothorax ;
- accidents thromboemboliques par hypercoagulabilité du fait de l'hémoconcentration : thromboses veineuses profondes, thromboses artérielles même en l'absence de prédispositions ;
- insuffisance rénale aiguë fonctionnelle par hypovolémie avec oligurie, hyponatrémie, acidose, hyperkaliémie ;
- cytolyse et insuffisance hépatique sont des signes d'extrême gravité (44).

- **Traitement** : Il n'existe actuellement pas de recommandations pour la prise en charge du syndrome d'hyperstimulation. Le traitement est fonction de la sévérité du syndrome d'hyperstimulation et de la survenue de complications. Le traitement est principalement symptomatique et préventif (63). La prévention est possible avant même de débiter la stimulation en dépistant les patientes à risque par un interrogatoire soigneux, l'examen clinique et les examens complémentaires. Pendant la stimulation, le monitoring permettra de mieux cerner la réponse ovarienne et d'adapter le traitement, en sachant qu'il est toujours possible d'abandonner la stimulation (44).

La prise en charge d'une hyperstimulation ovarienne dépend de son degré de sévérité ; elle doit toujours être très attentive, d'autant que toute forme d'HSO peut brutalement s'aggraver en cas de début de grossesse.

- **Formes légères** : Elle ne nécessite qu'une simple mise au repos avec un traitement symptomatique et surveillance du poids ; elle est résolutive en quelques jours dès l'apparition des règles (44).
- **Formes modérées** : Une hospitalisation d'observation au moins initiale est généralement recommandée, avec surveillance du poids, des paramètres biologiques et des entrées et sorties liquidiennes. Les accidents thromboemboliques sont prévenus par le port de bas de contention et l'héparine à bas poids moléculaire (44). Ces formes modérées évoluent favorablement en 2 à 3 semaines, un passage rapide à la forme sévère est possible, surtout en cas de grossesse.
- **Formes sévères** : L'hyperstimulation sévère, quel que soit son degré, requiert une hospitalisation pour traitement, éventuellement la pratique de ponctions évacuatrices et, si nécessaire, le transfert en soins intensifs (45).

Dans la majorité des cas, le syndrome s'estompe avec le déclin du taux d'hCG plasmatiques et les patientes quittent en général l'hôpital au bout d'une semaine, en l'absence de complications. Les OHSS sévères peuvent se prolonger jusqu'à deux à quatre semaines, principalement en cas de grossesse, surtout si elle est multiple.

B. Grossesses multiples

Elles sont observées plus fréquemment sous gonadotrophines que sous citrate de clomiphène. Elles doivent être limitées par la réalisation d'un monitoring soigneux (échographies pelviennes et dosages d'oestradiol afin d'apprécier la croissance folliculaire) et le respect des critères d'ovulation (53). Au cours des FIV le nombre d'embryons transférés doit être adapté au cas par cas à chaque patiente.

C. Avortement spontané

Un avortement spontané survient dans 20 à 25 % des grossesses obtenues après fécondation *in vitro* ou insémination intra-utérine. Le risque de fausse couche est corrélé à l'âge de la mère, et atteint 50% environ après 40 ans, et au type d'infertilité (44).

D. Grossesse extra-utérine

La fréquence de la grossesse extra-utérine (GEU) est beaucoup plus grande chez les patientes traitées par FIV (jusqu'à 4,5 %) que dans la population générale. Certaines formes de GEU naturellement rares sont plus fréquentes après AMP, en particulier les GEU multiples et les grossesses hétérotopiques, associant nidations intra et extra-utérines (45).

E. Autres complications gravidiques

Les grossesses obtenues par FIV sont plus souvent compliquées que les grossesses spontanées, avec davantage de toxémies gravidiques, de retards de croissance *in utero*, de prématurités, de césariennes. Ces complications sont liées à l'âge moyen des mères, plus élevées dans le cas des grossesses FIV, à la primiparité, et surtout aux grossesses multiples (44).

F. Complications à long terme

Aucune complication spécifique n'a été identifiée à long terme pour l'induction de l'ovulation en AMP et hors AMP. La possibilité d'un effet carcinogène de la stimulation au niveau de l'ovaire a fait l'objet de plusieurs études qui aboutissent à des résultats contradictoires. La responsabilité des inducteurs de l'ovulation n'est pas démontrée (52). Concernant le cancer du sein et la possibilité de ménopause précoce, aucune donnée n'est actuellement disponible.

Quatrième partie: L'assistance médicale à la procréation

Les procréations médicalement assistées ou techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) sont l'ensemble des techniques médicales et biologiques qui comportent la manipulation des gamètes, avec ou sans fécondation *in vitro* (FIV), dans le but d'obtenir une grossesse chez un couple qui sans cela demeurerait infécond (65).

Ces techniques peuvent aussi s'appliquer dans le cas de risques importants de transmission à l'enfant de maladies graves et incurables de façon à ne transférer que les embryons qui en seraient indemnes.

Les techniques d'Assistance Médicale à la Procréation incluent en théorie :

- Les inséminations artificielles :
 - Insémination Artificielle avec sperme du conjoint (IAC),
 - Insémination Artificielle avec sperme du Donneur (IAD),
- La Fécondation In Vitro Et Transfert d'Embryon (FIVETE)
- L'injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes ou ICSI (Intra-Cytoplasmic Spermatozoïd Injection)

Dans la pratique quotidienne, la prise en charge thérapeutique des couples peut débuter par la prescription d'une induction simple de l'ovulation avec des rapports sexuels « programmés » (69).

Ces techniques nécessitent au préalable la réalisation d'un bilan complet dans le but d'optimiser la prise en charge par des choix éclairés. Elles sont, en France, encadrées essentiellement par les Lois dites de Bioéthiques du 29 Juillet 1994 et le Guide de Bonnes Pratiques cliniques et biologiques en Assistance Médicale à la Procréation (GBP-AMP) (Arrêté du 12 Janvier 1999).

I. Législation en matière de PMA

Afin de limiter les dérives, la législation en matière de PMA a été fixée (Loi n° 2011-814 du 7 Juillet 2011, publiée au J.O du 8 Juillet 2011 relative à la bioéthique).

Droit à la PMA

Selon la loi de bioéthique, le droit à la PMA s'adresse uniquement aux couples hétérosexuels mariés ou apportant une preuve de vie commune d'au moins 2 ans. Les deux membres du couple doivent être vivants et consentants. Aucune limite d'âge restrictive n'est clairement définie dans cette loi, la PMA s'adressant aux couples « en âge de procréer ».

Indications légales de la PMA

Les indications légales sont :

- Infertilité dont le caractère pathologique a été médicalement diagnostiqué.
- Eviter la transmission, à l'enfant ou à un membre du couple, d'une pathologie grave.

Les dons

Les techniques de PMA avec assistance d'un donneur sont permises dans les situations suivantes :

- Risque de transmission d'une pathologie grave à l'enfant ou à un membre du couple.
- Echec des techniques de PMA au sein du couple.

Les dons d'embryons

Seuls des embryons issus d'une technique de FIV peuvent faire l'objet d'un don. Ce don impose deux conditions : le consentement éclairé des deux membres du couples dont est issu l'embryon et l'abandon du projet parental de ce couple (76).

Conservation des embryons surnuméraires

La conservation d'embryons surnuméraires de bonne qualité est autorisée en vue de transferts ultérieurs, dans le cadre du projet parental du couple. Cette conservation d'une durée de 5 ans, peut être prolongée à la demande du couple.

Recherche sur les embryons

Seuls les embryons issus d'une FIV et non susceptibles d'être transférés ou conservés peuvent faire l'objet d'une recherche. Ces études ne peuvent porter atteinte à l'embryon et nécessitent un consentement éclairé des deux membres du couple dont est issu l'embryon (76).

Législation dans d'autres pays

Belgique

En Belgique, aucune législation spécifique relative aux conditions d'accessibilité à la PMA n'existe. La réglementation ne porte que sur les normes de qualités, les conditions médicales, les modalités de remboursement de l'INAMI et la filiation. Le 15 Juin 2006, le Sénat belge a adopté une proposition de loi spécifique à la PMA, en vue d'apporter davantage de sécurité juridique aux centres de PMA et aux couples ayant recours à leurs services.

Quelques points envisagés dans cette proposition de loi :

- Les demandes peuvent émaner de toute personne ayant pris la décision de devenir parent. Cette proposition inclut donc, outre les couples hétérosexuels, également les femmes isolées ou homosexuelles.
- Cette proposition émet des limites d'âge maternel bien définies puisqu'elle restreint la PMA aux femmes majeures âgées de 45 ans maximum (un transfert d'embryons conservés pouvant être accepté jusqu'à 47 ans).
- Avant d'engager une technique de PMA, les causes d'hypofertilité doivent être diagnostiquées et, si possible traitées.
- Contrairement à la loi française, la proposition belge permet le transfert d'embryons après la mort d'un des membres du couple.

Suisse

La loi fédérale Suisse concernant la procréation médicalement assistée a été établie en 1998. Plusieurs points de cette loi sont communs à la législation française notamment concernant le droit à la PMA (réservé aux couples hétérosexuels et dont les deux membres du couple doivent être consentants et vivants), et les indications légales. Cependant en Suisse, le don de sperme est strictement réservé aux couples mariés et le don d'ovules est interdit ainsi que tout don d'embryon.

II. Sécurité sociale et PMA

Prise en charge par la sécurité sociale

Les tentatives de PMA (IIU ou FIV) sont prises en charge à 100 % par la sécurité sociale, selon certaines limites :

- Age maternel inférieur à 43 ans,
- Une seule insémination artificielle par cycle peut être remboursée avec un maximum de six pour l'obtention d'une grossesse,

- Quatre tentatives de fécondation in vitro (FIV, ICSI) peuvent être remboursées.

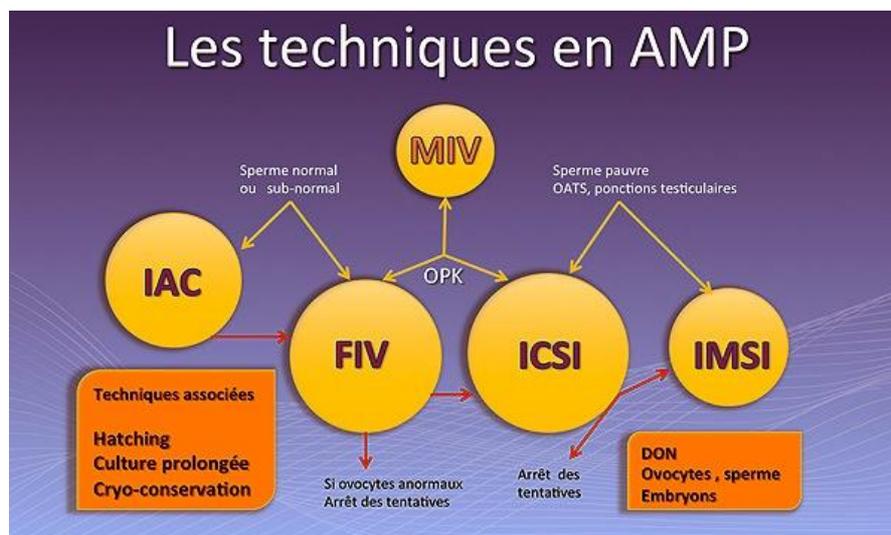
Pour les inséminations artificielles (IAC, IAD), la prise en charge par la sécurité sociale comprend :

- Les médicaments de la stimulation ovarienne et du maintien de la phase lutéale,
- Le contrôle de la stimulation (échographie et bilan sanguin),
- La préparation du sperme
- L'insémination.

Pour les FIV, la sécurité sociale prend en charge en plus l'anesthésie, la ponction ovocytaire, les actes de laboratoire, le transfert des embryons et la congélation des éventuels embryons surnuméraires.

Avant d'engager toute tentative, un protocole de soins doit être défini par le gynécologue. La Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) délivre, en retour une attestation de prise en charge à 100 %, valable deux ans, pour le traitement de l'infertilité du couple. Cette attestation doit être présentée aux Centre de PMA et à la pharmacie afin d'appliquer le tiers-payant. De plus, toutes les ordonnances en relation avec le traitement de l'infertilité doivent porter la mention « prescription relative avec l'affection exonérante » (91).

