



HAL
open science

La stérilité féminine Prise en charge actuelle en France

Hélène Barillier

► **To cite this version:**

Hélène Barillier. La stérilité féminine Prise en charge actuelle en France. Sciences pharmaceutiques. Université de Caen, 2007. Français. NNT : 2007CAEN4023 . tel-00658638

HAL Id: tel-00658638

<https://theses.hal.science/tel-00658638>

Submitted on 10 Jan 2012

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

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

Université de CAEN

ANNEE 2006-2007

U.F.R.

DES

SCIENCES PHARMACEUTIQUES

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PRESENTEE PAR HELENE BARILLIER

SUJET : LA STERILITE FEMININE
Prise en charge actuelle en France

SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 7 JUIN 2007

JURY **MME JOSETTE LOUCHAHI**
 MME VERONIQUE BESRI
 MME MARIE-AUDE MALNOUX

PRESIDENT
EXAMINATEUR
EXAMINATEUR

En premier lieu, je remercie infiniment Madame Josette Louchahi d'avoir accepté de devenir mon directeur de thèse. Avec une grande gentillesse, elle a su se rendre disponible pour me conseiller tout au long de la rédaction de cette thèse. Je la remercie sincèrement de la patience dont elle a fait preuve pour relire et corriger ce travail.

Par ailleurs, je remercie également Mesdames Véronique Besri et Marie-Aude Malnoux de faire partie de mon jury et de consacrer du temps à la lecture et à la présentation de cette thèse.

TABLE DES MATIERES

Introduction	11
1^{ère} partie : Physiologie de la reproduction chez la femme	12
1- L'appareil génital féminin	13
1-1 Les ovaires	14
1-1-1 Anatomie	14
1-1-2 Histologie	14
1-1-3 Rôle dans la reproduction	15
1-2 Les trompes de Fallope	16
1-2-1 Anatomie	16
1-2-2 Histologie	16
1-2-2-1 La muqueuse	17
1-2-2-2 La séreuse	17
1-2-2-3 La musculieuse	17
1-2-2-4 Le liquide tubaire	17
1-2-3 Rôle dans la reproduction	18
1-3 Utérus	18
1-3-1 Anatomie	18
1-3-2 Histologie	19
1-3-2-1 La muqueuse	19
1-3-2-2 La séreuse ou péritoine utérin	20
1-3-2-3 La musculieuse	20
1-3-3 Rôle dans la reproduction	21
1-4 Le vagin	21
1-4-1 Anatomie	21
1-4-2 Histologie	22
1-4-3 Rôle dans la reproduction	23
1-5 La vulve	24
2-Fonction exocrine des ovaires : formation d'ovocytes matures	25
2-1 L'ovogénèse	25
2-2 Folliculogénèse	27
2-2-1 Le capital folliculaire	28
2-2-2 Les différents stades folliculaires	29
2-2-3 La maturation folliculaire : du follicules primordial au follicule de De Graaf	32
2-2-3-1 Formation du follicule pré-antral	33
2-2-3-2 Du follicule pré-antral au follicule de De Graaf	33
2-2-3-2-1 Croissance folliculaire basale	33
2-2-3-2-2 Maturation finale du follicule	34
2-3 L'ovulation ou rupture du follicule	35

2-4 Devenir du follicule : le corps jaune	35
3- Les cycles génitaux de la femme	37
3-1 L'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien	37
3-1-1 Au niveau de l'hypothalamus	37
3-1-2 Au niveau de l'anté-hypophyse	39
3-1-2-1 Rôles de la FSH	40
3-1-2-2 Rôles de la LH	40
3-1-2-3 Rôles combinés de la FSH et de la LH	41
3-1-3 Au niveau ovarien : le cycle ovarien	41
3-1-3-1 La phase folliculaire ou oestrogénique	41
3-1-3-2 L'ovulation	42
3-1-3-3 La phase lutéale ou oestroprogestative	42
3-1-4 Les stéroïdes sexuels chez la femme	43
3-1-4-1 Les oestrogènes	44
3-1-4-1-1 L'estradiol	44
3-1-4-1-2 L'estrone	44
3-1-4-1-3 L'estriol	45
3-1-4-2 La progestérone	45
3-2 Modifications des organes génitaux sous l'influence des oestrogènes et de la progestérone	46
3-2-1 Au niveau des trompes de Fallope	46
3-2-1-1 Le cycle « Fallopéen »	46
3-2-1-2 Rôles des trompes dans la reproduction	47
3-2-2 Au niveau de l'utérus	50
3-2-2-1 Cycle endométrial	50
3-2-2-2 Cycle de la glaire cervicale	52
3-2-2-3 Cycle du myomètre	57
4- Rapport sexuel- Fécondation- Nidation	58
4-1 Le coït	58
4-2 La migration des gamètes	58
4-2-1 Migration des spermatozoïdes	58
4-2-2 Migration de l'ovule	59
4-3 La fécondation	59
4-4 La nidation	60
2^{ème} partie : La stérilité chez la femme	63
1-Introduction- définitions	64
2-Les principales étiologies de stérilité chez la Femme et leurs traitements	66

2-1 Stérilités par troubles de l'ovulation	66
2-1-1 Hyperprolactinémie	67
2-1-1-1 Les différentes causes d'hyperprolactinémie	68
2-1-1-1-1 Hyperprolactinémie iatrogène	68
2-1-1-1-2 Hyperprolactinémie fonctionnelle	68
2-1-1-1-3 Hyperprolactinémie tumorale	68
2-1-1-2 Méthodes thérapeutiques de l'hyperprolactinémie	70
2-1-1-2-1 Le traitement médical	70
2-1-1-2-2 Le traitement chirurgical	71
2-1-1-2-3 Traitement radiothérapeutique de la tumeur	71
2-1-1-3 Prise en charge des hyperprolactinémies	71
2-1-1-3-1 Hyperprolactinémie iatrogène	71
2-1-1-3-2 Hyperprolactinémie fonctionnelle	71
2-1-1-3-3 Hyperprolactinémie tumorale	71
2-1-2 Dérèglements hypothalamo-hypophysaires	73
2-1-2-1 Troubles fonctionnels	73
2-1-2-2 Troubles organiques	74
2-1-2-3 Origine environnementale des troubles	74
2-1-2-4 Traitements	75
2-1-3 Troubles ovariens	75
2-1-3-1 Dystrophie ovarienne micro-polykystique (DOPK)	75
2-1-3-1-1 La pathologie	75
2-1-3-1-2 Traitement de la DOPK dans le cadre de la stérilité	78
2-1-3-2 Dystrophie ovarienne macro-polykystique	78
2-1-3-2-1 La pathologie	78
2-1-3-2-2 Traitement dans le cadre de la stérilité	79
2-1-3-3 Le LUF syndrome	79
2-1-3-3-1 La pathologie	79
2-1-3-3-2 Le traitement	80
2-1-3-4 Insuffisance ovarienne ou hypogonadisme	80
2-1-3-4-1 La disparition totale ou partielle du capital folliculaire	80
2-1-3-4-2 Le syndrome des ovaires résistants aux gonadotrophines	80
2-1-3-4-3 Prise en charge thérapeutique	81
2-2 Stérilité cervicale	81
2-2-1 Etiologies possibles	81
2-2-1-1 Insuffisance quantitative et/ou qualitative de la glaire	82
2-2-1-2 Glaire infectée	82
2-2-1-3 Glaire acide	82

2-2-1-4 Glaire hostile	82
2-2-2 Traitements des troubles de la glaire cervicale	83
2-2-2-1 Insuffisance qualitative et/ou quantitative de la glaire avec trouble de la maturation folliculaire	83
2-2-2-2 Insuffisance qualitative et/ou quantitative de la glaire sans trouble de la maturation folliculaire	83
2-2-2-3 Glaire infectée	84
2-2-2-4 Glaire acide	84
2-2-2-5 Glaire hostile	85
2-3 Stérilité tubaire et pelvi- péritonéale	85
2-3-1 Stérilité d'origine infectieuse	86
2-3-1-1 La pathologie	86
2-3-1-2 Les traitements	88
2-3-1-2-1 Le traitement curatif	88
2-3-1-2-2 Le traitement palliatif	88
2-3-2 Stérilités iatrogènes	89
2-3-2-1 La stérilisation tubaire	89
2-3-2-1-1 Traitements	89
2-3-2-1-2 Explorations	90
2-3-2-2 Chirurgie pelvienne	90
2-3-2-3 Manœuvres endo-utérines	90
2-3-3 Grossesses extra-utérines	91
2-4 Stérilité et endométriose	92
2-4-1 Qu'est ce que l'endométriose ?	92
2-4-2 Quels sont les mécanismes de formation de l'endométriose ?	92
2-4-3 Quels sont les symptômes ?	93
2-4-4 Mécanismes de l'infertilité associée à l'endométriose	94
2-4-5 Traitements de l'endométriose associée à la stérilité	94
2-4-5-1 Traitement chirurgical	95
2-4-5-2 Traitement médical	95
2-4-5-2-1 Les stéroïdes sexuels	97
2-4-5-2-2 Analogues agonistes de la LH-RH	97
2-4-5-3 La procréation médicalement assistée (PMA)	99
2-5 Syndrome Distilbène (DES syndrome)	99
2-5-1 Quelques dates à retenir sur le DES	99
2-5-2 Les risques liés au Distilbène	100
2-5-3 Traitement des anomalies du DES	102
2-5-4 Dépistage et explorations du DES syndrome	103

2-6 Malformations cervico- vaginales et utérines	103
2-6-1 Cas cliniques	103
2-6-2 Traitements	104
2-7 Stérilité utérine	104
2-7-1 Fibromes et adénomyose	104
2-7-1-1 Pathologies	104
2-7-1-2 Traitements	105
2-7-2 Synéchies traumatiques	106
2-7-2-1 La pathologie	106
2-7-2-2 Traitement	107
2-8 Anomalies chromosomiques	107
2-9 Stérilité idiopathique	108
3- Explorations de la stérilité	109
3-1 Les différents examens mis en œuvre	109
3-1-1 Interrogatoire	109
3-1-2 Examen clinique de la femme	112
3-1-2-1 Examen général	112
3-1-2-2 Examen gynécologique	113
3-1-3 Courbe ménothermique	113
3-1-3-1 Technique	113
3-1-3-2 Résultats	114
3-1-3-2-1 Courbe normale	114
3-1-3-2-2 Courbes atypiques	115
3-1-3-2-3 Courbes anormales	115
3-1-4 Examens biologiques	116
3-1-4-1 Recherche d'infection	116
3-1-4-2 Dosages hormonaux	116
3-1-4-2-1 Hormones et protéines dosées	116
3-1-4-2-2 Résultats	117
3-1-4-3 Tests dynamiques	118
3-1-4-3-1 Test à la progestérone	118
3-1-4-3-2 Test à la LH-RH	119
3-1-4-3-3 Test au citrate de clomifène	119
3-1-4-3-4 Test à la FSH	120
3-1-5 Biopsie d'endomètre	120
3-1-5-1 La biopsie	120
3-1-5-2 Les résultats	120

3-1-6	Exploration de la glaire	121
3-1-6-1	Test post coïtal de Hühner	121
3-1-6-1-1	Le test	121
3-1-6-1-2	Résultats	122
3-1-6-2	Test de pénétration in vitro	124
3-1-6-2-1	Le test	124
3-1-6-2-2	Les résultats	124
3-1-6-3	Test de pénétration croisée	124
3-1-6-3-1	Le test	124
3-1-6-3-2	Les résultats	124
3-1-6-4	Recherche d'anti-corps anti-spermatozoïdes	126
3-1-7	Exploration de l'utérus, des trompes et du péritoine	128
3-1-7-1	Imagerie	128
3-1-7-1-1	Echographie	128
3-1-7-1-2	Hystérosalpingographie	129
3-1-7-1-3	Salpingographie sélective	130
3-1-7-1-4	Cathéterisme tubaire rétrograde	130
3-1-7-1-5	Imagerie par résonance magnétique nucléaire	131
3-1-7-2	Endoscopie	131
3-1-7-2-1	Coelioscopie	131
3-1-7-2-2	Hystéroscopie	132
3-2	Déroulement de l'exploration féminine : stratégie diagnostique	133
3-2-1	Première consultation	133
3-2-1-1	Absence de signes d'alerte	133
3-2-1-2	Présence d'un ou plusieurs signes d'alerte	134
3-2-2	Consultations ultérieures	134
3^{ème}	partie : La Procréation Médicalement Assistée	135
1	Induction de l'ovulation	137
1-1	Le monitoring de l'ovulation	138
1-2	Les différents protocoles de stimulation ovarienne	139
1-2-1	Protocoles utilisés en mono-ovulation	139
1-2-1-1	Les stimulants de la croissance folliculaire	140
1-2-1-1-1	Le citrate de clomifène (CC)	140
1-2-1-1-2	Les gonadotrophines	142
1-2-1-1-3	Association citrate de clomifène et gonadotrophines	144
1-2-1-1-4	La pompe à LH-RH	144
1-2-1-2	Déclenchement de l'ovulation	146
1-2-2	Protocoles utilisés en poly-ovulation	147
1-2-2-1	Les analogues LH-RH	148

1-2-2-1-1 Les agonistes de la LH-RH	149
1-2-2-1-2 Les antagonistes de la LH-RH	150
1-2-2-2 Protocoles associant gonadotrophines et analogues de la LH-RH	150
1-2-2-2-1 Agonistes de la LH-RH et Gonadotrophines	150
1-2-2-2-2 Antagonistes de la LH-RH et Gonadotrophines	152
1-2-2-3 Protocoles sans analogues de la LH-RH	153
1-2-2-3-1 Gonadotrophines	153
1-2-2-3-2 Association Clomifène et gonadotrophines	153
1-3 Complications et risque de la stimulation de l'ovulation	154
1-4-1 Syndrome de l'hyperstimulation ovarienne (SHSO)	154
1-4-1-1 Le syndrome et ses complications	154
1-4-1-2 Les traitements du SHSO	155
1-4-1-2-1 Le traitement préventif	155
1-4-1-2-2 Le traitement curatif	156
1-4-2 Les maladies thromboemboliques	157
1-4-3 Risque carcinologique ?	158
2-Les différentes techniques de Procréation médicalement Assistée	159
2-1 Qu'est-ce que la PMA ?	159
2-2 L'insémination Intra-utérine	160
2-3 La FIV	163
2-3-1 Indications	163
2-3-2 Le protocole FIV	164
2-3-2-1 L'induction de l'ovulation	164
2-3-2-2 La ponction folliculaire	164
2-3-2-2-1 Pourquoi effectuons-nous cette ponction ?	164
2-3-2-2-2 Comment procède-t-on ?	164
2-3-2-3 La préparation du sperme du conjoint	165
2-3-2-4 La fécondation in vitro et la culture embryonnaire	166
2-3-2-5 Le transfert embryonnaire	168
2-3-3 Choix du nombre d'embryons à transférer lors d'une FIV	171
2-3-4 Devenir des embryons excédentaires	172
2-3-4-1 La congélation	173
2-3-4-2 L'utilisation à des fins expérimentales	174
2-3-4-3 La destruction des embryons	175

2-3-5 Soutien de la phase lutéale	175
2-3-5-1 Pourquoi soutient-on la phase lutéale ?	175
2-3-5-2 Thérapeutiques utilisées pour soutenir la phase lutéale	177
2-3-6 Traitements adjuvants en FIV	178
2-3-6-1 Hatching ou éclosion assistée de l'embryon	178
2-3-6-2 Culture prolongée : transfert au stade blastocyste	180
2-3-6-2-1 Pourquoi prolonger la culture embryonnaire ?	180
2-3-6-2-2 Les indications de la culture prolongée embryonnaire	181
2-3-7 Résultats globaux de la FIV	182
2-3-8 Risques et complications de la FIV	185
2-3-8-1 Grossesses gémeillaires	185
2-3-8-2 Fausses couches spontanées	188
2-3-8-3 Grossesses extra-utérines	188
2-3-8-4 Risques de malformations	189
2-4 La maturation ovocytaire in vitro (MIV), une technique prometteuse	190
2-4-1 Historique de la maturation in vitro	191
2-4-2 Le protocole MIV	191
2-4-3 Bilan de la MIV	191
2-5 Importance de la prise en charge psychologique des couples en PMA	193
3- AMP et Réglementation	195
3-1 Conditions à remplir pour les couples candidats à l'AMP	195
3-2 Réglementation pour le don de gamètes et d'embryons	196
3-2-1 Don de gamètes	196
3-2-1-1 Particularités du don de sperme	197
3-2-1-2 Particularités du don d'ovocytes	198
3-2-1-3 Rôles des centres agréés	198
3-2-1-4 Des dons insuffisants	198
3-2-2 Don d'embryons	199
3-4 Coût et prise en charge de l'AMP	200
3-3-1 Coût de la procréation médicalement assistée	200
3-3-2 Conditions de prise en charge par la sécurité sociale	201
Conclusion	203
Lexique des abréviations	205
Bibliographie	206

INTRODUCTION

Le désir d'avoir un enfant est non seulement un besoin naturel, mais également la réalisation d'un rêve et la conséquence logique d'une relation à deux. Mettre un enfant au monde est certainement la plus belle preuve d'amour que l'on puisse donner à son conjoint. Malheureusement ce désir naturel n'est pas possible pour tout le monde...

Avec un maximum de 25% de chances de concevoir par cycle entre 20 et 30 ans, les capacités reproductrices de l'espèce humaine sont assez limitées. Ainsi, l'attente moyenne pour concevoir un enfant pour un couple de fécondité normale est de un an. Au-delà d'un an, il est conseillé de consulter un médecin spécialiste, non pas pour suivre d'emblée un traitement inducteur de l'ovulation ou une procréation médicalement assistée mais pour définir, cerner le problème à ce stade s'il y en a un.

En France, 15 à 20% des couples sont amenés à consulter, à un moment ou à un autre de leur vie, un spécialiste pour des problèmes de fécondité. Seuls 2 à 5% des couples sont réellement stériles ; la grande majorité des couples consultants est en fait hypofertile. La stérilité ou l'hypofertilité est d'origine féminine dans 30% des cas, masculine dans 20% et mixte dans 40%. Parfois elle est inexplicable, on la dit idiopathique : c'est le cas de 10% des stérilités. La légère supériorité des étiologies féminines est liée au rôle de l'appareil génital féminin dans la majorité des étapes de la reproduction ; autant de phases où le système peut défaillir.

Dans une première partie, l'étude de la physiologie de la reproduction chez la femme va nous permettre de comprendre comment ce système complexe fonctionne et aboutit à la naissance d'un enfant et pourquoi un dysfonctionnement peut entraîner une hypofertilité voire une stérilité.

Les principales étiologies de la stérilité féminine et leurs traitements sont ensuite étudiés ainsi que les moyens diagnostiques et la stratégie mise en œuvre pour les détecter et les différencier afin d'appliquer pour chaque couple le traitement le plus adapté.

En troisième partie, enfin, les deux techniques de procréation médicalement assistée les plus utilisées, à savoir l'insémination intra-utérine et la fécondation in vitro, sont détaillées avant d'aborder la législation et la prise en charge actuelle en France.

1ère partie :
Physiologie de la
reproduction chez la femme

Physiologie de la reproduction chez la femme

C'est l'appareil génital féminin qui assure la majorité des étapes de la reproduction : production de gamètes féminins ou ovules, accueil et acheminement des gamètes masculins ou spermatozoïdes, fécondation de l'ovule, transit et implantation de l'oeuf fécondé, développement de l'embryon puis du fœtus pendant la grossesse et expulsion de ce dernier lors de l'accouchement.

Ces différentes fonctions font intervenir tous les organes sexuels féminins. Il est important de connaître l'anatomie et l'histologie de l'appareil génital de la femme ainsi que la physiologie de la reproduction pour comprendre comment ce système complexe fonctionne et aboutit à la naissance d'un nouveau-né ou au contraire pourquoi il y a dysfonctionnement, aboutissant tôt au tard à la consultation des parents pour un problème de stérilité ou du moins d'hypofertilité.

1-L'appareil génital féminin

(Heffner JL, 2003- Tournaire M., 1985- Johnson M. et Everitt J.- http://www-smbh.univ-paris13.fr/smbh/pedago/histologie/histologie_pcm2/app_repro_femininx3.pdf- http://www.chusa.jussieu.fr/pedagogie/pcm2/histo/09_Genital_feminin.pdf)

L'appareil génital féminin regroupe un ensemble d'organes situés dans la cavité pelvienne. Les ovaires, les trompes de Fallope, l'utérus et le vagin (les 2/3 supérieurs) constituent les organes génitaux internes.

Le tiers inférieur du vagin et la vulve (vestibule, petites lèvres, grandes lèvres et clitoris) constituent les organes génitaux externes.

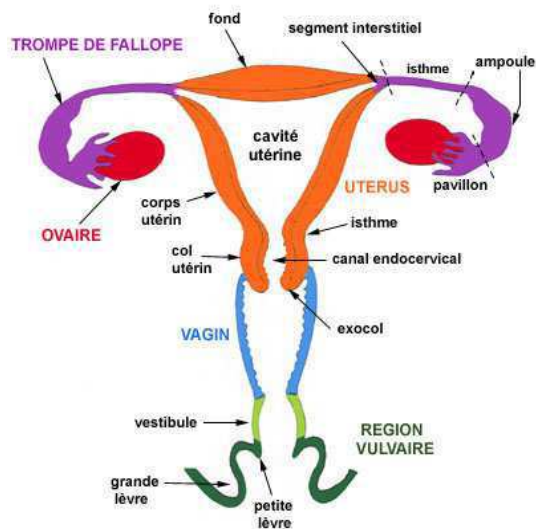


Figure 1: Appareil génital féminin (d'après www.chu-toulouse.fr/IMG/png/p2.htm_txt_femme.png)

1-1 Les ovaires

1-1-1 Anatomie

Les ovaires sont deux petits organes pairs ovoïdes aplatis en forme d'amande, de 4cm de long, 2cm de large et 1 cm d'épaisseur, situés latéralement à gauche et à droite de la cavité pelvienne. Ils pèsent chacun 6 à 8 grammes. Leur surface lisse blanc nacré chez l'enfant, devient bosselée pendant la période d'activité génitale. Ils s'atrophient et se rident après la ménopause.

1-1-2 Histologie

L'ovaire est rattaché au ligament large par un repli péritonéal, le mésovarium qui permet le passage des vaisseaux et des nerfs dans l'ovaire au niveau du hile ; l'ovaire est tapissé par un épithélium cubique simple, prolongation du revêtement épithélial pavimenteux du mésovarium.

L'ovaire comprend une zone corticale et une zone médullaire.

→ La zone corticale comporte une couche conjonctive dense sous - épithéliale, l'albuginée qui donne sa teinte blanchâtre à l'ovaire à l'état frais ; sous l'albuginée, les follicules ovariens

gamétogènes sont éparpillés dans le stroma (tissu conjonctif particulier à potentialités multiples). Ces follicules contiennent les ovocytes. Dans le stroma, à tout moment, on observe des follicules à différents stades et également des formes de dégénérescence notamment le corps jaune (c'est le follicule de De Graaf qui, vidé de son contenu suite à l'ovulation, s'affaisse et se plisse ; il fournira à lui seul la progesterone dans la deuxième partie du cycle).

→ La zone médullaire (au centre) est formée de tissu conjonctif fibreux dans lequel circulent les vaisseaux sanguins, les vaisseaux lymphatiques et les nerfs ; on note la présence d'artères spiralées appelées artères hélicines.

La zone périphérique de la médullaire est formée d'un tissu conjonctif plus lâche qui lui permet de « suivre » les déformations du stroma par les organites qu'il contient.

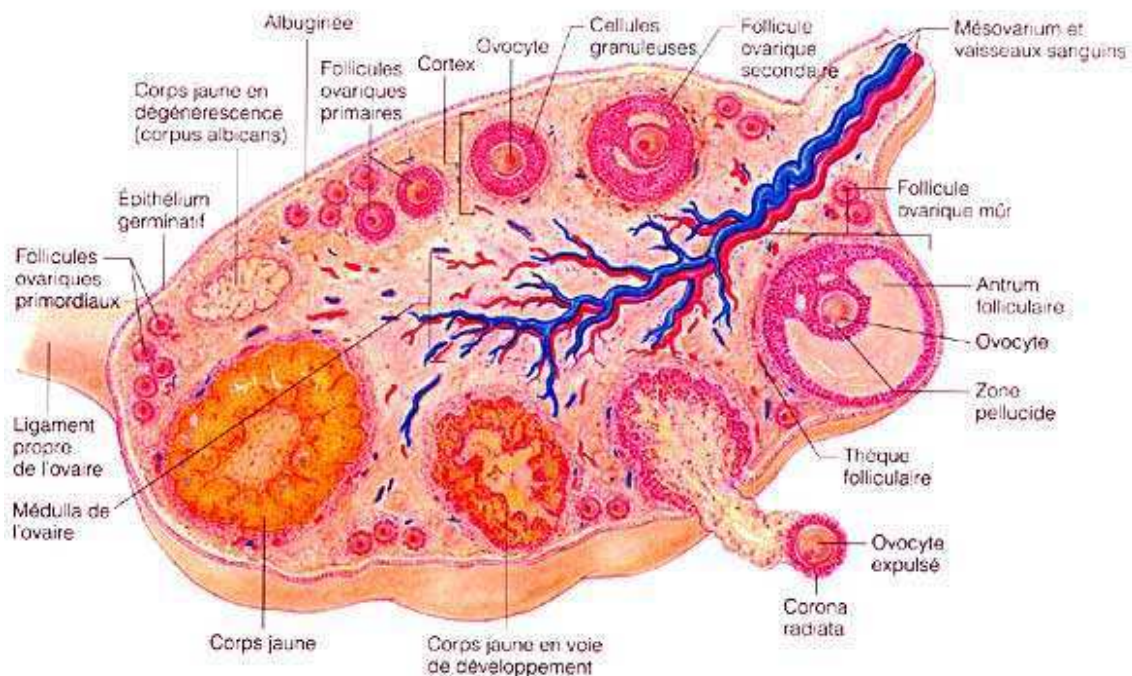


Figure 2 : L'ovaire (d'après <http://entete.uqtr.ca>)

1-1-3 Rôle dans la reproduction

Les ovaires ont deux fonctions essentielles dans la reproduction. La production d'ovocytes matures ou ovules, assimilée à une fonction exocrine, et la sécrétion d'hormones stéroïdes que sont les oestrogènes et la progestérone, fonction endocrine. Ces hormones assurent un rôle majeur. En effet, au cours du cycle d'une femme, elles transforment l'ensemble du tractus génital pour rendre la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde possible (transports,

nutrition) et également pour permettre l'implantation de l'œuf dans l'utérus. Nous étudierons en profondeur ces transformations dans un chapitre suivant.

1-2 Les trompes de Fallope

Avec l'utérus et le vagin, elles constituent le tractus génital.

1-2-1 Anatomie

Les trompes de Fallope, encore appelées oviductes, sont deux formations tubulaires latérales (une à droite, l'autre à gauche), de 10 à 12 cm de long, divisées en quatre segments :

→ Le pavillon ou infundibulum, en forme d'entonnoir, est la portion mobile de la trompe ; il s'ouvre dans la cavité abdominale par l'*ostium abdominale* et présente des digitations appelées franges qui participent à la captation de l'ovule lors de la ponte.

Les franges du pavillon se prolongent à l'intérieur de la trompe par un système complexe de plis longitudinaux dont la hauteur et le nombre de ramifications diminuent de l'ampoule vers l'isthme.

→ L'ampoule, segment le plus long, large et courbe, représente les deux tiers de la trompe. C'est là qu'à lieu la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde s'il y a fécondation.

→ L'isthme, qui prolonge la corne utérine, est un segment étroit rectiligne de 3 à 6 cm de longueur.

→ La portion interstitielle, très courte, non visible car située dans l'épaisseur du myomètre (muscle utérin) qu'elle traverse d'un bon centimètre. Elle s'ouvre dans la cavité utérine par un orifice de un millimètre : l'*ostium uterinum*

1-2-2 Histologie

La trompe présente quatre tuniques : la muqueuse, la musculuse, la sous-séreuse et la séreuse. Suivant le segment, il existe d'importantes variations morphologiques qui traduisent une adaptation aux fonctions particulières de chacun.

1-2-2-1 La muqueuse.

Le revêtement épithélial des plis formés est constitué de cellules ciliées et de cellules sécrétoires. La proportion cellules sécrétoires/ cellules ciliées est toujours supérieure à 50%. Mais la proportion diminue de l'ampoule vers l'isthme (80→ 60%). Le tissu conjonctif de soutien des plis se nomme *lamina propria*, il est riche en vaisseaux sanguins et vaisseaux lymphatiques.

1-2-2-2 La séreuse.

C'est une couche conjonctivo-vasculaire, recouverte d'un côté par le mésothélium péritonéal. Des fibres musculaires y sont dispersées, surtout au niveau du pavillon de l'ampoule, pour permettre à l'infundibulum de faire des mouvements autonomes afin de capter l'ovule.

1-2-2-3 La musculuse.

Celle-ci est constituée de deux couches de fibres musculaires lisses :

- Une couche longitudinale externe
- Une couche circulaire interne.

Chaque segment tubaire a ses particularités.

La portion interstitielle a une troisième couche longitudinale externe (afin d'expulser plus facilement l'œuf dans la corne utérine via l'*ostium uterinum*). L'isthme a une musculuse très épaisse notamment la couche circulaire qui est particulièrement développée (« fermeture » de la jonction ampoule - isthme, assurant la fécondation dans l'ampoule)

L'ampoule voit sa couche musculaire s'amincir de l'isthme vers l'infundibulum où elle tend à disparaître.

1-2-2-4 Le liquide tubaire.

Il est le résultat d'une transsudation d'origine plasmatique et de la sécrétion des cellules sécrétoires. Le flux a un sens unique qui va de l'isthme vers l'ampoule. Le volume sécrétoire varie en fonction du cycle sous l'influence des hormones ovariennes. Il varie également d'un

segment à l'autre : le liquide tubaire est plus abondant au niveau de l'isthme qu'au niveau du pavillon.

1-2-3 Rôle dans la reproduction

La trompe n'est pas un canal « passif » que doit parcourir l'œuf pour atteindre la cavité utérine. Les fonctions tubaires sont d'une grande complexité, elles doivent permettre à une série d'événements rigoureusement synchronisés de se réaliser.

Ainsi, les trompes de Fallope ont un quadruple rôle dans la reproduction :

- ↳ Transport des spermatozoïdes au lieu de fécondation, leur survie, leur capacitation
- ↳ Capture de l'ovule par l'infundibulum et transport de celui-ci jusqu'au lieu de fécondation (jonction ampoule-isthme)
- ↳ Fécondation et séjour de l'œuf dans l'ampoule
- ↳ Transport contrôlé de l'œuf jusqu'à la cavité utérine.

Nous étudierons de manière plus approfondie ces différents rôles dans un prochain chapitre.

1-3 L'utérus

1-3-1 Anatomie

L'utérus est un organe impair médian, de 6 à 8 cm de long, situé dans la cavité pelvienne entre la vessie et le rectum. Le corps utérin a la forme d'un cône aplati dans le sens antéro-postérieur. Il est creusé d'une cavité, la cavité utérine ; sa base ou fond, est bombée et reçoit latéralement les trompes de Fallope droite et gauche. Le corps utérin communique par l'isthme avec le col utérin. Ce dernier d'une longueur de 4 centimètres comporte deux parties de longueurs égales : l'endocol dont la lumière étroite et cylindrique constitue le canal endocervical, et l'exocol qui forme une protusion au fond du vagin.

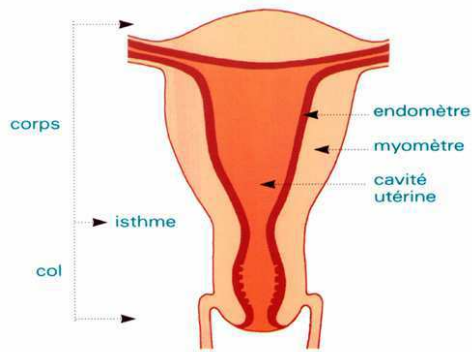


Figure 3 : L'utérus (d'après www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes)

1-3-2 Histologie

La paroi utérine comprend une muqueuse, une musculuse et une séreuse ; la muqueuse et la musculuse ont une structure différente selon qu'il s'agit du corps ou du col de l'utérus.

1-3-2-1 Muqueuse

* **La muqueuse du corps utérin appelée endomètre** est formée d'un épithélium prismatique simple comportant trois types cellulaires : des cellules sécrétantes (sécrétion de glycogène), des cellules ciliées et des cellules basales. Elle est également formée d'un chorion cytogène (tissu conjonctif riche en cellules et pauvre en fibres) contenant des glandes en tube droit ou contourné selon la phase du cycle : les glandes utérines.

L'endomètre subit des variations cycliques importantes sous la dépendance des hormones ovariennes. Mais ces modifications ne concernent pas tout l'endomètre ; c'est pourquoi on divise la muqueuse en deux zones :

- La zone fonctionnelle : on y observe de profondes modifications au cours du cycle avec deux phases principales que sont la prolifération et la sécrétion
- La zone résiduelle : elle persiste après la menstruation et est le siège de peu de modifications cycliques.

* **La muqueuse endocervicale** a un épithélium cylindrique simple, formé de cellules ciliées, de cellules sécrétrices et de cellules de réserve, indifférenciées, qui se transforment selon les besoins en cellule sécrétrice ou ciliée. La surface de l'épithélium présente de nombreux replis,

fentes et cryptes en doigts de gant. Celles-ci sont situées dans les deux tiers supérieurs de l'endocol. Selon les femmes, l'endocol comprend de 70 à 100 cryptes.

- Les cellules ciliées présentent 60 à 80 cils apicaux. Les battements rythmés des cils sont orientés vers l'orifice externe du col.
- Les cellules sécrétrices ont un pôle apical bombé par les saccules remplis de mucus. Ce mucus a un rôle primordial dans la reproduction. Sa sécrétion quantitative et qualitative varie en fonction du cycle sous l'effet des hormones ovariennes. La défaillance de ce système aboutit obligatoirement à une stérilité ou du moins à une hypofertilité.

Le cytoplasme est remplie de très nombreux granules de sécrétion. La taille des cellules varie en fonction de leur activité.

- La multiplication excessive ou la différenciation incontrôlée des cellules de réserve peut rompre l'équilibre de la balance cellulaire de l'endocol et nuire à la fertilité de la femme.

* **La muqueuse exo - cervicale** a un chorion papillaire (riche en terminaisons nerveuses) sans glandes qui est revêtu par un épithélium pluristratifié pavimenteux non kératinisé identique à l'épithélium vaginal.

1-3-2-2 La séreuse ou péritoine utérin.

Le péritoine sécrète un liquide aqueux (séreux) évitant tout frottement entre l'utérus et les organes environnants.

1-3-2-3 La musculuse

La musculuse du corps utérin, appelée myomètre, est épaisse et comprend schématiquement trois plans de fibres musculaires lisses. Les couches internes et externes sont à prédominance longitudinale. La couche moyenne, quant à elle, est composée de plusieurs tissus :

- Tissu musculaire lisse : cellules fusiformes, regroupées en faisceaux.
- Tissu conjonctif : c'est le plus abondant des tissus du corps et du col utérin. Les cellules musculaires sont séparées par endroit par des lames conjonctives. Ce n'est pas

un simple tissu de soutien ; les modifications biochimiques dont il est le siège lui donne un rôle actif, intervenant dans les variations cycliques du myomètre.

- **Eléments vasculo-nerveux** : cette couche musculaire est richement vascularisée et l'innervation, dont la répartition est irrégulière, assurée essentiellement par des neurones adrénergiques.