III. Les techniques d'AMP



Légende :

- **IAC ou IIU** = insémination intra-utérine
- **FIV** = fécondation in vitro

- **ICSI** = fécondation in vitro avec micro-injection du spermatozoïde
- **IMSI** = ICSI avec sélection des spermatozoïdes à un très fort grossissement
- **MIV** = maturation des ovocytes in vitro avant FIV ou ICSI
- **OATS** = OligoAsthénoTérazooSpermie - Sp.normal = normospermie

Figure 28 : Les techniques en AMP (50)

A. Insémination artificielle

L'insémination artificielle consiste à introduire de façon instrumentale les spermatozoïdes dans le tractus génital féminin, éventuellement au niveau du col, mais essentiellement dans la cavité utérine pour favoriser la rencontre des gamètes mâles et femelles (70). L'insémination intra-utérine (IIU) est une technique proposée de première intention dans de nombreuses situations d'infertilité à trompes normales. Les IIU peuvent être pratiquées en cycle spontané, mais elle est très fréquemment associée à une stimulation de l'ovulation avec pour objectif une synchronisation précise de l'insémination intra-utérine et de l'ovulation, et une augmentation du recrutement folliculaire (71).

1. Technique

a) Préparation du sperme en AMP

Depuis quelques années, plusieurs techniques de séparation et de sélection de spermatozoïdes se sont développées dans le cadre des techniques de l'AMP. Celles-ci ont pour but de séparer les spermatozoïdes du plasma séminal, d'éliminer les débris cellulaires et les cellules rondes et de concentrer la suspension en spermatozoïdes mobiles et normaux aptes à féconder l'ovocyte.

Le choix d'une technique de préparation du sperme dépend des paramètres spermatiques et du type d'AMP envisagé d'où l'importance du bilan spermatique préalable à toute tentative. Ce bilan permet de collecter des données biologiques pour préciser sa capacité fécondante, le but étant d'adopter la technique d'AMP la plus susceptible d'amener au succès (72).

Bilan spermatique préalable

Ce bilan comporte la réalisation d'un spermogramme, une spermoculture. Les analyses, une étude du mouvement spermatique et des tests de sélection.

L'étude du mouvement spermatique permet une évaluation objective quantitative (% de forme mobile) et qualitative (type du mouvement). Les paramètres spermatiques évalués sont : le pourcentage de spermatozoïdes mobiles, le pourcentage des formes avec une mobilité progressive, la vitesse

curvilinéaire (VCL), la vitesse linéaire (VSL), l'amplitude du déplacement latéral de la tête, la linéarité exprimée par un index et le pourcentage de spermatozoïdes dits hyperactivés.

Les tests de sélection font partie intégrante du bilan préalable. En fonction des données apportées par ces tests, la technique d'AMP pourra être discutée. Les techniques sélectionnent les spermatozoïdes « normaux » soit par une migration ascendante (migration sédimentation) dans un milieu de culture (swin-up à partir du plasma séminal ou après lavage), soit par filtration après passage sur un gradient de densité (albumine, pure sperm, nicodenz, sperm-prep) (72).

Conseils et recommandations pratiques

Le choix du traitement du sperme pour sélectionner les spermatozoïdes mobiles et normaux repose sur l'efficacité de la technique évaluée tant sur le plan biologique en fonction du taux de récupération, du pourcentage de spermatozoïdes mobiles et normaux que sur le plan clinique en termes de grossesses. Les spermatozoïdes étant sensibles aux effets des dérivés actifs de l'oxygène (DAO) et que ceux-ci sont produits lors des centrifugations, il convient donc de les limiter. Les inséminations intracervicales ou intra-utérines nécessitent respectivement 5×10^6 et 10^6 spermatozoïdes mobiles pour avoir une réelle efficacité en terme de grossesse (69).

b) Stimulation de l'ovulation

L'insémination intra-utérine en cycle spontané n'a démontré son efficacité que dans deux indications mécaniques : la stérilité cervicale isolée ou l'impossibilité d'avoir des rapports sexuels complets. Dans tous les autres cas, elle ne donne de bons résultats qu'associée à une stimulation de l'ovulation (73). Plusieurs protocoles de stimulation ont été décrits et sont utilisés pour les inséminations artificielles. Comme décrit précédemment, la stimulation doit être monitorée pour réduire le risque de grossesse multiple (71).

c) Déclenchement de l'ovulation

Lorsque la stimulation et la maturation folliculaire sont suffisantes, on peut déclencher l'ovulation. Ce déclenchement impose l'arrêt des autres traitements (71). Il s'effectue par l'injection intramusculaire ou sous-cutanée d'hCG recombinante (*Ovitrelle* 250 mg) ou d'analogue de la GnRH (*Décapeptyl* 0,1 mg), qui miment un pic de LH. L'ovulation se produit 37 à 40 heures après l'injection. Le déclenchement ne s'effectue que si les paramètres de la surveillance sont de bonne qualité. Dans certains cas, la réponse ovarienne est trop importante (hyperstimulation) et nécessite l'arrêt du traitement (risque de grossesse multiple) (65). A l'opposé, l'abandon de la tentative peut être motivé

par une mauvaise réponse ovarienne (hypostimulation). Ces mauvaises réponses ovariennes nécessiteront une modification du protocole thérapeutique pour une tentative ultérieure (73).

d) Insémination

La préparation est introduite au niveau du corps utérin à l'aide d'un fin cathéter qui franchit le col utérin. Le moment de l'insémination est un des facteurs essentiels du succès : 36 h après le déclenchement artificiel de l'ovulation, ou le lendemain du pic spontané de LH (69).

e) Après l'insémination

Dans la plupart des cas, aucun traitement n'est nécessaire après l'insémination. De plus, aucune précaution particulière n'est à prendre. Si la tentative a échoué, les règles surviennent environ 12 jours après l'insémination. Si les règles n'apparaissent pas, un test de grossesse est réalisé 18 jours après l'insémination afin de faire le diagnostic de grossesse (69).

2. Indications

Ces techniques ne peuvent se concevoir que si les trompes utérines sont perméables et qu'un nombre suffisant de spermatozoïdes mobiles est récupéré après préparation du sperme. Il faut injecter au moins 1 million de spermatozoïdes mobiles (500 000 spermatozoïdes d'après le GBP-AMP pour espérer obtenir une grossesse (70).

a) Insémination Artificielle avec sperme du conjoint (IAC)

La première indication est la stérilité cervicale, par absence de glaire ou notion de glaire hostile, l'insémination permettant alors aux spermatozoïdes de passer l'obstacle que représente le col utérin (70).

Les autres indications, stérilités masculines, stérilités féminines à trompes perméables, immunologiques, idiopathiques, reposent sur une logique moins établie : l'idée générale est d'assurer la présence dans les trompes d'un maximum de spermatozoïdes alors que la réponse ovarienne est sensée être optimisée par la stimulation afin de majorer les chances de fécondation (65).

b) *Insémination Artificielle avec sperme du donneur (IAD)*

Elle est indiquée en premier lieu lorsque le conjoint présente une stérilité définitive. Elle est également demandée en raison d'un risque élevé de transmission paternelle d'une maladie génétique grave inaccessible au diagnostic préimplantatoire ou au diagnostic prénatal. Dans certains cas d'oligospermie extrême ou d'azoospermie avec échec d'une fécondation *in vitro* avec ICSI, le couple peut alors se tourner vers une AMP avec tiers donneur. Enfin, avec l'épidémie de SIDA, certains couples dont le conjoint est séropositif, ont souhaité avoir accès à un sperme de donneur. Ces indications, discutées au cas par cas avec l'infectiologue sont en passe de diminuer depuis la parution d'un décret récent autorisant, sous certaines conditions strictes, l'AMP intraconjugale (69).

Le don est anonyme et gratuit. Le choix du donneur se fait sur une compatibilité de groupe sanguin et sur des caractéristiques phénotypiques (couleur de la peau, des yeux, des cheveux...).

3. *Résultats*

Ils dépendent de nombreux facteurs tels que l'âge de la patiente, le rang de la tentative, l'indication, la présence ou non de stimulation, le type de stimulation... Les taux de grossesses varient de 0 à 23 % avec une moyenne de 12 % par tentative.

L'insémination intra-utérine a remplacé l'insémination intra-cervicale même dans le cas de don de sperme sans anomalie de la glaire avec des taux de grossesses par cycle d'environ 11% (Bilan 2000 des CECOS (Centres d'Étude et de Conservation des Œufs et des Spermatozoïdes humains) (67). Néanmoins, si le taux de succès attendu est considéré comme insuffisant après 4 à 6 essais infructueux et si le risque de grossesse multiple est trop élevé, cette technique sera stoppée (ou non débutée) (65).

B. La fécondation *in vitro*: FIV

Depuis la naissance de Louise BROWN en 1978 (Dr Edwards, Dr Steptoe), la FIV a pris une ampleur considérable. Elle a induit une véritable révolution dans le traitement des stérilités et dans la biologie de la reproduction.

1. Indications

La fécondation *in vitro* consiste à recueillir les gamètes du couple pour réaliser une fécondation extracorporelle, puis à transférer les embryons obtenus dans l'utérus. Les spermatozoïdes sont recueillis par masturbation et le sperme préparé par différentes méthodes. La partie clinique concerne donc essentiellement la femme, et comprend trois étapes essentielles : la stimulation, la ponction ovocytaire et le transfert embryonnaire (70).

Les principales indications de la FIV sont :

- la stérilité tubaire
- l'endométriose
- les stérilités dites « idiopathiques »
- les troubles de l'ovulation en seconde intention
- les échecs d'IAD (FIV-D)

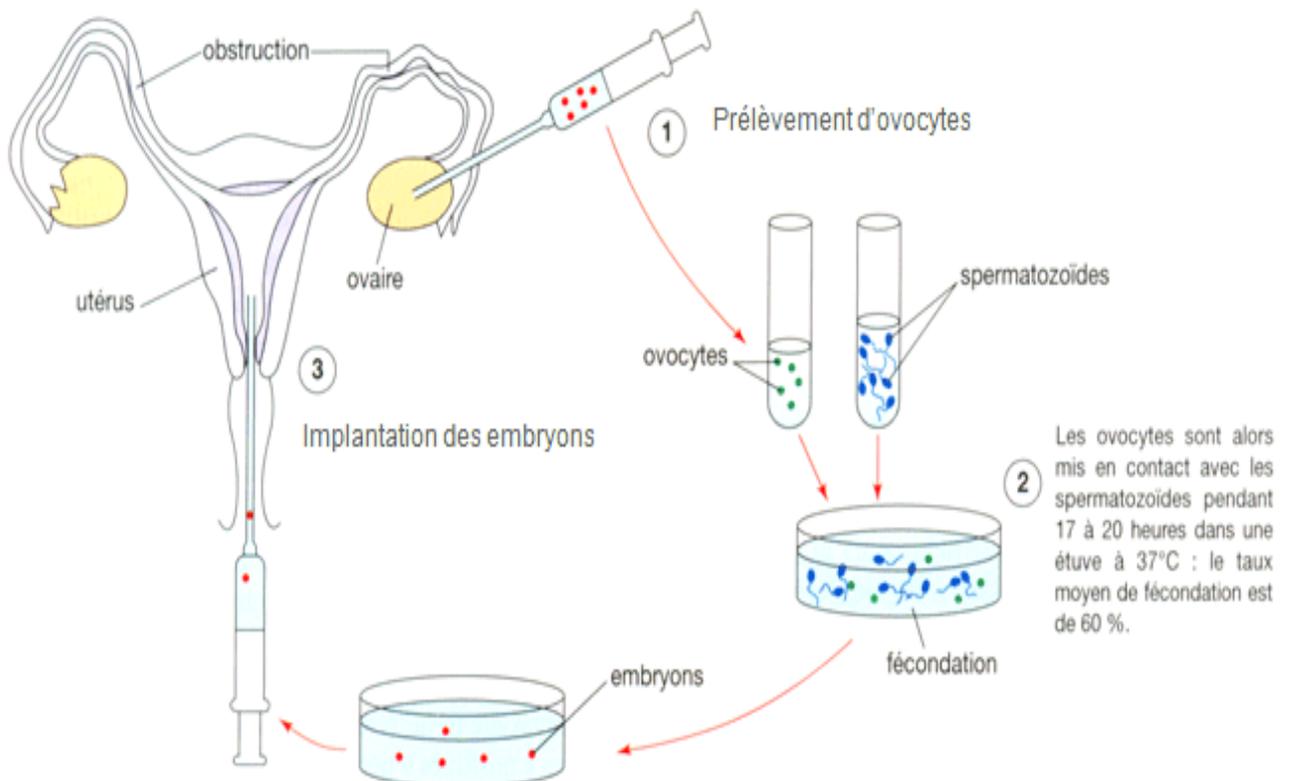


Figure 29 : Fécondation *in vitro* et transfert des embryons dans l'utérus (75)

2. *Les différentes étapes*

Les principales étapes de la FIV sont résumées par la figure 29.

a) *Décision médicale et bilan pré-FIV*

La décision de rentrer dans un protocole de fécondation *in vitro* est prise par le gynécologue après les investigations nécessaires, cliniques et biologiques chez le conjoint et la conjointe. Un certain nombre d'analyses médicales sont indispensables pour élaborer le dossier pré-FIV : spermogramme, dosages hormonaux, tests sérologiques. Les sérologies nécessaires sont les mêmes que celles requises avant insémination artificielle. De plus, un prélèvement local récent est également demandé : prélèvement vaginal à la recherche de germes banals, chlamydiae, mycoplasmes chez la femme, spermoculture et/ou uroculture selon le contexte chez le conjoint (69).

Une fois les examens effectués, l'indication de la technique d'assistance médicale à la procréation pourra être posée, en fonction du spermogramme et du test de survie des spermatozoïdes en milieu de culture (FIV conventionnelle, FIV avec micro-injection (ICSI) ou technique encore plus élaborée (IMSI)). Lors d'une consultation ou d'une réunion de groupe, le couple recevra des indications très précises sur le type de technique utilisée, ses avantages et ses inconvénients, ses limites. Après un délai de réflexion, le couple doit signer différents consentements tant auprès des cliniciens que des biologistes autorisant le traitement de la patiente, le traitement des gamètes et la congélation d'éventuels embryons surnuméraires. Il faut également dans le dossier un acte de mariage ou une photocopie du livret de famille ou encore une preuve de vie commune (certificat de vie commune, déclaration sur l'honneur ou tout autre document...) (70).

b) *Recueil ovocytaire*

Le but est de recueillir au moins un ovocyte fécondable, ayant accompli l'ensemble des processus de maturation, afin de réaliser l'union des gamètes hors du tractus génital féminin.

Différentes méthodes sont utilisées pour préparer les ovaires au recueil ovocytaire : le cycle naturel, l'induction de l'ovulation par citrate de clomifène, les stimulations de l'ovulation par l'association citrate de clomifène/FSH recombinante ou l'administration de FSH recombinante en association ou non avec un agoniste de la GnRH (69).

c) *Déclenchement de l'ovulation*

Les critères de déclenchement sont variables selon la méthode de stimulation de l'ovulation. Chaque type de protocole a donc ses propres critères de maturité. Le déclenchement est le plus souvent réalisé par injection de 5000 à 10000 UI d'hCG et la ponction folliculaire est programmée 34 à 36 heures plus tard. Ainsi, pour des raisons d'organisation du service cette injection est effectuée dans la soirée pour une ponction le surlendemain matin. La décision du déclenchement peut être prise dès que trois follicules atteignent 17-18 mm de diamètre, avec un taux d'œstrogènes de l'ordre de 1000 pg/ml (taux à analyser en fonction du nombre de follicules en évolution) (69).

d) *La ponction folliculaire*

La ponction est le plus souvent échoguidée, par voie transvaginale, sous anesthésie locale avec prémédication. Le liquide folliculaire ainsi recueilli est immédiatement transmis au biologiste qui isole les complexes cumulo-ovocytaires. Ces complexes sont mis dans un milieu de culture et conservés dans une étuve à 37 °C sous atmosphère de 5 % de CO₂ dans l'air (69).

e) *Préparation des gamètes*

Traitement des spermatozoïdes

Le jour de la ponction folliculaire, le conjoint réalise un prélèvement de sperme. Il existe différentes méthodes de préparation des spermatozoïdes, mais la plus utilisée est la séparation du sperme sur un gradient de densité. En fécondation *in vitro*, le nombre de spermatozoïdes nécessaires est d'environ 100000/ml contenant un ovocyte.

Les spermatozoïdes frais ou congelés de toute origine (éjaculat, biopsie testiculaire contenant des spermatozoïdes) peuvent être utilisés, à condition qu'ils soient vivants.

Après préparation selon les techniques déjà décrites, les spermatozoïdes sont placés dans une solution de Poly-Vinyl-Pyrrolidone (PVP) qui les immobilise par sa viscosité.

Le spermatozoïde retenu est chargé dans la micropipette après cassure de son flagelle afin de lui enlever toute mobilité. Il est ensuite introduit dans le cytoplasme d'un ovocyte décoronisé (72).

Traitement des ovocytes

Une des conséquences de la stimulation est l'hétérogénéité de la cohorte ovocytaire. Tous les degrés de maturation peuvent être constatés. Dans la pratique actuelle, tous les ovocytes sont mis en fécondation en FIV et seuls les ovocytes jugés matures après décoronisation sont micro-injectés en ICSI (70).

f) *Transfert embryonnaire*

Les embryons sont habituellement transférés dès l'obtention des premières divisions, c'est-à-dire le surlendemain de la ponction, éventuellement un jour plus tard. Au-delà, le milieu de culture utilisé pour la FIV n'est plus adéquat pour assurer leur croissance. Les embryons sont placés dans la cavité utérine à l'aide d'un fin cathéter. Le geste est ambulatoire.

La phase lutéale est en général soutenue par un traitement associant un progestatif pendant 15 jours, progestérone micronisée (*Utrogestan*) 400 mg par jour, et hCG à raison d'une à deux injections de 1500 UI dans la semaine qui suit le transfert. L'injection d'hCG est contre-indiquée s'il existe un risque d'hyperstimulation connue (oestradiol > 3000 pg/mL le jour du déclenchement, ovaires micropolykystiques) ou dépisté par l'examen clinique et éventuellement échographie en phase lutéale (gros ovaires douloureux, ballonnement, épanchement intra-abdominal) (70).

3. *Diagnostic et surveillance de la grossesse*

La grossesse débutante, dont le premier signe est la persistance de l'aménorrhée, est affirmée par le dosage d'hCG vers le quinzième jour après la ponction. Ce dosage doit être systématique, car plusieurs grossesses FIV s'accompagnent de métrorragies au début, qu'elles soient pathologiques (implantations fugaces, avortements spontanés, grossesses ectopiques) ou finalement évolutives. Une échographie, faite dès la quatrième semaine de grossesse, permet le contrôle de l'évolutivité et le dépistage précoce multiples et ectopiques (69).

4. *Résultats*

Environ 10 % des embryons produits par fécondation *in vitro* s'implantent après transfert embryonnaire. 10 à 15 % des cycles de FIV classique aboutissent à une naissance, 20 à 25 % des grossesses se terminent par un avortement spontané, et 2 à 5 % sont ectopiques.

Les chances de succès dépendent principalement de trois facteurs : l'indication, le nombre d'embryons transférés et l'âge de la femme (65).

C. La fécondation *in vitro* avec injection d'un spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte: FIV-ICSI

La fécondation *in vitro* avec micro-injection ou ICSI (*Intra Cytoplasmic Sperm Injection*) n'utilise qu'un seul spermatozoïde qui est introduit dans le cytoplasme ovulaire à l'aide d'une micro-pipette. Cette technique permet de pallier certaines anomalies de sperme empêchant la fécondation (70). On peut avoir recours à l'ICSI après échec de fécondation *in vitro* (absence de fécondation ou paucifécondation) soit d'emblée selon la gravité de l'infertilité masculine.

1. Indications

L'indication essentielle de l'ICSI est la stérilité masculine, notamment dans le cas des oligo-asthénospermies graves, des azospermies sécrétoires et dans la plupart des azospermies excrétoires. Elle est également indiquée en cas de tératospermie extrême, d'auto-immunisation sévère.

Du côté féminin, les indications de l'ICSI sont rares, repérées à la suite d'échec de FIV classiques et difficiles à authentifier : anomalies de la zone pellucide (pellucide épaisse et de structure normale) empêchant la pénétration des spermatozoïdes, perturbation des capacités fusiogènes de la membrane plasmique, anomalie de la réaction corticale entraînant une absence de blocage de la polyspermie (78).

L'ICSI peut être également préférable lorsque sont associés des facteurs féminins et masculins : médiocre réponse à la stimulation ovarienne (< 5 ovocytes mûrs) et altérations spermatiques diminuant les chances de fécondation (80).

2. Les différentes étapes

L'ICSI comporte la même séquence en cinq étapes que la FIV classique : maturation folliculaire, recueil et préparation des gamètes, fécondation *in vitro* et culture embryonnaire, transfert des embryons et enfin soutien de la phase lutéale (65).

a) Maturation folliculaire

Cette technique impose de pouvoir disposer de plusieurs ovocytes pour augmenter les chances de succès. L'ICSI n'est conduite qu'en cycle stimulé afin d'obtenir cinq ovocytes ou plus. Les protocoles sont les mêmes que ceux employés en FIV classique (78).

b) *Recueil et préparation des gamètes*

Ovocytes

Les ovocytes sont recueillis de la même façon que pour le FIV classique, par ponction folliculaire transvaginale échoguidée sous anesthésie locale 36 heures après le déclenchement par hCG.

Gamètes mâles

- **Spermatozoïdes** : L'ICSI utilise les spermatozoïdes vivants frais ou congelés de toute origine (éjaculat, prélèvement chirurgical). Comme pour la FIV classique, ils sont placés dans une solution de Poly-Vinyl pyrrolidone (PVP) les immobilisant par sa viscosité et un seul spermatozoïde mobile est chargé dans la micro-pipette après cassure du flagelle pour lui enlever toute possibilité de mouvement à l'intérieur du cytoplasme ovulaire.
- **Spermatides** : L'ICSI peut être réalisée avec des spermatides prélevées dans le testicule à divers stades de leur développement : spermatide ronde (ROS : *Round Spermatid*), ou spermatide allongée (78).

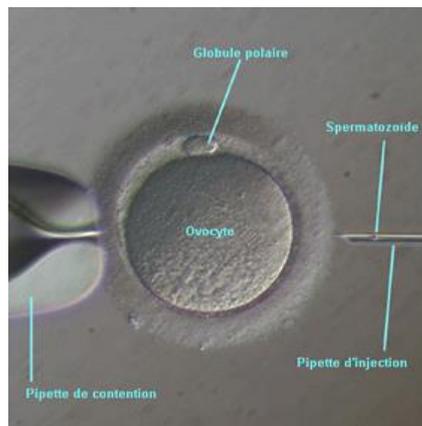
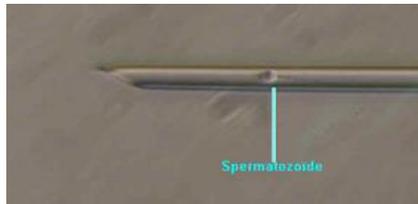
c) *Micro-injection et culture embryonnaire (Figure 30)*

ICSI

La micro-pipette, chargée d'un seul spermatozoïde, est introduite dans le cytoplasme ovulaire, qui est aspiré en partie pour vérifier la pénétration, puis refoulé à sa place en même temps que le spermatozoïde. La préparation est remise à l'étuve. Le lendemain matin, au bout de 17 heures environ, une nouvelle observation permet de repérer les deux pronuclei, l'un des noyaux étant celui de l'ovocyte, l'autre correspondant à la tête du spermatozoïde injecté. Comme pour la FIV classique, un score de 1 à 4 est attribué aux embryons (78).



Capture du spermatozoïde avec la pipette d'injection



Injection du spermatozoïde



Après l'injection

Figure 30 : Les différentes étapes de l'ICSI (70)

IMSI

Cette technique consiste à trier les spermatozoïdes en les examinant à très fort grossissement (x 6000), et à n'injecter que ceux dont la tête est d'aspect normal. Elle peut être mise en oeuvre que si la concentration dans l'éjaculat est suffisante ($> 1 \times 10^6$) et nécessite de disposer d'un matériel adéquat (75).

d) *Transfert embryonnaire, phase lutéale, diagnostic et surveillance de la grossesse*

Les dernières étapes de la procédure sont semblables à celles de la FIV classique.

3. Résultats

Après la micro-injection, le pourcentage d'ovocytes fécondés est de l'ordre de 60% et les chances d'obtenir au moins un embryon sont de 95%. Le taux de grossesses est d'environ 30% par transfert. Ces grossesses se déroulent normalement. Le taux de fausses-couches est estimé à 20%, comme lors de la fécondation naturelle. L'étude des enfants nés suite à ces techniques n'a pas montré d'augmentation du risque de malformations et les grossesses après ICSI ne nécessitent donc pas de surveillance particulière. En revanche, dans certains cas, des examens génétiques préalables peuvent être nécessaires (78).