Le myomètre augmente considérablement de volume pendant la grossesse, par hypertrophie des cellules musculaires lisses existantes et par hyperplasie (multiplication cellulaire) ; au cours de la grossesse, son poids passe de 60 grammes à 1 kilo ; il assure la protection de l'embryon puis du fœtus et joue un rôle prépondérant dans l'expulsion de ce dernier lors de l'accouchement.

La musculature du col est mince et comporte un diaphragme (fibres musculaires lisses circulaires) à chaque extrémité du canal endocervical. Le diaphragme interne ou utérin s'hypertrophie pendant la grossesse et ferme le col jusqu'à l'accouchement.

1-3-3 Rôle dans la reproduction

L'utérus n'est pas seulement l'organe de gestation. Il intervient aussi :

- ↳ Dans la fécondation en permettant la progression, la sélection et la maturation des spermatozoïdes les plus vigoureux (mucus endocervical)
- ↳ Dans les échanges avec l'embryon
- ↳ Dans l'implantation de l'embryon en développant une muqueuse utérine adéquate (endomètre)

1-4 Le vagin

1-4-1 Anatomie

Le vagin est un conduit musculo-membraneux impair et médian, de 7 à 9 cm de long, qui s'étend de l'utérus au vestibule de la vulve ; il se termine au niveau postérieur par un cul de sac où seront « déposés » les spermatozoïdes suite à l'éjaculation.

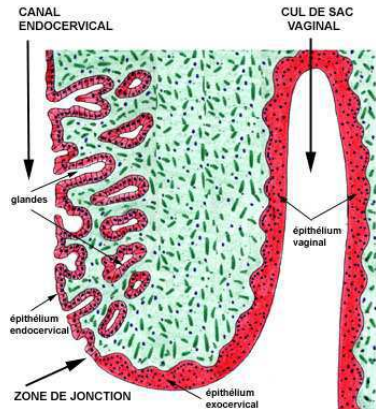


Figure 4 : La zone de jonction vagin - canal endocervical (d'après www.spieao.uhp-nancy.fr)

Le vagin est doté d'une élasticité extrême qui permet le passage du fœtus et de ses annexes lors de l'accouchement et de la délivrance ainsi que l'extension de sa paroi pendant la copulation ; le vagin permet aussi l'évacuation cyclique des débris de l'endomètre et du sang constituant les menstrues.

Avant le 1^{er} rapport sexuel, il est en partie obturé par l'hymen ; c'est une petite membrane qui ferme partiellement l'orifice vaginal, à 1 cm environ de l'entrée de celui-ci. L'obturation n'est que partielle pour permettre l'écoulement des règles. L'hymen n'a aucune utilité physiologique. Il s'agit du vestige embryonnaire de la membrane qui sépare à l'origine les deux parties du vagin d'origine embryonnaire différente. Il se rompt lors du premier rapport sexuel.

La lumière du vagin est virtuelle : sans la présence du pénis par exemple, les parois de la muqueuse sont accolées.

Les deux tiers supérieurs du vagin sont considérés comme une partie des organes génitaux internes ; seul le tiers inférieur appartient aux organes génitaux externes : la vulve.

1-4-2 Histologie

La paroi vaginale comporte les trois couches habituelles : muqueuse, musculuse et adventice.

* **La muqueuse** est formée d'un épithélium pluristratifié pavimenteux, normalement non kératinisé, appelé épithélium malpighien et d'un chorion papillaire aglandulaire, riche en fibres collagènes et élastiques. La vascularisation est abondante avec de nombreux plexus

veineux laissant transsuder un liquide aqueux, qui s'associe à la glaire cervicale pour lubrifier la paroi vaginale. Cette muqueuse, tout comme celle de l'exocol qui est de même nature, subit également des variations cycliques sous l'influence des stéroïdes ovariens.

* **L'adventice** est un tissu conjonctif fibreux riche en fibres élastiques, bien vascularisé.

* **La musculature** comporte deux plans de fibres musculaires lisses :

- Un plan interne mal défini de fibres circulaires, formant un sphincter lisse au niveau de l'orifice vulvaire.
- Un plan externe de fibres longitudinales.

* **Le contenu vaginal** est composé de glaire cervicale, de l'exsudation aqueuse, des cellules vaginales desquamées et de cellules inflammatoires plus ou moins nombreuses. Il est normalement riche en glycogène provenant des cellules sécrétantes des voies génitales ; il est colonisé par une flore saprophyte, essentiellement des lactobacilles, responsables de l'acidité vaginale par transformation du glycogène en acide lactique. Cette acidité est néfaste pour les spermatozoïdes.

1-4-3 Rôle dans la reproduction

On le résumera ainsi : accueil du pénis lors de la copulation et recueil des gamètes mâles ou spermatozoïdes au niveau du cul de sac vaginal, situé près de l'exocol.

1-5 La vulve



Figure 5: La vulve (d'après www.amidesjeunes.info/images/jpeg/vagin.jpg)

C'est l'appareil génital externe de la femme.

Elle est constituée par le vestibule du vagin (partie antérieure), le clitoris, les petites et les grandes lèvres.

Le clitoris est le siège de l'excitation sexuelle de la femme.

2- Fonction exocrine des ovaires : formation d'ovocytes matures.

L'ovaire a deux fonctions essentielles :

→ Une fonction endocrine : production et sécrétion de stéroïdes (Oestrogènes et progestérone), qui ont un rôle majeur dans la préparation des organes génitaux à l'éventuelle fécondation et interviennent également dans le contrôle du cycle.

→ Une fonction exocrine : formation d'ovocytes matures dont la phase finale se déroule lors de la phase folliculaire (J1 - J14) d'un cycle.

Pour étudier cette fonction exocrine des ovaires, il est nécessaire d'aborder l'ovogénèse, la folliculogénèse puis l'ovulation, étape finale de cette fonction exocrine.

2-1 L'ovogénèse

(Tournaire M., 1985- Hamamah S., 1999- Zorn JR.et Savale M., 2005- <http://www.theses.ulaval.ca/2005/22412/ch01.html#d0e406>)

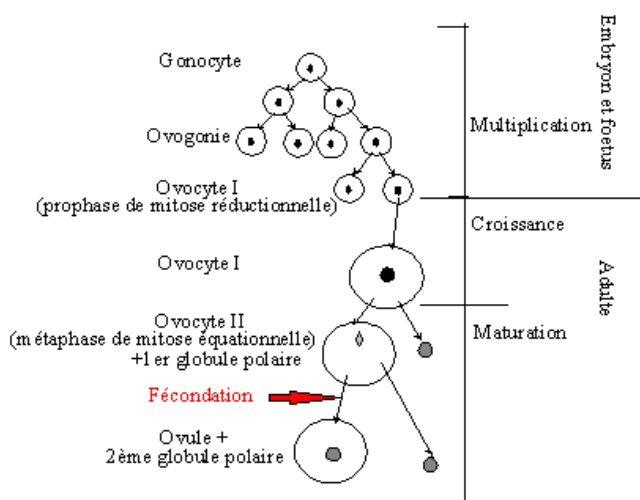


Figure 6 : Les différentes étapes de l'ovogénèse (d'après www.chu-toulouse.fr)

L'ovogénèse est la formation des gamètes femelles ou ovules. Celle-ci débute très tôt dans la vie d'une femme. C'est à la quinzième semaine de la vie embryonnaire que l'ovogénèse débute par la multiplication des ovogonies ($2n$) ou cellules souches. Cette multiplication très active par mitoses se poursuit jusqu'au septième mois de la vie fœtale pour aboutir à la constitution d'un stock total d'environ 7 millions d'ovogonies.

A ce stade, les ovogonies sont cernées par les cellules folliculeuses, ce qui stoppe les mitoses et déclenche la première division de la méiose : les ovocytes I, ainsi obtenus, ne finissent pas cette division mais se bloquent à la fin de la prophase I.

Entre la puberté et la ménopause, la méiose ne reprendra que pour les ovocytes I des follicules de De Graaf (un seul follicule par cycle de 28 jours) suite au pic de LH : on obtiendra des ovocytes de deuxième ordre ou ovocytes II. De nouveau, ceux-ci se bloquent au stade métaphase 2.

Il faut une fécondation par un spermatozoïde pour que l'ovocyte II finisse sa 2^{ème} division de méiose.

→ Petit rappel sur la méiose

La plupart des cellules de l'organisme de la femme, notamment les ovogonies, ont 46 chromosomes soit 22 paires d'autosomes et 2 gonosomes X (chromosomes sexuels).

Chez la femme, la réduction méiotique du nombre de chromosomes est nécessaire pour convertir les ovogonies, cellules diploïdes ($2n$) en ovules, en cellules haploïdes ($1n$) qui produiront un nouvel organisme diploïde ($2n$) au moment de la fécondation avec un spermatozoïde ($1n$).

Suite à la réplication de l'ADN ($\rightarrow 4n$), il y a deux divisions successives. La première division est dite réductionnelle. C'est la séparation des chromosomes homologues : le matériel génétique se divise de $4n$ à $2n$. La seconde division est dite équationnelle. C'est la séparation des chromatides sœurs (matériel génétique identique/ réunies entre elles par le centromère), soit la division ($2n$) en nombre de cellules possédant le même bagage génétique ($1n$)

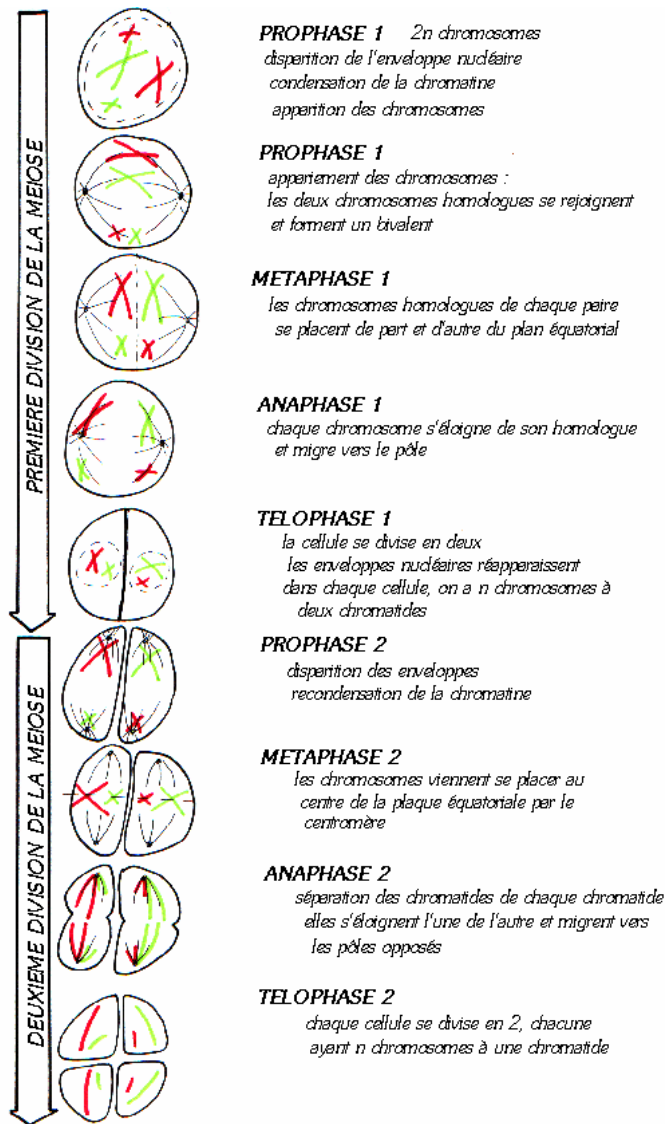


Figure 7 : La méiose (d'après <http://www.ac-versailles.fr/etabliss/Herblay/genetiqu/fiches/schemeio.htm>)

2-2 Folliculogénèse

(Tournaire M.,1985- Zorn JR et Savale M, 2005, Blanc C. et Boubli L., 1993
<http://www.theses.ulaval.ca/2005/22412/ch01.html#d0e406>)

C'est sous la forme de follicules ovariens que sont stockés les gamètes femelles ou ovocytes. Mais ce n'est pas qu'une forme de stockage car le follicule fournit un micro environnement permettant la croissance et la maturation de cet ovocyte.

Les follicules ovariens sont contenus dans le stroma cortical. On en distingue deux types :

→ Les follicules évolutifs ou gamétogènes, sélectionnés au cours d'un cycle pour finir leur maturation. Un seul par cycle atteindra la maturité et pondra un ovule et

→ Les follicules involutifs, les follicules « non élus » qui dégèneront, seront détruits par atresie folliculaire.

2-2-1 Le capital folliculaire

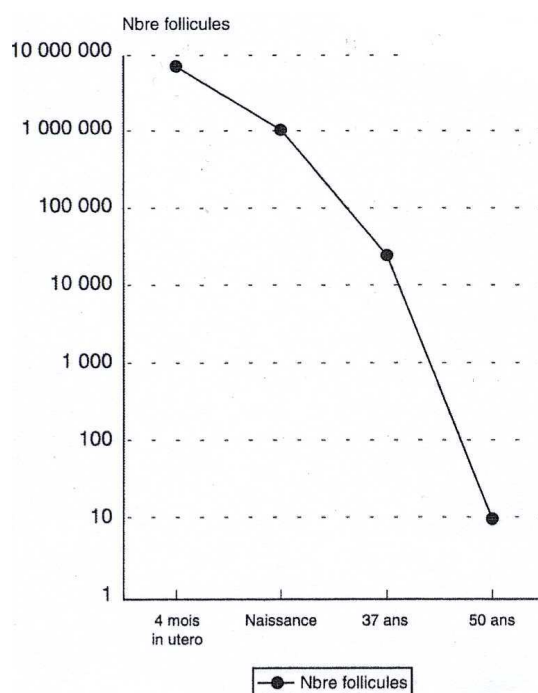


Figure 8 : Evolution du capital folliculaire en fonction de l'âge (d'après Zorn J-R. et Savale M, 2005)

Au septième mois de la vie embryonnaire, le capital folliculaire est riche de 7 millions de follicules pour les deux ovaires. A la naissance, il n'y en a plus qu'un million. A la puberté, ce capital est de 500 000. Ce nombre diminue ensuite plus lentement pour atteindre 50 000 vers l'âge de 37 ans. Enfin, la disparition des follicules s'accélère à nouveau et leur nombre devient quasi nul à la ménopause vers 50 ans.

Dans cette disparition des follicules, les cycles menstruels n'interviennent que pour une part infime : ne sont concernés qu'une cinquantaine de follicules à chaque cycle, soit tout au plus 20 000 pendant les 400 cycles qui se dérouleront en moyenne durant la vie génitale.

La disparition de 99,8% du capital folliculaire est liée à d'autres phénomènes. Le principal est l'atrésie tonique qui affecte les follicules involutifs selon un mécanisme de lyse cellulaire ou apoptose. Le mécanisme de ce gaspillage énorme est inconnu. L'atrésie tonique est particulièrement active pendant la vie intra-utérine, s'atténue ensuite jusqu'à 35 ans, puis s'amplifie jusqu'à la ménopause.

L'atrésie tonique touche les follicules « non élus » à tous les stades :

- Aux premiers stades, l'atrésie ne laisse pas de trace dans le stroma.
- Aux stades plus matures (follicules pré - antraux et antraux), elle laisse des stigmates appelés corps blancs (structures fibreuses).

L'atrésie folliculaire touche également les follicules gamétogènes. En effet, un seul follicule est sélectionné par cycle pour finir sa maturation et se transformer en follicule préovulatoire. Tous les autres sont également détruits par atrésie.

Follicules évolutifs → sélection → follicule de De Graaf → ovulation

↳ Follicules non sélectionnés → atrésie.

Follicules involutifs → Atrésie folliculaire.

2-2-2 Les différents stades folliculaires

(<http://spiral.univ-lyon1.fr/polycops/HistologieFonctionnelleOrganes/GenitalFeminin.html>)

Il existe différents types de follicules, correspondant à des stades de maturation progressive de la même structure. Ce sont chronologiquement le follicule primordial, le follicule primaire, le follicule secondaire, le follicule tertiaire (pré-antral puis cavitaire), le follicule mûr ou follicule de Graaf.

Chaque follicule contient en son sein un ovocyte I bloqué au stade prophase de la première méiose.

A partir de follicules primordiaux, quiescents, la folliculogénèse aboutira à la formation du follicule pré ovulatoire de De graaf.

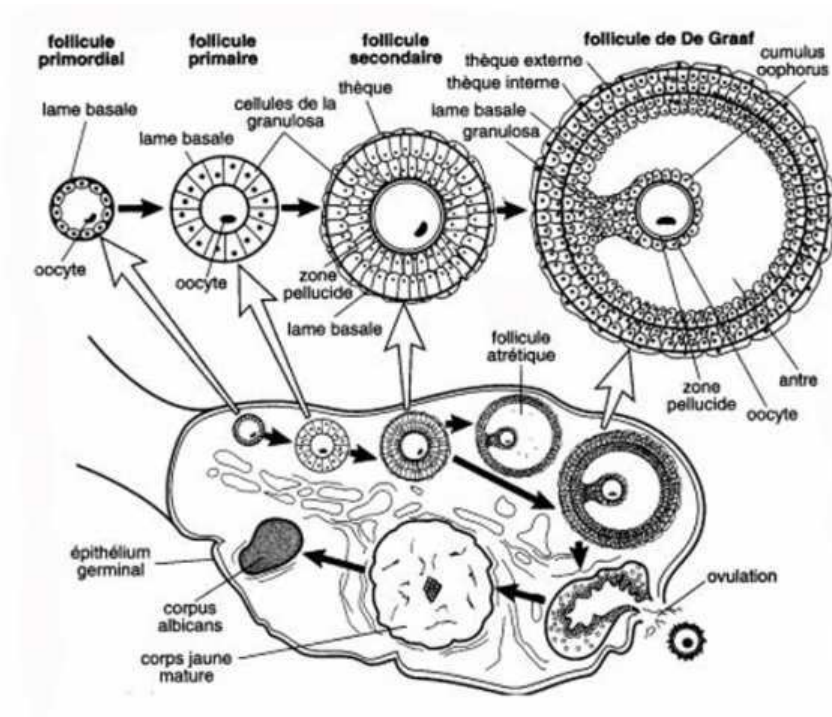


Figure 9 : Les différentes étapes de la folliculogénèse (d'après www.theses.ulaval.ca)

Les différents stades folliculaires sont :

Follicules primordiaux Ils sont constitués d'un ovocyte de 1^{er} ordre et d'une seule couche de cellules folliculaires assurant la nutrition et également la maturation de l'ovocyte. Celui-ci est très petit (40 -50 microns).Le stroma environnant semble en contact direct avec ces cellules.

Par un mécanisme inconnu, ces follicules se « réveillent » tout au long de la vie d'une femme pour devenir :

Follicules primaires L'ovocyte est de plus grande taille. Les cellules folliculaires sont devenues cubiques. La membrane basale, membrane de Slavjanski, séparant le follicule du stroma devient visible.

Follicules secondaires Ils sont plus profondément enfouis dans le cortex ovarien. Ils sont entourés par plusieurs couches de cellules granuleuses (folliculaires) constituant la granulosa. L'ovocyte I a augmenté de volume (60 microns) et s'entoure d'une enveloppe glycoprotéique, la membrane pellucide. Elle sépare l'ovocyte des cellules folliculaires ; c'est une zone d'échange : on y observe au microscope électronique des microvillosités et des digitations.

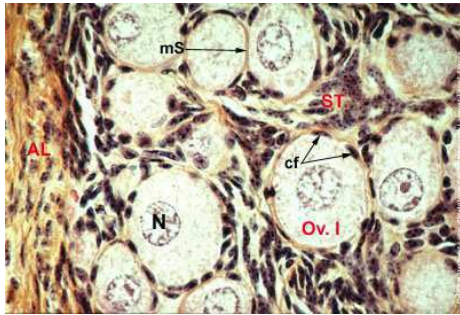


Figure 10 : Follicules primordiaux (ref.*)

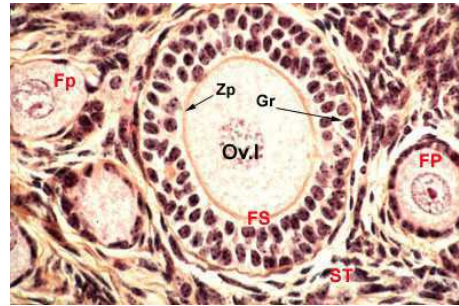


Figure 11 : Follicules secondaires (ref.*)

Follicules tertiaires Ils se définissent par l'apparition de petites cavités, les corps de Call et Exner au sein de la granulosa et par la différenciation des thèques, ce qui caractérise les **follicules pré-antraux**.

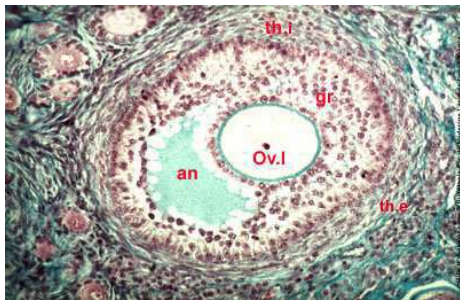


Figure 12 : Follicules pré - antraux (ref.*)

Les thèques sont constituées par les cellules du stroma ovarien autour du follicule qui s'organisent de façon concentrique à l'extérieur de la membrane de Slavjanski. On distingue la thèque interne riche en cellules, bien vascularisée, et la thèque externe plus fibreuse.

A partir de ce stade, la poursuite de la maturation est sous la dépendance d'hormones.

Peu à peu, les corps de Call et Exner vont confluer en une seule et même cavité au sein de la granulosa et former l'antrum. Nous sommes au stade des **follicules cavitaires ou antraux**. L'antrum est rempli de liquide folliculaire, sécrété par les cellules de la granulosa.

A un stade avancé, le follicule est devenu très volumineux, l'*antrum* s'est agrandi, réduisant la *granulosa* à quelques assises cellulaires périphériques et repoussant latéralement l'ovocyte I. Autour de l'ovocyte, la *granulosa* forme un promontoire : le *cumulus oophorus* et une assise de cellules folliculaires reste accrochée à la zone pellucide et forme la *corona radiata*.

Dès le stade pré-antral, le follicule acquiert sa fonction endocrine. Les cellules de la thèque interne, stimulées par l'hypophyse, synthétisent des androgènes, essentiellement de la testostérone. Les cellules de la *granulosa*, stimulées également par l'hypophyse, transforment cette testostérone en oestrogènes par aromatisation.

Follicule de De Graaf également appelé follicule préovulatoire ou follicule mûr.

Un seul follicule de De Graaf est formé par cycle. Le follicule a atteint son volume maximal (2cm) ainsi que l'ovocyte I (120 microns). Il fait saillie à la surface de l'ovaire qu'il déforme et amincit au niveau d'une petite plage translucide : le stigma.

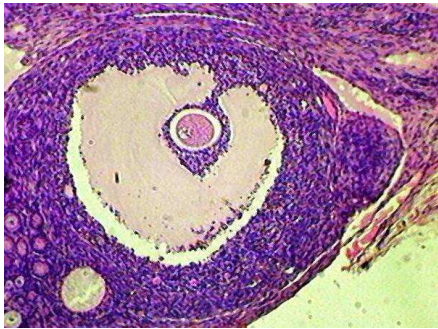


Figure 13 : Follicule de De Graaf (ref.*)

(Référence * : <http://spiral.univ-lyon1.fr/polycops/HistologieFonctionnelleOrganes/GenitalFeminin.html>)

2-2-3 La maturation folliculaire : du follicule primordial au follicule de De Graaf

La folliculogénèse est continue ; à partir du moment où le follicule primordial se réveille, il va jusqu'au bout de sa maturation (s'il le peut) ou disparaît par atresie folliculaire. On estime à un an, la durée pour qu'un follicule passe du stade primordial ou stade préovulatoire.

Cette maturation folliculaire évolue en étapes bien distinctes :

- Formation du follicule pré-antral
- Développement du follicule directement sous influence hormonale :
 - Croissance folliculaire basale
 - Maturation finale

2-2-3-1 Formation du follicule préantral.

Cette maturation est indépendante des gonadotrophines (hormones stimulant l'ovaire, synthétisées par l'hypophyse) et indépendante des cycles. Le mécanisme de stimulation est inconnu.

2-2-3-2 Développement du follicule directement sous la dépendance des gonadotrophines.

Cette étape nécessite l'installation des cycles hypothalamo-hypophyso-ovarien : la deuxième étape ne se déroule donc qu'à partir de la puberté.

2-2-3-2-1 Croissance folliculaire basale : Formation des follicules sélectionnables.

Cette étape dure 75 jours soit 3 cycles. A partir du stade pré-antral, les follicules présentent sur les cellules de la *granulosa*, des récepteurs à la FSH (follicul stimulating hormon), gonadotrophine synthétisée par l'hypophyse. C'est sous la dépendance de cette hormone que les follicules vont grossir.

Lors de la 1^{ère} élévation de FSH qui survient en période péri – menstruelle (c'est-à-dire de la phase lutéale tardive à la phase folliculaire précoce), l'ensemble des follicules pré - antraux présents à ce moment vont se mettre en route en même temps. Les follicules grossissent progressivement sous l'influence de la FSH qui les stimule. En l'espace de 75 jours (3 cycles) les follicules cavitaires atteignent le stade de follicule sélectionnable. Ils dépassent les 2 mm de diamètre.

2-2-3-2-2 Maturation finale du follicule.

C'est la seule étape de la folliculogénèse qui dépend d'un cycle : elle correspond à la phase folliculaire (J1 → J14) du cycle ovarien.

A la fin du 3^{ème} cycle, chaque ovaire contient un petit nombre de follicules sélectionnables. 3 à 11 chez la femme jeune (de moins de 33 ans). Ce pool diminue fortement avec l'âge.

↳ **Recrutement : J1 à J5 du cycle** : Les follicules sélectionnables démarrent la maturation finale. Plus le taux de FSH est élevé, plus ils sont nombreux.

↳ **Sélection : J6 à J10 du cycle** : Durant cette étape, un follicule va se détacher de la cohorte : ce sera le seul à finir sa maturation jusqu'au stade De Graaf.

C'est le taux de FSH qui va faire cette sélection. En effet, au cours de cette période le taux de FSH va diminuer de plus en plus (et ce, à cause du rétrocontrôle négatif exercé par les oestrogènes - oestrogènes synthétisés par les follicules). Seuls les follicules les plus réceptifs, les plus riches en récepteurs à FSH, pourront continuer leur maturation malgré la baisse du taux de FSH. Plus un follicule est gros, plus sa *granulosa* est riche en cellules, plus il y a de récepteurs à FSH, plus son seuil de réponse à FSH est bas : ce sont les plus gros follicules qui restent dans la compétition. Un seul follicule au final va se détacher de la cohorte ; les autres vont être éliminés par atresie folliculaire.

A J10, Ce follicule dominant acquiert des récepteurs LH sur les cellules de la granulosa.

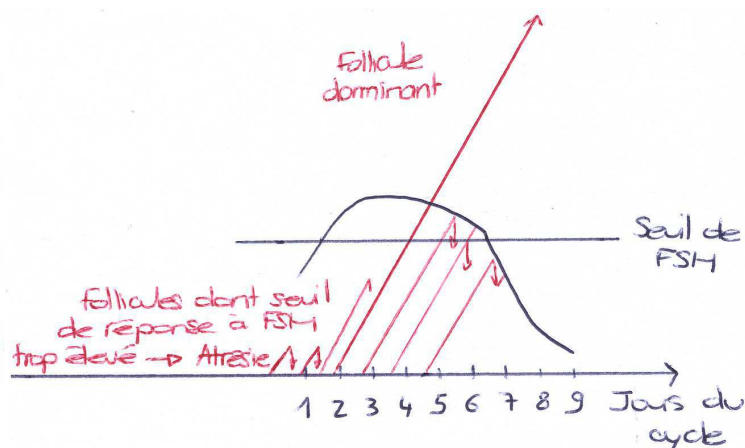


Figure 14 : Sélection du follicule dominant

↳ Dominance (J11 → J14 : ovulation)

Pendant cette période, le follicule dominant sécrète à lui seul la presque totalité des oestrogènes. La taille du follicule augmente : le follicule de De Graaf mesure 20 à 25 mm de diamètre juste avant l'ovulation.

2-3 L'ovulation ou rupture du follicule

(Heffner JP, 2003-

<http://spiral.univ-lyon1.fr/polycops/HistologieFonctionnelleOrganes/GenitalFeminin.html>)

Dans les heures qui suivent le pic ovulatoire (décharge de FSH et surtout LH), un processus enzymatique complexe se met en route : la pression du liquide folliculaire augmente, une vasoconstriction localisée au niveau du stigma provoque une ischémie suivie d'une nécrose tissulaire, responsable de la rupture du follicule et du stigma. C'est l'ovulation.

Le follicule est doué d'une activité contractile qui ne se manifeste qu'après son ouverture (fibres de la thèque externe ?). Le follicule expulse la masse visqueuse, constitué de l'ovocyte II, entourée de la *corona radiata* et d'un petit amas de cellules de *cumulus oophorus*. Ce complexe cumulo-ovocytaire est entraîné dans le liquide folliculaire, liquide plus ou moins visqueux, qui se déverse dans la cavité péritonéale. L'ovule est dirigé vers la lumière de la trompe par le flux de liquide péritonéal, dirigé dans ce sens puis happé par le pavillon de la trompe de Fallope.

La ponte ovulaire a lieu 36 heures après le pic ovulatoire. Le follicule de De Graaf, vidé de son contenu, s'affaisse et se plisse : c'est le **follicule déhiscent**. Au cours de la deuxième phase du cycle de la femme, il va se transformer en **corps jaune**.

2-4 Devenir du follicule : le corps jaune

(Heffner JP, 2003- Johnson H. et Everitt J., 2003)

Il résulte de la transformation du follicule déhiscent. La membrane de Slavjanski disparaît, laissant pénétrer les capillaires des thèques dans la *granulosa*. La LH se fixe sur ses récepteurs situés sur la *granulosa* et entraîne une transformation des cellules folliculeuses en

grandes cellules lutéales ou **cellules lutéiniques** : C'est le phénomène de lutéinisation. Les cellules de la *granulosa* augmentent considérablement de volume, s'enrichissent en lipides et sécrètent un pigment légèrement jaune, le lipochrome, responsable de la teinte jaune pâle du corps jaune sur un ovaire frais. Ces cellules lutéiniques sont stéroïdogènes : ce sont elles qui synthétisent la progestérone en deuxième partie de cycle. Elles forment une couche épaisse dans le corps jaune.

Des capillaires accompagnés de fibres conjonctives thécales ont traversé la *granulosa* et forment dans l'ancienne cavité du follicule un caillot sérofibrineux : le ***coagulum central***.

Les cellules de la thèque interne changent peu d'aspect et forment de petits cordons cellulaires bien vascularisés, nichés dans les replis de la couche progestative. Ce sont ces cellules, **petites cellules lutéales** ou **cellules paralutéiniques**, qui sécrèteront des oestrogènes pendant la deuxième phase du cycle.

En l'absence de fécondation, le corps jaune progestatif dégénère en quelques jours voire quelques cycles. Il se transforme en volumineux organite : le **corps fibreux** ou **corpus albicans** (de teinte blanchâtre).

Notons qu'il existe deux types de corps jaunes :

- Le corps jaune progestatif ou corps jaune cyclique qui se développe pendant la deuxième phase du cycle et entame sa destruction en l'absence de fécondation entre le 24^{ème} et le 28^{ème} jour du cycle et
- Le corps jaune gestatif ou corps jaune de grossesse, qui persiste pendant le premier trimestre de grossesse, assurant la production massive de progestérone nécessaire au maintien de la grossesse ; il est ensuite relayé par le placenta.

3- Les cycles génitaux de la femme.

(Heffner JL, 2003- Tournaire M., 1985,

http://www.chusa.jussieu.fr/pedagogie/pcem2/histo/09_Genital_feminin.pdf)

De la puberté à la ménopause, les organes génitaux internes féminins sont soumis à des variations cycliques appelées cycles génitaux. Ces cycles correspondent à l'ensemble des modifications qui rendent l'appareil génital de la femme périodiquement apte à l'installation d'une grossesse. Ces modifications sont liées à des fluctuations hormonales au niveau de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien qui commandent la phase terminale de la folliculogénèse, l'ovulation, la facilitation du transport des spermatozoïdes puis de l'œuf, la préparation utérine à l'implantation de cet œuf.

Conventionnellement le cycle menstruel, phénomène apparent, a été choisi pour définir le cycle génital féminin ; d'une durée de référence de 28 jours, il est en moyenne plus long d'1 à 2 jours, le début du cycle (J1) démarre le 1^{er} jour des règles et s'achève au jour précédant la réapparition des menstrues qui marque le début du cycle suivant.

L'ovulation, au niveau ovarien, permet de définir les phases folliculaire (durée moyenne : 14 à 17 jours) et lutéale (durée relativement fixe : 13-14 jours).

La commande centrale des cycles est l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien ; les cycles des trompes, de l'utérus et de l'endocol résultent de l'activité des deux hormones stéroïdes ovariennes que sont les oestrogènes (O) et la progestérone (P).

Nous étudierons la commande centrale puis l'action des oestrogènes et de la progestérone sur les autres organes génitaux.

3-1 Axe hypothalamo-hypophyso-ovarien

3-1-1 Au niveau de l'hypothalamus

Au niveau de l'hypothalamus, des neurones particuliers, situés dans le noyau arqué, exercent une fonction endocrine puisqu'ils libèrent une hormone, la gonadolibérine, GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone), appelé également LHRH (lutéinising hormon releasing

hormon) de **façon pulsatile** (environ un pulse toutes les heures), dans le système vasculaire porte hypothalamo-hypophysaire, contrairement aux neurones classiques qui libèrent des neurotransmetteurs au niveau des synapses.

La demi-vie de cette hormone est très courte (quelques minutes), on la trouve à un taux perceptible uniquement au niveau du système porte hypothalamo-hypophysaire. On ne peut donc pas la détecter au niveau sanguin par un examen.

La GnRH possède des récepteurs au niveau de cellules gonadotropes de l'anté-hypophyse. La stimulation de ces récepteurs provoque la sécrétion hypophysaire de deux hormones gonadotropes ou gonadotrophines, la FSH (Follicule Stimulating Hormone) et la LH (Luteinizing Hormone); les variations du taux plasmatique de ces hormones au cours du cycle définissent le cycle hormonal hypophysaire.

Les pulses de GnRH ont une action permissive pour les cellules gonadotropes de l'hypophyse : la présence de ces pulses autorise l'hypophyse à sécréter FSH et LH. Notons qu'une sécrétion continue de GnRH stoppe la fonction hypophysaire.

La fréquence des pulses peut varier légèrement : toute variation de celle-ci modifie la réponse hypophysaire et le rapport FSH/LH : un ralentissement diminue la sécrétion de LH et augmente celle de FSH et vice-versa. De trop grandes variations interrompent la fonction hypophysaire.

La fréquence et surtout l'amplitude de ces pulses ne peuvent varier que dans des limites étroites pour que le cycle se déroule normalement.

FSH, LH et les oestrogènes exerceraient un rétrocontrôle sur l'hypothalamus mais ce feedback est moins flagrant que celui qui est exercé sur l'hypophyse.

Les neurotransmetteurs cérébraux influent également sur la sécrétion pulsatile de GnRH (cf. tableau 1)

Une autre hormone, la prolactine (l'hormone galactogène) agit par un mécanisme inconnu sur la sécrétion de GnRH : une hyperprolactinémie freine la sécrétion de GnRH et nuit à la fertilité de la femme. L'hyperprolactinémie est une cause fréquente de la stérilité ou du moins de l'hypofertilité de la femme.

Neurotransmetteurs cérébraux	Action sur les pulses de GnRH : + : stimule /-: inhibe
Dopamine	-
Adrénaline-Noradrénaline	+
Sérotonine	-
Acétylcholine mélatonine	+ (in vitro)
β- endorphines	-

Tableau 1: Actions des NT cérébraux sur les pulses de GnRH (d'après Tournaire M., 1985)

3-1-2 Au niveau de l'anté-hypophyse ou cycle hypophysaire

(Blanc C. et Boubli L., 1993)

Au niveau de l'anté-hypophyse, les mêmes cellules gonadotropes sécrètent FSH et LH.

Tout comme la GnRH, ces deux hormones sont sécrétées de manière pulsatile ; le phénomène est moins visible pour FSH du fait de sa longue demi-vie (36 heures): les pics sont ainsi atténués. LH, quant à elle, a une demi-vie de 6h : les pics sont bien visibles et sont parallèles à ceux de GnRH.

L'amplitude et la fréquence des pulses de FSH et LH sont variables au cours du cycle et sont dépendants de la sécrétion de GnRH ainsi que des rétrocontrôles positifs et négatifs exercés par les hormones ovariennes.

Tout comme l'indique leur nom (gonadotrophines), FSH et LH agissent sur les gonades, c'est-à-dire les ovaires chez la femme. Nous allons donc étudier leurs actions au niveau ovarien.

A partir du stade pré-antral, les follicules ovariens acquièrent les récepteurs aux gonadotrophines :

→ Les récepteurs de LH sont situés sur les cellules des thèques internes ; puis sur les cellules de la *granulosa* à partir de J10 du cycle ovarien.

→ Les récepteurs à FSH sont uniquement présents sur les cellules de la *granulosa*.

3-1-2-1 Rôle de la FSH (hormone stimulant les follicules)

La FSH, hormone folliculo-stimulante, est indispensable au développement des follicules gamétogènes et assure la maturation d'un follicule par cycle, le follicule de De Graaf.

- FSH stimule la multiplication des cellules de la *granulosa* et donc stimule la croissance folliculaire. Plus le taux de FSH est élevé, plus la multiplication est active.
- FSH permet aussi la différenciation de ces cellules, elle permet aux cellules granuleuses d'acquiescer les capacités fonctionnelles pour :

→ Synthétiser des oestrogènes (O): transformation des androgènes produits par les thèques internes. Les O ont une action autocrine : ils agissent sur les cellules-mêmes qui les synthétisent. Ils augmentent l'action de la FSH sur leur propre production et sur celle de l'inhibine.

→ Synthétiser l'inhibine : cette glycoprotéine inhibe la production de FSH par l'anté-hypophyse et potentialise l'action stimulatrice de la LH sur les cellules de la thèque interne sur la synthèse d'androgènes.

→ Exprimer le récepteur à LH à partir de J10 du cycle ovarien

3-1-2-2 Rôle de la LH (hormone lutéinisante)

Au niveau des cellules des thèques internes, LH stimule la synthèse des androgènes qui seront utilisés comme précurseurs par les cellules de la granulosa pour synthétiser les oestrogènes (théorie de la compartimentalisation de la synthèse des stéroïdes). LH stimule aussi la synthèse de la Progestérone.

Au niveau de la granulosa, LH a, en seconde partie de phase folliculaire, une action comparable à la FSH : synthèse de l'inhibine, fonction stéroïdogène ; mais elle n'entraîne pas une multiplication cellulaire : sous l'action de LH seule, la croissance du follicule s'arrête.

Lors de la phase lutéale, la LH, permet la formation du corps jaune et est responsable de la transformation cellulaire des cellules de la granulosa en grandes cellules lutéales (lutéinisation) source de la progestérone.

3-1-2-3 Rôle combiné de la FSH et surtout de la LH

A J14, le pic de FSH et surtout le pic de LH déclenchent l'ovulation qui a lieu 36 heures après.

3-1-3 Au niveau ovarien (cycle ovarien)

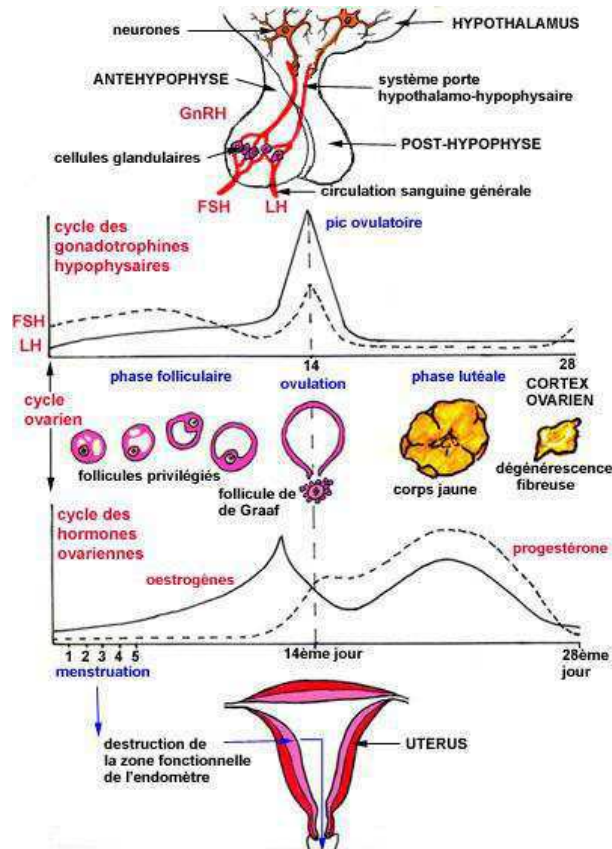


Figure 15: Les cycles de la femme (d'après http://fr.wikipedia.org/wiki/cycle_menstruel,2007)

3-1-3-1 Phase folliculaire (J1 à J13) ou oestrogénique

La phase folliculaire au niveau ovarien correspond à la maturation finale des follicules.

Les oestrogènes synthétisés par les follicules sélectionnables puis par le follicule dominant ont des taux de plus en plus élevés au cours de la phase folliculaire. Ceux-ci exercent un rétrocontrôle négatif sur l'antéhypophyse ; ce qui se traduit par une baisse de la sécrétion de LH et surtout de FSH.

La baisse de FSH est plus importante que celle de LH pour deux raisons : il existe une sensibilité plus importante des oestrogènes sur la sécrétion de FSH (mécanisme inconnu) et aussi parce que l'inhibine, produite par les cellules de la granulosa, inhibe la sécrétion de FSH.

En fin de phase folliculaire, lorsque les oestrogènes vont atteindre un taux supérieur à 200 voir 300% de leur valeur à JO et ce, pendant plus de 48 heures, le phénomène inverse va se produire : les oestrogènes vont stimuler la sécrétion des deux gonadotrophines (FSH et LH) C'est le rétrocontrôle positif par les O sur l'antéhypophyse. Ce rétrocontrôle est à l'origine du pic de FSH et surtout de LH (pic ovulatoire), responsables de l'ovulation. Le pic de LH étant beaucoup plus important que celui de FSH car l'inhibine freine toujours la sécrétion de FSH par l'anté-hypophyse.

3-1-3-2 Ovulation (J14)

Juste après le pic ovulatoire, l'ovocyte reprend sa première division de méiose ; 36 heures après l'ovulation se produit.

Le gamète mature est entraîné par le flux de liquide péritonéal vers le pavillon de la trompe qui le happe.

3-1-3-3 Phase lutéale (J14 à J28) ou oestroprogestative

A ce stade, au niveau ovarien, se produit le phénomène de lutéinisation. Sous l'influence de LH, les cellules de la granulosa se transforment en grandes cellules lutéales : ces cellules synthétiseront en grande quantité la progestérone.

La progestérone stimule le centre thermorégulateur et entraîne une hyperthermie. La température basale est augmentée de 0,5 °C durant toute la deuxième phase du cycle.

Les petites cellules lutéales (cellules originaires de la thèque interne), moins nombreuses, synthétiseront des androgènes et des oestrogènes durant la deuxième phase du cycle.

Durant toute cette phase, la progestérone exerce un rétrocontrôle négatif sur l'antéhypophyse qui ne sécrète qu'à un taux très bas la FSH et la LH.

C'est la LH durant cette phase qui maintient et stimule le corps jaune : des petites quantités de LH suffisent mais au bout de deux semaines, ces quantités ne suffiront plus à soutenir l'activité endocrinienne de cet organite.

Au bout de deux semaines, s'il n'y a pas fécondation, le corps jaune dégénère (mécanisme inconnu) entraînant la chute brutale des deux hormones ovariennes : oestrogènes et progestérone. Cette chute hormonale a des effets sur les organes génitaux internes et entraîne notamment les menstrues.

En fin de phase lutéale, la baisse des hormones ovariennes entraîne l'élévation du taux de FSH (rétrocontrôle négatif levé), responsable du recrutement des follicules sélectionnables pour le cycle suivant.

3-1-4 Les stéroïdes sexuels

(Tournaire M., 1985)

Les stéroïdes sexuels sont les oestrogènes et la progestérone. Ils ont un rôle important dans la reproduction par leurs modifications cycliques du tractus génital.

Stéroïdogénèse ovarienne : théorie de la compartimentalisation de la synthèse des stéroïdes :
(Zorn JR et Savale M., 2005)

L'essentiel de la stéroïdogénèse se déroule au niveau du follicule dominant puis du corps jaune qui lui succède. La thèque interne et la *granulosa* agissent en synergie, chacune en fonction d'un équipement enzymatique spécifique :

- La thèque interne et la *granulosa* possèdent toutes les deux le cytochrome P450_{sc}, enzyme qui transforme le cholestérol en pregnenolone, stéroïde en C21 ;
- La thèque interne est la seule à disposer du cytochrome P450_{c17}, enzyme qui permet la transformation des stéroïdes en c21 en androgènes, stéroïdes en C19, qui serviront de substrats pour la production d'oestrogènes ;
- La *granulosa* est seule à disposer du cytochrome P450_{aro} qui transforme les androgènes en oestrogènes.

Schématiquement, la synthèse des stéroïdes s'enchaîne de la façon suivante :

- Transformation du cholestérol en pregnenolone ou en progestérone au niveau de la thèque ou de la *granulosa* ;
- Synthèse d'androgènes par la thèque. C'est là le facteur limitant de la production d'oestrogènes ; cette synthèse est stimulée par LH dont le taux est assez bas lors de la phase folliculaire.
- Transformation des androgènes en oestrogènes dans la *granulosa*.

3-1-4-1 Les estrogènes

Les estrogènes sont au nombre de trois : l'estrone (E1), l'estradiol (E2) et l'estriol (E3). À concentration égale, l'E2 exerce un effet biologique plus puissant que l'E1 qui est plus puissant que l'E3. L'E2 peut être converti réversiblement en E1.

3-1-4-1-1 L'estradiol

Chez la femme en âge de reproduction, L'estradiol (E2) est produit essentiellement par conversion enzymatique des androgènes (androstènedione et testostérone). Les androgènes sont produits sous l'influence de la LH par les cellules thécales entourant le follicule et leur conversion en E2 a lieu dans les cellules de la *granulosa* du follicule grâce à l'aromatase. L'activité de l'aromatase dépend de la FSH. Ainsi une sécrétion harmonieuse de l'E2 dépend-elle des deux gonadotrophines hypophysaires.

Les fonctions principales de l'E2 chez la femme sont l'effet mitotique sur la muqueuse utérine et le sein, le rétrocontrôle (positif et négatif) sur la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires et son effet sur la minéralisation de l'os.

3-1-4-1-2 L'estrone

Chez la femme en âge de reproduction, l'estrone (E1) est produit essentiellement par conversion enzymatique de l'androstènedione produite sous l'influence de la LH par les cellules thécales. Sa conversion en E1 a lieu dans les cellules de la *granulosa* grâce à l'aromatase. L'activité de l'aromatase dépend de la FSH. Chez la femme ménopausée et chez l'homme, l'E1 et son sulfate sont les principaux œstrogènes circulants.

La fonction biologique de l'E1 n'est que spéculative mais elle pourrait être en rapport avec un effet régulateur qu'exercerait la conversion de l'E1 en E2 pour ajuster le degré d'estrogénisation.

3-1-4-1-3 L'estriol

Chez la femme en âge de reproduction, les très faibles concentrations d'estriol (E3) sont produites par hydroxylation hépatique de l'E1 et de l'E2. Au cours de la grossesse, l'E3 est produit en quantité massive par l'unité foeto-placentaire. Les concentrations d'E3 augmentent fortement au cours de la grossesse et sont donc le reflet de la coopération foeto-placentaire. Le rôle biologique de l'E3 est inconnu.

3-1-4-2 La progestérone

Chez la femme non enceinte mais en âge de reproduction, la progestérone est essentiellement d'origine ovarienne, la participation du cortex surrénalien étant négligeable. C'est le pic de LH à mi-cycle qui, en plus d'induire l'ovulation, provoque des changements biochimiques et phénotypiques des cellules de la *granulosa*, connus sous le nom de lutéinisation. La lutéinisation des cellules de la *granulosa* les rend capables de produire de la progestérone.

Chez la femme enceinte au début de la grossesse (< 12 semaines) la progestérone est également produite par le corps jaune; après 12-14 semaines sa synthèse et sa sécrétion est exclusivement d'origine placentaire.

Chez l'homme ou la femme ménopausée, la progestérone provient exclusivement du cortex surrénalien.

Le rôle biologique de la progestérone est de transformer la muqueuse utérine préstimulée par l'estradiol en une muqueuse sécrétoire capable d'accueillir un œuf fécondé. En outre la progestérone inhibe les contractions utérines. La synthèse de P par le corps jaune est stimulée par la LH (hypophysaire) et l'hCG (embryon). La régulation de la production placentaire de P est encore mal connue mais semble également dépendre, en partie du moins de l'hCG.

3-2 Modifications des organes génitaux sous l'influence des Oestrogènes et de la Progestérone

(Tournaire M., 1985- Heffner JL, 2003- <http://spiral.univ-lyon1.fr/polycops/HistologieFonctionnelleOrganes/GenitalFeminin.html>)

L'ensemble du tractus génital subit des modifications cycliques provoquées par les stéroïdes sexuels oestrogènes (O) et progestérone (P).

3-2-1 Au niveau des trompes de Fallope.

3-2-1-1 Influence des oestrogènes et de la progestérone : le cycle « Fallopien »

Le rôle des hormones ovariennes est fondamental dans la régulation tubaire. O et P interviennent par l'intermédiaire de récepteurs hormonaux cytoplasmiques siégeant dans les cellules de la muqueuse et de la musculuse. La muqueuse de l'ampoule est la zone la plus riche en récepteurs.

L'activité ciliaire est à son minimum sous l'influence des oestrogènes lors de la phase folliculaire mais est stimulée par la progestérone en phase lutéale.

La sécrétion tubaire au contraire est stimulée par les oestrogènes en phase folliculaire et inhibée par la progestéone en phase lutéale.

L'activité musculaire, quant à elle, est sous l'influence de trois facteurs :

1. L'innervation adrénérergique, riche au niveau de la trompe en particulier l'isthme.
 - La stimulation des récepteurs α augmente l'activité contractile.
 - La stimulation des récepteurs β la diminue.
2. Les prostaglandines (PG); elles sont de deux types :
 - Les $PGF2\alpha$ augmentent l'activité contractile
 - Les $PGE2$ la diminuent.
3. Les hormones ovariennes :
 - stimulent l'activité contractile lors de la phase folliculaire et augmentent la sensibilité des récepteurs α et la réponse aux $PGF2\alpha$;

- P diminue l'activité contractile lors de la phase lutéale, augmente la sensibilité des récepteurs β et la réponse aux PGE2 et diminue la sensibilité aux PGF2 α .

Lors de la phase folliculaire, les cellules musculaires ont une grande activité contractile puis lors de la phase lutéale, les tissus musculaires sont plus relâchés.

3-2-1-2 Rôles des trompes dans la reproduction

Lors de la phase folliculaire, les oestrogènes stimulent l'activité sécrétrice des cellules de la muqueuse. Cette sécrétion tapisse toute la muqueuse et son flux va de l'isthme vers l'ampoule. Ce liquide tubaire assurera la nutrition des spermatozoïdes puis celle de l'œuf. Le liquide tubaire aide aussi à la capacitation des spermatozoïdes. La capacitation est un ensemble de réactions complexes donnant aux spermatozoïdes le pouvoir de traverser les cellules granuleuses et la zone pellucide. Les trompes ne sont pas indispensables pour la capacitation (au vu de la réussite des FIV) : le liquide folliculaire peut le faire aussi.

Tout au long de cette phase, les oestrogènes stimulent l'activité contractile des cellules musculaires de la trompe ; ainsi, l'isthme voit sa lumière se rétrécir de plus en plus par contraction de sa couche musculaire circulaire : lors de la phase folliculaire et au début de la phase lutéale, l'isthme est pratiquement fermé, seuls les spermatozoïdes peuvent passer.

Après l'ovulation (phase lutéale), les fibres musculaires situées dans la conjonctive du pavillon, encore sous influence oestrogénique vont se contracter et permettre au pavillon de se déplacer ; les franges balayent l'ovaire tandis que l'ampoule et l'isthme restent fixes. Le courant de liquide péritonéal entraîne l'ovule vers la lumière de la trompe. Le liquide est ensuite réabsorbé par les lymphatiques tubaires. Les cils du pavillon, peu à peu activés par la progestérone, battent d'un mouvement rapide et synchrone en direction de *l'ostium uterinum* et facilitent la capture de l'ovule par la trompe.

L'ovule, après être happée, se dirige vers la jonction ampoulo - isthmique où aura lieu la fécondation. Ce transport nécessite 25 à 30 minutes. Il est possible grâce à l'activité contractile de l'ampoule encore importante en début de phase lutéale et à l'activité ciliaire, activée par la progestérone, poussant l'ovule vers la jonction ampoulo - isthmique.

A ce niveau, l'ovule, trop gros, est bloqué car la lumière de l'isthme est encore trop étroite. En effet, sous influence progestative, la lumière de l'isthme s'ouvre peu à peu (augmente de diamètre); mais lorsque l'ovule arrive à la jonction, l'ouverture est encore insuffisante.

Les mouvements continuels auxquels l'ovule est soumis (battements ciliaires et contractions tubaires) entraînent la dispersion de la *corona radiata* ; cela va aider le spermatozoïde à atteindre et se fixer sur la zone pellucide de l'ovule.

De l'autre côté, les spermatozoïdes arrivent par *l'ostium uterinum* ; leur transport jusqu'à l'ampoule, lieu de fécondation, se fait rapidement, en moins de cinq minutes, et ce, grâce à plusieurs facteurs. Tout d'abord, le flux abondant de liquide tubaire les guide jusqu'à l'ampoule (le flux de liquide allant dans ce sens), les nourrit également et cette phase liquide leur permet de se servir de leur flagelle : ils nagent en suivant le « courant » de liquide tubaire. De plus, l'isthme a encore une activité contractile importante en début de phase lutéale : les contractions tubaires facilitent le passage rapide des spermatozoïdes jusqu'à l'ampoule.

La « fermeture » de la lumière de l'isthme permet un passage sélectif des spermatozoïdes pratiquement l'un derrière l'autre, ce qui évite un encombrement au niveau de l'ampoule et une polyspermie.

Dans l'ampoule, juste après la jonction ampoulo - isthmique, les spermatozoïdes rencontrent l'ovule bloqué à ce niveau ; un seul spermatozoïde fécondera l'ovule dans les 6 à 24h suivant l'ovulation, la survie de l'ovule étant limitée à 24 heures.

L'œuf séjournera 72 heures dans l'ampoule. Ce délai permet à la muqueuse utérine de mieux se préparer à la nidation. Si pour une raison ou une autre, ce blocage n'a pas lieu, l'œuf arrive dans l'utérus beaucoup trop vite : l'endomètre ne sera pas prêt pour la nidation et l'œuf non plus !!! Il sera à un stade où il ne pourra pas se fixer : il périra.

Trois mécanismes expliquent le blocage de l'œuf dans l'ampoule.

- La contraction des couches musculaires de l'isthme sous l'influence des oestrogènes et des prostaglandines $PGF2\alpha$ essentiellement. Il faut attendre 2- 3 jours pour que les muscles se relâchent suffisamment sous l'influence de la progestérone.

- Le courant de liquide tubaire dirigé vers l'ampoule est encore assez important en début de phase lutéale et fait reculer l'œuf.
- L'œdème de la couche séreuse et de la musculuse rétrécit la lumière de la jonction.

Avec l'intervention de ces différents mécanismes, l'œuf ne reste pas immobile au niveau de la jonction mais effectue des mouvements de va et vient.

Trois jours après l'ovulation, la jonction ampoulo - isthmique s'ouvre grâce à l'action de la progestérone, de la stimulation des récepteurs β et des PGE2 : le transport de l'œuf dans l'isthme peut démarrer ; il sera assez rapide (6 heures).

Les cils, activés par la progestérone, battent et précipitent l'œuf dans l'isthme. Le transport dans l'isthme est assuré par les cils qui battent vers *l'ostium uterinum* et surtout par l'activité musculaire de l'isthme. Malgré l'action relaxante de la progestérone, l'isthme, qui a une musculature très importante, conserve une activité contractile aidant le transport de l'œuf vers l'utérus.

Sous influence progestative, la sécrétion se tarit : le courant de liquide tubaire qui se dirige vers l'ampoule est à son minimum et ne gêne que très peu le transport de l'œuf jusqu'à *l'ostium uterinum*.

Au niveau de la jonction utéro-tubaire, la prostaglandine PGE2 a une action myorelaxante sur la couche circulaire et une action stimulante sur la couche longitudinale permettant l'ouverture de la jonction à son maximum et l'expulsion de l'œuf dans l'utérus.

3-2-2 Au niveau de l'utérus

3-2-2-1 Cycle endométrial

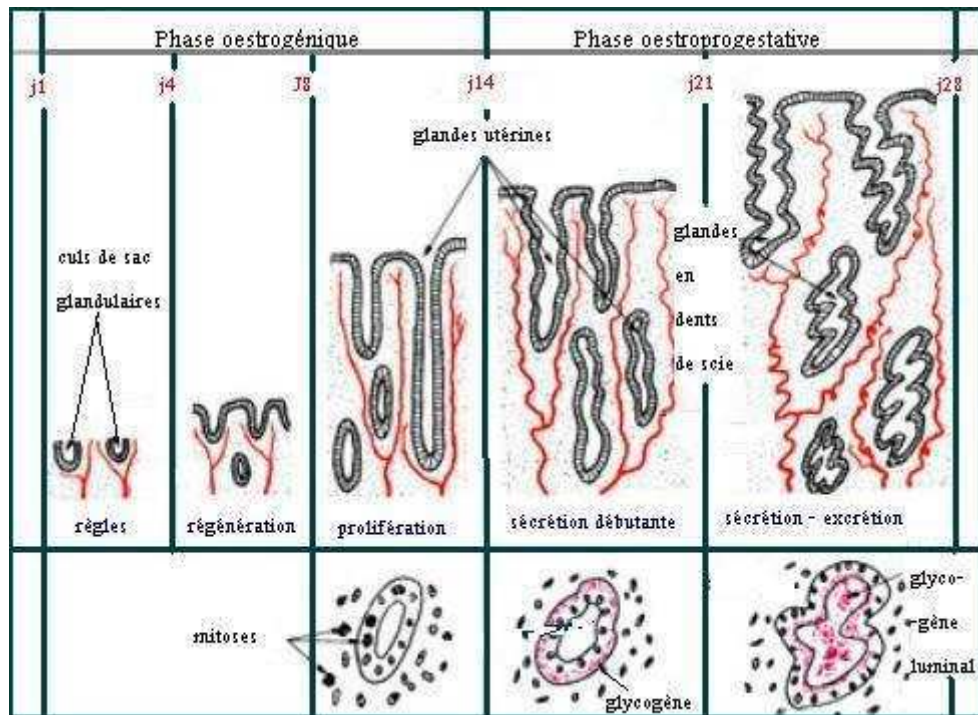


Figure 16: Cycle endométrial (d'après http://fr.wikipedia.org/wiki/Image:Cycle_endometre.JPG)

La zone fonctionnelle de l'endomètre subit des modifications majeures sous l'influence des oestrogènes et de la progestérone. Elles permettent la préparation de la muqueuse utérine à la nidation de l'embryon. Si la nidation n'a pas lieu, la muqueuse est expulsée lors des règles et le cycle suivant est entamé. Si la nidation a lieu, la muqueuse participe à l'élaboration du placenta, qui préside aux échanges foeto-maternels.

Les oestrogènes ont une action trophique sur les cellules de l'endomètre, la progestérone quant à elle a une action sécrétrice sur ces cellules. L'action de la progestérone n'est possible que si les oestrogènes ont modifié la muqueuse précédemment. Un apport de progestérone sur la muqueuse « non activée » par les oestrogènes n'a aucun effet.

La croissance de l'endomètre fonctionnel recommence dès le 5ème jour et se poursuit pendant tout le cycle : de 0,5mm à la fin de la menstruation, il passe à 3mm au moment de l'ovulation pour atteindre 5mm au 28ème jour du cycle.

Phase de desquamation (J1-J4)

- La chute des taux plasmatiques d'oestrogènes et de progestérone due à la dégénérescence du corps jaune provoque un affaissement de la zone fonctionnelle de l'endomètre avec une ischémie (due aux contractions rythmiques des artérioles) entraînant une nécrose des glandes, du chorion et des vaisseaux responsable de la menstruation (règles)
- Seule la zone résiduelle, épaisse de 0,5 mm, persiste avec quelques culs de sacs glandulaires ouverts dans la cavité utérine et des petits vaisseaux.

Phase de régénération (J5-J8)

- La sécrétion d'oestrogènes stimule la croissance de l'endomètre à partir des culs de sacs glandulaires, l'épithélium de surface se reforme, les glandes s'allongent un peu ainsi que les artérioles; les mitoses sont nombreuses dans l'épithélium de surface, les glandes et le chorion.

Phase de prolifération (J9-J14)

- La muqueuse continue sa croissance ; les glandes et les artères s'allongent plus vite que le chorion, ce qui entraîne une légère sinuosité des glandes et un début de spiralisation des artères en profondeur; les cellules épithéliales augmentent de hauteur et ont un pôle apical clair

Phase de transformation glandulaire (J15-J21)

- Phase de sécrétion débutante sous l'action combinée des oestrogènes et de la progestérone, les glandes deviennent plus longues et plus sinueuses, la spiralisation des artérioles s'accroît; la progestérone provoque la sécrétion de glycogène au pôle basal des cellules, les noyaux sont donc en position médiane, voire apicale.

Phase de sécrétion glandulaire (J22-J28)

- Les glandes deviennent très contournées, on parle de glandes en dents de scie, la lumière glandulaire étant déformée par des pointes ou épines conjonctives du chorion; le glycogène a gagné le pôle apical et est excrété hors de la cellule : c'est la phase de sécrétion-excrétion ; les artérioles atteignent leur spiralisaison maximale; l'aspect des glandes et des artères vient du fait qu'elles se développent beaucoup plus vite que le chorion, les artérioles ont une longueur 10 fois supérieure à l'épaisseur du chorion.

→ **Le rôle de l'endomètre est de :**

- **Se préparer à la nidation de l'embryon**
- **Assurer la croissance de l'embryon grâce aux sécrétions de l'endomètre**
- **Aider l'embryon à se débarrasser de sa zone pellucide : des enzymes lytiques d'origine endométriale participent à cette action ; cette éclosion est obligatoire pour que la nidation se fasse.**

3-2-2-2 Cycle de la glaire cervicale

La glaire cervicale est constituée du mucus produit par les cellules sécrétrices de la muqueuse de l'endocol et par un transsudat d'origine plasmatique. La glaire est bi-phasique. La phase liquide constituée à 92% par des molécules d'eau contient également des électrolytes, des sucres, quelques protéines et enzymes dissous. La phase solide est constituée par une armature, une structure glycoprotéinique organisée en fibrilles. De pH légèrement alcalin, elle lubrifie le col et la partie supérieure du vagin, elle assure l'agglutination et l'enrobage des corps étrangers, empêche la dessiccation superficielle de l'épithélium de recouvrement. Mais son rôle est bien plus important que ça, notamment dans la reproduction : la glaire cervicale est un élément clé du mécanisme de la reproduction. En effet, il a été maintes fois prouvé que sa sécrétion constitue l'un des éléments nécessaires au bon fonctionnement du mécanisme reproducteur.

En dehors de la période ovulatoire, la glaire condamne l'accès à la cavité utérine. Elle protège l'utérus contre toute intrusion d'agents hostiles en dehors du seul moment favorable à la perpétuation de l'espèce.

La quantité et la qualité du mucus produit varient au cours du cycle sous l'influence des oestrogènes et de la progestérone. Mais son organisation spatiale évolue aussi.

3-2-2-2-1 Lors de la phase folliculaire, un apport d' oestrogènes stimule la sécrétion d'une glaire abondante, filante et claire, favorable aux spermatozoïdes.

La production du mucus augmente progressivement puis plus brutalement pour former un pic :

- De J0 au J8 ou J9 du cycle : la femme produit normalement 60 mg de mucus.
- De J9 à J14, il y a une augmentation de la production pour atteindre 700 mg de mucus jusqu'à l'ovulation sous l'influence de O. La veille de l'ovulation, la viscosité de la glaire est à son minimum, sa filance est maximale.

La viscosité est la résistance d'un fluide à l'écoulement uniforme et sans résistance.

La filance est la capacité de la sécrétion cervicale à s'étirer en filaments. Eminemment variable au cours du cycle, la filance augmente progressivement au cours de la phase folliculaire jusqu'à montrer un pic lors de l'ovulation, puis elle décroît lors de la phase lutéale. La filance dépasse en moyenne les 20 cm au moment de l'ovulation. Chez certaines femmes à fertilité prouvée, elle peut dépasser les 35 cm... Au cours de la grossesse et de la ménopause, elle diminue et atteint 2 à 4 cm, valeurs de début et fin de cycle.

La production massive de mucus a une répercussion sur l'organisation spatiale de la trame glycoprotéique. En effet, produite en grande quantité, la glaire est évacuée vers le vagin, guidant la trame en un **réseau de mailles grossièrement parallèles à l'axe du conduit cervical**.

De plus, les O entraînent l'ouverture peu à peu du col de l'utérus. Cette ouverture provoque **l'élargissement des mailles** : phénomène indispensable pour permettre à la tête des spermatozoïdes de passer à travers les mailles. En effet, en début et en fin de cycle, le diamètre des mailles ne dépasse guère 0,5 micromètres et ne permet pas le passage des spermatozoïdes (la tête des gamètes mâles, zone la plus large fait 5 micromètres de largeur). Le diamètre augmente peu à peu lors de la phase folliculaire pour atteindre son maximum (12 micromètres) lors de l'ovulation.

3-2-2-2-2 A l'ovulation, la glaire est très abondante, claire, transparente, la plus filante possible. Sa trame est organisée de façon parallèle et ses mailles sont le plus large possible (12 micromètres) laissant passer aisément les spermatozoïdes.

3-2-2-2-3 Lors de la phase lutéale, la production diminue sous l'influence de la progestérone pour atteindre son niveau basal en fin de cycle : la glaire devient alors peu abondante, visqueuse et a une filance minimale (2-4cm)

Le mucus **peu abondant et visqueux** ne guide plus la trame glycoprotéique vers le vagin (le bas): lors de la 2ème phase du cycle, la trame glycoprotéique va se désorganiser en un ensemble de micelles **sans orientation particulière**, constituant une succession d'obstacles physiques aux spermatozoïdes empêchant leur passage dans l'utérus.

De plus, sous l'influence de la progestérone, le col se referme peu à peu **diminuant le diamètre des mailles**, rendant peu à peu impossible le passage des spermatozoïdes.

Ainsi, les spermatozoïdes ne pénètrent aisément la glaire cervicale que dans le second tiers du cycle. Seule période où la tête du gamète mâle peut passer au travers de la maille et où la trame a une organisation parallèle à l'axe de l'endocol.

Toute anomalie de la balance O/P peut entraîner une sécrétion trop faible, trop visqueuse, pouvant induire une stérilité.

→ **Rôles du mucus cervical dans la reproduction :**

- **pH alcalin du mucus, salvateur pour les spermatozoïdes. L'acidité du vagin est délétère pour les gamètes mâles. Le pH alcalin les stimule, augmentant la fréquence et l'amplitude du battement de leur flagelle.**
- **Nutrition des spermatozoïdes**
- **Amélioration de la population des spermatozoïdes : seuls les plus vigoureux entrent dans la cavité ; l'infrastructure des mailles de la glaire constitue des difficultés et obstacles permettant de sélectionner seulement les gamètes les plus performants**
- **Protection des spermatozoïdes contre la phagocytose : chaque insémination augmente le nombre de leucocytes au niveau du col. Les leucocytes, peu mobiles, sont drainés par l'écoulement muqueux, poussés par les cils au centre du canal**

cervical tandis que les spermatozoïdes progressent dans le canal le long de la muqueuse, là où la pression partielle en oxygène est la plus élevée. Encore faut-il un écoulement muqueux suffisant...

- **Constitution d'une réserve intra-cervicale de spermatozoïdes ? On observe la colonisation temporaire des cryptes cervicales : hasards ou pièges passifs ? Les spermatozoïdes seraient relâchés par vagues successives pour éviter le rush des spermatozoïdes autour de l'ovule et augmenter ainsi les chances de fécondation. Ce phénomène est démontré chez les mammifères et les primates- nous n'avons pas de preuve chez l'homme.**

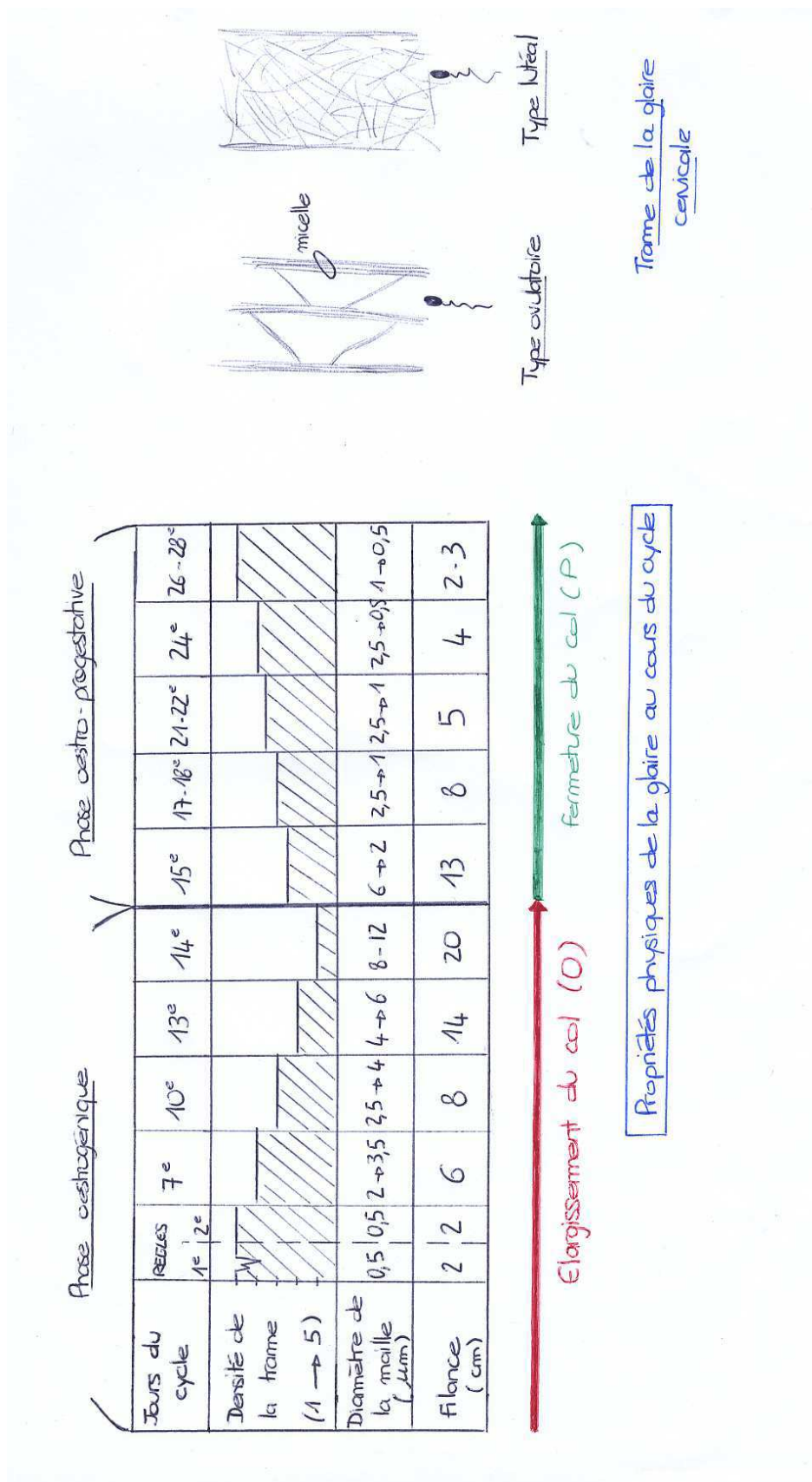


Figure 17 : Propriétés physico - chimiques de la glaire en fonction du jour J du cycle.