D. Les techniques complémentaires à la FIV

A partir d'embryons obtenus par fécondation *in vitro*, il est possible d'améliorer le taux de grossesse dans des cas cliniques particuliers :

1. L'éclosion assistée (*hatching*)

Dans les conditions physiologiques, l'embryon se développe jusqu'au stade jeune blastocyste puis le blastocèle s'agrandit ; on obtient alors un blastocyste expansé qui possède une zone pellucide de plus en plus fine. Sous l'action de lysines embryonnaires la zone pellucide s'amincit, s'ouvre, et l'embryon sort pour s'implanter dans l'utérus. Cette zone pellucide, membrane acellulaire composée de trois glycoprotéines, subit au moment de la fécondation des changements biochimiques la rendant plus résistante aux protéases. Cette modification est appelée durcissement de la zone pellucide (Figure 31).

Chez la femme, un durcissement spontané de la zone pellucide des ovocytes intervient après 24 heures de culture *in vitro*.

Le *hatching* consiste à fragiliser la zone pellucide soit chimiquement à l'aide d'une solution de thyrode acide (pH 2,3), soit mécaniquement, en la fendant à l'aide d'une pipette ou d'un rayon laser. Le but est de favoriser l'éclosion du blastocyste.

Le *hatching* est intéressant en cas de pellucide épaisse, d'échecs répétés d'implantation, et aussi chez les patientes de plus de 37 ans avec une FSH élevée.

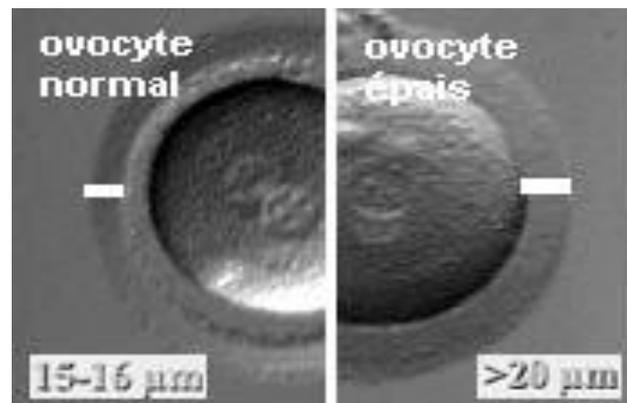


Figure 31 : Comparaison ovocyte normal et ovocyte avec zone pellucide épaissie (70)

2. L'obtention de blastocyste par culture prolongée

Dans un certain nombre d'indications, le transfert peut être plus tardif, cinq à six jours après la fécondation, si les embryons sont gardés en culture jusqu'au stade blastocyste. Ces cultures prolongées nécessitent le recours à des milieux spéciaux.

L'avantage du transfert au stade blastocyste est de permettre un contrôle du début de la croissance embryonnaire où surviennent de nombreux arrêts. Les blastocystes ont un meilleur taux d'implantation. Cette sélection des embryons permet de n'en transférer qu'un ou deux pour réduire le taux de grossesses multiples (81).

3. La congélation d'embryon

La possibilité de congeler les embryons a été proposée dès 1983. Il a été démontré que les embryons stockés dans l'azote liquide (-196°C) conservaient un potentiel évolutif. L'intérêt majeur de la congélation est de pouvoir conserver les embryons dits surnuméraires. Les embryons peuvent être congelés dès le lendemain de la FIV, au stade de deux pronuclei, ou lors des premières divisions, et au stade blastocyste (67).

Le transfert des embryons congelés se fait en cycle spontané, en cycle stimulé (stimulation mono-ovulante) ou encore en cycle artificiel (oestrogostatifs séquentiels). En cas d'ovulation spontanée ou provoquée, le transfert a lieu en début de phase lutéale, au même moment par rapport au pic de LH ou à l'injection déclenchante d'hCG qu'un transfert d'embryon frais.

Les indications classiques du transfert d'embryons cryopréservés sont :

- le transfert d'embryons surnuméraires recueillis après une FIV ou FIV-ICSI, soit après échec du transfert d'embryon frais, soit pour une deuxième grossesse ;
- Utérus hypoplasiques ou mal formés impliquant le transfert d'un seul embryon à chaque fois ;
- Les hyperstimulations ovariennes sans projet de transfert d'embryon frais ;
- Les endomètres inadéquats en période de stimulation ;
- Les dons d'embryons ;
- La préservation du capital ovocytaire avant une chimiothérapie ou une radiothérapie (70).

E. Le don de gamètes

L'AMP avec tiers donneur est strictement réglementée par la loi qui en définit à la fois les indications, les principes et les modalités :

- indication ultime lorsque l'AMP intraconjugale ne peut aboutir ;
- gratuité en raison de l'inviolabilité et de la non-patrimonialité du corps humain et de ses produits, qui ne peuvent faire l'objet d'un commerce ;
- anonymat qui ne peut être levé que pour des raisons sanitaires ;

- incontestabilité de la filiation, qui ne peut être remise en cause ni par les receveurs, ni par le donneur. Un entretien préalable avec un juge ou un notaire est obligatoire pour informer les époux ou concubins du caractère incontestable de la filiation de l'enfant à naître et recueillir leur consentement écrit ;
- utilisation différée des gamètes ou des embryons, qui sont préalablement congelés plusieurs mois jusqu'à vérification de l'absence d'infection transmissible chez le donneur ;
- mise en oeuvre uniquement dans des centres agréés ;
- interdiction de toute publicité pour recruter des donneurs.

En France, la plus grande partie des gamètes et des embryons sont conservés dans les CECOS (Centre d'Etude et de Conservation des Oeufs et du Sperme) (83).

1. Don d'ovocytes

Les centres français autorisés pour le don d'ovocyte se sont réunis en une association, le GEDO (Groupement pour l'Etude du Don d'Ovocyte), afin d'harmoniser ces pratiques. La participation d'un CECOS est indispensable pour la congélation des embryons, obligatoire avant transfert.

Indications

Les deux indications du don d'ovocyte sont l'insuffisance ovarienne et le risque de transmission de maladie grave, notamment en cas de maladies génétiques. L'insuffisance ovarienne est l'indication la plus fréquente, mais ses limites sont mal définies. Contrairement à l'homme, l'AMP n'est d'aucun secours en cas de maladie infectieuse féminine en raison des risques de transmission materno-foetale.

En cas de dysgénésies gonadiques, de ménopause précoce, de chimiothérapie ou de radiothérapie, sa réalité est indiscutable. Le diagnostic est moins clair lorsque les seules manifestations du déficit ovarien sont un taux élevé de FSH de base, une dysovulation, une faible réponse de la stimulation ovarienne, ou encore, dans le cadre de la FIV, un recueil d'ovocytes en petit nombre et mauvaise qualité.

La loi restreint l'accès à l'AMP aux seuls couples « en âge de procréer » et souffrant d'une « infertilité dont le caractère pathologique a été médicalement diagnostiqué ». La situation devient ambiguë lorsque l'âge dépasse quarante ans et à mesure que la ménopause climatérique se rapproche (79).

Sélection des donneuses

La donneuse, volontaire spontanée, doit répondre aux critères suivants :

- Age inférieur à 38 ans ;
- Mère d'au moins un enfant ;
- Vie en couple et accord du conjoint.

Un bilan clinico-biologique visant à s'assurer du bon fonctionnement ovarien, de l'absence de pathologie transmissible (infectieuse ou génétique) est réalisé avant l'acceptation du don. Ce bilan comprend :

- Bilan infectieux : sérologies VIH 1 et 2, HTLV 1 et 2, hépatites B et C, cytomégalovirus (CMV), Epstein-Barr, syphilis ;
- Bilan hormonal ;
- Bilan échographique ;
- Bilan génétique : caryotype et enquête génétique ;
- Bilan psychologique ;
- Bilan anesthésique.

Pour le mari de la donneuse, seul le bilan psychologique est exigé. Au point de vue administratif, le couple donneur doit signer un consentement pour le don d'ovocytes ; le consentement de la donneuse est également demandé pour subir une enquête génétique (70).

Bilan du couple receveur

Le couple receveur doit faire également l'objet d'un bilan. Les sérologies de l'hépatite B et C, du sida et de la syphilis et du CMV sont demandées pour les deux conjoints. Les sérologies de la rubéole et de la toxoplasmose sont vérifiées, si nécessaire, chez la femme. Une hystéroscopie et éventuellement une biopsie de l'endomètre est réalisée chez la receveuse. Pour le conjoint, deux spermogrammes sont programmés à trois mois d'intervalle avec un test de pénétration des spermatozoïdes. Un entretien psychologique est également réalisé chez ce couple.

Sur le plan administratif, le couple signe un consentement au don d'ovocyte, le consentement du receveur pour l'enquête génétique, un procès verbal de déclaration conjointe en vue de l'AMP au près du Tribunal de Grande Instance ou d'un notaire (70).

Technique

- Recueil des ovocytes : Le recueil des ovocytes de la donneuse se fait par ponction folliculaire après stimulation ovarienne selon les protocoles habituellement utilisés en FIV, associant analogues de la LH-RH et gonadotrophines. Les ovocytes sont ensuite prélevés par ponction sous anesthésie locale ou générale au cours d'une hospitalisation de moins de 24 heures.
- Fécondation *in vitro* et congélation des embryons : Les ovocytes de la donneuse sont fécondés avec les spermatozoïdes (frais ou auto-conservés) du conjoint de la receveuse. Selon la qualité du sperme, il peut s'agir de FIV classique ou micro-injection. Environ cinq ovocytes sont utilisés pour une même receveuse. Les embryons obtenus sont congelés et ne seront replacés qu'au bout de six mois, après vérification de l'absence de pathologie transmissible chez la donneuse (sérologies : hépatite B et C, HTLV, CMV, HIV 1 et 2).
- Transfert des embryons chez la receveuse : En cas d'hypogonadisme, la receveuse est traitée par une association estradiol valérate (*Progynova*) 2 à 4 mg par jour ou *Estraderm TTS 100* un patch tous les deux jours et progestérone micronisée (*Utrogestan*) 200 à 300 mg par voie vaginale, dix jour par mois. Il s'agit d'un protocole de traitement substitutif qui permet tout à la fois de pallier le déficit hormonal et d'adapter ce traitement en fonction de la programmation du don d'ovocytes. En cas de grossesse, le traitement est poursuivi pendant les neuf premières semaines jusqu'à l'établissement du relais placentaire. En l'absence d'hypogonadisme, le transfert se fait dans les mêmes conditions que pour la FIV classique (79).

2. *Don de sperme*

Le don de sperme répond aux conditions générales du don de gamètes. Les centres pratiquant le don de sperme sont regroupés au sein de la Fédération des Centres d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme (CECOS).

Indications

Les deux indications du don de sperme sont l'insuffisance spermatique et le risque de transmission de maladie grave.

L'insuffisance spermatique reste l'indication principale : le donneur reste le seul recours lorsqu'il n'existe aucun spermatozoïde récupérable (azoospermie sécrétoire, aplasie de la lignée germinale) ou lorsque le couple est opposé à l'ICSI.

Le risque de transmission de maladie grave comprend les risques génétiques, mais aussi les risques infectieux avec l'utilisation d'un sperme de donneur chez les couples HIV sérodivergents (mari séropositif, femme indemne) (70).

Sélection des donneurs

Comme pour le don d'ovocytes, les donneurs spontanément volontaires doivent répondre aux critères suivants :

- Age inférieur à 45 ans ;
- Père d'au moins un enfant ;
- Vie en couple et accord du conjoint ;
- Spermé résistant à la congélation ;
- Absence de pathologie transmissible, infectieuse ou génétique.

Des examens de sang et de spermé sont pratiqués ainsi que des enquêtes génétiques et un bilan psychologique (70).

Utilisation du spermé

Le spermé ne peut être utilisé qu'après un délai de congélation de 6 mois, au bout desquels les contrôles sérologiques (syphilis, chlamydiae, hépatites B et C, HTLV, CMV, HIV 1 et 2) sont renouvelés. Le nombre d'enfants susceptibles d'être issus d'un même donneur est limité à cinq par la loi de bioéthique.

Le choix du donneur repose sur des critères d'appariement : origine ethnique, couleur de la peau, chevelure, taille, poids, groupe sanguin. L'objectif est d'introduire le moins possible de caractères étrangers au couple (82).

Bilan du couple receveur

Le couple receveur doit faire les démarches suivantes :

- Consultation de gynécologie :
 - o Indication et motivation du couple,
 - o Examen gynécologique, bilan organique et fonctionnel,
 - o Transfert de la demande au CECOS ;
- Entretien médical (CECOS) :
 - o Information,

- Recueil des consentements,
 - Recueil des éléments d'appariement,
 - Contrôles sérologiques ;
- Entretien avec un psychologue ;
 - Entretien avec un juge ou un notaire pour information sur les conséquences du don quant à la filiation (69).