3-2-2-3 Cycle du myomètre : cycle myométral

Les oestrogènes favorisent la synthèse de protéines contractiles, la progestérone a une action myorelaxante :

- Lors de la phase folliculaire, sous l'influence des O, le myomètre est hypertonique.
- Lors de la phase lutéale, sous l'influence de P, le myomètre se relâche peu à peu.

→ **Le rôle du myomètre dans la reproduction :**

- **Protéger le fœtus de l'environnement extérieur pendant la grossesse**
- **Expulser le futur nouveau-né lors de l'accouchement,**
- **Transport des spermatozoïdes. L'hypertonie du myomètre et les petites contractions de la phase ovulatoire favorisent le transport des spermatozoïdes jusqu'aux trompes.**

4- Rapports sexuels- Fécondation- Nidation

(Heffner JL, 2003- Debry JM, 1994- Antinoni S., 2003- Zorn JR et Savale M., 2005)

4-1 Coït

Avant d'aborder la fécondation, parlons tout d'abord de l'étape initiale de la reproduction humaine qui est le rapport sexuel complet en **période péri-ovulatoire**, permettant la rencontre des gamètes et la fécondation. Le moment propice pour la rencontre des gamètes est entre le 4^{ème} jour avant l'ovulation et le jour d'après, soit sur le cycle théorique : de J10 à J15 inclus.

Ce moment est calculé en fonction de la durée de vie des deux gamètes : pour l'ovule elle est de 24 à 48h, pour les spermatozoïdes, de 72 heures minimum et elle peut aller jusqu'à cinq jours. La rencontre étant possible au bout de 5 jours grâce aux cryptes de l'endocol qui jouent le rôle de réserves, relâchant les spermatozoïdes par vagues successives, augmentant ainsi les chances de rencontre.

Un rapport sexuel normal et complet comprend une érection suffisamment stable pour permettre une intromission de la verge jusqu'au fond de la cavité vaginale et une **éjaculation au contact du col utérin**. Des rapports incomplets peuvent également mener à une grossesse, pour autant que des spermatozoïdes soient capables d'atteindre le col (rappelons les effets délétères du pH acide vaginal sur les spermatozoïdes).

4-2 Migration des gamètes

4-2-1 Migration des spermatozoïdes

Lors du coït, l'éjaculat est déposé dans le cul de sac postérieur du vagin, au contact du col. Il coagule immédiatement. Les sécrétions vaginales étant plutôt acides, de nombreux spermatozoïdes meurent dans les premiers temps de leur trajet, et ce malgré la protection du liquide séminal, légèrement alcalin, dans lequel ils baignent. Après liquéfaction du coagulum grâce à des enzymes protéolytiques, les spermatozoïdes mobiles passent dans la glaire cervicale à condition qu'elle ait les caractéristiques physico-chimiques et structurales adéquates. Celles-ci ne sont présentes que pendant la période péri-ovulatoire, soit un court

laps de temps. Les gamètes mâles passent ensuite dans la cavité utérine où ils progressent vers les trompes (en 2 à 7 heures) grâce à l'hypertonie du myomètre, aux battements ciliaires des cellules endométriales et à la nage des spermatozoïdes le long de l'endomètre.

De 3 millions dans l'éjaculat, ils ne sont que quelques centaines à atteindre les oviductes. La plupart sont restés bloqués au niveau du col et de la jonction utéro-tubaire. La lumière de la jonction utéro - tubaire est plus large lors de la phase lutéale grâce à l'action relaxante de la progestérone.

Arrivés au niveau de *l'ostium uterinum*, le transport des spermatozoïdes dans l'isthme se fait rapidement, en moins de cinq minutes, grâce au flux de liquide tubaire et aux contractions de l'isthme.

Juste derrière la jonction ampoulo-isthmique, les attend l'ovule. La « fermeture » de l'isthme permet le non encombrement et facilite la fécondation (évite la polyspermie)

4-2-2 Migration de l'ovule

Juste après l'ovulation, l'ovule entouré de sa *corona radiata* tombe dans la cavité abdominale puis est entraîné par le liquide péritonéal vers la lumière de la trompe. Là, il est happé par l'infundibulum de la trompe ; l'ovule est ensuite dirigé vers la jonction ampoulo-isthmique grâce à l'activité contractile de l'ampoule et aux mouvements ciliaires dirigés vers *l'ostium uterinum*. Ce transport nécessite 30 minutes. L'ovule reste bloqué à cette jonction (grâce à la fermeture de l'isthme) où il attendra les gamètes mâles.

4-3 Fécondation

Les spermatozoïdes doivent tout d'abord traverser le *cumulus oophorus* et la *corona radiata* à force de battements de flagelle. Puis les plus vigoureux d'entre eux, se fixent sur la zone pellucide de l'ovocyte. L'épaisseur normale de la zone pellucide est de 12 micromètres. Une épaisseur excessive pourrait être un obstacle à la fécondation. Pour traverser cette zone pellucide, le spermatozoïde doit d'abord se fixer à sa surface, modifier la structure de sa tête et enfin franchir l'épaisseur de la paroi. Cette traversée prend 20 minutes environ.

Une fois la zone pellucide traversée, la membrane du spermatozoïde fusionne avec la membrane de l'ovocyte. La pénétration du spermatozoïde déclenche dans l'ovocyte toute une

série de réactions et en particulier la modification de la zone pellucide et la membrane ovocytaire qui sont rendues imperméables aux autres spermatozoïdes pour éviter la polyspermie.

La pénétration du gamète mâle entraîne la reprise de la 2^{ème} division de méiose de l'ovocyte avec expulsion du 2nd globule polaire. La fusion des noyaux des deux gamètes pourra avoir lieu avec formation d'un nouvel organisme diploïde (2n)

La première division cellulaire (division mitotique) se produit 25 heures après le 1^{er} contact entre les deux gamètes.

4-4 Nidation (6^{ème} → 10^{ème} jour après ovulation)

Après la fécondation, l'œuf se débarrasse des cellules du *cumulus oophorus* et descend vers l'utérus suite à l'ouverture de la jonction ampoulo-isthmique.

Le transport de l'œuf dans l'isthme est assez rapide (6 heures) et ce, grâce aux mouvements ciliaires et surtout aux contactations de l'isthme. Au niveau de la jonction utéro-tubaire, l'œuf sera expulsé dans l'utérus (4^{ème} jour après l'ovulation). L'œuf reste libre dans la cavité utérine pendant 48 heures.

L'implantation de l'œuf ou nidation a lieu le 6^{ème} jour après l'ovulation. L'embryon sort de sa zone pellucide avec l'aide d'enzymes endométriales et prend contact avec l'endomètre. Il pénètre la muqueuse utérine grâce au pouvoir protéolytique du syncytio-trophoblaste (tissu de l'embryon aux pouvoirs invasifs) et atteint les capillaires.

Des microvillosités de l'embryon et de l'épithélium endométrial s'entremêlent étroitement. Des jonctions apparaissent entre les membranes plasmiques accolées. Dès ce stade, l'embryon n'est plus délogeable mécaniquement et ne peut plus être recueilli par lavage utérin.

Le syncytio-trophoblaste pousse des prolongements qui pénètrent dans la muqueuse, passent entre les cellules épithéliales, atteignent le stroma et lysent la matrice intercellulaire : l'embryon s'insinue dans l'espace libéré. Au 10^{ème} jour, l'embryon est totalement inclus dans l'endomètre.

Entre le 10^{ème} et le 12^{ème} jour après l'ovulation, des lacunes se creusent au sein de l'embryon et s'anastomosent pour former un réseau qui sera à l'origine des espaces intervillositaires du placenta. Dans le même temps, les capillaires endométriaux sont atteints, érodés et envahis. Une communication s'établit entre le réseau lacunaire et la vascularisation maternelle. Ce processus s'étendra finalement aux artères spiralées de l'utérus. La normalité de ce dernier événement est essentielle pour l'issue de la grossesse.

Pour que l'embryon puisse survivre au-delà du 14^{ème} jour de l'ovulation, il faut que le corps jaune continue à sécréter de la progestérone. La HCG, la gonadotrophine chorionique humaine, hormone synthétisée par le trophoblaste (tissu de l'embryon) est sécrétée dans la circulation maternelle dans le but de stimuler le corps jaune : la HCG agit comme l'hormone lutéinisante (la LH), elle stimule le corps jaune et empêche sa régression.

→ Notion de fenêtre d'implantation

L'implantation n'est possible que durant une courte période de temps, en moyenne de deux jours, appelée « fenêtre d'implantation ». Cette fenêtre est précédée d'une période neutre où l'embryon peut rester sans dommage libre dans l'utérus, et est suivie d'une période réfractaire, pendant laquelle tout embryon introduit dans la lumière utérine est lysé.

Bien que nous ne connaissions pas encore tous les facteurs qui permettent d'aboutir à une fécondation, certains sont bien cernés.

Chez la femme, il faut :

- Une ovulation régulière, de qualité correcte
- Une perméabilité tubaire satisfaisante permettant le recueil de l'ovule, sa fécondation et la migration de l'oeuf
- Un appareil génital permettant les rapports sexuels complets et donc le contact spermatozoïdes - glaire
- Une glaire cervicale de bonne qualité et en quantité suffisante
- Une muqueuse utérine réceptive, propre à la nidation

Chez le couple, il faut : Des rapports complets, à intervalles assez rapprochés pour que l'un d'entre eux intervienne dans la période de fécondabilité de la femme.

2ème partie : La stérilité chez la femme

La stérilité chez la femme

1-Introduction- définitions

(Zorn JR et Savale M., 2005- Debry JM, 1994-
http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/Gyneco/Poly_partie_Gyn%E9co.pdf-
<http://www.chu-toulouse.fr/spip.php?rubrique379>)

On parle de fécondité lorsque l'individu a conçu. Le contraire est l'infécondité, qu'elle soit volontaire ou involontaire.

Un individu fertile est un individu apte à concevoir. La stérilité est l'impossibilité totale de concevoir, pour un homme, une femme ou un couple, à un moment donné. On peut parler de stérilité lorsque le couple reste sans enfant après deux ans de rapports complets, de fréquence suffisamment rapprochée et sans contraception d'aucune sorte. Cette incapacité peut être temporaire et réversible, ou au contraire définitive et irréversible. Elle concernerait en France 2 à 5% des couples. La stérilité est toujours involontaire. Une stérilité est dite primaire lorsqu'il n'y a jamais eu de grossesse.

L'hypofertilité se définit par une difficulté à concevoir, qui se traduit par un allongement du délai de conception. 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 français qu'une absence de grossesse conduit à consulter.

Parmi ces couples consultants (stériles ou hypofertiles) deux tiers obtiendront une grossesse alors que l'autre tiers ne pourra pas réaliser son projet parental par la médicalisation ; l'adoption pourra être une solution à envisager...

La fertilité diminue avec l'âge, surtout chez la femme. De nombreuses études ont montré que la fertilité de la femme qui commence à la puberté, passe par un maximum entre 20 et 30 ans avec une fécondabilité de 25% puis décroît ensuite progressivement. La chute est sensible dès 31 ans, s'aggrave plus nettement à partir de 35 ans, dépasse 50% à la quarantaine (par rapport à la valeur maximum) tandis que le taux d'avortements spontanés est 2 à 3 fois plus élevé.

Cette influence négative de l'âge se situe pour l'essentiel au niveau du capital folliculaire et de la qualité des ovocytes. Interviennent également l'adénomyose, les polypes, les fibromes

qui apparaissent en général autour de 40 ans. La disparition totale des follicules lors de la ménopause est le phénomène irréversible du vieillissement.

Du fait de l'évolution de leur vie socio-professionnelle, les femmes sont amenées à vouloir procréer de plus en plus tard, augmentant le nombre de consultations pour stérilité et de demandes de procréation médicalement assistée.

Dans l'espèce humaine, la fécondabilité, c'est-à-dire la probabilité de concevoir à chaque cycle menstruel, est en moyenne de 25% par cycle (pour les 20-30 ans). On connaît actuellement le pourcentage de grossesses à l'échelon d'une population, en fonction du temps d'exposition. Ainsi, 90% des couples ont conçu spontanément au bout de 18 mois.

Temps d'exposition (en mois)	Pourcentage cumulatif de grossesses (en %)
1	25
6	63
9	75
12	80
18	90

Tableau 2 : Pourcentage cumulatif de grossesse pour les femmes de 20 à 30 ans en fonction du temps (d'après Zorn J-R. et Savale M., 2005)

Pour un couple jeune (20 – 30 ans) n'ayant pas de pathologie connue, il est inutile de consulter avant au moins un an de rapports complets sans contraception.

Mais le désir d'enfant n'échappe pas à la mode du «je programme tout et j'exige des résultats immédiats» et l'attente d'un an devient alors impensable ! Pour ces couples chaque étape de vie est planifiée : le diplôme à tel âge, la maison deux ans plus tard, un enfant après trois ans de mariage... Pas question pour eux de remettre en cause ce beau programme. Le projet bébé prend du retard ? Ils consultent un spécialiste sans tarder. Ce changement de mentalité pourrait expliquer le nombre accru de consultations pour la stérilité ces dernières années.

Globalement, la cause de stérilité est :

- D'origine féminine dans environ 30% des cas
- D'origine masculine dans 20% des cas

- D'origine mixte dans environ 40% des cas : l'hypofertilité des deux partenaires expliquent la stérilité du couple. D'où la notion qu'une femme peut avoir des difficultés à concevoir avec un homme mais pas avec un autre et inversement.
- La stérilité reste inexplicée dans un peu moins de 10% des cas : on parle alors de stérilité idiopathique.

2-Les principales étiologies de stérilité féminine et leurs traitements

Elles sont principalement mécaniques et fonctionnelles. Plusieurs d'entre elles, cumulées, peuvent être responsables de l'hypofertilité ou de la stérilité d'une femme.

2-1 Stérilité par troubles de l'ovulation

(Zorn JR et Savale M., 2005- Blanc C. et Boubli L., 1993)

Les troubles de l'ovulation concernent 30% des stérilités féminines isolées ou mixtes et un nombre encore plus important de stérilités dites idiopathiques ou étiquetées comme telles.

La cause des troubles de l'ovulation peut se situer à n'importe quel niveau de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Un dysfonctionnement ou une insuffisance de l'hypothalamus, de l'hypophyse ou des ovaires a des répercussions sur l'ensemble de l'axe contrôlant l'ovulation et peut entraîner une stérilité.

Rappelons que la pilule contraceptive n'entraîne pas de troubles de l'ovulation et ne peut être responsable de stérilité (fausse idée répandue). Il est vrai que suite à son arrêt, le rétablissement d'un cycle normal peut prendre 1 à 2 mois et occasionner ainsi un léger délai supplémentaire à la conception d'un enfant. Si ce délai est plus grand, ce n'est pas la pilule qui est en cause : la femme est atteinte d'un trouble de l'ovulation, masqué par les cycles artificiels lors de sa contraception.

Les troubles de l'ovulation peuvent se manifester par :

→ Une insuffisance lutéale = Insuffisance de sécrétion de progestérone par le corps jaune. Il peut s'agir d'une phase lutéale courte (survie du corps jaune inférieure à 10 jours) ou d'une phase lutéale inadéquate (survie normale mais taux de P insuffisant). Des métrorragies dues à l'hyperplasie de l'endomètre peuvent être observées (déséquilibre O/P)

→ Une anovulation = Absence totale d'ovulation

→ Une dysovulation = Présence de cycles où l'ovulation survient de façon sporadique

Des troubles des règles peuvent les accompagner :

→ Une oligoménorrhée = Cycles menstruels irréguliers, survenant de 35 jours jusqu'à 6 mois d'intervalle.

→ Une spanioménorrhée = Règles très espacées. Moins de quatre à cinq fois par an. Son aggravation peut parfois être progressive jusqu'à l'aménorrhée.

→ Une aménorrhée = Plus souvent secondaire dans le cadre des consultations pour stérilité. Elle se définit par l'absence de règles durant plus de deux mois. Elle peut être normo-oestrogénique ou hypo-oestrogénique.

Pour tous ces symptômes, les dosages hormonaux et les tests dynamiques situeront l'origine du trouble et orienteront le type de traitement en fonction de l'étiologie. En effet, il est important de connaître à quel niveau se situe le blocage ou dysfonctionnement pour appliquer le traitement adapté.

2-1-1 Hyperprolactinémie

(<http://www.gfmer.ch/Cours/Hyperprolactinemie.htm>)

La prolactine est synthétisée par les cellules lactotropes de l'hypophyse. Sa sécrétion est inhibée par la dopamine produite par des neurones du noyau arqué de l'hypothalamus. C'est le tonus dopaminergique qui maintient la prolactine à son niveau normal. De nombreux facteurs, corticaux (stress), hypothalamiques (troubles thyroïdiens par le biais de TRH : thyrotropine releasing hormone) ou extra - hypophysaires (stéroïdes sexuels avec principalement les oestrogènes qui sont stimulateurs) jouent un rôle modulateur.

L'hyperprolactinémie intervient au niveau hypothalamique en diminuant la pulsativité de la LH-RH.

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.

Le tableau clinique dépend de l'importance de la perturbation : insuffisance lutéale, anovulation, dysovulation, aménorrhée normo ou hypo oestrogénique. La galactorrhée (la prolactine est l'hormone de la lactation) est caractéristique mais ne suffit pas à elle seule pour faire le diagnostic ; elle peut manquer.

Le diagnostic d'hyperprolactinémie repose sur le dosage plasmatique. La prolactinémie est normale si elle est inférieure à 24 ng/mL.

L'hyperprolactinémie peut avoir plusieurs origines : elle peut être iatrogène, fonctionnelle ou tumorale.

2-1-1-1 Les différentes causes d'hyperprolactinémie

2-1-1-1-1 Hyperprolactinémie iatrogène

Sa fréquence est élevée car de nombreux médicaments peuvent être en cause : psychotropes, antidépresseurs, antiémétiques, antihypertenseurs... Les principaux responsables sont réunis dans le tableau n° 3 (page 68).

2-1-1-1-2 Hyperprolactinémie fonctionnelle.

Elle est très fréquente chez la jeune femme. Elle est en règle générale modérée (<150ng/ml). Elle accompagne parfois une hypothyroïdie, à rechercher systématiquement. Elle est souvent rencontrée dans la dystrophie micro-polykystique des ovaires (dans 15 à 30% des cas), liée à l'hyperoestrogénie.

2-1-1-1-3 Hyperprolactinémie tumorale

Ces tumeurs se situent au niveau de l'hypophyse.

Les hyperprolactinémies tumorales sont en général importantes, ce qui évoque immédiatement le diagnostic. Un dosage supérieur à 150 ng /ml est significatif d'une tumeur.

Il peut s'agir d'une hyperprolactinémie directe : production exagérée par une tumeur sécrétante (prolactinome) ou d'une hyperprolactinémie indirecte par levée du tonus dopaminergique par compression (tumeurs hypophysaires sécrétantes ou non) ou infiltration des voies dopaminergiques.

Classe	Famille ou DCI	Exemples de spécialités
Oestrogènes		
Neuroleptiques	Phénothiazines	Largactil®, Nozinan®, Tercian®, Melleril®, Moditen®, Piportil®
	Butyrophénones	Haldol®, Dipipéron®, Semap®
	Benzamides (sulpiride, tiapride)	Dogmatil® , Synédil® Tiapridal®, Equilium®
	Thioxanthènes	Clopixol®
	Loxapine	Loxapac®
	Pimozide	Orap®
	Carpipramide	Prazinil®
	Veralipide	Agréal®
Antidépresseurs tricycliques		Anafranil®, prothiaden®, Tofranil®, Laroxyl®, Ludiomil®
Antihypertenseurs	Methyl –dopa	Aldomet®
Anti émétiques	Métoclopramide	Primpéran®, Anausin®, Prokinyl LP®
	Métopimazine	Vogalène®
	Dompéridone	Motilium®, Périidys®
Anti histaminique H2	Cimétidine	Tagamet®
Opiacés	Methadone chlorhydrate	Methadone®

Tableau 3 : Médicaments induisant une hyperprolactinémie (la liste n'est pas exhaustive)

2-1-1-2 Méthodes thérapeutiques de l'hyperprolactinémie

2-1-1-2-1 Le traitement médical

Le traitement médical utilise les agonistes dopaminergiques qui agissent par activation des récepteurs dopaminergiques des cellules lactotropes hypophysaires : il y a ainsi inhibition de la sécrétion de la prolactine.

DCI	Spécialité	Posologie initiale	Posologie efficace
Bromocriptine	Parlodel® cp 2,5mg	1 ^{er} jour : 1,25mg le soir 2 ^{ème} jour : 1,25 mg matin et soir puis 5mg/jour en 2 prises	Augmentation tous les 3-4 jours de 1,25 ou 2,5 mg jusqu'à la dose efficace qui se situe entre 5 et 15 mg/jour en 2 prises.
Cabergoline	Dostinex® cp 0,5 mg	0,5mg / semaine en une prise au coucher avec collation	Augmentation par palier mensuel de 0,5 mg. Dose efficace entre 1 à 2mg voire 4,5mg par semaine en 1 prise.
Lisuride	Dopergine® cp à 0,2mg	1 ^{er} jour : 0,1mg le soir 2 ^{ème} jour : 0,1 mg le midi et le soir puis à 0,1 mg 3 fois par jour	Augmentation par palier si besoin tous les 3 à 4 jours de 0,1mg La Dose efficace est normalement de 0,3mg
Quinalgolide (non dérivé de l'ergot de Seigle)	Norprolac® cp 25µg, 50µg, 75µg, 150 µg	En une prise au coucher avec collation 25 µg /j pdt 3 jours 50 µg /j pdt 3 jours puis 75 µg /j	Augmentation par palier mensuel de 25 µg. La Dose efficace se situe entre 75 et 150 µg /j mais 400 µg /j voire + est possible.

Tableau 4: Agonistes dopaminergiques utilisés dans l'hyperprolactinémie (d'après Zorn J-R. et Savale M, 2005)

Ils ont tous des effets indésirables fréquents : nausées, vomissements, somnolence, malaises, vertiges, hypotension orthostatique, céphalées. Ceux-ci peuvent être atténués en prenant les médicaments au milieu du repas et en augmentant progressivement la posologie.

La posologie est augmentée jusqu'à la normalisation du taux de prolactine : jusqu'à la dose efficace. Le traitement doit être poursuivi en continu pendant plusieurs mois (au moins 3-4 mois), jusqu'à l'apparition d'une grossesse. On arrête la prise des médicaments dès que le test de grossesse est positif. En cas d'échec de ce traitement, on pourra procéder à l'induction de l'ovulation, shuntant ce problème.

2-1-1-2-2 Traitement chirurgical

On envisage bien entendu le traitement chirurgical uniquement en cas de tumeur. Pour les petites tumeurs, la chirurgie est très efficace : l'exérèse est facile et complète, les complications sont rares. Pour les tumeurs volumineuses, l'efficacité est moindre : l'exérèse est incomplète avec persistance de l'hyperprolactinémie, récurrences fréquentes. La morbidité n'est pas à négliger !

2-1-1-2-3 Traitement radiothérapique de la tumeur

Ce traitement est réservé aux cas inopérables ou résistants au traitement médical de la tumeur. Il fait courir un risque pour les autres fonctions antéhypophysaires...

2-1-1-3 Prise en charge des hyperprolactinémies

2-1-1-3-1 Hyperprolactinémie iatrogène.

La prise en charge de l'hyperprolactinémie iatrogène se fait par la suppression de la thérapeutique en cause. En cas d'impossibilité de l'arrêt du traitement ou en cas d'échec (taux prolactine reste élevé), un traitement médical par agonistes dopaminergiques sera institué.

2-1-1-3-2 Hyperprolactinémie fonctionnelle

Le traitement de l'hyperprolactinémie fonctionnelle se fait par traitement médical continu uniquement.

2-1-1-3-3 Hyperprolactinémie tumorale

La prise en charge est différente en fonction de la taille de la tumeur.

→ **Pour les micro - adénomes** : le traitement dopaminergique est efficace à 80 - 90 %, normalisant le taux de prolactine et le fonctionnement de l'axe gonadotrope. La prise

d'agonistes est stoppée en cas de grossesse. Cependant, le traitement médical n'assure pas la disparition de la tumeur, ce qui implique la surveillance de celle-ci à vie et un traitement au très long cours... voire à vie ! C'est pourquoi, certains préfèrent la chirurgie d'emblée pour assurer la guérison définitive.

→ **Pour les macro - adénomes**, un bilan d'extension tumorale et de son retentissement sur les autres fonctions endocriniennes doit être fait par l'endocrinologue et le neurochirurgien. La priorité en cas de macro-adénome est la tumeur elle-même et non plus la stérilité !!! Le pronostic vital peut être en jeu et la grossesse est contre-indiquée tant que persiste un risque d'extension locale de l'adénome.

On procède à un traitement médical dopaminergique visant à diminuer le taux de prolactine et si possible la taille de la tumeur et /ou un traitement chirurgical, que l'on peut associer à la radiothérapie dans les cas les plus rebelles.

Aucun de ces traitements n'est réellement efficace pour les macro - adénomes. Le traitement médical abaisse le taux de prolactine mais réduit le volume des tumeurs de manière inconstante et transitoire : l'adénome retrouve ses dimensions initiales à l'arrêt du traitement. Quant à la chirurgie, il est difficile de tout enlever, il y a de nombreuses récurrences et le pronostic vital est en jeu.

La grossesse n'est envisageable que si l'adénome a bien diminué de volume et s'il paraît se stabiliser sous traitement médical. En revanche si la grossesse est obtenue, le traitement médical sera poursuivi (au contraire de l'hyperprolactinémie fonctionnelle et du micro-adénome)

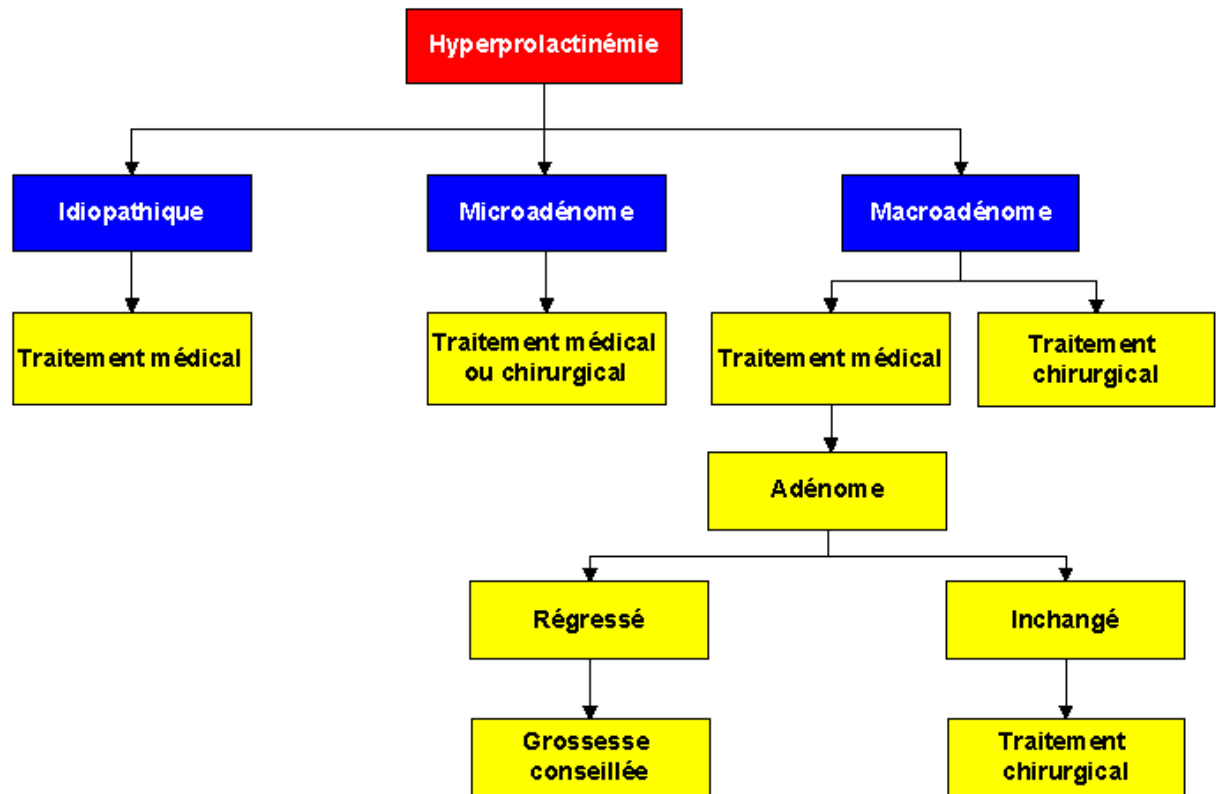


Figure 18: Prise en charge thérapeutique de l'hyperprolactinémie (d'après <http://www.gfmer.ch/Cours/Hyperprolactinemie.htm>)

2-1-2 Dérèglements hypothalamo-hypophysaires

(Olivennes F. et al., 2002)

L'expression clinique de ces dérèglements hypothalamo-hypophysaires est aussi variable que leur fréquence est grande. Elle dépend de son ancienneté, allant des formes mineures d'insuffisance lutéale jusqu'à l'aménorrhée hypo-oestrogénique.

L'origine est le plus souvent fonctionnelle, rarement organique. Elle peut également être environnementale.

2-1-2-1 Troubles fonctionnels

L'hypothalamus reçoit de très nombreuses informations du reste de l'encéphale par des afférences corticales et sous-corticales et de l'organisme entier par voie humorale, notamment de l'ovaire par les stéroïdes sexuels. Ces informations ont toutes une influence sur la

pulsatilité de la sécrétion de LH-RH, dont l'altération va engendrer une dysovulation plus ou moins importante. Sont donc à rechercher systématiquement :

→ Une origine psychogène qui est particulièrement fréquente : troubles du comportement alimentaire, stress, psychose... Tout type d'atteinte psychologique peut bloquer l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien.

→ Des modifications de l'appétit et du poids (obésité, amaigrissement ou simple déséquilibre de la balance énergétique)

→ Une activité sportive ou physique trop intense : blocage de l'axe HHO

→ D'autres endocrinopathies : surveiller la surrénale, la thyroïde...

→ Toute pathologie générale : diabète, hypertension...

2-1-2-2 Troubles organiques

Les causes organiques sont plus rares. Il peut s'agir d'une tumeur hypophysaire ou supra-hypophysaire, une infiltration inflammatoire au niveau hypophysaire ou hypothalamique, une hypophysectomie, un antécédent d'irradiation à ce niveau...

2-1-2-3 Origine environnementale des troubles

Plusieurs facteurs « environnementaux » peuvent intervenir sur l'axe hypothalamo-hypophysaire : la toxicomanie, l'exposition à des substances toxiques et le dopage.

Un antécédent de toxicomanie peut avoir un effet néfaste sur la fertilité de la femme. En effet, l'héroïne à fortes doses peut entraîner une anovulation qui peut persister après l'arrêt de l'usage de la drogue. De même, une exposition prolongée à des substances toxiques, telles que des dérivés du pétrole, des solvants organiques, peut entraîner une perturbation des cycles pouvant retentir sur l'ovulation. Dans les deux cas, le mécanisme exact est inconnu mais la réalité du phénomène indéniable. Un antécédent de dopage par diverses substances (parfois inconnues par la sportive elle-même !) mais surtout par des androgènes, entraîne un déséquilibre hormonal, responsable d'un blocage de l'axe qui peut être définitif.

2-1-2-4 Traitements

Le traitement principal est l'induction de l'ovulation et selon l'étiologie :

- Une prise en charge psychologique
- Une correction de l'obésité, d'un amaigrissement, d'un trouble du comportement alimentaire
- Un traitement de la tumeur hypophysaire ou supra - hypophysaire
- Une prise en charge de la pathologie associée

2-1-3 Troubles ovariens

2-1-3-1 Dystrophie ovarienne micro-polykystique (DOPK)

La dystrophie ovarienne micro-polykystique est la cause la plus fréquente des troubles de l'ovulation. Elle touche 20 à 30% des femmes jeunes dont la moitié ont tous les signes caractéristiques. Ce syndrome est non douloureux.

2-1-3-1-1 La pathologie

Ce syndrome a été décrit par Stein et Leventhal (1935) ; il associe :

- Une aménorrhée secondaire,
- Un hirsutisme,
- Une stérilité par anovulation,
- Une obésité,
- La présence de deux gros ovaires blancs nacrés avec une couronne de micro-kystes de 5 à 8mm de diamètre en périphérie sous la corticale,
- Une hyperandrogénie,
- Une LH et un rapport LH/FSH augmentés
- Une FSH normale ou légèrement diminuée mais qui **ne varie pas cycliquement**
- Une hyperoestrogénie entraînant une hyperplasie endométriale

Mais en pratique, toutes les femmes atteintes de DOPK n'ont pas tous ces symptômes ; il existe une multitude de cas de gravités variables regroupés sous le terme de DOPK.

Un consensus en 2003 lors d'une réunion à Rotterdam stipule que pour retenir le diagnostic de DOPK, il faut au moins deux des trois critères suivants :

- Oligo et/ou anovulation
- Hyper - androgénie
- Aspect échographique d'ovaires polykystiques

Symptômes	Fréquences (%)
Obésité	41
Cycles anovulatoires	88
Présence d'un corps jaune	22
Dysovulation	20
Hirsutisme	69
Spanioménorrhée	70
Aménorrhées	51
Métrorragies (hyperplasie)	29
Virilisation	21
Stérilité	74

Tableau 5: Fréquences des symptômes dans la DOPK (d'après Etude Goldzieher :www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/dystrophie_ovarienne.html)

Les micro-kystes observés dans la DOPK sont dus au blocage de la maturation des follicules au stade antral. Aucun n'arrive à atteindre le stade pré-ovulatoire, il n'y a donc pas d'ovulation, ce qui explique la stérilité. A ce trouble purement gynécologique s'associe fréquemment un hyperinsulinisme et une insulino-résistance, responsable des troubles métaboliques à long terme de la DOPK.

On ne connaît toujours pas l'origine de la maladie. Elle est probablement multifactorielle, génétique et environnementale. En revanche, les mécanismes physiopathologiques sont partiellement identifiés :

- La FSH basse et surtout sans élévation cyclique est incapable d'induire une maturation correcte des follicules : ils restent au stade antral et apparaissent à l'échographie comme une couronne de microkystes (10 à 15 par ovaire)
- L'hypersécrétion de LH entraîne au niveau de la thèque interne une hypersécrétion d'androgènes.
- Les androgènes se retrouvent dans la circulation périphérique, captés par les tissus adipeux où ils seront transformés en oestrogènes : on observe une hyperoestrogénie. Ces oestrogènes vont exercer un rétrocontrôle positif sur l'hypophyse entretenant un tonus élevé de LH ; le taux élevé de O provoque aussi une hyperplasie de l'endomètre qui peut être très importante et dériver en adénocarcinome.
- La thèque interne possède des récepteurs à insuline et à IGF (Insulin Like Growth Factor) dont la sensibilité est croisée. Leur stimulation augmente la production d'androgènes et potentialise l'action de la LH. La DOPK est souvent associée à un hyperinsulinisme. Cette hyperinsulinisme augmente donc d'autant plus les androgènes circulants et le tonus élevé de LH. En cas d'insulino-résistance, l'insuline se fixe sur les R- IGF et exerce ainsi son action.

Tout ceci constitue le cercle vicieux de la dystrophie ovarienne micro-polykystique.

2-1-3-1-2 Traitement de la DOPK dans le cadre de la stérilité

◆ Réduction de l'obésité et correction des troubles glucidiques et lipidiques. Ce traitement est nécessaire afin d'augmenter la réponse à la stimulation ovarienne et diminuer le risque de complications lors de la grossesse.

◆ Correction et prévention de l'hyperplasie endométriale. Le traitement médical se fait par progestatif pendant 20 jours (J1 à J20) durant 2 à 3 cycles. On peut procéder également à un curetage en cas de polype(s) ou de suspicion d'adénocarcinome débutant.

◆ Induction de l'ovulation. Les anti-oestrogènes (citrate de clomifène) sont utilisés en 1^{ère} intention; les gonadotrophines sont utilisés en cas d'échec ou d'emblée en cas de contre

indication au citrate de clomifène. Dans tous les cas, on a un risque très important d'hyperstimulation ovarienne et de grossesses multiples : une grande surveillance doit être instaurée.

◆ Le traitement chirurgical peut se faire par résection cunéiforme des ovaires ou par perforations multiples de la corticale (mécanique, laser, électro-coagulation...). L'avantage de ces traitements est qu'ils sont efficaces à court terme avec rétablissement de l'ovulation sans risque de grossesses multiples ou d'hyperstimulation ; les inconvénients sont la formation d'adhérences presque systématiquement, transformant une stérilité fonctionnelle en une stérilité mécanique ; de plus l'effet de la chirurgie s'épuise rapidement avec réinstallation de l'anovulation... Actuellement la chirurgie est réservée aux cas résistants au traitement médical.

En raison des risques à long terme (risques métaboliques, adénocarcinomes) la dystrophie ovarienne micro-polykystique nécessite une prise en charge globale qui dépasse largement le cadre de la stérilité.

2-1-3-2 Dystrophie ovarienne macro-polykystique

2-1-3-2-1 La pathologie

On regroupe sous le terme d'ovaires macro-polykystiques des pathologies disparates mais qui sont toutes caractérisées par l'existence de kystes ovariens uniques ou multiples, survenant de manière répétitive sur un ou les deux ovaires.

La clinique est souvent bruyante avec troubles du cycle d'installation récente, douleurs pelviennes unilatérales le plus souvent ; à l'examen, on observe un gros ovaire (douloureux) bosselé.

Les kystes correspondent à un développement anormal des follicules lors d'un cycle. Ils peuvent ensuite disparaître par atrophie ou grossir jusqu'à atteindre plusieurs centimètres de diamètre.

2-1-3-2-2 Traitement dans le cadre de la stérilité

→ Le traitement de ces kystes se fait par mise au repos des ovaires par prise de progestatifs ou d'oestroprogestatifs. Ce traitement donne de bons résultats mais ceux-ci sont transitoires. Dans le cadre de la stérilité, il faut procéder à ce traitement pendant au moins trois mois puis arrêter et essayer d'obtenir rapidement une grossesse avant que la pathologie se réinstalle.

→ La chirurgie a peu d'indication : ponction d'un kyste très douloureux. La résection ovarienne aggrave souvent la situation avec la formation d'adhérences et compromet le capital folliculaire.

→ L'induction de l'ovulation donne souvent de mauvaises réponses, insuffisantes ou au contraire explosives.

2-1-3-3 Le LUF Syndrome

2-1-3-3-1 La pathologie

Le LUF syndrome (Luteinized Unruptured Follicle) ou encore lutéinisation in situ est défini par l'absence de rupture folliculaire après le pic de LH, empêchant l'ovulation.

La lutéinisation sans rupture folliculaire est un fait incontestable. On peut le retrouver ponctuellement chez la femme fertile. En revanche la répétition de LUF-S peut devenir une cause de stérilité par absence d'ovulation chez la femme. Plusieurs mécanismes peuvent intervenir pour expliquer cette non-rupture, ils ont tous été démontrés lors de plusieurs études :

- Insuffisance du pic de LH incapable d'entraîner une rupture folliculaire
- Immaturité folliculaire : la paroi folliculaire n'acquiert son équipement enzymatique nécessaire à la rupture qu'au terme de sa croissance. Un pic de LH prématuré entraîne une lutéinisation sans rupture.
- Localisation du follicule trop profondément dans le stroma ovarien, il est devenu mature sans atteindre la surface ovarienne comme il doit le faire physiologiquement (assez fréquent lors des stimulations par clomifène)
- Altération de l'épithélium ovarien : inflammation et infection pelvienne ou endométriose. Le LUF-S est retrouvé assez fréquemment en cas d'endométriose.

2-1-3-3-2 Le traitement

Aucun traitement de LUF-S n'a fait preuve de son efficacité. Les indications thérapeutiques dépendent du mécanisme supposé.

- Stimulation de l'ovulation en cas d'immaturation folliculaire (cf 3^{ème} partie thèse)
- Déclenchement par HCG (5 000 ou 10 000 UI) en cas de pic de LH insuffisant
- FIV en dernière extrémité.

2-1-3-4 Insuffisance ovarienne ou hypogonadisme

L'insuffisance ovarienne peut être débutante ou confirmée. Elle est due à deux grands types de mécanisme : la disparition totale ou partielle du capital folliculaire et une résistance des ovaires aux gonadotrophines.

2-1-3-4-1 La disparition totale ou partielle du capital folliculaire

(Aubard Y. et Olivennes F., 1999)

C'est le mécanisme le plus courant. La ménopause est dite précoce si elle survient avant 40 ans. Elle peut être due à une castration iatrogène par la chimiothérapie des cancers par exemple, la radiothérapie, la chirurgie des ovaires. Elle peut aussi être provoquée par une auto-immunisation anti-ovarienne. L'organisme de la femme détruit ses propres ovaires. Cela est fréquemment associé à d'autres maladies auto-immunes telles que le lupus. Certaines maladies métaboliques accélèrent cette destruction des follicules : l'hémochromatose, la maladie de Wilson...

2-1-3-4-2 Le syndrome des ovaires résistants aux gonadotrophines.

Un des éléments révélateurs est la présence de follicules bloqués au stade pré-antral (stade ultime de maturation non FSH dépendant). Ce syndrome peut s'expliquer par des anomalies structurelles des gonadotrophines ou des anomalies des récepteurs aux gonadotrophines ou par la présence d'anticorps anti-récepteurs aux gonadotrophines.

2-1-3-4-3 Prise en charge thérapeutique

L'insuffisance ovarienne doit être dépistée au plus tôt pour tenter d'obtenir une grossesse tant qu'il en est encore temps. Il se fait par stimulation de l'ovulation, nécessitant souvent de fortes doses de gonadotrophines, suivie par une insémination intra-utérine des spermatozoïdes pour gommer tout facteur cervical et en partie masculin. Une FIV peut également être tentée si une réponse plurifolliculaire peut être obtenue.

La disparition totale du capital folliculaire (insuffisance ovarienne confirmée) supprime tout espoir de grossesse en dehors d'une Procréation Médicalement Assistée (PMA) avec don d'ovocyte. Le diagnostic d'insuffisance ovarienne précoce est donc d'une extrême importance.

2-3 Stérilité cervicale

(Zorn JR et Savale M, 2005)

(http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/Gyneco/Poly_partie_Gyn%E9co.pdf)

2-3.1 Etiologies possibles

Elle peut être due à une anomalie de naissance, une malformation ou un polype obturant le col mais elle est plus souvent due aux qualités de la glaire.

En période préovulatoire, la glaire est physiologiquement abondante, claire, filante, sa trame doit être organisée parallèlement à l'axe du conduit et le diamètre de sa maille doit être suffisant pour laisser passer les spermatozoïdes. En dehors de la période préovulatoire, la glaire est peu abondante, épaisse et hostile pour les spermatozoïdes.

Pathologiquement, il arrive assez souvent que la glaire n'atteigne jamais ses objectifs pré-ovulatoires, restant hostile pendant tout le cycle. Ce défaut entraîne une hypofertilité voir une stérilité chez la femme.

On peut observer différents cas :

2-2-1-1 Une insuffisance quantitative et/ou qualitative de la glaire.

Ce défaut peut être du :

- A un taux bas d'estradiol,
- A une maturation folliculaire insuffisante.
- A une destruction ou altération des glandes cervicales : une infection ou une précédente intervention médicale (conisation par exemple) qui ont détruit les cellules glandulaires.
- A un syndrome distilbène entraînant une anomalie de l'épithélium de l'endocol : aplasie.
- A un traitement pour la prise en charge de la stérilité : le citrate de clomifène a des effets anti-oestrogènes au niveau de l'endomètre et de la glaire cervicale
- Aucune explication claire...

2-2-1-2 La glaire peut être infectée, ce qui altère les qualités fonctionnelles du mucus cervicale : modification du pH, sécrétions de substances nocives pour les spermatozoïdes, phagocytose de ceux-ci par les nombreux macrophages attirés dans le canal.

2-2-1-3 La glaire, en dehors de toute infection, peut être acide. Cette situation est néfaste à la survie et à la bonne mobilité des gamètes mâles. Rappelons que le pH basique de la glaire est bénéfique pour les gamètes mâles et les active.

2-2-1-4 La glaire peut être hostile par immunisation contre les spermatozoïdes ou pour aucune raison apparente (glaire hostile idiopathique).

Notons l'exemple de la glaire cervicale de la grande fumeuse : elle est plus épaisse que la normale et concentre les hydrocarbures de la fumée et certains métabolites de la nicotine, bien entendu nocifs pour les spermatozoïdes.

2-2-2 Traitements des troubles de la glaire cervicale

Quelle que soit la cause de la stérilité cervicale, si les traitements n'aboutissent pas à une amélioration de la glaire, on procédera à l'insémination intra-utérine (IIU) rendant le trouble de la glaire désuet (sauf pour la glaire infectée).

2-2-2-1 Insuffisance qualitative et/ou quantitative de la glaire avec trouble de la maturation folliculaire

La stérilité cervicale couplée à un trouble de l'ovulation est traitée par l'induction de l'ovulation que nous étudierons dans la 3^{ème} partie de cette thèse. Il faut dans ce cas privilégier les gonadotrophines aux anti-oestrogènes pour des raisons évidentes.

2-2-2-2 Insuffisance qualitative et/ou quantitative sans trouble de la maturation folliculaire

Le traitement utilise des oestrogènes exogènes **en période préovulatoire**. On utilise soit des oestrogènes à action locale pendant 5 jours (estriol); soit des oestrogènes d'action générale par voie orale ou percutanée (Estradiol 17 β). (cf. Tableau 6)

Même en l'absence de troubles de l'ovulation, il est classique de chercher à améliorer la glaire en augmentant les oestrogènes endogènes par l'administration de petites doses d' HMG ou de FSH en fin de phase folliculaire : 75 à 150 UI les 8, 10, 12^{ème} jours d'un cycle de 28 jours ou plus tard si l'ovulation est tardive.

Les glaires visqueuses sont parfois améliorées par les fluidifiants bronchiques ! La carbocystéine ou l'acétylcystéine peuvent être prescrits en complément de l'oestrogénothérapie (rare)

VOIE	DCI	Spécialités	Posologie
Intra-vaginale	Estriol	Trophigil®, Gydrelle®, Trophicrème®, Physiogine® (crème et ovule)	1 ovule ou une dose le soir au coucher pendant 5 jours
Orale	Estradiol 17β	Oromone®, Provames®, Estrofem®, Progynova®	2 mg/jour pendant 6 à 8 jours
Per - cutanée	Estradiol 17β	Oestrodose® (0,75mg/dose) Oestrogel® (1,5mg/dose)	1,5 mg /jour pendant 6 à 8 jours.

Tableau 6 : Oestrogénothérapie utilisée pour rétablir les qualités de la glaire cervicale (d'après Zorn JR et Savale M., 2005)

2-2-2-3 Glaire infectée

Un traitement antibiotique est instauré en période préovulatoire (J6-J15) pendant deux ou trois cycles et associé à des oestrogènes pour une meilleure activité (glaire plus abondante, filante, la glaire infectée s'écoule mieux). Des antibiotiques de bonne diffusion tissulaire et actifs sur les germes fréquemment rencontrés sont utilisés : cyclines, macrolides, sulfamides et quinolones suivant l'antibiogramme.

2-2-2-4 Glaire acide

Si cette acidité n'est pas due à l'infection de la glaire, une alcalinisation de celle-ci est prescrite :

- Injections vaginales d'eau bicarbonatée ou de solution de Palmer- maintenir le bassin surélevé pour augmenter le temps de contact.
- Absorption journalière de 2 litres d'eau Vichy, St –Yorre.

Eau bicarbonatée

Bicarbonate de soude : 2 cuillères à soupe dans 1 litre d'eau tiède. En injection vaginale avant le coucher, les 4 ou 5 jours entourant la date probable de l'ovulation

Solution de Palmer

A préparer extemporanément avec la formule, pour un sachet :

- Chlorure de sodium : 7g.
- Chlorure de potassium : 0,2g.
- Chlorure de calcium : 0,2g.
- Bicarbonate de soude : 1g.
- Glucose : 1g.

Un paquet dans 1 litre d'eau tiède en injection vaginale au coucher, les 4 ou 5 jours entourant la date probable de l'ovulation

2-2-2-5 Glaire hostile

En cas d'immunisation anti-spermatozoïde : le traitement est l'insémination intra-utérine (IIU) ou la fécondation in vitro (FIV) selon le taux d'anticorps.

En cas de glaire hostile idiopathique, on procède à l'insémination intra utérine (IIU)

2-3 Stérilité tubaire et pelvi-péritonéale

Les altérations tubaires et les lésions pelvi-péritonéales sont responsables de 50 à 60% des stérilités féminines, et font donc l'objet d'une recherche systématique dans tout bilan de stérilité. Elles sont le plus souvent d'origine infectieuse. Le traitement est en premier lieu chirurgical. En cas d'échec ou de contre-indication opératoire, le relais peut être pris par la fécondation in vitro, dont la stérilité tubaire reste l'indication princeps.

Les salpingites, la stérilisation tubaire, la chirurgie pelvienne, les manœuvres endo-utérines et la grossesse extra utérine constituent les étiologies possibles de la stérilité tubaire.

2-3-1 Stérilité d'origine infectieuse

(Belaisch J. et Cohen A., 1985- Zorn JR et Savale M., 2005-
http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/Gyneco/Poly_partie_Gyn%E9co.pdf)

La cause principale de la stérilité tubo-péritonéale est l'infection, à l'origine de 80% des cas, atteignant les trompes et le pelvis le plus souvent par voie canalaire ascendante (depuis le col de l'utérus) ce qui explique que l'atteinte est en général bilatérale. Elle peut aussi se faire par voie hématogène et/ou lymphatique : il y a diffusion par ces voies, de germes banals depuis les foyers cervicaux ou endo-utérins ; c'est le mécanisme des causes iatrogènes de stérilité tubaire, en particulier les manœuvres invasives diagnostiques ou thérapeutiques (hystérocopie, biopsie de l'endomètre...)

2-3-1-1 La pathologie

De nombreux germes peuvent être incriminés dans la salpingite mais seuls le chlamydia et les gonocoques, malheureusement les germes les plus fréquents, sont responsables de salpingites stérilisantes. Les infections par **le chlamydia et les gonocoques** sont des maladies sexuellement transmissibles (MST), conséquences de relations sexuelles non protégées.

Il faut savoir qu'une femme n'est **jamais immunisée** contre la salpingite : elle peut en contracter plusieurs au cours de sa vie, ce qui augmente les dégâts au niveau tubaire. Bien entendu, les changements fréquents de partenaires exposent davantage les femmes.

Ces bactéries, qui se transmettent lors de rapports sexuels non protégés, se multiplient dans l'appareil génital. Non traités, les germes remontent vers l'utérus pour envahir les trompes et déclencher une salpingite. Il faut en moyenne deux à trois semaines aux bactéries pour remonter jusqu'aux trompes. On estime que 70 à 80 % des stérilités d'origine tubaire sont attribuables aux chlamydiae. Dans le meilleur des cas, l'infection est détectée quand elle se situe encore au niveau du col de l'utérus, lors d'un examen gynécologique de routine... Mais, plus souvent, elle n'est découverte lorsqu'elle a déjà attaqué une et souvent les deux trompes. Les hommes comme les femmes peuvent être contaminés. La plupart du temps, l'infection est asymptomatique : de 50 à 90 % des hommes et **90 %** des femmes infectés n'ont aucun symptôme.

La salpingite peut alors se manifester par des **douleurs assez violentes, de la fièvre et des pertes**, ce qui amène à consulter rapidement et à traiter. Mais, chez certaines femmes, elle peut évoluer très discrètement sans provoquer de signes évocateurs pendant des mois, voire des années. Cette forme dite chronique est assez redoutable, car les dommages sont alors plus importants car non traités à temps.

Dans le cadre de la stérilité, les lésions sont en règle générale observées à distance de l'épisode aigu qui leur a donné naissance ; le processus inflammatoire n'est pas pour autant forcément éteint, certaines formes pouvant rester chroniquement évolutives.

Conséquences de l'infection et de l'inflammation sur les trompes :

D'une manière générale, l'infection et l'inflammation qui l'accompagne provoquent un œdème, une vasodilatation, et un afflux leucocytaire ; secondairement surviennent des destructions tissulaires puis une fibrose cicatricielle, définitive et de mauvaise augure pour la perméabilité tubaire.

La lumière des trompes se rétrécit, la déciliation est importante et irréversible, l'hypertrophie des franges au niveau de l'ampoule entraîne la formation de ponts transversaux ; au niveau du pavillon, les franges adhèrent les unes aux autres, rétrécissant puis oblitérant la lumière. Au niveau de la séreuse, un exsudat fibrineux se forme et se dilue dans le liquide péritonéal. La fibrine se dépose et il y a formation de ponts adhérents entre le péritoine, l'utérus, les trompes et le tube digestif. D'abord peu cohérents et faciles à enlever, ils sont ensuite colonisés par des fibroblastes : les adhérences deviennent dures et solides.

Les trompes ainsi altérées risquent de ne plus pouvoir jouer leur rôle, qui est essentiel. L'infection a pour effet de boucher les trompes ou d'en modifier les parois, multipliant les risques de non rencontre des deux gamètes ou de grossesse extra-utérine.

Une femme qui a eu une salpingite a d'ailleurs un risque de grossesse extra-utérine multiplié par six. Plus cette infection survient, plus le risque de stérilité est grand : après un épisode, le risque est d'environ 15 %, à deux, le risque double à 30 % et il atteint 60 % chez les femmes qui ont eu trois salpingites et plus.

2-3-1-2 Traitements

Le traitement de la stérilité tubaire et pelvi-péritonéale est avant tout curatif, visant à restaurer la fertilité naturelle par des moyens médicaux ou chirurgicaux. En cas d'échec ou d'impossibilité, l'assistance médicale à la procréation constitue un recours palliatif.

2-3-1-2-1 Le traitement curatif

→ Traitement médical :

- L'antibiothérapie est indiquée chaque fois que persiste une infection évolutive : prélèvements bactériologiques positifs, aspect inflammatoire des trompes et du péritoine, hyperleucocytose, présence d'anti-corps anti-chlamydia. Le partenaire doit bien évidemment être également traité.
- Les corticoïdes sont employés comme traitement adjuvant de la chirurgie réparatrice pour tenter d'enrayer la formation d'adhérences post-opératoires.

→ Traitement chirurgical :

De préférence coelioscopique. Si l'inflammation est toujours présente, rendant les résultats de la chirurgie plus qu'aléatoires, on repousse les gestes thérapeutiques pour procéder tout d'abord à un traitement antibiotique.

Les résultats de la chirurgie varient beaucoup en fonction des lésions, de l'existence de facteurs inflammatoires, de la technique, de l'âge de la patiente et de l'expérience de l'opérateur... Globalement, ils diminuent avec le temps et la plupart des grossesses sont obtenues dans les deux ans qui suivent l'intervention.

2-3-1-2-2 Le traitement palliatif

→ La fécondation in vitro (FIV) permet de court-circuiter l'obstacle, total ou partiel, que forment des lésions tubaires et péritonéales.

→ L'insémination intra-utérine peut également être employée pour optimiser les chances de grossesses dans les cas où le risque de grossesse extra-utérine n'est pas trop élevé.

2-3-2 Stérilités iatrogènes

(Zorn JR et Savale M., 2005)

La stérilisation tubaire, la chirurgie pelvienne et les manœuvres endo-utérines constituent les trois causes principales de la stérilité iatrogène des trompes.

2-3-2-1 La stérilisation tubaire

La stérilisation tubaire est autorisée en France depuis 2001. Elle concerne les personnes majeures exprimant une volonté libre, motivée et délibérée après consultation d'un médecin. L'acte de chirurgie doit se faire obligatoirement dans un établissement de Santé et suppose : l'information du patient sur les autres moyens de contraceptions et les différentes techniques de stérilisation, la remise d'un document écrit, un délai de réflexion de 4 mois puis une confirmation écrite du patient.

La demande de prise en charge pour stérilité secondaire après stérilisation tubaire est devenu un motif fréquent de consultation, souvent orientée vers l'AMP (procréation médicalement assistée).

5% des femmes reviennent sur leur décision en France et font la demande d'une déstérilisation. 1 sur 2 aboutit au geste opératoire faute de motivation ou en raison d'une mauvaise qualité tubaire.

Il peut s'agir du même couple qui revient sur sa décision, ou plus souvent d'un couple nouvellement formé, les deux partenaires n'ayant pas d'enfant ensemble et souhaitant fonder une famille.

2-3-2-1-1 Traitements

→ Le traitement curatif est chirurgical, il n'est pas toujours possible : cela dépend de la technique de stérilisation utilisée, l'état des trompes, l'âge de la femme... Il s'agit d'une déligature tubaire qui associe une recoupe des deux moignons, une résection des zones obturées et une anastomose tubo-tubaire ou une implantation tubo-utérine. Les résultats sont bons : les taux de grossesse sont supérieurs à 80%. Les grossesses sont obtenues rapidement, dans les deux années qui suivent l'intervention, beaucoup plus rares ensuite (adhérences)

→ Le traitement palliatif est la fécondation in vitro (FIV) si l'état des trompes ne permet pas la chirurgie ou secondairement à la chirurgie si la perméabilité n'a pas pu être rétablie.

2-3-2-1-2 Explorations

En général, les femmes qui demandent une stérilisation ont un certain âge... La fonction reproductrice est donc vérifiée à tous les niveaux.

2-3-2-2 Chirurgie pelvienne

Quelles qu'en soient la nature et les indications, toutes les interventions pelviennes sont susceptibles d'altérer la fertilité par la formation d'adhérences autour du tractus génital. Ce risque adhésiogène est minime en coelioscopie, plus important en chirurgie classique, et particulièrement élevé pour certains gestes : résection cunéiforme des ovaires (adénomyose), myomectomie, cure d'endométriose. L'infection augmente ce risque.

Les traitements

→ Le traitement préventif réside dans la minutie du geste opératoire, la perfection de l'hémostase, la rigueur de l'asepsie. On utilise en pré et post opératoire, la corticothérapie et l'antibiothérapie pour limiter les adhérences et le risque infectieux.

→ Le traitement curatif est l'adhésiolyse chirurgicale, le plus souvent par coelioscopie.

→ Le traitement palliatif est la FIV

2-3-2-3 Manœuvres endo-utérines

Tous les gestes invasifs : biopsie du col, biopsie de l'endomètre, hystérosalpingographie, cathétérisme tubaire, pose ou retrait de stérilet (expliquant la « contre-indication » pour les femmes nullipare), IVG... exposent au risque d'infection utéro-tubaire et de stérilité secondaire.

Classiquement, l'infection se propage par voie hématogène à partir de foyers infectieux endo ou exocervicaux mais la voie canalaire ascendante est également en cause.

Le traitement préventif de ces infections iatrogènes consiste à vérifier systématiquement l'absence d'infection basse cervico-vaginale avant d'entreprendre tout geste invasif.

2-3-3 Grossesses extra-utérines (GEU)

La grossesse extra-utérine est une complication fréquente de la stérilité tubaire. Elle peut aussi intervenir en dehors de toute pathologie tubaire pré-existante et être par elle-même facteur de stérilité secondaire définitive ou relative par différents mécanismes : salpingectomie, obturation ou sténose tubaire, adhérences pelviennes. Le risque de récurrence de GEU n'est pas négligeable.

Les traitements :

→ En cas de lésions majeures d'une ou des deux trompes, rendant la nidation intra-utérine très improbable ou si les GEU sont itératives, on procède à la salpingectomie, c'est-à-dire à l'ablation d'une ou des deux trompes. La décision est difficile à prendre car des chances demeurent même avec des trompes très altérées...

→ La chirurgie réparatrice lève les adhérences pelviennes

→ La FIV est indiquée lorsque la conception naturelle fait courir un trop grand risque de récurrence pour la femme.

2-4 Stérilité et endométriose

(Belaisch J. et Cohen A., 1985 - Zorn JR et Savale M., 2005 – Desaulniers G. – Canis M. et al.)

L'endométriose est une maladie fréquente chez la femme. Elle est évaluée à 10% de la population générale ; on admet classiquement que 20 à 50% des patientes infertiles ont une endométriose et que 30 à 40% des patientes qui ont une endométriose ont aussi un problème d'infertilité. Cette maladie atteint potentiellement toutes les femmes réglées notamment la femme jeune ; sa fréquence augmente avec l'âge pour culminer entre 35 et 45 ans.

2-4-1 Qu'est ce que l'endométriose ?

L'endométriose est une maladie gynécologique récidivante dans laquelle on retrouve du tissu de l'endomètre en dehors de l'utérus, soit sur les ovaires, les trompes, les ligaments qui

soutiennent l'utérus soit, moins fréquemment, sur les autres organes du petit bassin, comme la vessie, l'intestin et le vagin. Assez rarement, on peut retrouver des lésions cutanées, pulmonaires et ombilicales.

Localisation	Nombre de patientes (%)
PELVIENNE	
Douglas	72%
Ligament large gauche- droit	52% - 43%
Ligament utéro-sacré gauche- droit	45% - 41%
Vessie	33%
Ovaire gauche- droit	18% - 17%
Trompe utérine gauche- droit	9% - 7%
Ligament rond gauche- droit	3 % - 1.7%
Paroi abdominale gauche- droit	2,5% - 3,2%
DIGESTIVE	
Sigmoïde	18%
Rectum	13%
Iléon	4,1%
Caecum	2%
Appendice	2,7%

Tableau 7: Distribution anatomique de l'endométriose chez des patientes opérées (d'après <http://www.s-m-r.org/prod/data/congres/others/Tenon062002/sommaire.htm>)

Total supérieur à 100% en raison de localisations multiples.

Ces tissus répondant aux stéroïdes ovariens, tout comme l'endomètre utérin, se développent au fil du cycle menstruel et saignent au moment des règles. Or, ne pouvant s'écouler par les voies naturelles, ces excroissances provoquent l'irritation des organes sur lesquels ils sont situés : l'organisme répond à ce saignement en développant du tissu cicatriciel d'où la formation de lésions, d'adhérences et de kystes. Il n'est pas rare que les tissus cicatriciels qui se forment, soudent l'ensemble des organes du bas ventre ; d'intenses douleurs en résulteront au moment des règles.

2-4-2 Quels sont les mécanismes de formation de l'endométriose ?

Quatre hypothèses peuvent expliquer la présence de tissu endométrial en dehors de l'utérus. La première, la plus plausible et certainement la plus fréquente est la dissémination par voie génitale lors des menstruations. Le reflux tubaire de sang menstruel est un phénomène constant chez toutes les femmes. Il est amplifié en cas de gêne à l'extériorisation des règles

par des lésions du tractus génital bas : amputation ou sténose du col, malformations cervico-vaginales et utérines qui sont fréquemment compliquées d'endométriose.

La dissémination par voie hématogène, lymphatique constitue la seconde hypothèse ; elle est prouvée cliniquement et expérimentalement et explique le fait que des lésions puissent être observées dans tous les viscères de l'organisme. La troisième hypothèse, proche de la seconde, est la dissémination iatrogène suite à un acte chirurgical : césarienne, laparotomie, coelioscopie...

La métaplasie est un mécanisme (le 4^{ème}) moins solidement établi. C'est la transformation d'un tissu normal en tissu anormal, le tissu péritonéal par exemple se transformerait donc en tissu endométriosique soit spontanément, soit à cause de facteurs hormonaux.

La métaplasie est le seul mécanisme pouvant expliquer certaines localisations de l'endométriose (cutanée, pulmonaire)

2-4-3 Quels sont les symptômes ?

L'endométriose a une symptomatologie essentiellement douloureuse, parfois hémorragique lorsque les saignements cycliques ont la possibilité de s'extérioriser. Cependant, elle reste souvent asymptomatique, même lorsque les lésions sont importantes.

Les symptômes les plus répandus sont :

- Les douleurs : règles douloureuses (dysménorrhée ; typiquement en milieu et fin de règles mais très souvent dans les premiers jours), douleur pendant les rapports sexuels (dyspareunie), douleurs pelviennes fréquentes, défécation douloureuse, difficulté pour uriner (dysurie), douleurs lombaires, abdominales (ombilicales...), douleurs irradiantes jusque dans la jambe,...
- Saignements cycliques : métrorragie, rectorragie, hématurie, spotting ; principalement pré-menstruels
- Diarrhée ou constipation, troubles digestifs
- Brûlures urinaires, sang dans les urines
- Fatigue
- Infertilité : la maladie est souvent révélée à l'occasion d'un bilan de fertilité.

Cette liste n'est malheureusement pas exhaustive car l'endométriose peut toucher de nombreux organes et la symptomatique varie en fonction des organes touchés.

2-4-4 Mécanismes de l'infertilité associée à l'endométriose

Une endométriose est retrouvée chez 30 à 40% des femmes consultant pour stérilité, mais son rôle n'est indiscutable que lorsqu'il existe des lésions suffisamment importantes pour former un **obstacle mécanique, bilatéral**, à la rencontre des gamètes et à la migration de l'œuf.

Dans les autres cas, de loin les plus nombreux, les rapports entre ces deux pathologies restent encore hypothétiques. On ne sait pas exactement par quels mécanismes l'endométriose non obstructive de stade I et II entraîne une hypofertilité voire une stérilité. Il en est de même pour les lésions endométriosiques unilatérales.

De très nombreux mécanismes ont été proposés pour expliquer l'infertilité dans les stades I et II de l'endométriose. Ces mécanismes physiopathologiques ont fait l'objet de publications nombreuses et sont souvent contradictoires ; l'endométriose pourrait notamment provoquer des troubles de l'ovulation, des anomalies de la fécondation, des troubles de l'implantation ou une inflammation du liquide péritonéal néfaste pour les spermatozoïdes et pour l'embryon.

2-4-5 Traitements de l'endométriose associée à la stérilité

(http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/rbp/endomet_reco.pdf)

Le traitement de l'endométriose diffère selon le stade de la maladie. Chaque cas est classé suivant la nature et l'étendue des lésions dans le dessein de mieux évaluer le pronostic et la stratégie thérapeutique. Il existe de multiples classifications dont aucune ne répond à ces objectifs de façon pleinement satisfaisante. La plus utilisée malgré ses imperfections est la classification américaine AFSR de l'endométriose (cf. Figure n°19)

2-4-5-1 Traitement chirurgical

La chirurgie de l'endométriose est essentiellement une chirurgie d'exérèse et/ou de destruction des lésions ou kystes. Peuvent s'y ajouter des gestes de chirurgie réparatrice, adhésiolyse essentiellement, plus rarement plastie tubaire. Le geste chirurgical est réalisé sous coelioscopie essentiellement. La laparotomie quant à elle s'impose d'emblée lorsque les lésions sont trop importantes ou lorsque le geste est impossible par coelioscopie.

Dans le cadre de l'infertilité, le but de la chirurgie est la restauration d'une anatomie aussi normale que possible au niveau des annexes et le traitement des lésions intra-péritonéales pour permettre de reconstituer une cavité péritonéale normale. L'adhésiolyse doit être complète, la prévention de la récurrence des adhérences doit être un souci constant. Il faut si possible utiliser antibiotiques et corticoïdes pour la prévention des lésions d'adhérences.

L'intérêt de la chirurgie paraît incontestable chez les patientes atteintes de lésions obstructives, ce qui correspond le plus souvent aux stades III et IV de la maladie.

La chirurgie des lésions non obstructives de stade I et II n'a pas d'intérêt. Lorsque les lésions de stade III et IV sont trop importantes pour être enlevées en un seul geste, le médecin proposera dans un premier temps une cure de trois mois d'un traitement médical visant à assécher les lésions pour faciliter le geste chirurgical dans un second temps.

2-4-5-2 Traitement médical

Nous n'étudierons pas, ici, le traitement symptomatique de la douleur liée à l'endométriose. Il se fait par des anti-inflammatoires non stéroïdiens, efficaces sur la dysménorrhée.

Le traitement médical repose sur le caractère hormono-dépendant de l'endométriose : les localisations ectopiques de l'endomètre gardent une sensibilité aux oestroprogestatifs, ce qui explique l'assèchement des lésions endométriosiques lors de la grossesse et en post-ménopause.

Le traitement médical a peu d'indication dans le traitement de la stérilité associé à l'endométriose car il entraîne un blocage du cycle incompatible avec l'obtention d'une grossesse !!! Néanmoins, il peut être utilisé pour les stades III et IV pendant une cure de 3 mois pour assécher les lésions importantes, facilitant ainsi le geste chirurgical. Il peut également être utilisé dans l'attente de la première tentative de FIV dans les stades III et IV d'endométriose même si l'intérêt de cette thérapeutique pré-FIV n'est pas évalué.

**Le score AFSR de l'endométriose
(Score de l'American Fertility Society, révisé en 1985)**

1 - Lésions péritonéales		
	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	2
1 à 3 cm	2	4
> 3 cm	4	6

2 - Lésions ovariennes		
Ovaire droit	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
> 3 cm	4	20
Ovaire gauche	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
> 3 cm	4	20

3 - Adhérences		
Ovaire droit	Vélamenteuses	Denses
< 1/3	1	4
1/3 à 2/3	2	8
> 2/3	4	16
Ovaire gauche	Vélamenteuses	Denses
< 1/3	1	4
1/3 à 2/3	2	8
> 2/3	4	16
Trompe droite	Vélamenteuses	Denses
< 1/3	1	4*
1/3 à 2/3	2	8*
> 2/3	4	16
Trompe gauche	Vélamenteuses	Denses
< 1/3	1	4*
1/3 à 2/3	2	8*
> 2/3	4	16

* Si le pavillon de la trompe est complètement immobilisé (adhérent sur toute la circonférence), compter 16

4 - Oblitération du Douglas	
Partielle	4
Totale	40

Stade de l'endométriose	degré de sévérité	Score AFS
Stade I	endométriose minime	1 - 5
Stade II	endométriose modérée	6 - 15
Stade III	endométriose moyenne	16 - 40
Stade IV	endométriose sévère	> 41

Figure 19: Le score AFSR de l'endométriose (d'après AFSSAPS, 2006)

2-4-5-2-1 Les stéroïdes sexuels

Les associations oestroprogestatives non séquentielles **suffisamment dosées** telles que la pilule oestroprogestative de 1^{ère} génération, administrées de façon **continue**, entraîne une aménorrhée et à la longue une atrophie de l'endomètre utérin et ectopique. Elles peuvent donc trouver une indication de l'endométriose, avec l'avantage d'une bonne tolérance clinique. Moins efficace que les autres, cette thérapeutique est donc moins utilisée dans le traitement de l'endométriose.