Technique

Différentes techniques d'AMP peuvent être utilisées, selon la fertilité de la conjointe :

- Insémination artificielle (IAD) : les principes et les techniques ont été décrits précédemment. Selon les cas, ces inséminations sont faites soit en cycle spontané sans traitement, soit après une stimulation ovarienne.
- Fécondation *in vitro* classique avec sperme du donneur (FIV-D) : La FIV-D n'a pas de particularité hormis un très fort taux de succès et un risque important de grossesse multiple.
- ICSI avec sperme de donneur : la technique et les résultats sont identiques à ceux de l'ICSI avec sperme du conjoint (82).

3. Don d'embryons

Le don d'embryon est une alternative à l'adoption en cas de stérilité mixte par insuffisance ovarienne et absence de spermatozoïdes, qui nécessite un double don de gamètes, pratique interdite par la loi. Il peut être envisagé aussi pour les couples qui ne peuvent ou ne veulent pas avoir recours aux autres méthodes d'AMP (84).

Pour pouvoir bénéficier d'un don d'embryons, le couple doit réunir à la fois les conditions du don d'ovocytes et celle du don de sperme. Les embryons susceptibles d'être donnés, sont ceux obtenus par FIV et non utilisés par le couple dont ils sont issus. Le don d'embryon est soumis à une réglementation spécifique (Décret n° 99-925 du 2 novembre 1999 relatif à l'accueil de l'embryon et modifiant le code de la santé publique) (68).

La prise en charge en AMP est extrêmement complexe puisque chaque traitement mis en place est spécifique à chaque femme consultant pour infertilité. Le bilan préalable permet d'adapter le protocole. La figure 32 permet de mieux comprendre la prise en charge du couple infertile.

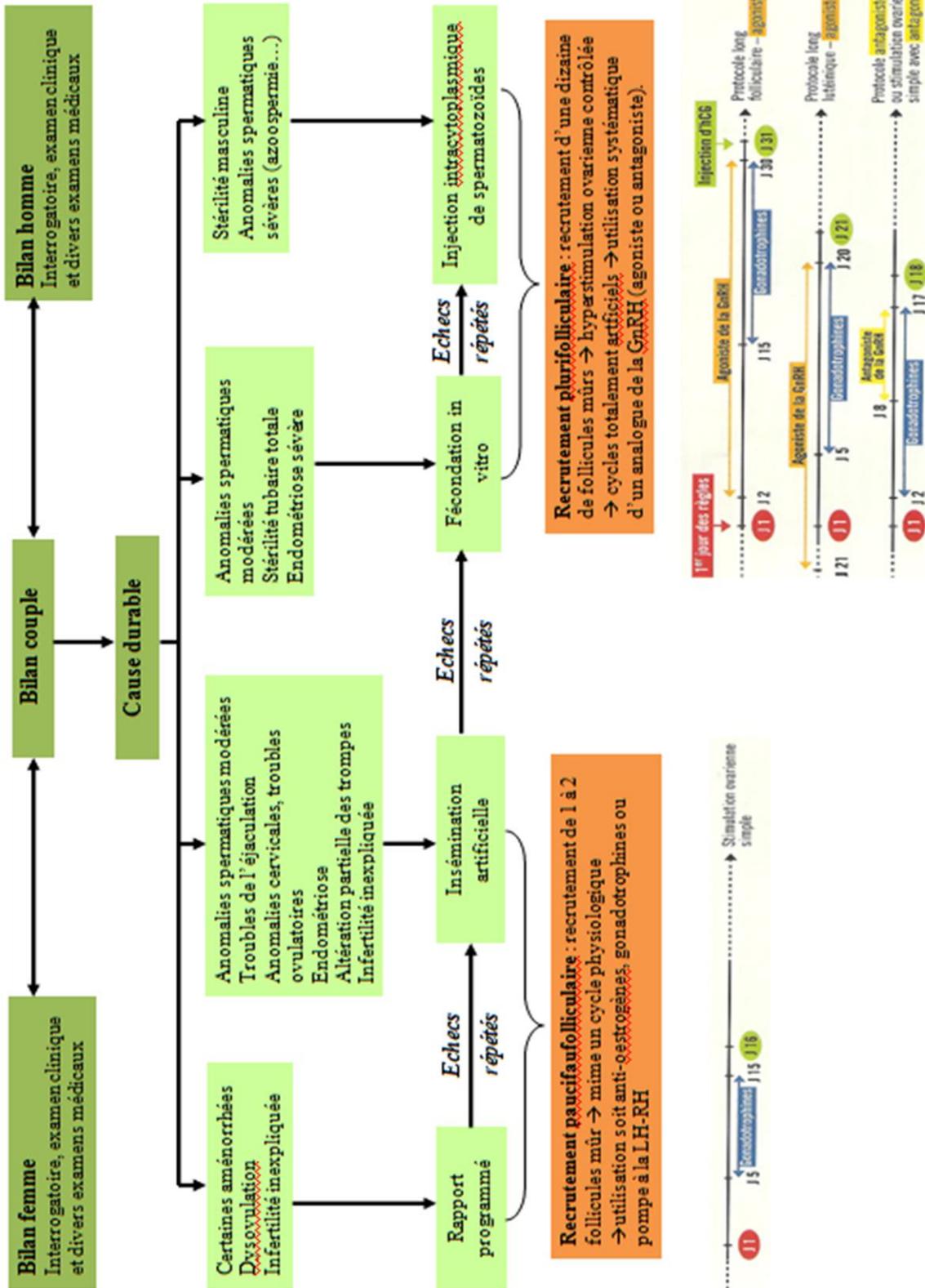


Figure 32 : Schéma général de la prise en charge du couple infertile

Cinquième partie : *Le rôle du pharmacien et l'assistance médicale à la procréation*

Dans ce parcours que constitue l'AMP, le pharmacien a un vrai rôle à jouer en termes d'information, d'écoute et d'orientation. Il est fondamental d'être clair et honnête avec les patientes concernées et également de les mettre en garde contre le nomadisme d'informations, notamment sur internet. Le désir d'enfant peut devenir une obsession pour certains patients. Une prise en charge tant au niveau thérapeutique, que psychologique est nécessaire. Ce qui passe par une interrogation sur les modes de traitements, les médicaments utilisés, les effets secondaires attendus. Au travers de quelques exemples d'ordonnances, nous allons décrire, sous forme d'un commentaire d'ordonnance, de manière plus précise ce rôle ainsi que les conseils associés à la délivrance.

I. Exemples d'ordonnances

CLINIQUE JULES VERNE
PÔLE HOSPITALIER MUTUALISTE DE NANTES

SERVICE D'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

Nantes, le 05/04/13

Gynécologues AMP:

Dr AS d'ARAILH
10004424163
1000 44 24 163

Dr M. BERLIVET
10002517521
1000 25 17 521

Dr S. CHAPLOT
10002576903
1000 25 76 903

Dr R. HIRT
10005172852
1000 51 72 852

Dr F. JOULIE
10002584133
1000 25 84 133

Dr C. LAUNAY-BOURILLON
10002581485
1000 25 81 485

Dr A. LE TRONG
10005180129
1000 51 80 129

Laboratoire AMP:
Dr M.L. LANGLOIS
Biologiste
Mme V. DUVEAU
Technicien

Secrétariat AMP :
Mme F. LECRUBIER
02.51.17.15.30
☎ 02.51.17.15.31

Psychologues :
Mme S. CHIFFOLEAU
Mme L. HUBERT
Mr V. LESTIEN
02.51.17.18.18

"FINISS"
440029338

Madame

Il est impératif que vos sérologies (vous et votre conjoint) ainsi que la spermoculture datent de moins d'un an avant tout début de traitement ou 6 mois si 1ère tentative.

- **SPÉCIAFOLDINE 0.4MG** : 1 comprimé(s) par jour pendant deux mois, à commencer 30 jours avant la date attendue des règles du cycle de traitement.
- **GONAL F 300 (STYLO)** : 37.5 UI par jour à partir du S3 jour du cycle. La posologie sera adaptée après contrôle échographique sur avis médical. QSP 14 jours
- **ORGALUTRAN 0,25** : 1 injection par jour par voie sous cutanée selon avis médical, 1 boîte de 1 unité
- **OVITRELLE** : 1 ampoule(s) en sous cutanée pour déclencher l'ovulation sur avis médical.

Dr Claudine LAUNAY-BOURILLON
10002581485

Dr Claudine LAUNAY-BOURILLON
Gynécologue-Obstétricienne
CLINIQUE JULES VERNE - PÔLE HOSPITALIER MUTUALISTE DE NANTES
2-4 Route de Paris 44314 Nantes cedex 3
N° téléphone : 02 51 17 15 30 Fax : 02 51 17 15 31
Service AMP

Injections à faire par IDE, à domicile, dimanches et jours fériés.

En rapport avec l'article L322-3/12
En cas d'urgence après 18 heures et le week end, un médecin de garde est toujours joignable au 02.51.17.18.18.

CLINIQUE JULES VERNE - UNION DES REALISATIONS
ETABLISSEMENT DE SANTE PRIVE D'INTERET COLLECTIF
2-4 Route de Paris 44314 Nantes cedex 3
Secrétariat AMP: 02.51.17.15.30 Fax : 02.51.17.15.31

SPECIAFOLDINE 0,4 mg (Acide folique), vitamine B9, est indiqué dans la prévention primaire des défauts de fermeture du tube neural (*spina bifida*) chez les femmes sans antécédent de ce type et qui désirent concevoir (à commencer 4 semaines avant la conception et à poursuivre 8 semaines après celle-ci) (59).

GONAL F STYLO PREREMPLI (Follitropine alpha (FSH)), gonadotrophine humaine, induit la stimulation de la croissance folliculaire multiple dans le cadre d'une AMP en permettant le développement de follicules de De Graaf matures.

OVITRELLE 250 (Choriogonadotrophine alfa), gonadotrophine chorionique (HCG) permet de déclencher la maturation folliculaire finale et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.

ORGALUTRAN 0,25 (Ganirelix), antagoniste de la Gn-RH, permet de contrôler la phase de stimulation ovarienne pour éviter une ovulation spontanée ou prématurée et déclencher l'ovulation à un moment favorable à l'intervention de l'équipe médicale (88).

Protocole antagoniste ou stimulation ovarienne simple avec antagoniste : L'antagoniste de la Gn-RH est administré environ 5 jours après le début de la stimulation ovarienne, puis en fonction de la réponse ovarienne à la stimulation.

Posologie : La dose de départ de gonadotrophines humaines chez cette patiente est de 37,5 UI, il s'agit d'une faible posologie utilisée pour le recrutement paucifolliculaire. En fonction de la taille et du nombre de follicules et du taux de LH, on adapte les doses en cours de cycle.

L'injection d'hCG (Ovitrelle) s'effectue lorsque la croissance folliculaire adéquate est obtenue. Son injection est programmée suite aux échographies et/ou prises de sang.

Le recrutement paucifolliculaire permet le recrutement de 1 à 2 follicules. Il est indiqué lors d'insémination intra-utérine, de rapports programmés ou de transfert d'embryons congelés. L'administration d'antagoniste de la Gn-RH (Orgalutran) permet de différer de 1 ou 2 jours le pic de LH pour une meilleure planification de l'insémination ou du transfert.

Contre-indications : Les antécédents de troubles thrombo-emboliques sont une contre-indication à l'utilisation de Gonal-f ainsi que le cancer du sein, de l'utérus ou des ovaires (contre-indication de Gonal-f et Ovitrelle).

La plupart des médicaments de l'ordonnance sont administrés par voie injectable à heures précises. Il est donc nécessaire de se préoccuper à l'avance de la disponibilité de l'infirmière ou, le cas échéant, d'expliquer à la patiente comment pratiquer les injections.