Les progestatifs utilisés seuls à **forte dose et en continu** ont été pendant longtemps la seule thérapeutique et restent très employés. Ils ont un effet reconnu sur les lésions aussi bien que sur les symptômes, notamment les douleurs. Mais ils ont des effets indésirables non négligeables et souvent mal acceptés : prise de poids fréquente et parfois importante, signes de virilisation (acné, hirsutisme) inconstants et en règle générale discret.

Le danazol, dérivé synthétique de la testostérone, agit indirectement sur l'ovaire en bloquant la fonction gonadotrope hypophysaire. Parallèlement, il a un effet androgénique : il augmente la fraction libre de testostérone et augmente son effet en activant ses récepteurs. L'efficacité du danazol sur l'endométriose est largement démontrée. Les effets indésirables sont nombreux et fréquents : prise de poids importante hirsutisme, acné, modification de la voix...

2-4-5-2-2 Analogues agonistes de la LH- RH

Administré de façon continue (et non sous forme de pulses), les analogues agonistes de la LH-RH entraînent un blocage hypophysaire, un hypogonadisme, une « castration médicale » ou « ménopause artificielle » entièrement réversible dès l'arrêt du traitement. Cette castration permet un assèchement efficace et rapide des lésions d'endométriose. Les effets indésirables sont constants car ce sont ceux de l'hypogonadisme : bouffées de chaleurs, sécheresse vaginale, diminution de la libido, prise de poids modérée. La perte de masse osseuse est négligeable pour des traitements de courte durée : le traitement par analogues de LH-RH est limité à six mois, non renouvelable.

	DCI	Spécialité	Posologie
Oestroprogestatifs	Ethinylœstradiol 50 µg +Norgestrel 0,5 mg	Stéridil®	1/j- 28j/28
Progestatifs	Médrogestone	Colprone® 5mg	5 à 15 mg/j
	Médroxyprogestérone	Dépoprodasone® 250 ou 500 mg	150 à 250 mg/mois
	Dyhydrogestérone	Duphaston® 10 mg	30 mg/j
	Chlormadinone	Lutéran® 2 ou 5mg	10 mg/j
	Lynestrénol	Orgamétil® 5mg	5 à 10mg/j
	Noréthistérone	Primolut-Nor® 10mg	10 mg/j
Danazol	Danazol	Danatrol® 200 mg	400 à 800 mg/j en 2 à 3 prises (4 à 6 mois)
Analogues de la LH- RH	Leuproréline	Enantone® LP 3,75mg ou 11,25mg	3,75 mg IM ou SC toutes les 4 semaines ; 11,25mg IM ou SC toutes les 12 semaines
	Nafaréline	Synarel® 200 µg/pulv. nasale	200 µg le matin dans une narine ; 200 µg le soir dans l'autre
	Tritoréline	Décapeptyl® LP 3mg ou 11,25 mg	3mg en IM toutes les 4 semaines ; 11,25mg en IM toutes les 12 semaines

Tableau 8 : Traitement médical de l'endométriose (d'après AFSSAPS, 2006)

Dans le cadre de l'endométriose associée à la stérilité, les analogues de LH-RH sont préférés aux stéroïdes (même s'ils sont aussi efficaces) en raison de leur rapidité d'action, de leur meilleure tolérance (par rapport aux progestatifs et au danazol) et surtout de la possibilité

d'enchaîner blocage et stimulation de l'ovulation dans le cadre d'une Fécondation In Vitro (FIV)

2-4-5-3 La Procréation Médicalement Assistée (PMA)

La Procréation Médicalement Assistée est proposée directement dans les endométrioses non obstructives de stade I et II et proposée dans les stades III et IV lorsque la chirurgie des lésions n'a pas suffi à obtenir une grossesse. Toutes les techniques de PMA sont utilisées dans le cadre de l'endométriose. Leur technique et leurs modalités ne diffèrent pas dans ce cadre.

2-5 Syndrome Distilbène (ou DES syndrome)

(Zorn JR et Savale M., 2005- <http://maia-asso.org/DESsyndrom.htm>)

Le DES ou diéthylstilboestrol est un œstrogène de synthèse non stéroïdien actif par voie orale sous forme de comprimés. Prescrit en France entre 1950 et 1977 (avec un pic entre 1965 à 1975) en cas d'antécédent ou de menace d'avortement spontané, le DES concernerait 200 000 grossesses soit environ 80 000 filles et le même nombre de garçons exposés in utéro.

Les filles exposées in utéro (« filles DES ») souffrent notamment d'anomalies de l'appareil génital. Ces jeunes femmes ont alors de grandes difficultés à être enceintes, à mener une grossesse à terme. Certaines sont nées avec de telles déformations qu'elles ne pourront jamais porter un enfant.

Si elles y arrivent, la grossesse des filles DES est étroitement surveillée en raison des risques obstétricaux, de préférence dans un centre équipé pour la prise en charge de la prématurité.

2-5-1 Quelques dates à retenir sur le DES

→ 1956 : Le Professeur Varangot en France explique pourquoi les arguments justifiant le distilbène lui paraissent fallacieux : « les avortements sont dus à des causes génétiques et ce n'est pas une hormone qui va changer cela »

→ 1961-1962 : Scandale de la thalidomide (traitement des insomnies de la grossesse) donnant naissance à des enfants malformés. Le dogme de barrière placentaire s'effondre. Aux USA, le

distilbène est déclaré inefficace pour les grossesses et le DES est utilisé dorénavant comme contraceptif plus exactement comme pilule du lendemain.

→ 1967 : Les études de l'embryologiste Gabriel-Robez montrent l'action tératogène du DES injecté à des doses variables à la souris du 9^{ème} au 11^{ème} jour de la gestation. L'importance des anomalies et leur nombre sont en rapport direct avec les doses utilisées.

→ 1971 : DES est interdit aux USA et au Canada.

→ En Europe, l'interdiction intervient en :

- 1973 en Angleterre
- 1975 aux Pays Bas
- 1976 en Irlande
- 1977 en France

Le distilbène reste prescrit dans certains pays européens jusqu'au milieu des années 80. En France, le Distilbène a été prescrit au-delà de 1977 et non seulement sous forme de comprimées, mais aussi en suppositoires et en piqûres.

2-5-2 Les risques liés au Distilbène

Les anomalies liées au DES portent principalement sur le vagin, le col et l'utérus et dans une moindre mesure les trompes. Les conséquences de l'exposition in utero 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.

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

Les anomalies morphologiques et fonctionnelles de l'appareil génital sont par ordre de fréquence :

→ Des anomalies cervico - vaginales : des anomalies structurales du col et du vagin peuvent être observées. L'adénose vaginale est souvent présente : c'est la présence d'épithélium

glandulaire de l'endocol sur la paroi vaginale haute et sur l'exocol. Elle est susceptible de saigner ou de s'infecter. La plus fréquente des atteintes du col est l'hypoplasie du col utérin.

→ Des anomalies utérines : atrophie et fibrose des parois utérines qui peuvent provoquer des problèmes de fertilité et des complications obstétricales.

→ Des troubles de l'ovulation : risque d'insuffisance ovarienne précoce.

→ Des Atteintes du col avec anomalies de la glaire cervicale.

→ Des Adénocarcinomes à cellules claires du vagin (tiers postérieur) et de l'exocol de l'utérus. Il atteint un sujet exposé sur 1 000.

→ Des Anomalies tubaires : elles peuvent être atrophiques avec un pavillon peu développé et un orifice punctiforme.

→ Des anomalies fonctionnelles sont également retrouvées.

L'endométriose, également, est beaucoup plus fréquente chez les filles DES. Elle pourrait avoir une origine iatrogène : reflux en amont d'une sténose secondaire au traitement des lésions cervicales.

Les lésions du DES ont de sérieuses conséquences sur la fertilité :

- Diminution de la fertilité par dysovulation, atteinte cervicale, altération tubaire organique ou fonctionnelle, endométriose, défaut d'implantation
- Stress psychologique de ces femmes (action au niveau de l'hypothalamus) qui connaissent les difficultés de leurs mères pour avoir des enfants et les conséquences du DES.
- Augmentation du risque obstétrical : grossesse extra utérine (risque de 5 à 15% contre moins de 2% dans la population générale), avortement spontané précoce (risque multiplié par 1,5 à 3 au 1^{er} trimestre) ou tardif (risque multiplié par 10 au 2^{ème} trimestre) et accouchement prématuré (risque multiplié par 2,5 à 6).

2-5-3 Traitement des anomalies du DES

Il n'y a pas de traitement spécifique des anomalies. Il faut rechercher tous les facteurs de stérilité et les corriger un à un.

Anomalies	Traitements
Anomalies cervico-vaginales	IIU, FIV
Anomalies utérines	Chirurgie
Troubles de l'ovulation	Stimulation de l'ovulation
Atteintes du col et de la glaire	FSH, E2, IIU, FIV
Adénocarcinome	Traitement spécifique du cancer
Atteintes tubaires	FIV

Tableau 9 : Traitements de la stérilité pour les filles DES selon les anomalies

La chirurgie réparatrice est contre-indiquée au niveau du col car facteur de stérilité cervicale ou de sténose favorisant l'endométriose.

Au niveau du corps de l'utérus, la métroplastie d'agrandissement par voie hystéoscopique permet souvent de rétablir un aspect normal de la cavité utérine. Mais elle comporte un risque de fragilisation de l'utérus exposant à des accidents obstétricaux sévères (rupture utérine), sa pratique est donc controversée.

La procréation médicalement assistée (PMA) est d'indication courante : Insémination intra-utérine (IIU) en raison des anomalies cervicales mais aussi de principe pour optimiser les chances de succès ; FIV, soit en première intention s'il y a des anomalies tubaires, soit secondairement après l'échec de l'IIU. De manière générale, la réponse de ces patientes à la stimulation ovarienne est fréquemment inadéquate : insuffisante ou au contraire explosive. En FIV, leur taux d'implantation est faible ce qui rend la situation difficile à gérer car l'augmentation du nombre d'embryons transférés expose au risque de grossesse multiple particulièrement contre-indiquée dans ce cas.

2-5-4 Dépistage- Explorations du DES syndrome

L'interrogatoire doit rechercher systématiquement une exposition au DES chez toutes les patientes nées avant 1977. Il peut être difficile parfois d'obtenir des renseignements précis, les faits étant parfois occultés par la mère victime de culpabilité.

2-6 Malformations cervico -vaginales et utérines

(Zorn JR et Savale M., 2005)

Les malformations de l'appareil génital féminin proviennent d'un défaut de développement, de fusion ou de résorption des canaux de Muller. Elles peuvent intéresser tous les étages du tractus génital, mais touchent avec prédilection l'utérus (corps et col cervical)

Les canaux de Muller se forment vers la 5-6^{ème} semaine de gestation par évagination de l'épithélium coelomique. A la fin de la 7^{ème} semaine, ils fusionnent au niveau de la partie caudale de l'embryon pour former l'utérus, le corps utérin, le col et le tiers supérieur du vagin, tandis que les parties antérieures restent séparées pour former les trompes.

2-6-1 Cas cliniques

On peut observer différents cas de malformations : développement de l'utérus que d'un côté (unicorne), présence de cloisons horizontales ou verticales, présence de diaphragmes transversaux au niveau du vagin.

La responsabilité des malformations utéro-vaginales en tant que facteur de stérilité féminine n'est pas clairement établie. L'usage est de la considérer comme mineure et de chercher ailleurs la cause de l'absence de grossesse.

Néanmoins, il est important de faire le diagnostic de ces malformations et de les traiter car elles peuvent intervenir sur la fertilité à trois niveaux :

- Directement sur la fécondation en créant un obstacle à la rencontre des gamètes : exceptionnel au niveau de l'utérus (aplasie du col ou de l'isthme) mais plus fréquent au niveau du vagin avec la présence de diaphragmes vaginaux. De plus, ces diaphragmes entraînent une dyspareunie (douleur provoqué par le rapport

sexuel) : cette douleur entraînera une diminution de la fréquence des rapports et/ou des rapports incomplets.

- Indirectement par les lésions endométriosiques qui sont fréquentes dès qu'un obstacle s'oppose à l'écoulement du flux menstruel.
- Secondairement lors de la grossesse avec la survenue plus fréquente d'accidents obstétricaux pour des raisons évidentes : avortements spontanés précoces ou tardifs, accouchements prématurés.

2-6-2 Traitements

D'une manière générale, le traitement des malformations utéro-vaginales n'est indiqué que lorsqu'elles sont symptomatiques : douleurs pelviennes (souvent liées à l'endométriose), dyspareunie (endométriose, diaphragmes vaginaux), avortements spontanés (cloisons utérines)

Dans le cas de la stérilité, il est préférable de supprimer préventivement les cloisons sans attendre un accident obstétrical, d'autant que le traitement chirurgical est de réalisation assez simple par voie basse : résection hystéroscopique ou échoguidée. Mais attention au risque d'adhérences suite au processus de cicatrisation, pouvant entraîner un trouble secondaire de la fertilité !

2-7 Stérilité utérine

(Belaisch J. et Cohen A., 1985- Zorn JR et Savale M., 2005)

2-7-1 Fibromes utérins et adénomyose.

2-7-1-1 Pathologies

Le fibrome est une tumeur bénigne monoclonale (dérivant d'une seule cellule). La ou les mutations à l'origine de la prolifération de la cellule initiale sont de nature inconnue mais probablement variables d'une tumeur à l'autre, expliquant les différents potentiels de croissance.

Certaines femmes ont manifestement une prédisposition génétique favorisant le développement de multiples clones tumoraux.

L'adénomyose est définie par la présence de tissu endométrial, glandes et chorion cytogène à l'intérieur du myomètre. Suite à cette invasion, le myomètre réagit par une hyperplasie et une fibrose. Les lésions peuvent être diffuses, ou plus souvent localisées, formant parfois des nodules (endométriomes utérins ou adénomyomes) qui ont l'aspect de fibromes. L'adénomyose est symptomatique chez deux tiers des patientes : méno-métrorragies, dysménorrhées, dyspareunie profonde.

L'étiologie et la pathogénie de l'adénomyose sont inconnues. L'envahissement du myomètre par du tissu endométrial se fait principalement par invagination à partir de la cavité utérine. Une métaplasie à partir de restes mullériens n'est pas impossible. Un niveau oestrogénique important semble nécessaire au développement et au maintien des implants ectopiques.

La fréquence des fibromes est estimée à 40 % de la population générale. La fréquence de l'adénomyose n'est pas connue avec précision. Fibromes utérins et adénomyoses atteignent principalement les femmes à partir de 40 ans. Ils sont en partie à l'origine de la baisse naturelle de la fertilité de la femme liée à l'âge. Leurs fréquences ont tendance à augmenter dans la population consultant pour stérilité du fait des demandes tardives de grossesse.

Ils peuvent être une cause de stérilité par deux mécanismes :

- Obstacle à la rencontre des gamètes par obstruction des voies génitales.
- Gêne à l'implantation par déformation de la cavité utérine et surtout par altération de l'endomètre.

2-7-1-2 Traitements

Le traitement médical des fibromes et des adénomyoses n'a pas de place dans le cadre de la stérilité. Les progestatifs et les analogues de la LH-RH utilisés de façon continue n'entraînent qu'une sédation éphémère de la pathologie au prix d'un blocage de l'ovulation, incompatible avec l'obtention d'une grossesse.

C'est le traitement chirurgical par hystérocopie qui prime pour les fibromes : On opère en cas de fibromes volumineux ou lorsqu'ils obstruent la voie génitale.

Pour l'adénomyose, la chirurgie est d'indication exceptionnelle et de technique difficile. Le geste abîme beaucoup le tissu endométrial. On opère en cas de suspicion d'adénomyose tumorale.

2-7-2 Synéchies traumatiques

2-7-2-1 La Pathologie

Les synéchies sont des accolements des deux parois utérines qui oblitèrent totalement ou partiellement la cavité utérine. Leur retentissement sur la fertilité dépend de leur étendue : elles gênent la rencontre des gamètes, la croissance du tissu endométrial et l'implantation de l'embryon.

Les synéchies traumatiques constituent un processus de guérison des blessures des parois utérines : l'abrasion de l'endomètre met en contact les deux faces utérines au niveau du myomètre. Une cicatrice se forme, d'abord lâche puis fibreuse et solide.

Elles peuvent être uniques ou multiples, localisées ou étendues, et siéger au niveau du corps de l'isthme ou du col.

Les synéchies sont en général cliniquement muettes à l'exception des synéchies étendues qui peuvent donner une oligoménorrhée ou une aménorrhée.

Leur fréquence est grande et leurs étiologies multiples :

- Le curetage ou aspiration utérine dans le cadre d'une interruption de grossesse est la cause la plus fréquente : interruption spontanée avec un risque d'autant plus grand que l'on s'en aperçoit tardivement ou interruption volontaire de grossesse (IVG).
- Les synéchies post-opératoires sont loin d'être rares également : en cas de myomectomie, de césarienne, de métroplastie de réduction, de résection endoscopique (polypes, fibrome...), également en cas de curetage biopsique en dehors de la grossesse.

2-7-2-2 Traitement

Le traitement des synéchies localisées est hystéroscopique : libération simple par la pression de l'extrémité biseautée de l'endoscope lorsqu'elles sont jeunes, section sous contrôle visuel lorsqu'elles sont anciennes et fibreuses.

La cure des synéchies étendues est plus complexe et nécessite parfois d'associer voie basse et laparotomie (ouverture chirurgicale de l'abdomen)

2-8 Les anomalies chromosomiques

<http://ampcochin.paris.free.fr/caryotype.html>

http://www.valentin-apac.org/ANOMA_STERILITE.HTM

Les anomalies chromosomiques entrent pour une part non négligeable dans les problèmes de fertilité : elles peuvent entraîner des fausses couches à répétition mais également une stérilité.

En cas de fausses couches à répétition ou de stérilité sans étiologie apparente, il sera important et même nécessaire de faire le bilan du couple d'un point de vue génétique afin d'établir si l'un des conjoints est porteur ou non d'une anomalie chromosomique (translocation, insertion, inversion, délétion...). Ce bilan se fait par l'étude de la carte chromosomique ou caryotype du couple. Une simple prise de sang est nécessaire pour cet examen.

Si une anomalie apparaît, cet examen sera suivi par une consultation avec un généticien afin d'envisager les suites à donner, s'il existe un risque ou non pour les grossesses ultérieures, pour quantifier ce risque, envisager un examen prénatal (amniocentèse...), le don de gamètes...

Il se peut que ces couples puissent envisager une grossesse avec l'assistance médicale à la procréation (AMP) avec ou non dons de gamètes.

Une des anomalies chromosomiques les plus fréquentes chez la femme rendant stérile est la monosomie liée à l'X ou Syndrome de Turner. La femme atteinte est de petite taille et présente notamment un défaut de fonctionnement des ovaires. Elle pourra envisager la grossesse grâce à l'assistance médicale à la procréation avec don d'ovules.

2-9 Stérilité idiopathique

(Zorn JR et Savale M., 2005)

Cette stérilité touche environ 10% des couples consultant pour la stérilité. C'est l'incapacité à concevoir spontanément sans qu'aucune explication satisfaisante soit retrouvée chez l'homme et la femme. Tout paraît normal... et pourtant !

Cette stérilité tend à diminuer actuellement du fait des progrès des connaissances et des méthodes d'exploration.

Prise en charge de la stérilité idiopathique

→ Stimulation de l'ovulation et insémination intra-utérine (IIU)

Dans le cadre de la stérilité idiopathique, ce n'est pas un traitement à proprement parlé mais plus une procédure afin d'optimiser les chances de grossesse en assurant l'ovulation et en shuntant la barrière cervicale, en introduisant de nombreux spermatozoïdes dans la cavité utérine.

→ Fécondation in vitro (FIV)

Suite à l'échec de trois ou quatre cycles de IIU, la fécondation in vitro sera proposée. Son intérêt est à la fois thérapeutique bien entendu mais aussi diagnostique : la FIV peut révéler des anomalies, restées latentes jusque là, au niveau du fonctionnement ovarien, de la qualité ovocytaire ou chez l'homme du pouvoir fécondant du sperme.

3- Explorations de la stérilité

(Olivennes F. et al., 2002- Zorn JR et Savale M., 2005- Belaisch J et Cohen A., 1985- Rowe PJ et al., - D., 1989)

Il est primordial que l'exploration de la stérilité de la femme soit complète et parfaitement menée afin de trouver rapidement la solution ou le traitement adapté. La découverte d'une étiologie ne proscrie pas la recherche des autres car l'hypofertilité ou la stérilité d'une femme peut être due à plusieurs pathologies cumulées.

3-1 Les différents examens mis en œuvre

3-1-1 Interrogatoire

Celui-ci se déroule dès le premier rendez-vous. Il doit être minutieux et méthodique, car il permet souvent à lui seul de dégager une orientation diagnostic. L'interrogatoire de la femme doit se faire en parallèle avec celui de son conjoint.

Sont abordés successivement :

- ◆ Les antécédents familiaux : maladies importantes ou héréditaires ; la fertilité et l'histoire obstétricale de la mère; exposition in utero au distilbène ?

- ◆ Les antécédents médicaux : maladies importantes : cœur, poumons, tension, diabète, dépression nerveuse, cancer (agents cytotoxiques utilisés, durée traitements, irradiations abdominales ?)

- ◆ Les antécédents chirurgicaux non gynécologiques (risque d'adhérences) : toute chirurgie peut être responsable d'une stérilité car il y a un risque important de formation d'adhérences au niveau de la cavité péritonéale pouvant se propager et englober tout l'appareil génital. Ainsi, toutes les interventions doivent être prise en compte notamment au niveau de l'abdomen et du pelvis : appendicite, péritonite, occlusion...

◆ Les antécédents gynécologiques :

- Date des 1ères règles ? Tardives, spontanées, provoquées ?
- Abondance et durée des règles ? Présence caillots (hyperplasie, polypes, myomes)?
Dysménorrhée : des 1ers jours ? Secondaire (évoctrice d'endométriose) ?
- Contraception : type (orale, stérilet, locale, méthode température), date de début et de fin, complications (infectieuses avec stérilet...)
- Durée du cycle ? Courte (<26 jours), normale (26-35 jours), longue (>35 jours)?
- Irrégularité du cycle ? Durée minimale, durée maximale, irrégularité ancienne ou récente ? Spanioménorrhée progressive ?
- Aménorrhée ? Date et modalités d'installation : brutale ou après spanioménorrhée ?
Circonstances déclenchantes : boulimie, anorexie, modifications du poids, choc psychologique (...) ? Signes accompagnateurs : acné, hirsutisme ?
- Antécédent d'écoulement mammaire ?
- Antécédents de pathologies gynécologiques ? Kystes ovariens, hormonothérapie (nature, indication, durée), pathologie cervicale...
- Antécédents chirurgicaux gynécologiques : laparotomie, coelioscopie, hystéroscopie diagnostique ou opératoire, curetage (...) ?
- Antécédents infectieux. Les salpingites étant souvent asymptomatiques, on recherchera les facteurs de risque d'infection, principale cause de stérilité organique chez la femme : âge précoce des 1ers rapports ? Partenaires multiples ?
Antécédents d'infection basse (leucorrhées, prurit, dyspareunie, cystites...) ?
Episodes de douleurs pelviennes avec ou sans fièvre, évocateurs d'infection haute ?
Salpingite franche : germe trouvé ? thérapeutique ?

◆ Les antécédents obstétricaux : Il faudra préciser pour chaque grossesse :

- La date
- Le géniteur : conjoint actuel ou autre partenaire ?
- Le mode de survenue : spontanée ou après traitement ? Type de traitement ?
- Le déroulement de la grossesse et de l'accouchement : normaux ? accouchement prématuré ? Avortement spontané ? Interruption thérapeutique de grossesse ?
- Interruption volontaire de grossesse : terme, modalités (médicamenteuse, aspiration, curetage), complications éventuelles

◆ L'histoire de la stérilité

Le médecin demandera la date du début des rapports réguliers de la femme (autres partenaires et partenaire actuel) , la date de début des rapports non protégés ; la patiente a-t-elle essayé d'être enceinte auparavant avec un autre partenaire ? Le médecin s'intéressera aussi à la chronologie des rapports dans le cycle : sont ils réguliers tout au long du cycle ? Aléatoires, concentrés sur la période présumée fertile ? Mode de calcul de cette période ? Y a t-il des dyspareunies ? Elles suggèrent l'existence d'une affection pelvienne : une vulvo-vaginite si la douleur est superficielle, une endométriose, une malformation vaginale, ou une infection pelvienne si la douleur est profonde ; de plus, la dyspareunie peut, du fait de la gêne occasionnée, diminuer la fréquence des rapports et surtout diminuer les rapports complets.

Si la femme a déjà consulté pour la stérilité, on lui demandera son dossier : explorations effectuées, courbes de température, traitements...

◆ Les facteurs culturels et environnementaux.

Ils ne doivent pas être négligés. En effet, la connaissance de facteurs culturels tels que la religion du couple peut contribuer à orienter l'exploration de la stérilité et le traitement qui en découlera. Des contraintes religieuses ou éthiques peuvent limiter les rapports sexuels à certaines périodes du cycle entraînant parfois une stérilité chez les femmes ayant un cycle anormalement court ; de plus, dans certaines religions, la masturbation est interdite, empêchant le recueil du sperme pour analyses ou pour le protocole FIV. Pour ces couples, des préservatifs spéciaux, adaptés au recueil du sperme permettront de contourner ce problème ; dans certaines cultures encore, la FIV est tout simplement refusée...

Les facteurs environnementaux interviennent également : le tabagisme important, la pratique d'un sport de manière intensive, l'exposition répétée à des solvants organiques ou dérivés du pétrole, la toxicomanie (ancienne et actuelle) notamment l'héroïne diminuent de manière significative la fertilité.

Concernant le tabac, il n'est pas rare de voir en consultation pour la stérilité des couples de grands fumeurs. Le tabagisme double au moins le délai nécessaire à la conception. Le délai supplémentaire est en fait fonction de l'importance de la consommation de tabac. Plusieurs explications existent concernant l'interaction tabac/diminution de la fertilité chez la femme : chez la femme fumeuse, la glaire cervicale est non fonctionnelle et nocive pour les spermatozoïdes. Les effets du tabac se manifestent également sur la viabilité de l'ovocyte, la

maturation folliculaire, la mobilité tubaire, la division embryonnaire, la croissance de l'embryon et son implantation dans l'endomètre. Le facteur tabac n'est donc pas à négliger (Le Maître B., 2003)

◆ Un entretien psychologique est nécessaire lors de cet interrogatoire. Une atteinte psychologique (stress, anxiété, dépression...) mineure ou majeure est fréquemment responsable de troubles de l'ovulation. De plus, le vaginisme (http://www.sogc.org/health/health-vaginismus_f.asp#how) par les dyspareunies (douleurs pendant les rapports sexuels) qu'il provoque entraîne une diminution de la fréquence des rapports et/ou des rapports incomplets, ce qui peut être une cause indirecte de stérilité.

→ Le vaginisme est un processus psychophysiologique rendant la pénétration impossible ou du moins douloureuse. C'est une contraction involontaire des muscles du plancher pelvien entraînant un resserrement du vagin lors de l'introduction du pénis ou tout autre objet. Le resserrement des muscles crée de la douleur, laquelle peut varier d'un léger inconfort à une sensation de brûlures et de douleurs aiguës. Le vaginisme peut être **primaire** (c.-à-d. toute la vie durant) ou **secondaire** (se présente suite à une période de fonction sexuelle normale). Il peut aussi être **global** (se produit dans toutes les situations et avec tout objet) ou **situationnel** (peut se produire seulement dans certaines situations, par exemple avec un partenaire mais pas d'autres, ou lors de rapports sexuels mais pas avec des tampons ni lors d'examens pelviens ou vice versa).

3-1-2 Examen clinique de la femme

3-1-2-1 Examen général

Outre le phénotype et la morphologie (syndrome de Turner ?), le médecin doit rechercher la présence d'un acné, d'un hirsutisme, déterminer le poids, la taille, la tension artérielle, chercher tout signe d'affection importante susceptible d'interférer avec la fertilité de sa patiente : troubles endocriniens, diabète, obésité, maladie cardio-vasculaire, maladie neurologique, métabolique, respiratoire...

3-1-2-2 Examen gynécologique

A l'aide d'un spéculum, on établit la morphologie de la vulve, du clitoris et du col, on recherche des malformations (polypes, diaphragmes) et des signes de virilisation tels que l'hypertrophie du clitoris de plus de 2 cm. On recherche également des signes d'infection : érythème, leucorrhée, ulcérations, fissures, écoulement purulent...

Par toucher vaginal, on inspecte l'utérus (sa consistance, sa position, sa régularité, son volume, sa sensibilité), les ovaires (position, sensibilité, consistance) et également les culs de sac vaginaux qui doivent être souples et indolores.

L'examen des seins est indispensable. La présence d'une galactorrhée, spontanée ou provoquée, fait rechercher une hyperprolactinémie.

3-1-3 Courbe ménothermique

Dans la deuxième partie du cycle, la progestérone produite par le corps jaune a un effet hyperthermisant ; il en découle une augmentation de la température basale lors de la phase lutéale.

Simple de réalisation et peu onéreux, l'établissement de cette courbe est indispensable dans l'exploration de la stérilité, la datation et l'interprétation des examens, le suivi des traitements.

L'étude de cette courbe permet de présumer de la réalité d'une ovulation, de l'existence et de la durée du corps jaune, d'évoquer une insuffisance en progestérone, de préciser la période de fertilité, de préciser la date des différentes investigations ou d'affirmer a posteriori qu'elles ont été effectuées au jour adéquat ; enfin, elle permet de constater le commencement vraisemblable d'une grossesse.

3-1-3-1 Technique

Pour que la courbe soit interprétable, la température doit être prise dans des conditions précises :

- Avec le même thermomètre,
- Par la même voie (de préférence rectale/ plus sûre),

- A la même heure car un retard d'une heure peut augmenter la température de 0,1-0,2°C faussant ainsi les résultats- le retard sera noté en remarque sur la courbe,
- Le matin au lever car c'est la température basale qui reflète les variations de taux de progestérone : toute activité physique, si minime soit-elle, augmente la température et fausse les résultats.

La courbe est établie sur un imprimé adapté à la gynécologie (échelle adaptée pour bien voir le décalage) avec la date du calendrier, la date des règles, les jours du cycle... Doivent être notés tous les événements significatifs : apparition de la glaire, dysménorrhées, rapports sexuels, métrorragies, jours d'exams (...) ainsi que toute pathologie intercurrente pouvant modifier la température.

Plusieurs cycles sont nécessaires pour une bonne interprétation.

3-1-3-2 Résultats

3-1-3-2-1 Courbe normale

Lorsque l'ovulation est normale, la courbe est biphasique, soit, pour un cycle de 28 jours :

- Une première phase hypothermique : la température $< 37^{\circ}\text{C}$, pendant les 12 à 14 jours que dure la phase folliculaire ;
- Le nadir est le dernier point bas de la courbe.
- Une seconde phase hyperthermique : température $> 37^{\circ}\text{C}$ pendant 12 à 14 jours et constitue le plateau. Cette hyperthermie est due à un métabolite de la progestérone produite par le corps jaune qui agit sur le centre thermorégulateur bulbaire. Le plateau se mesure à partir du nadir. Il inclut donc la partie ascendante qui peut durer plusieurs jours.

Le décalage de température entre la 1^{ère} et la 2^{ème} phase est de 0,3 à 0,5 °C. Il n'est pas proportionnel au taux de progestérone.

Le taux de progestérone nécessaire au décalage est variable d'une femme à l'autre : il peut être très bas et ainsi le plateau peut être normal en cas d'insuffisance lutéale ; à l'inverse il peut être élevé : la courbe reste plate alors que le corps jaune est normal, ce qui complique l'interprétation ! (« Faux positifs » ou « faux négatifs »)

La montée de température peut se faire rapidement ou lentement : la montée lente n'a aucune signification quant à la qualité du corps jaune.

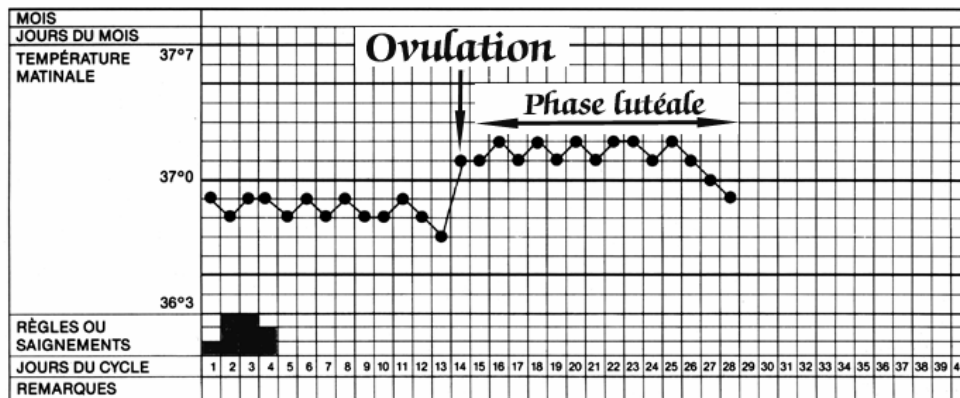


Figure 20: Courbe de température normale (d'après MAIA, 2007)

3-1-3-2-2 Courbes atypiques

La température peut être inhabituellement basse ou élevée, l'ensemble de la courbe peut être au dessus ou en dessous de 37 °C. Ceci n'est pas pathologique si la courbe reste biphasique.

La première partie peut être allongée sans valeur forcément péjorative si la phase lutéale est de longueur normale.

3-1-3-2-3 Courbes anormales

Une courbe plate, une courbe monophasique peut être observée. Elle correspond le plus souvent à une absence de progestérone par absence de corps jaune en 2^{ème} partie de cycle et donc à une anovulation, mais cette corrélation n'est pas absolue (« faux négatif »)

Un raccourcissement de la phase folliculaire (<10 jours) est de mauvais pronostic surtout autour de la quarantaine : c'est un des premiers signes d'insuffisance ovarienne.

Des plateaux thermiques répétitivement courts (sur plusieurs cycles), inférieurs à 10 jours, traduisent une insuffisance lutéale.

Un plateau thermique qui se prolonge au-delà de 17 à 18 jours permet de suspecter une grossesse et de dater son début.

Dans 5 à 10 % des cas, les courbes sont ininterprétables pour diverses raisons : levers à heures irrégulières, travail de nuit, horaires irrégulières, épisode fébrile, défaut de compréhension ou d'intérêt de la patiente...

3-1-4 Examens biologiques

3-1-4-1 Recherche d'infection

Il s'agit de prélèvement de la glaire, de l'endomètre, des trompes ou de prélèvements lésionnels effectués au cours d'une laparotomie ou d'une coelioscopie.

Le laboratoire procède à un examen microscopique à l'état frais, après coloration de Gram ; des cultures sont faites avec établissement de l'antibiogramme.

On procède à la recherche d'infection en cas de suspicion d'infection et avant toute exploration invasive au niveau de l'utérus et des trompes (examen glaire). La sérologie de chlamydia et de gonocoque doit être effectuée.

3-1-4-2 Dosages hormonaux

Ils permettent de détecter un trouble de l'ovulation et de connaître son origine. Il concerne donc essentiellement l'axe hypothalamo-hypophysaire et plus rarement la thyroïde et les surrénales qui peuvent intervenir sur la fonction ovarienne indirectement.

Les dosages se font sur le plasma sanguin.

3-1-4-2-1 Hormones et protéines dosées

L'oestradiol, la progestérone, la FSH, la LH, les androgènes, la prolactine sont dosés ainsi que l'AMH et l'inhibine.