Conseils de prise :

Utilisation du médicament

- Gonal-f (stylo prérempli) est injecté en SC par une infirmière ou par la patiente elle-même. Les aiguilles pour le stylo sont également fournies dans la boîte. Gonal-f s'injecte le soir à heures régulières pour permettre de faire les contrôles sanguins le matin et d'obtenir des résultats fiables. Les modalités d'injection sont expliquées lors de la consultation par une infirmière ou une sage-femme. Toute solution doit être conservée 28 jours au maximum après ouverture. Gonal-f doit être conservé entre + 2°C et + 8°C au réfrigérateur à la pharmacie, mais il est possible de le conserver à température ambiante (< 25°C) pendant 3 mois au maximum chez la patiente.
- Ovitrelle est injecté en SC par l'infirmière ou la patiente après indication de la date et de l'heure par le médecin. Conserver au réfrigérateur entre + 2°C et + 8°C à la pharmacie. Possibilité de rester jusqu'à 30 jours à température ambiante chez la patiente (88).
- Orgalutran (seringue préremplie) est à injecter en SC par l'infirmière ou la patiente après indication par le médecin. A conserver à température ambiante (<25°C). Vérifier la seringue avant emploi, ne l'utiliser que si la solution est limpide (61).
- Pour ces injections en SC, sortir le produit du réfrigérateur 30 min à 1h30 avant l'injection. Varier tous les jours le site d'injection et changer d'aiguille à chaque fois.

Effets indésirables

- Gonal-f : réactions locales au point d'injection (douleur, érythème), kystes ovariens, syndrome d'hyperstimulation léger à modéré le plus souvent, plus rarement sévère, céphalées, troubles digestifs.
- Ovitrelle : syndrome d'hyperstimulation grave 6 à 8 jours après la ponction créant des douleurs abdominopelviennes importantes et des kystes ovariens pouvant se tordre ou se rompre.
- Orgalutran : réactions locales au point d'injection (rougeurs), céphalées, nausées, douleurs abdominales et, plus rarement syndrome d'hyperstimulation (59) (88).

Conseils complémentaires :

L'annonce d'une infertilité dans un couple provoque des bouleversements. Il en ressort toujours un sentiment de culpabilité sur le fait de ne pas pouvoir donner la vie. Cette annonce impacte également sur la vie quotidienne. En effet, débuter un traitement demande d'accepter ses habitudes de vie à cause des contraintes horaires, des rendez-vous médicaux. Certaines femmes sont obligées de poser des congés, de se mettre en arrêt maladie ou parfois d'arrêter de travailler pour se consacrer uniquement à leur projet d'enfant.

L'impact sur la sexualité doit aussi être pris en compte. La programmation des rapports met à mal la vie amoureuse. La sexualité est souvent réduite à attendre le moment propice à la conception et les relations non spontanées s'accompagnent de peu de plaisir.

Selon la réceptivité de la patiente, le pharmacien peut délivrer plusieurs conseils.

A propos de l'AMP :

- La patiente doit faire face au stress et communiquer avec son conjoint.
- Rappeler que l'infertilité est un dysfonctionnement de l'organisme qui concerne 15% de la population. Préciser que même lorsqu'elle est inexplicée, cela ne veut pas dire que c'est psychologique.
- Savoir s'entourer, expliquer à la famille ou aux amis. Se faire aider d'un psychologue si besoin.

A propos du traitement :

- Respecter le protocole établi par le médecin et les horaires d'injections communiqués au cours du traitement.
- Signaler rapidement des effets indésirables anormaux (saignement, douleurs, fièvre...).
- Ne pas modifier ses habitudes de vie, conserver ses activités.
- Connaître les risques de la FIV en cas de transfert de plusieurs embryons, savoir que le transfert d'embryon est possible. Se préparer à la demande des médecins de réaliser une réduction embryonnaire lorsque plusieurs embryons ont été transférés pour éviter une grossesse multiple. Réaliser les difficultés auxquelles sera confronté le couple, déjà fragilisé par l'infertilité, lors d'une naissance multiple.

- Optimiser la réussite du traitement : avoir une vie saine et une alimentation équilibrée, faire attention à son poids. Essayer de réaliser le traitement dans une période de grande disponibilité. Arrêter le tabac et l'alcool. Limiter la consommation de caféine. Une fois enceinte, éviter de dévier vers une protection exagérée de la grossesse, une surmédicalisation (87).

CLINIQUE JULES VERNE
POLE HOSPITALIER MUTUALISTE DE NANTES

SERVICE D'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

Nantes, le 31 déc. 2013

Gynécologues AMP:

Dr AS d'ARAILH
10004424163

Dr M. BERLIVET
10002517521

Dr S. CHAPLOT
10002578903

Dr R. HIRT
10005172852

Dr F. JOULIE
10002564133

Dr C. LAUNAY-BOURILLON
10002561485

Dr A. LE TRONG
10000150129

Laboratoire AMP:
Dr ML LANGLOIS
Biologiste
Mme V. DUVEAU
technicien

Secrétariat AMP:
Mme F. LEGRUBIER
02.51.17.15.30
02.51.17.15.31

Psychologues:
Mme S. CHIFFOLEAU
Mme L. HUBERT
02.51.17.18.18

FINISS
440029338

Madame [redacted]

Il est impératif que vos sérologies (vous et votre conjoint) datent de moins d'un an avant tout début de traitement ou 6 mois si 1ère tentative et que le spermogramme date de moins de 6 mois.

- **SPÉCIAFOLDINE 0.4MG** : 1 comprimé(s) par jour pendant deux mois, à commencer le cycle précédant le traitement.
- **UVEDOSE** : 1 ampoule(s) à boire le cycle précédant le traitement. *maintenant.*
- **PROVAMES 2 MG** : 2 comprimé(s), tous les soirs à partir du J24 jour du cycle. Contacter le secrétariat dès l'arrivée des règles sans interrompre le provames. 1 boîte. *le 08/02*
- **GONAL F 900 (STYLO)** : Injections sous cutanées sur avis médical en fin d'après midi. Début du traitement à 150 UI par jour à l'arrêt du provames selon avis médical puis adapté selon avis médical. QSP 12 jours *12j*
- **ORGALUTRAN 0,25** : 1 injection par jour par voie sous cutanée selon avis médical, 1 boîte de 5 unités et ~~1 boîte de 1 unité~~
- **OVITRELLE** : 1 ampoule(s) en sous cutanée pour déclencher l'ovulation sur avis médical.

MERCI DE DELIVRER LA TOTALITE DU TRAITEMENT

Dr Claudine LAUNAY-BOURILLON

Injections à faire par IDE, à domicile, dimanches et jours fériés. En rapport avec l'article L322-3/12.
En cas d'urgence après 18 heures et le week end, un médecin de garde est toujours joignable au 02.51.17.18.18.

CLINIQUE JULES VERNE - UNION DES REALISATIONS
ETABLISSEMENT DE SANTE PRIVE D'INTERET COLLECTIF
2-4 Route de Paris 44314 Nantes cedex 3
Secrétariat AMP: 02.51.17.15.30 Fax : 02.51.17.15.31

Cette patiente s'est représentée à la pharmacie quelques mois plus tard avec une autre ordonnance, la première tentative de stimulation ovarienne en cycle spontané ayant échoué. Sur cette ordonnance on retrouve :

PROVAMES 2 mg (estradiol), oestrogénothérapie, est utilisé hors AMM dans les protocoles d'AMP dans deux situations : en vue d'une imprégnation hormonale pour préparer un transfert d'embryon(s), ou comme dans ce cas en début de protocole de FIV avec un antagoniste de la Gn-Rh avant de commencer la stimulation ovarienne.

CETROTIDE 0,25 mg, antagoniste de la Gn-RH, comme l'Orgalutran (décrit sur l'ordonnance précédente), permet de la phase de stimulation ovarienne. La première injection doit s'effectuer sous surveillance médicale car un risque d'hypersensibilité existe.

GONAL F900 (Stylo) qui est débuté à 150 UI, dose plus importante que lors de la précédente stimulation ovarienne.

L'utilisation d'œstrogène en début de protocole et d'une dose plus importante de gonadotrophines permet de déduire qu'il s'agit cette fois-ci d'une stimulation ovarienne en vue d'une fécondation *in vitro*.

Cette dernière partie permet d'insister sur l'importance de la formation des équipes officinales sur l'AMP pour donner les conseils appropriés au comptoir. De nombreux organismes proposent des journées de formation. En parallèle de la formation, des aides peuvent être proposées au titulaire pour aider à la dispensation des médicaments de l'AMP. Un tableau regroupant les principaux médicaments avec leurs indications peut être affiché. Des revues (Le moniteur des pharmacies, Le pharmacien de France...) participent également à la formation.

CONCLUSION

L'aide médicale à la procréation est à l'origine de 20 000 naissances par an, cette tendance devrait s'accroître avec des maternités de plus en plus tardives et la baisse de la fécondité qui en découle. Les pharmaciens d'officines sont de plus en plus confrontés à des interrogations quant au choix à opérer en matière d'AMP.

Lorsqu'une cause d'infertilité curable est détectée, l'équipe médicale oriente le couple vers la technique d'AMP la plus appropriée. Dans ce manuscrit, nous avons pu voir qu'il existe de très nombreux protocoles et que dans le domaine de la stimulation ovarienne la notion de schéma « type » ou « classique » ne peut s'appliquer. En effet, la détermination du protocole associé s'adapte aux particularités de chaque patiente. De ce fait les patientes peuvent bénéficier de protocoles très différents. De plus, les protocoles thérapeutiques sont extrêmement variables selon les centres et les équipes médicales.

Les techniques de stimulation ovarienne sont amenées à évoluer très vite. La mise sur le marché des antagonistes de la GnRH a permis déjà une simplification de la stimulation notamment vers un allègement des protocoles en minimisant le coût et les risques mais en conservant les chances de succès pour la patiente. De récentes découvertes comme celle du nouveau neuropeptide GnIH, impliqué dans la régulation de l'axe gonadotrope, pourrait être à l'origine de nouveaux traitements pour l'infertilité.

Le pharmacien d'officine constitue le dernier maillon dans le parcours médical de ces patientes en attente d'une grossesse, d'où l'importance de connaître l'ensemble des techniques susceptibles d'être proposées et surtout les protocoles. Dans ce domaine, le rôle du pharmacien consiste à s'assurer de la bonne utilisation et observance du traitement, notamment en vérifiant la cohérence des protocoles, que la patiente réalise les examens de contrôle et que l'augmentation des posologies s'effectue de manière progressive. De plus, l'annonce d'une infertilité dans un couple provoque un sentiment de culpabilité, le pharmacien a donc également un rôle de soutien et d'écoute afin de rassurer ses couples et de répondre aux nombreuses questions pouvant porter à la fois sur le traitement et les examens qu'ils doivent subir.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principales anomalies du sperme

Tableau 2 : Médicaments induisant une hyperprolactinémie

Tableau 3 : Classification des spermatozoïdes en fonction de leur mobilité (OMS)

Tableau 4 : Paramètres spermogramme (normes OMS)

Tableau 5 : Test de migration survie

Tableau 6 : Classification des troubles de l'ovulation selon OMS (*ou WHO World Health Organisation*)

Tableau 7 : Agonistes et antagonistes de la GnRH

Tableau 8 : Classification des syndromes d'hyperstimulation ovarienne à partir de la classification de Humaidan *et al.* et du « Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine »

LISTES DES FIGURES

- Figure 1 : Organes génitaux internes de la femme
- Figure 2 : L'utérus
- Figure 3 : Structure du corps utérin
- Figure 4 : Ovogénèse. A gauche, schéma de la méiose. A droite, corrélation avec le développement du follicule ovarique et l'ovulation
- Figure 5 : Les différents stades du développement folliculaire
- Figure 6 : Dynamique de la folliculogénèse
- Figure 7 : Principaux évènements ovariens (au niveau du follicule) et menstruels (au niveau de l'endomètre)
- Figure 8 : Représentation fonctionnelle de l'axe gonadotrope chez la femme
- Figure 9 : Rétrocontrôle des œstrogènes sur la sécrétion hypophysaire de FSH
- Figure 10 : Schéma d'un récepteur transmembranaire couplé à une protéine
- Figure 11 : Profils hormonaux du cycle menstruel
- Figure 12 : Système génital de l'homme
- Figure 13 : Structure schématique de l'épithélium germinale
- Figure 14 : La spermatogénèse
- Figure 15 : Schéma d'un spermatozoïde
- Figure 16 : Régulation hormonale de la fonction testiculaire par l'axe cérébro-testiculaire
- Figure 17 : Segmentation : du zygote au blastocyste
- Figure 18 : Différents obstacles à l'excrétion des spermatozoïdes
- Figure 19 : Schéma des hypothèses physiopathologiques dans l'endométriose
- Figure 20 : Les troubles de sélection-dominance dans l'OPK (Ovaires Polykystiques)
- Figure 21 : Les différents mécanismes d'action de la GnIH sur la synthèse et la sécrétion des gonadotrophines
- Figure 22 : Conduite à tenir lors de la première consultation
- Figure 23 : Courbe ménothermique normale
- Figure 24 : Protocole agoniste long (forme retard)
- Figure 25 : Protocole agoniste long (forme quotidienne)
- Figure 26 : Protocole agoniste court
- Figure 27 : Protocoles antagonistes : à dose unique et à doses multiples
- Figure 28 : Les techniques en AMP
- Figure 29 : Fécondation *in vitro* et transfert des embryons dans l'utérus
- Figure 30 : Les différentes étapes de l'ICSI
- Figure 31 : Comparaison ovocyte normal et ovocyte avec zone pellucide épaissie
- Figure 32 : Schéma global de la prise en charge du couple infertile