Pour évaluer la fonction cortico-surrénalienne et la fonction thyroïdienne, les dosages du cortisol d'une part et de la TSH, de T3 et de T4 d'autre part sont effectués. Toute atteinte de ces deux fonctions ont des répercussions sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Ces valeurs sont comparées aux normes du laboratoire ayant effectué l'examen (les normes varient d'un laboratoire à l'autre).

3-1-4-2-2 Résultats

◆ Dosages de FSH, LH, oestradiol (E2)

Leur taux variant beaucoup au cours du cycle, on dose ces trois hormones dans les premiers jours du cycle afin que leur taux ait une valeur prédictive.

Les différents cas observés sont résumés dans le tableau ci-joint ; d'autres examens et dosages sont faits pour corroborer les hypothèses.

FSH	LH	E2	Valeur sémiologique
↗	↗	↘	Insuffisance ovarienne primitive
↗	N	N	Réserve ovarienne diminuée
N	↗	N ou ↗	Dystrophie ovarienne micropolykystique
N ou ↘	N ou ↘	N	Aménorrhée hypothalamique ou hypophysaire normo-oestrogénique
↘	↘	↘	Aménorrhée hypothalamique ou hypophysaire profonde

Tableau 10 : Dosages hormonaux statiques, valeur sémiologique (Zorn J-R, 2005)

◆ Dosage de la progestérone.

Une élévation en phase folliculaire est anormale et son origine doit être recherchée au niveau de la surrénale.

Un dosage bas à mi-phase lutéale (J22) doit être répété du fait du caractère pulsatile de la sécrétion de progestérone. S'il est toujours bas : il témoigne d'une insuffisance lutéale ; on complète alors l'évaluation du corps jaune en traçant une courbe de température et en effectuant une biopsie d'endomètre.

◆ Dosage des androgènes

Le dosage des androgènes n'est utile qu'en cas de troubles de l'ovulation. Ils sont toujours normaux quand il n'y a pas d'irrégularité menstruelle.

Une hyperandrogénie peut bloquer l'axe hypothalamo-hypophysaire. On doit rechercher son origine : ovarienne (DOPK ?) ou surrénalienne.

◆ **Dosage de la prolactine.** Il n'est pas systématique. Il est indiqué en cas de troubles de l'ovulation, même en l'absence de galactorrhée.

La prise de sang se fait entre 08h00 et 12h00, chez une patiente au repos allongée, sevrée de tout médicament et au moins 1 heure après la dernière consommation de nourriture. On ne doit pas faire le dosage trop tôt le matin (6-7h) car la fin du pic nocturne pourrait fausser les résultats.

Le taux de base de prolactine est normalement inférieur à 25ng/mL. Il varie peu au cours du cycle. L'origine de l'hyperprolactinémie : iatrogène, fonctionnelle (<150ng/mL) ou tumorale (>150ng/mL) doit être recherchée.

◆ **Dosage de l'AMH :** c'est l'hormone anti-mullerienne ; elle est sécrétée par les cellules de la granulosa essentiellement au niveau des petits follicules primordiaux et secondaires. Son taux circulant est bien corrélé au nombre de follicules antraux repérables en début de cycle par échographie ; elle est considérée comme un des meilleurs reflets de la réserve ovarienne.

◆ **Dosage de l'inhibine :** son taux de base est normalement supérieur à 45pg/mL. Il doit être mesuré dans les cinq premiers jours du cycle (ensuite il augmente physiologiquement au cours du cycle et son taux n'a plus de valeur prédictive). Le taux d'inhibine est considéré comme un témoin de la qualité folliculaire. Plus il est élevé, mieux c'est.

3-1-4-3 Tests dynamiques

Seuls les tests principaux seront abordés.

3-1-4-3-1 Test à la progestérone

Le test à la progestérone est un test clinique simple qui donne des renseignements précieux, en cas d'aménorrhée.

Il consiste à donner un progestatif dénué d'effet oestrogénique durant 8 à 10 jours. La survenue d'une hémorragie de privation à l'arrêt signe une imprégnation oestrogénique minimale de l'ordre de 40 à 50 pg/mL.

Un test positif (hémorragie de privation) élimine une hypo-oestrogénie et traduit souvent mieux l'état hormonal qu'un dosage de E2 pontuel.

3-1-4-3-2 Test à la LH-RH

La LH-RH stimule la libération hypophysaire des gonadotrophines. La LH augmente d'environ 300% en 40 minutes et la FSH de 200% en 60 minutes après injection sous cutanée d'un agoniste LH-RH (test positif). Ces résultats doivent toujours être confrontés au taux plasmatique d'oestradiol.

Ce test, s'il est négatif, met le doigt sur les dysfonctionnements hypothalamo-hypophysaires. Il ne permet cependant pas de faire la distinction entre un déficit hypothalamique et un déficit hypophysaire car une hypophyse non stimulée depuis longtemps (quand l'hypothalamus est non fonctionnel) ne répond pas plus qu'une hypophyse pathologique.

3-1-4-3-3 Test au Citrate de Clomifène (CC)

Ce test est également appelé test de Navot.

L'administration de clomifène en début de cycle provoque une libération de FSH qui stimule l'ovaire. En réponse, la granulosa produit de l'oestradiol et de l'inhibine qui freinent l'hypophyse, entraînant une baisse secondaire de FSH.

En cas d'insuffisance ovarienne, c'est à dire de mauvaise qualité folliculaire, ce frein est absent et la FSH reste élevée ou augmente au lieu de diminuer.

Ce test permet d'extérioriser les insuffisances ovariennes débutantes où la FSH de base est encore normale. Le test est inutile en cas de FSH de base élevée.

La valeur pronostique de ce test est bien établie. Si le test est anormal, la fertilité diminue très significativement.

3-1-4-3-4 Test à la FSH

Il est effectué au 3^{ème} jour du cycle. On dose l'oestradiol (E2) avant puis 24 heures après l'injection de 300 UI de FSH. Une réponse normale est caractérisée par une élévation de l'oestradiol de 30 pg/mL et serait le garant d'une bonne réponse à la stimulation prévue.

Une élévation inférieure à 30 pg/mL traduit une insuffisance ovarienne.

3-1-5 Biopsie d'endomètre

3-1-5-1 La biopsie

La biopsie d'endomètre permet d'évaluer la qualité du corps jaune et permet de détecter une endométrite. Elle est réalisée à l'aide d'un cathéter en plastique semi-rigide de petit calibre, muni d'un piston permettant une aspiration de la muqueuse. Les conditions d'asepsie sont de rigueur.

L'examen se fait à n'importe quel moment du cycle si on recherche une endométrite ; en revanche pour apprécier la qualité du corps jaune, il faut réaliser le prélèvement dans la deuxième partie de la phase lutéale, aussi tard que possible mais en dehors des règles. L'idéal est de prévoir le prélèvement en fonction de la courbe ménothermique ; en son absence ou si le tracé est plat, on prévoit le prélèvement cinq à sept jours avant les règles prévues.

3-1-5-2 Les résultats

◆ La maturation de l'endomètre.

L'aspect de l'endomètre se modifie tout au long du cycle en fonction des taux d'oestradiol et de progestérone.

En phase folliculaire, phase proliférative, son épaisseur augmente progressivement rendant impossible la datation au cours de cette phase.

En phase lutéale, phase sécrétante, l'aspect de l'endomètre change d'un jour à l'autre rendant la datation possible avec une grande précision.

La qualité du corps jaune est évaluée en comparant la date histologique avec la date du cycle calculée idéalement à partir du pic de LH ou en compte à rebours à partir du 1^{er} jour des règles suivantes, considéré comme étant J28.

Normalement, les dates correspondent à deux jours près : l'endomètre est dit : « en phase » ; anormalement, les dates diffèrent de plus de deux jours.

Le plus souvent, il s'agit d'un retard de maturation : elle traduit une insuffisance lutéale ; elle peut s'observer même si le taux de progestérone est normal le jour même ou quelques jours avant le prélèvement car la maturation dépend surtout des taux de progestérone post-ovulatoires.

Une avance de maturation est rare spontanément ; elle s'observe souvent en cas de stimulation ovarienne qui donne des taux de progestérone précocement élevés.

◆ **L'endométrite**

L'inflammation est caractérisée par l'infiltration de polynucléaires dans la muqueuse et par la présence de zones de nécrose.

◆ **L'hyperplasie.**

L'observation d'une hyperplasie traduit un déséquilibre hormonal avec une hyperoestrogénie absolue ou relative (par rapport au taux de progestérone). L'hyperplasie simple est fréquemment rencontrée en cas de dysovulation ou d'anovulation. Elle peut devenir glandulo-kystique, polypoïde en cas d'hyperoestrogénie importante et prolongée (DOPK)

3-1-6 Exploration de la glaire (Zorn JR et Savale M., 2005)

3-1-6-1 Test post coïtal de Hühner

3-1-6-1-1 Le test

Le recueil de la glaire doit se faire en période périovulatoire. Pour cela, la patiente sera vue environ 48 heures avant la date prévue de l'ovulation (d'après les courbes de température des cycles précédents) et revue 48 heures après si la glaire ne répond pas aux critères d'ovulation. Le prélèvement se fait au niveau de l'endocol. L'examen se fait immédiatement.

Le test post coïtal a pour but d'observer les qualités de la glaire, de vérifier non seulement la présence de spermatozoïdes mais aussi leur comportement et leur survie dans la glaire après le rapport sexuel. Pour cela, le meilleur moment se situe entre 9 et 18-24h après le rapport.

L'examen direct établit l'abondance, la transparence, la filance (entre les deux tiges d'une pince), le pH à l'aide de papier indicateur.

L'examen au microscope de la glaire entre lame et lamelle permet de voir la cristallisation avec alignement de cristaux d'une glaire préovulatoire normale, permet de détecter la présence de leucocytes si la glaire est infectée et surtout permet de voir les spermatozoïdes s'il y en a et apprécier leur mobilité.

La recherche de spermatozoïdes se fait au fort grossissement (*250 ou 400). Elle doit préciser le nombre de gamètes mâles dans le champ visuel du microscope, leur mobilité : progression rapide ou lente, sur place ou nulle.

3-1-6-1-2 Résultats

➔ Score d' Insler

Le score d'Insler est largement utilisé pour caractériser l'état du col et de la glaire avant l'ovulation en cotant de 1 à 3 l'ouverture du col, l'abondance de la glaire, sa filance et sa cristallisation. L'addition des quatre critères donne un score allant de 0 à 12.

Insler > 7 : la glaire est dite fonctionnelle, c'est-à-dire qu'elle a bien toutes les caractéristiques pré - ovulatoire.

Insler < 7 : la glaire n'est pas fonctionnelle, elle est inadéquate.

	1	2	3
Col	punctiforme	ouvert	Béant
Filance	1-4cm	5-8cm	> 8cm
Abondance	minime	gouttes	Cascade
Cristallisation	linéaire	partielle	complète

Tableau 11 : Score Insler (Zorn JR, 2005)

➔ Test de Hühner proprement dit

Nombres de spermatozoïdes par champ à fort grossissement (*400)	Concentration des spermatozoïdes dans la glaire (par mm ³)	Test post coïtal
50	2 500	Normal
20	>1 000	Satisfaisant
10	< 500	Pauvre

Tableau 12 : Test de Hühner (Zorn JR, 2005)

L'examen n'est fiable que sur une glaire fonctionnelle. Un test négatif n'a aucune valeur lorsque la glaire n'est pas fonctionnelle. Si l'examen révèle une anomalie (infection, acidité, viscosité élevée), le test doit être refait après traitement.

Il n'y a pas de consensus pour définir la positivité du test de Hühner. L'usage est de considérer comme satisfaisant la présence d'au moins **20 spermatozoïdes mobiles** par champ (*400). Ceci élimine alors une étiologie cervicale de la stérilité. La qualité du mouvement est importante à considérer. Une immobilité ou une mobilité sur place évoque une immunisation anti-spermatozoïde. L'absence de spermatozoïdes fait rechercher leur présence au niveau du cul de sac postérieur du vagin pour éliminer un rapport incomplet, une anéjaculation. (Diagnostic différentiel).

Un test négatif doit être répété avant de conclure à une glaire insuffisante ou à un test négatif. En cas de test satisfaisant, il est également nécessaire de le vérifier de temps à autre car la survenue d'une infection ou certains traitements de l'ovulation peuvent altérer secondairement la sécrétion de l'endocol (c'est le cas du Clomid® qui a des propriétés antioestrogéniques au niveau du col)

En cas d'anovulation avec absence de glaire spontanée, le test doit être réalisé sous traitement oestrogénique ou inducteur d'ovulation.

Lorsque le test est constamment négatif et ce, après traitement éventuel d'une anomalie de la glaire et en absence d'anomalies extrêmes du sperme, un test de pénétration in vitro sera proposé.

3-1-6-2 Test de pénétration in vitro

3-1-6-2-1 Le test

Rarement réalisé (c'est le test de pénétration croisée qui est souvent fait), il consiste à étudier au laboratoire la capacité des spermatozoïdes du conjoint à pénétrer dans la glaire de sa femme. On élimine ainsi les rapports incomplets.

La glaire est prélevée dans un tube capillaire que l'on plonge dans le sperme du conjoint. A 2 et 4 heures sont notés le nombre de spermatozoïdes montés dans le tube, la distance parcourue en cm, leur mobilité et leur survie.

3-1-6-2-2 Les résultats

Un test positif (bonne pénétration, bonne mobilité, bonne survie) élimine à priori un problème de sperme.

Un test négatif est une indication au test croisé pour identifier l'origine féminine ou masculine du défaut de pénétration.

3-1-6-3 Test de pénétration croisée

3-1-6-3-1 Le test

Selon le même principe, in vitro, on étudie la pénétration du sperme du conjoint dans la glaire de la femme et dans une glaire témoin fonctionnelle et la pénétration de la glaire de la femme par son conjoint et par un sperme témoin.

Toutes les caractéristiques des deux glaires et des deux spermes seront bien notées afin d'analyser au mieux les résultats.

3-1-6-3-2 Les résultats

Test normal		
Glaire de la femme	+ sperme du mari	POSITIF
Glaire de la femme	+ sperme témoin	POSITIF
Glaire témoin	+ sperme du mari	POSITIF
Glaire Témoin	+ sperme témoin	POSITIF

Glaire déficiente		
Glaire de la femme	+ sperme du mari	NEGATIF
Glaire de la femme	+ sperme témoin	NEGATIF
Glaire témoin	+ sperme du mari	POSITIF
Glaire Témoin	+ sperme témoin	POSITIF

Sperme déficient		
Glaire de la femme	+ sperme du mari	NEGATIF
Glaire de la femme	+ sperme témoin	POSITIF
Glaire témoin	+ sperme du mari	NEGATIF
Glaire Témoin	+ sperme témoin	POSITIF

Tableaux 13 : Test de pénétration croisé (Zorn JR, 2005)

POSITIF : bonne pénétration, bonne mobilité, bonne survie

NEGATIF : pénétration, mobilité et survie mauvaises ou nulles

Parfois le sperme ou la glaire témoin peuvent se révéler déficients : on renouvelle alors le test avec d'autres témoins.

Il se peut aussi que seul le test entre la femme et son conjoint soit négatif, traduisant :

- Une glaire inhomogène
- Une hypofertilité de l'un comme de l'autre, les qualités de chaque témoin compensant l'anomalie mineure de chacun des partenaires.
- Une incohérence

Il ne faudra pas hésiter à renouveler le test.

3-1-6-4 Recherche d'anti-corps anti-spermatozoïdes

Un certain nombre d'indices orientent vers une immunisation anti-spermatozoïde :

- Le mouvement sur place, l'agglutination des spermatozoïdes du conjoint comme du témoin dans la glaire de la femme.
- Négativité du test croisé pour la glaire : non pénétration ou plus fréquemment immobilisation des spermatozoïdes.

Chez la femme, les anticorps peuvent être présents dans la glaire et dans le sang ; d'où une double recherche. Pour être considéré comme responsable de l'infertilité, la concentration des anticorps doit être supérieur à 1/64 dans le sérum et 1/32 dans la glaire.

Conduite à tenir en fonction du résultat du test de Hühner

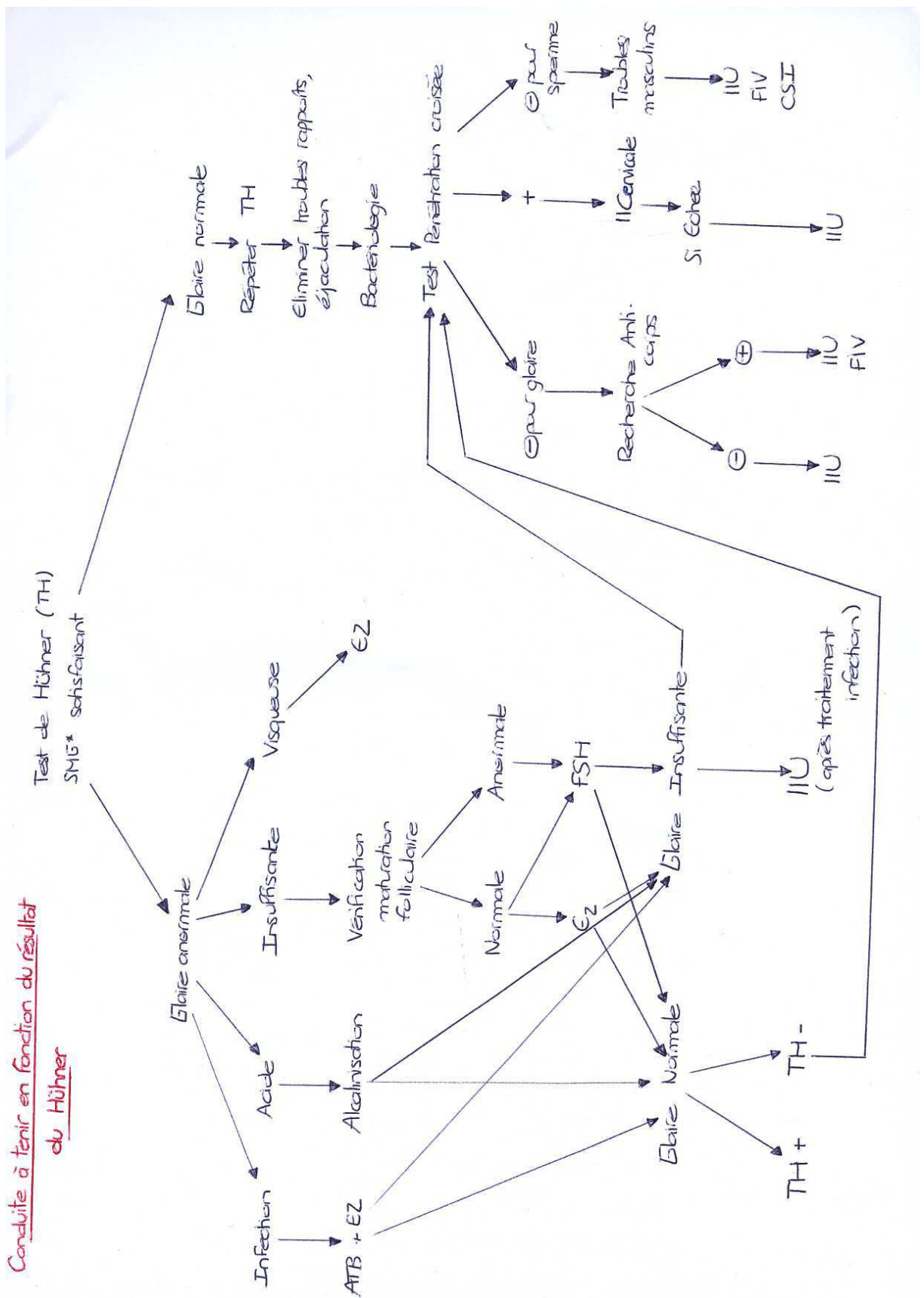


Figure 21: Conduite à tenir en fonction du résultat du test de Hühner

3-1-7 Exploration de l'utérus, des trompes et du péritoine

(Blanc C. et Boubli L., 1993- Zorn JR et Savale M., 2005)

3-1-7-1 Imagerie

3-1-7-1-1 Echographie

Sur le plan diagnostique, l'échographie est un complément indispensable de l'examen clinique et radiographique : elle n'est pas utilisée en première intention. Elle est indiquée en cas d'anomalie dépistée / suspectée cliniquement ou radiologiquement. On peut la faire à n'importe quel moment du cycle.

L'échographie gynécologique est réalisée par voie abdominale (vessie pleine) ou vaginale (vessie vide) à l'aide de sondes émettant des ultrasons de 3,5 à 9 MHz. La voie vaginale amène la sonde presque au contact des structures à explorer, ce qui permet d'utiliser des fréquences plus élevées : on obtient une meilleure définition.

L'échographie permet de voir l'utérus et les ovaires :

- ◆ Utérus : taille, forme, position, épaisseur de l'endomètre, myomètre homogène ou pas (myomes ?) Présence de malformations ? (Cloisons - corne)
- ◆ Ovaires : Taille, forme, présence de follicules ? A quels stades ? Présence de kystes ? Présence corps jaune (normalement à partir de J4 du plateau) ?

Sur le plan thérapeutique, l'échographie est très utilisée dans le cadre du monitoring de l'ovulation, associée aux courbes de température et aux dosages hormonaux (E2 essentiellement) : surveillance de la croissance folliculaire, de l'endomètre, dépistage du risque d'hyperstimulation et de grossesse multiple. En fonction des résultats du monitoring, l'ovulation est déclenchée ou pas, les doses de FSH sont adaptées pour obtenir une croissance harmonieuse des follicules...

L'échographie peut également être utilisée lors d'une intervention chirurgicale : on l'appelle alors échographie interventionnelle. L'intervention se fait en général par voie transvaginale ; il peut s'agir d'une ponction d'un kyste ovarien, d'une ponction de follicules et recueil d'ovocytes dans le cadre d'une FIV, d'une réduction embryonnaire en cas de grossesses

multiples à risque, d'une résection de cloisons utérines, d'un cathétérisme tubaire rétrograde...

Une fois la grossesse obtenue, l'échographie permet de localiser le fœtus et de suivre son évolution.

3-1-7-1-2 Hystérosalpingographie (HSG)

L'hystérosalpingographie est l'examen essentiel et irremplaçable pour l'exploration des trompes et de l'utérus : elle permet de repérer les malformations et de voir si les trompes sont bouchées. C'est un examen de première intention, il est fait systématiquement dans le cadre de la stérilité.

La technique est bien codifiée. L'injection du produit de contraste (produits iodés hydrosolubles) se fait par une canule appliquée sur le col et maintenue par deux pinces ou par dépression. La progression du produit de contraste est suivie du col à la cavité péritonéale sur un amplificateur de brillance qui permet de choisir les moments adéquates pour prendre les clichés. On effectue au minimum six clichés à différents moments et différentes incidences; plus en cas d'anomalies.

Deux contre-indications absolues à cet examen : la grossesse tout d'abord du fait de la toxicité du produit injecté dans l'appareil génital et l'infection génitale en raison du risque de propagation du germe à tout l'appareil génital. Pour ces raisons, la HSG est effectuée juste après les règles (en phase folliculaire) en s'assurant de l'absence d'infection (clinique/ prélèvement cervico- vaginal).

L'intolérance à l'iode n'empêche pas l'examen mais nécessite une prémédication (antihistaminiques H2 type ATARAX®) ; les réactions sont rares car le produit n'est pas injecté par voie intraveineuse.

L'HSG permet de voir :

- La taille et la forme de la cavité utérine
- Les anomalies de l'utérus : malformations, synéchies, fibromes, myomes, polypes...

- Si les trompes sont perméables ou imperméables (le liquide ne passe plus), localiser l'occlusion, apprécier le diamètre tubaire
- Certaines lésions d'endométriose
- S'il y a une atteinte tubaire sans obstruction : l'opacification et le passage péritonéal sont retardés

Parfois l'HSG a un rôle thérapeutique : grâce à la pression de liquide exercée, on peut avoir un débouchage de trompes (adhérence, bouchon muqueux...)

3-1-7-1-3 Salpingographie sélective

La salpingographie sélective consiste à opacifier sélectivement une trompe en propulsant le liquide de contraste à l'aide d'une canule directement au niveau de *l'ostium uterinum*. Elle est indiquée uniquement en cas de blocage du liquide à la corne utérine lors de l'HSG. Elle permet de surmonter les blocages mineurs tels que les spasmes, les bouchons muqueux, les polypes formant un clapet.

3-1-7-1-4 Cathétérisme tubaire rétrograde

Il est indiqué en cas d'obstruction tubaire proximale non levée par la salpingographie sélective. La montée d'un cathéter sous contrôle échographique est alors d'un grand intérêt diagnostique et thérapeutique.

Technique : Une canule guide est placée dans la corne utérine, elle amène dans *l'ostium uterinum* un cathéter de moins d'un millimètre de diamètre ; celui-ci est poussé dans la trompe.

Si le cathéter passe, le produit de contraste est injecté dans la trompe ; si le cathéter bute, un fin leader métallique est introduit dans le cathéter et va chercher à franchir l'obstacle sous contrôle échographique et tactile. S'il y parvient le cathéter est poussé sur le leader, le leader est retiré et on procède à l'injection du produit de contraste.

Le cathétérisme tubaire rétrograde lève aisément les spasmes, peut lever les bouchons muqueux, les polypes, les accolements pariétaux...

En cas d'échec, on considère que l'obstruction est organique et définitive.

3-1-7-1-5 Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)

L'IRM a très peu d'indication dans l'exploration de la fertilité.

Elle est surtout utilisée pour diagnostiquer un adénome à prolactine et une tumeur hypophysaire.

3-1-7-2 Endoscopie

Endoscopie = Examen d'une cavité interne du corps humain au moyen d'un endoscope.

Endoscope= Appareil optique muni d'un dispositif d'éclairage, destiné à être introduit dans une cavité du corps humain pour l'examiner.

3-1-7-2-1 Coelioscopie

Il s'agit de l'examen de la cavité abdominale et de l'ensemble des organes génitaux. C'est un acte chirurgical réalisé sous anesthésie générale avec intubation.

L'examen nécessite de gonfler le ventre par un gaz inerte (le dioxyde de carbone) introduit à l'aide d'une aiguille à travers l'abdomen pour pouvoir voir tous les organes génitaux et éventuellement intervenir dessus.

Une fibre optique reliée à une caméra (elle-même reliée à un écran) est passée à travers un très petit orifice au niveau du nombril par le chirurgien. D'autres instruments sont éventuellement passés par cet orifice selon les besoins.

Le chirurgien peut procéder dans le même temps à une coelio – chirurgie sous réserve de l'accord préalable de la patiente : biopsie, adhésiolyse, cure d'endométriose, reperméabilisation tubaire.

La coelioscopie diagnostique est prescrite en dernier recours lorsque aucune cause de stérilité n'a été trouvée.

C'est donc l'examen ultime de l'exploration organique et fonctionnelle de l'infertilité :

Sur le plan organique, la coelioscopie complète l'HSG sans la remplacer en visualisant les lésions péritonéales et péri-tubo-ovariennes dont la biopsie a pouvoir ensuite préciser l'origine.

Sur le plan fonctionnel, elle permet de repérer les signes d'activité ovarienne : présence d'un follicule pré-ovulatoire, d'un corps jaune cyclique, de stigmas témoins d'ovulations récentes... A l'inverse, les ovaires peuvent avoir un aspect non fonctionnel : petits, lisses ou aspect dystrophique : gros, lisses, bourrés de nombreux follicules.

3-1-7-2-2 Hystérocopie

◆ Hystérocopie diagnostique

L'hystérocopie est l'examen de la cavité utérine (du col jusqu'à l'entrée des trompes). Le meilleur moment pour effectuer cet examen est la période péri ovulatoire : le col étant largement ouvert, l'hystérocopie passe facilement.

Pour l'hystérocopie diagnostique, l'anesthésie n'est pas obligatoire ; on utilisera juste un anti-spasmodique une heure avant l'intervention (le plus souvent : SPASFON® en suppositoire).

La cavité utérine étant virtuelle, on procède au préalable à sa dilatation par un milieu gazeux ou liquide (dioxyde de carbone ou sérum physiologique).Après pose d'un spéculum, on passe par les voies naturelles, l'hystérocopie rigide ou souple de 5 millimètres de diamètre au maximum. Celui-ci contient une fibre optique reliée à une caméra.

L'hystérocopie diagnostique est un examen de seconde intention, il sert à confirmer les images hystérocopiques et échocopiques anormales : hyperplasie, polypes muqueux ou fibreux, myomes sous muqueux, malformations...

◆ Hystérocopie opératoire

L'hystérocopie opératoire en revanche nécessite une anesthésie générale avec intubation car on utilise un hystérocopie de gros calibre (10mm) que l'on introduit après dilatation du col. Pendant l'intervention, la cavité utérine est distendue par une perfusion continue de glycolle. L'hystérocopie opératoire permet le traitement de certaines lésions utérines : polypes, synéchies, myomes sous-muqueux, cloisons.

3-2 Déroulement de l'exploration féminine : stratégie diagnostique

(Rowe et al., 1996- Hedon D. Et al., 2006, Zorn JR et Savale M., 2005, <http://www.uvp5.univ-paris5.fr/Campus-gyneco-obst/cycle2/poly/0900faq.asp>)

3-2-1 Première consultation

Lors de cette première consultation, on procède à :

- ◆ Un interrogatoire attentif, dirigé et minutieux
- ◆ Une analyse des investigations antérieures si elles existent
- ◆ Un examen clinique (général et gynécologique).

Ils permettent souvent à eux seuls de dégager une orientation diagnostique. Selon les résultats, deux situations s'opposent : absence de signes d'alerte et présence d'un ou plusieurs signes d'alerte.

3-2-1-1 Absence de signes d'alerte

- Si :**
- ◆ La femme a moins de 32 ans
 - ◆ Elle a des rapports réguliers non protégés depuis moins de 2 ans
 - ◆ Elle n'a aucun antécédent (gynécologique, familial, médical, chirurgical...)
 - ◆ Son examen clinique est normal.

Dans ce cas, la probabilité qu'une grossesse survienne spontanément dans un délai raisonnable est grande.

La conduite à tenir consiste alors à :

- Rassurer la femme (et son conjoint) ;
- Leur conseiller de multiplier les rapports : rapports réguliers tous les 2 ou 3 jours plutôt que rapports restreints à la période présumée fertile (stress- obnubilation)
- Faire une courbe de température pendant trois mois
- Réaliser un test post coïtal de Hühner
- Les revoir au bout de trois mois si tout est normal / plus tôt si ça ne l'est pas.

3-2-1-2 Présence d'un ou plusieurs signes d'alerte

Si au moins un de ces facteurs existe :

- ◆ La femme a plus de 32 ans
- ◆ Elle a des rapports réguliers et non protégés depuis plus de 2 ans.
- ◆ La stérilité est plus ancienne avec éventuellement d'autres partenaires
- ◆ Elle a des antécédents pathologiques
- ◆ Elle a eu une contraception par stérilet
- ◆ Il y a eu un antécédent d'interruption volontaire de grossesse
- ◆ Des Facteurs de risque infectieux (rapports jeunes, partenaires multiples) existent
- ◆ L'examen clinique est anormal

Dans ce cas, les explorations sont organisées sur deux cycles :

Lors du 1^{er} cycle, on effectue :

- La courbe de température
- A J3, dosage FSH, E2, Inhibine, AMH, prolactine
- A J24 : Dosage de P, biopsie d'endomètre
- Prélèvement bactériologique cervico-vaginal avec recherche de Chlamydiae par culture (en prévision de l'HSG au 2^{ème} cycle)
- Test de Hühner

Lors du 2nd cycle : on effectue la courbe de température et une hystérosalpingographie.

3-2-2 Consultations ultérieures

Si les examens prescrits à la première consultation sont normaux, la patiente peut être rassurée. Les mêmes conseils lui sont prodigués. Il n'est pas indispensable de poursuivre le suivi des températures car la tenue de cette courbe peut prendre un caractère obsessionnel, source de blocage...

S'il y a un ou plusieurs signes d'alerte, les examens sont poursuivis afin de poser précisément le diagnostic et ainsi de proposer la thérapeutique la mieux adaptée.

Type de stérilité	Examens
Stérilité cervicale	Test de Hühner, test de pénétration croisée
Malformations cervico-vaginales, utérines	Hystérosalpingographie, échographie, hystéroscopie
Utérine (fibromes, adénomyoses...)	Hystérosalpingographie, hystéroscopie, échographie
Endométriose	Hystérosalpingographie, coelioscopie
Distilbène	Hystérosalpingographie, hystéroscopie, échographie, bilan hormonal
Tubaire	Recherche infection, hystérosalpingographie, échographie, coelioscopie, salpingographie sélective, cathétérisme rétrograde
Troubles de l'ovulation	Bilan hormonal, tests dynamiques, échographie, coelioscopie
Anomalies chromosomiques	Caryotype

Tableau 14 : Examens clés en fonction du type de stérilité

3ème partie:
La Procréation
Médicalement Assistée

La procréation médicalement assistée

Quelque soit la technique de procréation médicalement assistée, l'induction de l'ovulation ou stimulation ovarienne est la première étape déterminante. Elle permet aux équipes du centre de PMA d'obtenir chez la femme un ou plusieurs follicules mûrs de qualité optimale. Les résultats de la PMA vont dépendre de l'efficacité de cette étape.

1-Induction de l'ovulation

L'induction de l'ovulation conduit à choisir entre deux méthodes, fondamentalement différentes : la mono-ovulation et la poly-ovulation.

L'objectif de la mono-ovulation est d'obtenir la croissance et la maturation d'un seul ou de deux follicules tout au plus. Elle stimule les ovaires afin de mettre en route et de maintenir la croissance du follicule dominant en laissant les autres s'atrophier. C'est la méthode à utiliser hors Fécondation In Vitro (FIV) pour prévenir les risques d'hyperstimulation ovarienne et de grossesse multiple. La mono-ovulation est donc indiquée en cas de simple stimulation ovarienne et en cas de stimulation associée avec une insémination intra-utérine (IIU).

La poly-ovulation cherche, à l'inverse, à produire un grand nombre d'ovocytes fécondables. Elle utilise des doses de FSH élevées dès le début afin d'obtenir un recrutement folliculaire maximal, et ces doses sont maintenues à un niveau élevé pour empêcher l'atrophie. Elle doit être réservée à la FIV, qui seule permet de maîtriser le risque de grossesse multiple en limitant le nombre d'embryons transférés. Lors des poly-ovulations, le risque d'hyperstimulation ovarienne est important : c'est un point qu'il faudra surveiller avec attention.

Mono et poly-ovulation nécessitent une surveillance de la réponse ovarienne. Ce contrôle se fait par échographie et par dosages hormonaux pendant tout le cycle : c'est le monitoring de l'ovulation.

1-1 Le monitoring de l'ovulation

(Olivennes F. et al., 2002- Rossin B., 2006)

Le monitoring est essentiel lors de toute stimulation de l'ovulation : il est obligatoire lors d'un protocole de procréation médicalement assistée (FIV et IUI), fortement recommandé en cas de simple stimulation.

Il se fait grâce à l'échographie et aux dosages sanguins de l'oestradiol et de la LH.

L'échographie se fait par voie endovaginale, ce qui permet une meilleure résolution de l'image. L'échographie permet d'observer la croissance, le nombre et l'aspect des follicules ovariens ainsi que la maturation de l'endomètre (mesure de son épaisseur). Plusieurs contrôles sont effectués : un de démarrage le premier jour de stimulation (S0), le second après 5 ou 6 jours de stimulation (S6-S7) puis tous les deux ou trois jours en fonction de la réponse ovarienne, du nombre et de la taille des follicules dominants.

Les dosages hormonaux se font par technique immuno – enzymatique. On obtient les résultats dans l'heure qui suit ce qui est particulièrement adapté aux contrôles répétés.