BIBLIOGRAPHIE

1. ELAINE N. MARIEB
Anatomie et physiologie humaines
PEARSON Education 6^e édition – 2005
2. VACHERET N.
L'appareil génital féminin
<http://www.spiral.univ-lyon1.fr/polycops/HistologieFonctionnelleOrganes/GenitalFeminin/TexteP3.html#tractus>
3. PELLESTOR F.
Histologie des appareils génitaux féminins
http://www.med.univ-montp1.fr/Enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-integres/MI5_genetique/ressources_locales_MI5/Reproduction/MI5_reproduction_histologie_female.pdf
4. ANONYME
L'appareil génital féminin
http://www.diffu-sciences.com/pages/med_acces/encyclo/18_ap_genital_fem.html
5. FAURE A-K.
Ovogénèse, folliculogénèse, fécondation.
http://www.uvp5.univ-paris5.fr/WIKINU/docvideos/Grenoble_1011/faure_anne_karen/faure_anne_karen_p02/faure_anne_karen_p02.pdf
6. BOURDONNAIS G.
Le système reproducteur, université de Laval
<http://www.dgpc.ulaval.ca/bio90192/chap7/chap7.pdf>
7. J-L ADER, F.CARRE, A.T DINH-XUAN, M.DUCLOS, N.KUBIS, J.MERCIER
Physiologie
MASSON- 2003
8. ANONYME
La folliculogénèse.
<https://campusvirtuel.smbh.univ-paris13.fr/claroline/backends/download.php?url=L1VWXzIwMTItMjAxMy9wcm9ncmFtbWVfVUYvcGh5c2lvaG9naWVfZGVfbGFfcmVwcm8vMTJfMDJfZm9sbGljdWxvZ%2BlN6HNlLnBkZg%3D%3D&cidReset=true&cidReq=>
9. G.FURELAUD, B.CALVINAUD
L'axe gonadotrope chez la femme.
<http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/cybernetique/04femme.htm>
10. H.DE TOURRIS, R.HENRION, M.DELECOUR
Gynécologie et obstétrique.
6^{ème} édition. Paris- 1994
11. CONSTANCIS P.
Appareil génital de l'homme.
<http://dr-constancis-urologue.fr/content/andrologue>
12. BOSERET JPH.

La spermatogénèse.

<http://www.jpboiseret.eu/index.php?page=gametogenese>

13. NGUYEN S.H

Manuel d'anatomie et de physiologie.

3^{ème} édition. EDITIONS LAMARRE- 2005.

14. Cours d'embryologie développé par les Universités de Fribourg, Lausanne et Berne (Suisse)
Spermatogénèse.

<http://www.embryology.ch/francais/cgametogen/spermato02.html>

15. A. CLAVERT

Spermiologie, Université de Strasbourg.

<http://spermiologie.u-strasbg.fr/pages.jsp?idTheme=470&idsite=133&idRub=263&rubSel=263>

16. S. HENNEBICK

Du zygote à l'embryon préimplantatoire, Université Joseph Fourier de Grenoble.

[http://www.uvp5.univ-](http://www.uvp5.univ-paris5.fr/WIKINU/docvideos/Grenoble_1011/hennebicq_sylviane/hennebicq_sylviane_p01/hennebicq_sylviane_p01.pdf)

[paris5.fr/WIKINU/docvideos/Grenoble_1011/hennebicq_sylviane/hennebicq_sylviane_p01/hennebicq_sylviane_p01.pdf](http://www.uvp5.univ-paris5.fr/WIKINU/docvideos/Grenoble_1011/hennebicq_sylviane/hennebicq_sylviane_p01/hennebicq_sylviane_p01.pdf)

17. J.-R. ZORN, M.SAVALE

Stérilité du couple

2^e édition MASSON- 2005

18. F. OLIVENNES, A. HAZOUT, R. FRYDMAN

Assistance médicale à la procréation

3^e édition MASSON – 2006

19. HAMAMAH S., SALIBA E., BENHAMED M., et al.

Médecine et Biologie de la reproduction

Paris: Masson, 1999.-p 317. (collection Gynécologie Obstétrique)

20. HEDON B., BAROCCO L.

Stérilité conjugale

In : Gynécologie / ed. par B. HEDUN, P.MADELENAT, D. DARGENT, S.FRYDMAN

Paris, Ellipses, 1998.- p 400-10. (Universités francophones)

21. MARES P.,

Fertilité, infécondité, stérilité : définitions, aspects épidémiologiques.

In: Gynécologie / ed. par B. REDON, P. MADELENAT, D. DARGENT, S.FRYDMAN

Paris, Ellipses, 1998.-p.391-99. (Universités francophones)

22. M-H PERRARD, C.GRENET, N.PRISANT, C. GEOFFROY-SIRAUDIN, D. SEGRETAINE,
M-R GUICHAOUA, G.PONTIS, P.DURAND

Analyse de la spermatogénèse ex vivo, application à l'analyse de la toxicité testiculaire.

MEDECINE/SCIENCES 2010 ; 26 : 305-10

23. J.SARFATI, J.YOUNG, S.CHRISTIN-MAITRE

Obesity and female reproduction.

Ann Endocrinol (Paris). 2010 ;71 : 49-53

24. S.ALVAREZ, E.DEVOUCHE

Première enquête nationale française sur les modes de vie et les facteurs toxiques chez les couples infertiles.

Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2012 ; 40 : 765-771.

25. Y. MENEZO, F. ENTEZAMI, I. LITCHBLAU, M. COHEN, S. BELLOC, M. BRACK
Stress oxydant et fertilité : fausses évidences et mauvaises recettes.

Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2012 ; 40 : 787-796.

26. J. AUGER, P. JOUANNET

Exploration et diagnostic standardisés de l'infertilité du couple, manuel de l'OMS
Paris INSERM – 1996

27. J. SALAT-BAROUX, J. MANDELBAUM, P. MERVIEL, J.-M. ANTOINE
L'ICSI le traitement moderne de la stérilité masculine

MASSON – 1998

28. E. SAPIN

Ectopie testiculaire, cryptorchidie : de quoi parle-t-on ? Indications opératoires.

Archives de pédiatrie, 2014 ; 21 : 113-117.

29. C. PIENKOWSKI, A. CARTAULT, S. CAULA-LEGRIEL, Z. AJALTOUNI, M. DAUBIN,
M. TAUBER

Syndrome de Klinefelter et syndrome de Turner : pour une meilleure prise en charge.

Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2011 ; 39 : 521-524.

30. C. RAVEL, S. CHANTOT-BASTARAUD, J. CRETET, P. ROYNARD, M. SIBONY,
N. MAURIN, M.-A. BELAUD-ROTUREAU, I. BERTHAUT

Syndrome de Klinefelter : qualité des gamètes et spermatogénèse.

Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2011 ; 39 : 525-528.

31. S. HAMAMAH, F. ENREZAMI, D. ATTIAS

Peut-on considérer le spermogramme comme un problème de santé publique ?

Centre de Fécondation in vitro, Hôpital A. Béclère, Clamart.

http://pro.gyneweb.fr/portail/Sources/congres/jta/02/2002_087.htm

32. M. COCUZZA, C. ALVARENGA, R. PAGANI

The epidemiology and etiology of azoospermia.

CLINICS 2013; 68 : 15-26

33. E. HUYGHE, V. IZARD, J.-M. RIGOT, J.-L. PARIENTE, J. TOSTAIN, les membres du Comité
d'andrologie de l'association française d'urologie (CCAFU)

Evaluation de l'homme infertile : recommandations AFU 2007.

Progrès en Urologie, 2008 ; 18 : 95-101.

34. G. GRIZARD, C. JIMENEZ

Les examens du sperme dans l'exploration de la fertilité masculine.

Progrès en Urologie, 1997 ; 7 : 496-504.

35. D. EISS, F. CORNUD, N. THIOUNN, J.-P. WOLF, E. AMAR, M. GHOUDANI, O. HELENON
Imagerie de l'hypofertilité masculine : technique et résultats.

Dix-septièmes Journées nationales de la Fédération française d'étude de la reproduction.

Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2012 ; 40 : 481-489.

36. H. COPIN, A. DEVAUX, F. BRASSEUR, V. BOULARD, M. BRZAKOWSKI, R. CABRY,
E. LOURDEL, P. MERVIEL

Bilan actualisé de l'infertilité en 2011.
Centre d'AMP, Pôle Femme-Mère-Enfant, CHU AMIENS.

37. P.MERVIEL

Exploration de la réserve ovarienne dans le bilan de l'infertilité.
Centre d'AMP, Pôle Femme-Mère-Enfant, CHU AMIENS.
http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=1296

38. Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM)
Item 29 : Infertilité du couple : conduite et première consultation.
<http://umvf.univ-nantes.fr/endocrinologie/enseignement/item29/site/html/cours.pdf>

39. P.MERVIEL, E.LOURDEL, M.BRZAKOWSKI, S.URRUTIAGUER, O.GAGNEUR,
A.NASREDDINE

Contre la pratique systématique d'une coelioscopie dans le bilan d'une infertilité.
Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2010 ; 38 : 420-423.

40. C.YAZBECK, A.LE TOHIC, M.KOSKAS, P.MADELENAT

Pour la pratique systématique d'une coelioscopie dans le bilan d'une infertilité.
Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2010 ; 38 : 424-427.

41. Exploration des infertilités – Exploration des infertilités féminines.

<http://www.chu-toulouse.fr>

42. B. BLANC, F.BRETELLE, A. AGOSLINI

Le distilbène® trente ans après
Springer – 2008

43. S.LAURENT, M.LANOUE, C.LECOMTE, L.BOURGEOIS, P.LECOMTE

Pronostic des infertilités féminines et diéthylstilbestrol.
Masson-Elsevier, 1998.

44. J.C EMPERAIRE

Pratique de la stimulation ovulatoire par les gonadotrophines
Springer – 2013

45. R. FANCHIN

La stimulation ovarienne concepts et réalités
Ed. MEDCOM – 2011

46. M.TOLEDANO, F.LAMAZOU, V.GALLOT, R.FRYDMAN, R.FANCHIN, M.GRYNBERG

Les stimulations ovariennes modérées pour fécondation in vitro constituent-elles un réel progrès en assistance médicale à la procréation ?
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2012 ; 41 : 6-13.

47. F.OLIVIENNES

Choix d'un protocole de stimulation ovarienne avec analogue en Fécondation In Vitro.
Unité de Médecine de la Reproduction, Service de Gynécologie Obstétrique II – Hôpital Cochin – Paris.

48. J-N.HUGUES

Changement de pratique de stimulation avec les antagonistes de la GnRH. Quel protocole de stimulation pour quelle femme ?
Mt Médecine de la Reproduction, 2005 ; 7.

49. P.MERVIEL, E.LOURDEL, R.CABRY, V.BOULARD, F.SCHEFFLER, S.DUPOND, M.LOMBART, C.MARC
Qu'est-ce que la mild stimulation ?
Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2012 ; 40 : 467- 471.
50. Différents types de protocoles.
<http://www.chu-toulouse.fr>
51. B.ROSSIN, J-L.POULY, J.BELAISCH-ALLART, J. DE MOUZON
La stimulation de l'ovulation pour fécondation in vitro, en France : choix et résultats en fonction des protocoles et des gonadotrophines.
Gynécologie Obstétriques et Fertilité, 2009 ; 37 : 864-872.
52. P.MERVIEL, R.CABRY, V.BOULARD, E.LOURDEL, M-F.OLIERIC, C.CLAEYS, P.DEMAILLY, A.DEVAUX, H.COPIN
Risques de la stimulation ovarienne et du prélèvement ovocytaire.
Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2009 ; 37 : 926-933.
53. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)
Recommandations de bonne pratique. Les médicaments inducteurs de l'ovulation : les gonadotrophines (Actualisation, avril 2007).
Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2007 ; 35 : 918-922.
54. P. BARRIERE, M.-L. COUET, S. HAMAMAH, J. LANSAC, D. LE LANNOU, D. ROYERE
Pratique de l'assistance médicale à la procréation
3^e édition MASSON – 1998
55. Institut de la médecine de la reproduction Marseille
http://www.imr-marseille.com/index.php?page=anatomie_masculine
56. L.JACQUESSON, J.BELAISCH-ALLART, J-P. AYEL
L'induction de l'ovulation.
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2010 ; 39 : 67-74.
57. P. MERUIEL, J.-D ALBY, J.-M ANTOINE, et al.
Les antagonistes de la GnRH
Gynécol. Obstét. Fertil – 2002
58. B. HEDON, R. FRYDMAN, M. PLACHOT
Stérilité féminine et procréations médicalement assistées
PARIS DOIN – 1990
59. D. VITAL DURAND, C. LE JEUNNE
Guide pratique des médicaments DOROSZ
29^e édition MALOINE – 2010
60. SCHERING – PLOUGH
Le traitement en toute simplicité – RCP PUREGON® et ORGALUTRAN®
Janvier 2009
61. MERCK CANADA Inc.
Monographie de produit : ORGALUTRAN®
http://www.merck.ca/assets/fr/pdf/products/Orgalutran-PM_F.pdf

62. S. DELPECH
Perceptions et attentes à propos de l'utilisation des gonadotrophines injectables chez les femmes prises en charge pour infertilité – enquête réalisée au CHU de Nantes
Thèse de Docteur en Pharmacie – 2008
63. F.LAMZOU, A.LEGOUEZ, V.LETOUZEY, M.GRYNBERG, X.DEFFIEUX, C.TRICHOT, H.FERNANDEZ, R.FRYDMAN.
Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne : physiopathologie, facteurs de risque, prévention et prise en charge.
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2011 ; 40 : 593-611.
64. D. FERRIER-CHERON
Les protocoles longs agonistes de la GnRH en FIV- ICSI. Etude de la durée de traitement nécessaire à la désensibilisation hypophysaire et influence sur les chances de grossesse.
Thèse de Docteur en Médecine – 2010
65. A.AMAR-HOFFET, B.HEDON, J.BELAISCH-ALLART
Place des techniques d'assistance médicale à la procréation.
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2010 ; 39 : 88-99.
66. E. HAFHOUF, J-P.TAAR, J.DEMOUZON, C.TIBI, R.LEVY
ICSI chirurgicales : quels enfants ?
Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2009 ; 37 : 873-883.
67. R.FRYDMAN
Résultats, Evolution des techniques d'AMP
Bull. Acad. Natle. Med. – 1995
68. M. PLACHOT
Une nouvelle assistance médicale à la procréation en France : l'accueil d'embryons
Gynécol. Obstét. Fertil. – 2001
69. J. LANSAC, P. BARRIERE, C. BARTHELEMY, O. BOUCHOT
AMP l'assistance médicale à la procréation en pratique
MASSON – 2005
70. <http://www.umvf.univ-nantes.fr/gynecologie-et-obstetrique>
Item 30 : Assistance Médicale à la Procréation
Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF)
71. D.LE LANNOU
Insémination intra-utérine : contre une stimulation systématique de l'ovulation.
Gynécologie Obstétrique et fertilité, 2007 ; 35 : 867-870.
72. C-M.BOOSMA, M-J HEINEMAN, B-J.COHLLEN, C. FARQUHAR
Techniques de préparation du sperme pour l'insémination intra-utérine.
Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group, 2007
73. L.THERON-GERARD, I.CEDRIN-DUMERIN, C.PONCELET, J-N.NUGUES
Protocoles de stimulation ovarienne avant insémination intra-utérine : quels objectifs ?
Médecine de la reproduction, 2005 ; 7, n°3.
74. Agence de la biomédecine. Activité d'Assistance Médicale à la Procréation 2010.
<http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2011/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>

75. Centre d'AMP de l'hôpital américain de Paris. Les principales techniques d'AMP.
http://www.fecondationinvitro.com/pages/?rub=amp&sousrub=ins_arti
76. Agence de la biomédecine. Guide de l'assistance médicale à la procréation
http://www.procreationmedicale.fr/dl/2011/11/Guide_AMP.pdf
77. F.DREIFUSS-NEITTER
Aspects législatifs de l'accueil d'embryon.
Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie, 2008 ; 10 : 21-23.
78. J-M. ANTOINE
ICSI.
Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie, 2000 ; 2 : 438-442.
79. S.CATTEAU-JONARD
Le don d'ovocyte : état des lieux.
Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie, 2007 ; 9 : 407-409.
80. HAS – Haute Autorité de Santé – Recommandations.
Evaluation de la fécondation in vitro avec micro-manipulation (intracytoplasmic sperm injection (ICSI)) : Indications, coût-efficacité et risques pour la descendance.
Médecine de la Reproduction, 2007 ; 9 : 230-237.
81. J-F.GUERIN
Les techniques biologiques en fécondation in vitro.
Médecine Thérapeutique Endocrinologie et Reproduction, 2003 ; 5 : 27-39.
82. C.DUDKIEWICZ-SIBONY
Le don de spermatozoïdes.
Médecine de la Reproduction, Gynécologie et Endocrinologie, 2011 ; 13 : 194-196.
83. C.WITTEMER, K.BETTAMAR-LEBUGLE
Etat des lieux de l'accueil d'embryons en France.
Médecine de la Reproduction, Gynécologie et Endocrinologie, 2008 ; 10 : 18-20.
84. Agence de la biomédecine
Recommandations de bonnes pratiques en accueil d'embryons.
Conseil d'orientation, 17 décembre 2010.
<http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/recommandations-et-bonnes-pratiques-accueil-d-embryons.pdf>
85. Agence de la biomédecine
Listes des procédés biologiques régulièrement utilisés en AMP et des techniques visant à améliorer les procédés biologiques autorisés.
Direction médicale et scientifique / Direction juridique, version du 6 novembre 2013.
http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/20131031_liste_procedes_amp_autorises.pdf
86. Le Moniteurs des Pharmacies-Formation.
L'assistance médicale à la procréation.
Cahier 2 n°2908 du 3 décembre 2011.
87. P. OGER, B. NICOLLET, B. WAINER, M-A. DE CRECY
La prise en charge du couple infertile. Informations à donner au couple infécond.
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2010 ; 39 : 100-112.

88. Univadis – Vidal – La base de donnée en ligne.
GONAL-f 300 UI/0,50 ml (22 µg/0,50 ml) sol inj / GONAL-f 900 UI/1,5 ml (66 µg/1,5 ml) sol inj
ORGALUTRAN 0,25 mg/0,5 ml sol inj / OVITRELLE 250 µg sol inj en stylo prérempli
89. M.MISRACHI, I.BEAU, M.ATGER, H.LOOSFELT, N.GHINEA, M. VU HAI,
E.MILGROM
Les récepteurs des gonadotrophines.
Médecine/Sciences, 1999 ; 15 : 175 –182.
90. I.FAUGERON-RUEL, S. CHRISTIN-MAITRE
Mutations des récepteurs des gonadotrophines.
Médecine de la Reproduction, 2003 ; 7 : 23-26.
91. Améli – Stérilité
Prise en charge de l'infertilité.
<http://www.ameli-sante.fr/?xtmc=prise%20en%20charge%20infertilit%C3%A9&xtcr=2>
92. Collège National des Gynécologues et des Obstétriciens
Recommandations pour la pratique clinique. La prise en charge du couple infertile.
http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_INFERTILITE_2010.pdf
93. A.TORRE, J-L. POULY, B.WAINER
Le bilan anatomique de la femme du couple infécond.
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2010 ; 39 : 34-44.
94. N.BEN ZINED
Endométriose et stérilité.
http://gynariana.tripod.com/docs/art_05.pdf
95. P.TERROSI, O.GRAESSLIN
Endométriose : du signe au diagnostic.
Médecine de la reproduction, 2007 ; 9 : 21-34.
96. S.OUZOUNIAN, N.CHABBERT-BUFFET
Physiopathologie de l'endométriose.
Médecine de la Reproduction, 2007 ; 9 : 17-20
97. A.TORRE, H.FERNANDEZ
Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2007 ; 4 : 97-104.
98. S.CHRISTIN-MAITRE
Syndrome des ovaires polykystiques et insulino-résistance.
Médecine de la Reproduction, 2005 ; 7 : 69-72.
99. C.DECANTER
Le syndrome des ovaires polykystiques ; quels protocoles en FIV et hors-FIV ?
Médecine de la reproduction, 2005 ; 7 : 196-203.
100. S.M SIRMANS, K.A PATE
Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome.
Clinical Epidemiology, 2014 ; 6 : 1-13.
101. J-P. BOISSEL
Distilbène® : les responsables oubliés.

MEDECINE vie professionnelle –échanges entre professionnels, 2001 : 128-129.

102. P. FENICHEL

Environnement, exposition fœtale et reproduction.

Médecine de la Reproduction, 2007 ; 9 : 98-104.

103. P.CHANSON

Adénome à prolactine et grossesse.

Médecine Thérapeutique Endocrinologie et Reproduction, 2000 ; 2 : 487-494.

104. P.LECOMTE

Hyperprolactinémie.

Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français – 20^{ème} Journées Nationales 1996.

105. S.CHRISTIN-MAITRE

A la recherche d'une étiologie génétique de l'infertilité féminine.

Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie, 2010 ; 12 : 12-17.

106. K.TSUTSUI

A new key neurohormone controlling reproduction, gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) :

Biosynthesis, mode of action and functional significance.

Progress in Neurobiology, 2009; 88 : 76-88.

107. <http://www.fivfrance.com>

108. L. BERTRAND

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

Thèse de Docteur en Pharmacie – 2003

109. C. RONDINEAU

Enquête sur le rôle du pharmacien d'officine face à un(e) patient(e) présentant une ordonnance de traitement de stimulation ovarienne simple ou dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation (insémination artificielle, fécondation in vitro).

Thèse de Docteur en Pharmacie – 2010

110. A. LE TRONG

Facteurs prédictifs de succès dans les protocoles de stimulation ovarienne en fécondation in vitro utilisant un agoniste de la GnRH.

Thèse de docteur en médecine – 2008

111. C. HUMEAU

Les médecines de procréation comptées et mécomptées de la fécondation in vitro

Paris O. Jacob – 1994

112. A. AUDEBERT

Fertilité, Stérilité

Paris Flammarion – 1987

113. S. HAMAMAH, E. SALIBA, M.BENHAMED, F. GOLD

Médecine et biologie de la reproduction

MASSON – 2001

114. J.-M ANTOINE

De la conception à la naissance

MASSON – 2002

115. <http://www.lbmroanne.com>
Recommandation de Bonne Pratique – Les médicaments inducteurs de l’ovulation
Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
116. <http://www.pma-stsaulve.fr>
117. <http://www.cpma.ch>
118. S. SILBERNAGL, A. DESPOPOULOS
Atlas de poche de physiologie
Médecine – Sciences – Flammarion – 1992

Nom - Prénoms : LE COZ, Sophie, Lucie, Martine, Anne

Titre de la thèse : Traitements actuels de l'infertilité en vue d'une procréation médicalement assistée.

Résumé de la thèse :

Au cours de ces dernières années, les troubles de l'infertilité ne cessent d'augmenter. Un couple sur six consulte au cours de sa vie pour un problème d'infertilité et près des deux tiers concevront spontanément ou grâce à une prise en charge médicale.

Les protocoles de stimulation ovarienne ont évolué durant la dernière décennie. Ces traitements étant dispensés à l'officine, le pharmacien joue un rôle central dans la dispensation de conseils associés mais également dans l'accompagnement du patient.

Dans une première partie, un rappel anatomique et physiologique à la fois de l'appareil génital féminin et masculin est traité. Les principales causes d'infertilité chez l'homme et chez la femme, ainsi que l'exploration du couple infertile sont abordées dans la deuxième partie. Au cours de la troisième partie, nous allons présenter la stimulation ovarienne qui est l'étape préliminaire avant toute AMP. Les médicaments utilisés, les différents protocoles et, les risques et complications de cette stimulation y sont décrits. Les différentes techniques d'assistance médicale à la procréation sont traitées dans la quatrième partie. Enfin la dernière partie explique le rôle du pharmacien dans la prise en charge de ces patientes.

MOTS CLÉS : STIMULATION OVARIENNE, PROCREATION MEDICALEMENT ASSISTEE, INFERTILITE, PHARMACIEN, OFFICINE

JURY

PRÉSIDENT : Mme Sylvie PLESSARD, Professeur de Chimie Thérapeutique
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Delphine CARBONNELLE, Maître de Conférences de Physiologie
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme Anne RONDEAU, Pharmacien

Adresse de l'auteur : 3, rue Porte Neuve
44000 Nantes