L'oestradiol (E2) est un bon indicateur de la sensibilité de l'ovaire à l'induction. Son dosage couplé à l'observation échographique permet d'adapter les doses de FSH ou de HMG lors des protocoles les utilisant.

L'oestradiol est produit presque exclusivement par les follicules dominants. Son taux augmente donc avec le nombre et la taille des follicules dominants. On considère que les follicules sont matures lorsque leur diamètre est supérieur à 18mm et que chacun d'entre eux fournit 200pg/mL de E2. Quand ces critères sont obtenus, on déclenche l'ovulation (par injection de hCG).

Le contrôle de E2 permet aussi d'estimer le risque d'hyperstimulation ovarienne. Si le taux de E2 augmente trop rapidement, s'il double deux jours de suite, le risque n'est pas négligeable.

Le dosage de LH permet de prévoir et de détecter le pic endogène déclencheur de l'ovulation. Lors des protocoles de mono-ovulation, on prévoit les rapports sexuels ou l'insémination 36 à 40 heures après ce pic ; lors des protocoles de poly-ovulation, on prévient ce pic endogène par une thérapeutique adaptée (antagonistes LH-RH)

Le rôle du monitoring est primordial dans l'induction de l'ovulation. Il permet de suivre la maturation folliculaire et endométriale, d'adapter les doses de gonadotrophines, de déclencher l'ovulation au moment opportun, de prévenir un pic prématuré de LH endogène, d'éviter les grossesses multiples et d'estimer le risque d'hyperstimulation ovarienne.

Un monitoring bien suivi permet de diminuer les risques de complications tout en conservant le même taux de grossesse.

1-2 Les différents protocoles de stimulation

(Zorn JR, 2006-Antoine JR et al., 2006- Olivennes F. et al., 2002- Zorn JR et Savale M., 2005-<http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/rbp/ovureco.pdf>)

1-2.1 Protocoles utilisés en mono-ovulation

Ces protocoles sont utilisés dans le cadre d'une simple stimulation de l'ovulation avec rapports sexuels programmés et dans le cadre d'une insémination intra-utérine (IIU).

Ils utilisent deux types de molécules. D'une part, les stimulants de la croissance folliculaires, représentés par le citrate de clomifène (CC), les gonadotrophines et la pompe LH-RH. D'autre part, les déclencheurs de l'ovulation, représentés principalement par l'hormone gonadotrophine chorionique (hCG) et les agonistes de la LH-RH sous forme rapide dans des indications bien limitées.

1-2-1-1 Les stimulants de la croissance folliculaire

1-2-1-1-1 Le Citrate de Clomifène (CC)

Le citrate de clomifène (CLOMID® ou PERGOTIME®) est un anti-œstrogène. C'est la seule molécule de cette famille à avoir l'indication d'inducteur de la stimulation de l'ovulation. Il fait partie de la liste I.

Mode d'action

Il a une structure proche des oestrogènes de synthèse non stéroïdiens. Son mode d'action est incomplètement élucidé. Cette molécule se fixe sur les récepteurs hypothalamiques à l'estradiol (E2) et les bloque par inhibition compétitive. Ainsi le CC lève le rétrocontrôle négatif exercée par l'estradiol sur l'hypothalamus. L'hypothalamus conclue à une baisse des oestrogènes et va stimuler l'hypophyse pour palier à cette baisse. En découle une sécrétion de FSH et LH par l'hypophyse puis d'estradiol par les ovaires.

Pour agir le citrate de clomifène nécessite l'intégrité fonctionnelle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Le Clomid® constitue la thérapeutique de première intention dans un grand nombre de troubles de l'ovulation dès que le taux d'estradiol est significatif (E2 >50 pg/mL). En effet, si le taux d'estradiol est déjà faible et si l'hypothalamus ne réagit pas, le CC ne peut être bénéfique.

Indications

Le Clomid® est indiqué dans les dérèglements hypothalamo - hypophysaires et dans les Dystrophies ovariennes micropolykystiques (DOPK).

Avantages et inconvénients du CC

Les avantages du CC sont sa prise par voie orale, son coût peu élevé, son risque faible d'hyperstimulation ovarienne et de grossesses multiples.

Ses inconvénients sont des bouffées de chaleur, des céphalées, un rétrécissement du champ visuel, une efficacité moindre par rapport aux gonadotrophines et ses effets anti-oestrogènes au niveau de la glaire et de l'endomètre.

Ces derniers effets sont à l'origine d'une glaire peu abondante et épaisse ainsi que d'un endomètre insuffisamment développé pour la nidation de l'œuf, sources d'hypofertilité secondaire. Pour éviter ces effets négatifs lors de la phase lutéale, le citrate de clomifène est habituellement administré tôt dans le cycle (du 2 au 6^{ème} jour).

Contre-indications

Une altération de la glaire et de l'endomètre ou des troubles visuels importants observés lors d'une stimulation précédente par Clomid® contre-indiquent l'utilisation du clomifène pour les prochains cycles.

Protocole d'utilisation

La dose individuelle efficace ne peut être déterminée à l'avance. Ni le poids de la patiente, ni le bilan hormonal ne sont prédictifs. La première stimulation commence toujours à dose faible : 50 mg soit un comprimé par jour pendant 5 jours de J2 à J6. Pour les dystrophies ovariennes micropolykystiques, la sensibilité aux traitements inducteurs étant plus grande, on commence à 25 mg par jour.

En cas de réponse insuffisante, c'est-à-dire en cas de développement folliculaire médiocre, on augmente la posologie quotidienne de 50 mg lors du prochain cycle et ainsi de suite. Pour les DOPK, on augmente plutôt la durée du traitement (avec risque d'effets anti-oestrogènes sur la glaire et l'endomètre) jusqu'à 8 ou 10 jours car une augmentation de la dose chez ces patientes est susceptible d'engendrer un recrutement folliculaire excessif. La dose quotidienne de 300 mg ne doit pas être dépassée.

L'administration entre J2 et J6 permet une sélection folliculaire, nécessaire pour obtenir une mono-ovulation. Une administration plus tardive (J5-J9) favoriserait la poly-ovulation.

Le citrate de clomifène n'offre aucune marge de manœuvre. Une fois l'induction mise en route, on ne peut plus intervenir. Il faut attendre le prochain cycle pour augmenter la posologie. Pour palier à ce défaut, on associe souvent les gonadotrophines au Clomid® lorsque le monitoring montre une croissance folliculaire insuffisante.

Résultats

En général, 75% des ovulations sont obtenues avec la prise de deux comprimés par jour.

L'absence de grossesse malgré le rétablissement d'une ovulation est une éventualité fréquente de la stimulation par clomifène. Elle peut être due aux effets anti-oestrogènes sur la glaire et l'endomètre, au LUF syndrome assez fréquent avec le clomifène, à une insuffisance de maturation du follicule...

En général, les grossesses sous clomifène interviennent lors des 3 premiers cycles de traitement bien conduit. Il est inutile de le prolonger au-delà sachant que le facteur temps (âge) est important chez la femme. Il faut dans ce cas passer à une autre thérapeutique plus efficace : stimulation par les gonadotrophines.

1-2-1-1-2 Les gonadotrophines

Les gonadotrophines appartiennent à la liste I. Elles ont une prescription réservée aux spécialistes (gynécologie, gynécologie/obstétrique, endocrinologie et métabolisme) et nécessitent une surveillance particulière pendant le traitement.

Molécules utilisées

Les gonadotrophines utilisées pour stimuler la croissance folliculaire sont à activité FSH ou FSH et LH cumulées. Elles sont d'origine urinaire, extraites d'urines de femmes ménopausées : HMG (Human Menopausal Gonadotrophin) et FSH. Elles peuvent aussi être d'origine synthétique : gonadotrophines recombinantes produites par génie génétique à partir de cellules d'ovaires de hamster (follitropine α et follitropine β).

Activité	DCI	Origine	Spécialité	Voie
FSH+LH	Ménotropine	Urinaire	MENOPUR®	SC ou IM
FSH	FSH	Urinaire	FOSTIMON®	SC ou IM
FSH	Follitropine α	Recombinante	GONAL F®	SC
FSH	Follitropine β	Recombinante	PUREGON®	SC

Tableau 15 : Gonadotrophines utilisées dans la stimulation de l'ovulation

Les gonadotrophines urinaires contiennent des protéines parasites qui peuvent représenter jusqu'à 80 % de la préparation. Ces protéines augmentent le risque d'allergie ou d'intolérance au produit. Les hormones recombinantes en sont dépourvues.

Les gonadotrophines, urinaires ou recombinantes, ont les mêmes propriétés pharmacocinétiques. La FSH recombinante est plus efficace que son homologue urinaire. La durée de stimulation est donc plus courte, les doses utilisées plus faibles et on recueille un nombre plus élevé d'ovocytes lors des protocoles de poly-ovulation. En contre-partie, son coût est beaucoup plus élevé, ce qui pose le problème du rapport coût / qualité. On choisit l'un ou l'autre en fonction de la patiente, de sa pathologie et de sa réponse aux traitements...

Le choix d'une gonadotrophine à action FSH pure ou à action combinée dépend du bilan hormonal de la femme. Une réponse harmonieuse en oestradiol, indispensable pour une bonne

maturation de l'ovocyte et le développement de l'endomètre et de la glaire, nécessite la présence de LH endogène ou exogène. Les aménorrhées hypo-oestrogéniques sont donc traitées par MENOPUR® (FSH+LH) ou par une association FSH et LH (ou hCG) recombinantes. (hCG recombinante = OVITRELLE® et LH recombinante = LUVERIS®).

Mode d'action

Les gonadotrophines agissent, comme leurs homologues endogènes, directement au niveau des follicules ovariens possédant leurs récepteurs. Elles peuvent donc être utilisées dans tous les troubles de l'ovulation dès lors qu'il existe des follicules antraux (possédant les récepteurs).

Indications

Cette thérapeutique est indiquée en cas d'échecs ou de contre - indications au citrate de clomifène, en cas d'échec de la pompe LH-RH dans l'insuffisance hypothalamique profonde, en 1^{ère} intention dans l'insuffisance hypophysaire et comme coup de pouce chez certaines femmes ovulantes.

Avantages et inconvénients

L'avantage d'un traitement par gonadotrophines est son efficacité. C'est le plus efficace et donc le plus utilisé.

Les inconvénients sont le coût important, l'administration par injection, le risque élevé d'hyperstimulation ovarienne, de grossesse multiple et la possibilité d'un choc allergique (rare).

Protocole des gonadotrophines lors d'une mono-ovulation

Le traitement par les gonadotrophines débute après les règles spontanées ou provoquées.

FSH et HMG sont injectés quotidiennement de J4 à J9 du cycle. Le début peut être plus tardif (J6) en cas de risque de forte réponse (DOPK) ou plus précoce (J3) pour les mauvaises répondeuses.

Les doses de départ sont faibles : 50 ou 75 UI en cas de dysovulation et de DOPK ; plus fortes (75 ou 100 UI) dans les anovulations sans risque d'hyperstimulation et fortes (150 ou 200 UI) pour les mauvaises répondeuses. Des ajustements sont toujours possibles au cours des cycles successifs. La dose maximale journalière recommandée est de 225 UI.

A partir de J10, les dosages et les administrations sont adaptés pour chaque femme selon les résultats du monitoring.

1-2-1-1-3 Association Clomifène et gonadotrophines (FSH ou HMG)

Deux raisons peuvent amener le prescripteur à associer ces deux molécules. Soit pour renforcer l'action du Clomid®, soit pour diminuer le coût du traitement par gonadotrophines, les quantités employées lors de l'association étant moins importantes.

Le citrate de clomifène est administré de J2 à J6 à la posologie habituelle. La FSH ou HMG à partir de J3 à une dose de 50 à 150 UI par jour ou tous les 2 jours, puis la dose est modulée en fonction du monitoring à partir de J10. On peut également commencer à administrer les gonadotrophines à partir de J10 d'un cycle si le monitoring de l'ovulation montre une réponse insuffisante au citrate de clomifène seul.

1-2-1-1-4 La pompe à LH-RH

Actuellement une seule molécule existe : la gonadoreline. Elle est commercialisée sous le nom de LUTRELEF® et appartient à la liste I.

La stimulation hypophysaire par un agoniste de LH-RH nécessite une administration pulsatile de l'hormone grâce à une pompe programmable pour mimer au maximum l'activité de l'hypothalamus. Rappelons qu'une sécrétion continue bloque la sécrétion des gonadotrophines au niveau de l'hypophyse.

Pour être efficace, ce traitement nécessite une intégrité fonctionnelle de l'hypophyse et des ovaires.

Indications

La pompe à LH-RH a une indication principale qui est l'insuffisance hypothalamique profonde ou pas (avec hypogonadisme ou pas). Elle est parfois utilisée en cas d'insuffisance hypothalamo-hypophysaire ou de DOPK mais les résultats sont très variables dans ces indications car les effets de LUTRELEF® s'additionnent aux effets de la LH-RH endogène.

Avantages et inconvénients

Elle a l'avantage de préserver les mécanismes régulateurs de la folliculogénèse, rendant très faible le risque d'hyperstimulation et de grossesse multiple. On obtient un seul follicule pré-ovulatoire : c'est une mono-ovulation.

Les inconvénients de la pompe LH-RH sont le suivi très lourd et le coût très élevé de cette thérapeutique. On limite donc au maximum son utilisation à l'insuffisance hypothalamique.

Protocole d'utilisation de la pompe

La pompe est portée par la femme à la ceinture, elle est reliée à un cathéter. L'administration se fait par voie sous-cutanée (paroi abdominale) ou intraveineuse (veine du bras). La voie sous-cutanée est en général préférée pour sa simplicité, sa maintenance facile malgré une efficacité inférieure (75% d'ovulation) et des doses quatre fois plus fortes que par voie intraveineuse. La voie intraveineuse n'est souvent utilisée qu'en cas d'échec de la voie SC. Son efficacité est maximale (90 % d'ovulation) mais la maintenance est délicate et un risque important d'inflammation de la veine est liée à la présence du cathéter.

La fréquence des pulses de LH-RH est calquée sur le cycle physiologique :

- toutes les 60 à 90 minutes lors de la phase folliculaire,
- fréquence augmentée en fin de phase folliculaire (pour favoriser synthèse LH par rapport à FSH),
- fréquence diminuée lors de la phase lutéale, jusqu'à un pulse toutes les 240 minutes.

L'intensité des pulses, c'est-à-dire les doses administrées par pulse dépend de l'importance du trouble et du monitoring lors de l'ovulation.

Pour les insuffisances hypothalamiques modérées, on commence par 2,5 à 5 µg en pulse de 1 minute par voie IV. Pour les insuffisances profondes, on peut commencer à 15 ou 20 µg en pulse de 1 minute par voie IV.

Cette thérapeutique mimant au maximum la sécrétion physiologique, n'a pas d'effet indésirable hormis, dans de rares cas, une légère inflammation au point d'injection.

1-2-1-2 Déclenchement de l'ovulation

Lors des protocoles de mono-ovulation, l'ovulation peut être déclenchée naturellement par le pic de LH endogène ou, le plus souvent, provoquée par l'injection d'une thérapeutique.

Deux raisons peuvent amener les cliniciens à provoquer l'ovulation. Soit si le pic de LH endogène ne survient pas, soit pour maîtriser l'ensemble du processus d'induction et programmer de façon précise les rapports sexuels et surtout l'insémination dans le cadre de l'IU.

Deux types de molécules peuvent être utilisées pour déclencher l'ovulation au moment opportun : la Gonadotrophine Chorionique (hCG) et les agonistes LH-RH. Ces derniers ont des indications très limitées du fait de leur coût très élevé par rapport à l'hCG.

L'hCG et les agonistes LH-RH appartiennent à la liste I. La Gonadotrophine chorionique a, de plus, une prescription réservée aux spécialistes (gynécologie, gynécologie/obstétrique, endocrinologie et métabolisme) et nécessite une surveillance particulière pendant le traitement du fait du risque important d'hyperstimulation ovarienne.

Le moment opportun pour déclencher l'ovulation est déterminé par le monitoring de l'ovulation. La présence d'un ou de deux follicules de plus de 18 mm de diamètre et un rapport estradiol/nombre de follicules mûrs supérieur à 200 pg/mL sont les critères de maturité recherchés. Lorsqu'on les obtient, on déclenche l'ovulation.

◆ La gonadotrophine chorionique (hCG)

C'est l'hormone synthétisée par le trophoblaste de l'embryon pour stimuler le corps jaune durant toute la grossesse. Cette hormone a une action LH. Ainsi, une injection de hCG va avoir le même effet qu'un pic de LH : 36 heures après se produit l'ovulation. On peut ainsi programmer l'insémination de sperme (IU) ou les rapports sexuels.

On obtient cette hormone par extraction à partir d'urines de femmes enceintes (GONADOTROPHINE CHORIONIQUE®) ou par génie génétique (OVITRELLE®). C'est

un traitement efficace. Le coût de la hCG urinaire est faible par rapport aux autres thérapeutiques possibles. Elle est donc utilisée en priorité.

Pour déclencher l'ovulation, on injecte par voie intra musculaire 5 000 à 10 000 UI de hCG urinaire ou 250 µg de hCG recombinante en sous-cutanée.

L'inconvénient de l'hCG, urinaire ou recombinante, est le risque élevé d'hyperstimulation ovarienne. En cas de risque important (déterminé par le monitoring et les signes cliniques), on annule le déclenchement. En cas de risque modéré, on utilise une autre thérapeutique pour déclencher l'ovulation : un agoniste de la LH-RH

◆ Les agonistes LH-RH

On peut injecter en SC une ampoule d'agoniste de la LH-RH sous forme rapide (DECAPEPTYL® 0,1 mg/mL ou SUPREFACT® 1mg/mL) pour déclencher l'ovulation lorsque les critères de maturité des follicules sont obtenus. Cet agoniste stimule les récepteurs hypophysaires à la LH-RH, ce qui entraîne une libération de FSH et de LH. Le pic de LH obtenu est plus physiologique que celui de hCG et moins intense, ce qui limite le risque d'hyperstimulation ovarienne.

Du fait du coût important de cette thérapeutique, on ne l'utilise qu'en cas de risque élevé d'hyperstimulation ovarienne.

1-2-2 Protocoles utilisés en poly- ovulation

Les protocoles de poly-ovulation utilisent trois types de molécules : les stimulants de la croissance folliculaire avec les gonadotrophines associées ou non au citrate de clomifène, les déclencheurs de l'ovulation avec l'hCG ou les agonistes de la LH-RH et les inhibiteurs du pic de LH endogène avec les analogues de la LH-RH.

On distingue deux types de protocoles en poly-ovulation : ceux utilisant un analogue de la LH-RH et ceux n'en utilisant pas. L'utilisation d'un analogue de LH-RH pour bloquer le pic endogène de LH oblige bien entendu au recours systématique à l'hCG pour déclencher l'ovulation.

1-2-2-1 Les analogues de la LH-RH

Intérêt du blocage du pic endogène de LH

Lors de la poly-ovulation, on stimule les ovaires afin d'obtenir plusieurs follicules pré-ovulatoires. Ainsi, plusieurs entités sont à l'origine de la production d'estradiol en grande quantité. Le rétrocontrôle positif exercé par les oestrogènes sur l'hypophyse survient donc beaucoup plus vite alors que la taille des follicules et leur maturation sont encore insuffisantes. Ce bio feed back positif entraîne le pic de LH suivi de l'ovulation 36 heures après. Or les 4 ou 5 follicules (ou plus suivant les femmes) ne sont pas « prêts » mais ont produit la même quantité d'E2 que le follicule mature pré-ovulatoire de 18 mm de diamètre d'un cycle mono-ovulatoire, ce qui déclenche l'ovulation.

L'administration des analogues de la LH-RH permet de prévenir ce pic prématuré de LH endogène qui déclencherait l'ovulation à un moment inopportun d'où la perte des follicules et des ovocytes qu'ils contiennent et l'échec de la stimulation.

Il existe deux types d'analogues de la LH-RH : les agonistes et les antagonistes de la LH-RH. Tous deux se fixent sur les récepteurs hypophysaires de la LH-RH.

DCI	Spécialité	Présentation
Agonistes		
Triptoréline	DECAPEPTYL®	3mg en LP en IM 0,1 mg/mL voie SC (forme rapide)
Buséroline	SUPREFACT®	1mg/mL voie SC (forme rapide)
Antagonistes		
Cétrorélix	CETROTIDE®	3mg en LP voie SC 0,25 mg/mL voie SC (forme rapide)
Ganirélix	ORGALUTRAN®	3mg en LP en SC 0,25 mg/mL voie SC (forme rapide)

Tableau 16 : Les analogues de la LH-RH utilisés dans le cadre d'une PMA

Toutes ces spécialités appartiennent à la liste I.

1-2-2-1-1 Les agonistes de la LH-RH

Les agonistes de la LH-RH existent sous deux formes : sous forme rapide à injection quotidienne et sous forme retard à injection mensuelle.

Les agonistes agissent en deux phases. Ils stimulent tout d'abord la libération de FSH et LH (= effet flare-up) par stimulation des récepteurs puis l'inhibent assez rapidement par désensibilisation de ceux-ci. Les taux de FSH et LH endogènes s'écroulent, le risque d'un pic prématuré de LH est écarté. Rappelons que seule une administration pulsatile de LH-RH, calquée sur la sécrétion physiologique stimule l'hypophyse. Toute autre mode d'administration bloque très vite la sécrétion des gonadotrophines par l'hypophyse.

L'arrêt de la sécrétion hypophysaire de FSH et de LH entraîne un blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire d'où une véritable castration médicale réversible dès l'arrêt du traitement.

Ainsi le contrôle hypothalamo-hypophysaire est shunté. Seules les thérapeutiques administrées contrôlent la folliculogénèse et l'ovulation.

L'utilisation de la forme retard est plus pratique car ne nécessite qu'une injection par mois (pour les formes rapides = injection quotidienne) mais est associée à une durée de stimulation plus longue et à l'utilisation de quantités plus élevées de gonadotrophines. Le coût global du traitement est plus élevé.

1-2-2-1-2 Les antagonistes de la LH-RH

Comme les agonistes, ils sont utilisés pour prévenir un pic endogène de LH prématuré. En revanche, ils entraînent d'emblée un blocage compétitif au niveau des récepteurs de l'hypophyse (il n'y a pas d'effet flare up). Leur emploi est plus souple que les agonistes, puisque contrairement à ces derniers, ils sont administrés « à la demande » en fin de stimulation.

Les effets indésirables des agonistes et des antagonistes sont ceux de la castration, c'est-à-dire ceux de la ménopause artificielle : bouffées de chaleur, céphalées, diminution de la libido, prise de poids, asthénie...

Les antagonistes ont une meilleure tolérance générale par rapport aux agonistes avec notamment un risque diminué d'hyperstimulation ovarienne du fait de l'absence de l'effet flare up et des quantités moindres de gonadotrophines nécessaires (on bloque l'axe HHO au dernier moment, FSH et LH endogènes sont donc acteurs en début de phase folliculaire). La durée de stimulation est également plus courte.

En revanche, contre toute attente, ils ont une efficacité légèrement inférieure aux agonistes. Le mécanisme est inconnu mais on suspecte une moins bonne réceptivité de l'endomètre (hypothèse).

1-2-2-2 Protocoles associant gonadotrophines et analogues de la LH-RH

1-2-2-2-1 Agonistes de la LH-RH et gonadotrophines

Il existe deux types de protocoles selon l'utilisation ou pas de l'effet flare up : le protocole long et le protocole court.

◆ Les protocoles longs.

Dans les protocoles longs, le principe est de bloquer d'abord l'hypophyse et de ne commencer la stimulation par les gonadotrophines que lorsque l'hypogonadisme est complet. L'effet est réversible quatre semaines après l'arrêt du traitement. La situation créée est celle où la stimulation est la plus facile car il n'y a plus aucune interférence des gonadotrophines endogènes. En particulier, il n'y a plus à craindre la survenue intempestive du pic de LH.

Le protocole long classique.

L'agoniste est injecté en fin de cycle, 3 à 5 jours avant les règles ou en début de cycle entre J1 et J5. Il peut s'agir d'une seule injection de DECAPEPTYL® 3mg LP ou d'une administration quotidienne d'une forme rapide DECAPEPTYL® ou SUPREFACT® (deux fois par jour). Le contrôle du blocage a lieu après les règles si l'injection a été faite avant les règles ou 15-20 jours après l'injection si celle-ci a été faite en phase folliculaire. Le blocage est considéré comme acquis et la stimulation peut débuter lorsque E2 < 50pg/mL.

150 à 400 UI par jour de FSH ou HMG sont injectés chaque jour pendant 4 jours puis le dosage est adapté en fonction des résultats du monitoring. La dose totale de FSH nécessaire est en moyenne de 3000 UI.

Lorsque les critères de maturité folliculaire sont rassemblés, l'ovulation est déclenchée. Seule hCG peut être utilisée dans les protocoles avec agonistes de LH-RH car les récepteurs hypophysaires sont désensibilisés à la LH-RH. En cas de risque d'hyperstimulation ovarienne, on annule le déclenchement de l'ovulation.

Le protocole long avec microdoses d'analogue

L'injection d'analogues débute à la fin du cycle précédent, 3 à 10 jours avant la date des règles : injection quotidienne d'une forme rapide puis demi-dose à partir du 1^{er} jour de stimulation par gonadotrophines. Pour réduire le nombre d'injections sous-cutanées, qui est assez lourd, il est aussi possible d'utiliser une demi-ampoule de DECAPEPTYL 3mg LP, dont la durée d'action est identique à celle de l'ampoule complète, mais qui donne un taux d'agoniste moindre (la moitié) mais suffisant pour bloquer efficacement le pic de LH pendant un mois.

Le schéma de stimulation est le même que pour le protocole long classique mais avec des doses de FSH ou HMG moindres : 150 à 225 UI/Jour puis adaptation du traitement en fonction du monitoring.

La dose de FSH nécessaire est en moyenne de 1 500 à 2 250 UI par jour. Ce protocole permet de limiter le coût de la thérapeutique.

◆ Les protocoles courts

Dans les protocoles courts, l'administration des gonadotrophines débute en même temps que celle de l'agoniste, ce qui permet de profiter de l'action des gonadotrophines endogènes libérées par l'effet flare-up de l'agoniste. La quantité de FSH libérée par cet effet flare-up équivaut pratiquement à l'administration de 75 UI de FSH. Ensuite, la sécrétion hypophysaire se tarit, ce qui met à l'abri de la lutéinisation prématurée.

L'injection de l'agoniste débute à J2- J3 du cycle. Le début de la stimulation se fait à J2-J3 ou 48 heures après (J4). Les doses de FSH ou de HMG sont de 150 à 225 UI par jour pendant 4 jours, puis adaptées en fonction du monitoring. La dose de FSH nécessaire en moyenne est de 1 500 UI.

Le monitoring et le déclenchement de l'ovulation se fait de la même façon que dans le protocole long.

1-2-2-2-2 Antagonistes de la LH-RH et Gonadotrophines

Les antagonistes de la LH-RH réalisent une véritable castration, ils effondrent la LH et la FSH endogènes sans effet « flare-up ». Existence d'un protocole long et d'un protocole court.

Dans les deux cas, la stimulation se déroule de la même façon. Une administration de 150 à 300 UI de HMG ou FSH à J4, J6 et J8 est effectuée puis, en fonction du monitoring, les doses et les prises sont adaptées pour obtenir un développement et une maturation adéquate d'un nombre suffisant de molécules.

Le déclenchement de l'ovulation est provoqué par une injection de hCG lorsque les critères de maturité folliculaire sont rassemblés. En cas de risque d'hyperstimulation ovarienne, l'injection d'une forme rapide d'agoniste de LH-RH remplace l'injection de hCG. L'agoniste déplace alors l'antagoniste LH-RH des récepteurs hypophysaires et par l'effet flare-up déclenche l'ovulation.

◆ Les protocoles longs

Il consiste en l'injection quotidienne de doses faibles (0,25mg) d'antagoniste à partir du 3^{ème} jour du cycle jusqu'au jour du déclenchement. La stimulation commence au 3^{ème} jour ou quelques jours après en fonction de la pathologie de la patiente.

◆ Les protocoles courts

L'antagoniste est administré durant la phase folliculaire à date fixe, J6 ou J7, lorsqu'un follicule dépasse 14mm ou lorsque l'oestradiolémie dépasse 400 pg/mL.

L'injection peut se faire selon deux modalités : soit par une injection unique de 3 mg à J7, à renouveler 4 jours après si le déclenchement n'a pas encore eu lieu, soit par des injections quotidiennes de 0,25 mg/jour jusqu'au déclenchement.

Les résultats des protocoles avec antagonistes, courts ou longs, sont identiques à ceux avec agonistes, mais la dose totale de FSH ou HMG nécessaire est bien moindre : en général, inférieure à 1500 UI.

1-2-2-3 Protocoles sans analogues de la LH-RH

Les protocoles sans analogues ne sont plus employés en première intention en raison du nombre important d'abandons, d'échecs du fait d'un pic de LH prématuré.

Ils sont utilisés secondairement en cas de mauvaises réponses avec les analogues de la LH-RH. Ces protocoles utilisent la gonadotrophine comme stimulant, associée ou non au citrate de clomifène.

1-2-2-3-1 Gonadotrophines

On administre 150 à 300 UI de HMG ou FSH à J4-J6 et J8. Puis en fonction du monitoring, les doses et les prises sont adaptées pour obtenir un développement et une maturation adéquate d'un nombre suffisant de follicules.

1-2-2-3-2 Clomifène et Gonadotrophines

Ce protocole associe la prise de citrate de clomifène 100 mg (deux comprimés) de J2 à J6 à la prise de HMG ou FSH de 150 à 300 UI à J4-J6-J8. Les doses et les prises de gonadotrophines sont ensuite adaptées en fonction des résultats du monitoring.

Le protocole « clomifène et Gonadotrophines » n'est pas plus efficace que le protocole « Gonadotrophines ». Son intérêt réside dans l'utilisation de moindres quantités de Gonadotrophines, diminuant ainsi le coût du traitement.

1-3 Complications et risques de la stimulation de l'ovulation

(Olivennes F., 2002- Lesourd F., 2006-Debry JM, 1994)

Les complications de la stimulation de l'induction sont surtout celles de la poly-ovulation. Il s'agit du syndrome d'hyperstimulation ovarienne et des maladies thromboemboliques.

1-3-1 Syndrome de l'hyperstimulation ovarienne (SHSO)

1-3-1-1 Le syndrome et ses complications

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne est une complication iatrogène potentiellement grave de la stimulation ovarienne survenant en phase lutéale ou en début de grossesse. Il est dû à la trop grande efficacité des molécules utilisées. C'est la complication la plus redoutable et pourtant la plus fréquente. L'hyperstimulation survient après lutéinisation des follicules ou plus tardivement lors de l'installation de la grossesse (sécrétion d'hCG par le trophoblaste).

Ce que l'on observe en premier est une augmentation du volume des ovaires par la formation de nombreux kystes lutéiniques. Le mécanisme principal serait la production par les follicules lutéinisés d'un facteur non identifié qui augmente la perméabilité capillaire. Il agirait par voie générale (activation du système rénine angiotensine) et par voie locale. L'augmentation de la perméabilité capillaire entraînerait des troubles hydro-électriques et hémodynamiques : ascite, épanchement pleural et péricardique, hypovolémie, oligurie et des perturbations biologiques : hémococoncentration, hypercoagulabilité augmentée par l'hyperoestrogénie, insuffisance rénale fonctionnelle et hyponatrémie.

Les signes cliniques apparaissent dans les 3 à 10 jours suivant l'injection de hCG pour déclencher l'ovulation et peuvent s'aggraver rapidement lors de l'installation de la grossesse par la sécrétion par le trophoblaste (ou futur placenta) de hCG pour stimuler le corps jaune. S'il y a nidation, les symptômes perdureront tout le 1^{er} trimestre. S'il n'y a pas nidation, les symptômes disparaissent dans les 2 à 7 jours.

Suivants les symptômes, on peut classer l'hyperstimulation en forme légère, modérée et sévère.

◆ La forme légère se résume à un ballonnement abdominal accompagné de douleurs. Les ovaires sont augmentés de volume mais ne dépassent pas 5 centimètres de diamètre. Son incidence est de 8 à 23%.

◆ Dans la forme modérée, la gêne abdominale s'accroît, des nausées se font ressentir ainsi que des vomissements et diarrhées. Les ovaires peuvent grossir jusqu'à douze centimètres de diamètre, la patiente signale une prise de poids. Son incidence est de 1 à 6 %.

◆ Dans la forme sévère, tous ces signes s'aggravent : il y a distension abdominale, les ovaires dépassant les douze centimètres de diamètre ; il a une ascite (épanchement de liquide dans la cavité abdominale) parfois un hydrothorax (épanchement de liquide dans la plèvre). Peuvent également compléter le tableau : une hypo-volémie avec oligurie, des troubles ioniques, une hémocoagulation et des troubles de la coagulation. Son incidence est 0,2 à 1,8%.

Le risque de complications lors d'une hyperstimulation ovarienne est proportionnel au degré de gravité du syndrome (forme légère, modérée ou sévère). On peut observer :

- Une torsion ou la rupture d'un kyste ovarien
- Des troubles respiratoires en rapport avec l'ascite et l'hydrothorax
- Des accidents thromboemboliques liés à l'hypercoagulabilité et l'hémocoagulation : ce sont des thromboses veineuses profondes ou thromboses artérielles qui s'observent même en l'absence de prédisposition.
- Une insuffisance rénale aiguë
- Une cytolysse et une insuffisance hépatique, signes d'une extrême gravité.

1-3-1-2 Les traitements du SHSO

1-3-1-2-1 Traitement préventif

La prévention consiste à dépister les patientes à risque, à suivre attentivement la réponse ovarienne grâce au monitoring et à adapter le traitement en fonction des résultats.

Les patientes à risque sont bien entendu les femmes ayant déjà eu un SHSO, mais aussi les jeunes femmes qui ont une bonne réserve ovarienne, les jeunes femmes ayant des taux

normaux de gonadotrophines, les femmes qui ont des macrokystes fonctionnels spontanés et les femmes atteintes de dystrophie ovarienne micropolykystique (DOPK).

L'adaptation du traitement se fait par l'administration chez les patientes à risque de doses les moins élevées possibles de gonadotrophines dès le début du traitement inducteur afin de ne pas avoir une réponse ovarienne trop importante. En cas de risque de SHSO, le médecin peut interrompre les injections de gonadotrophines plusieurs jours avant le déclenchement pour obtenir l'atrésie des follicules surnuméraires. C'est une méthode efficace pour contrer le SHSO mais qui diminue le taux de grossesse.

L'ovulation est déclenchée par un agoniste LH-RH afin d'obtenir un pic plus physiologique (plus faible) que par hCG. Certains médecins déclenchent l'ovulation avec hCG mais avec une dose moins importante : 5 000 UI au lieu de 10 000 UI, ce qui diminuerait le risque de SHSO sans altérer le taux de grossesse.

On peut également ponctionner les follicules surnuméraires avant le déclenchement de l'ovulation : c'est la réduction folliculaire qui est une méthode efficace.

En cas de suspicion de danger, on ne déclenche pas l'ovulation et on interdit à la patiente les rapports sexuels non protégés jusqu'au prochain cycle : en effet, un pic de LH spontané pourrait déclencher l'ovulation et une fécondation naturelle pourrait avoir lieu...

Lorsque les ovaires sont augmentés de volume ou que le monitoring fait craindre des complications, la phase lutéale n'est pas stimulée par des injections de hCG pour des raisons évidentes. Si une stimulation lutéale est nécessaire, de la progestérone par voie orale ou vaginale est prescrite.

Si la stimulation ovarienne a lieu dans le cadre d'une FIV et s'il y a risque d'hyperstimulation importante, les embryons obtenus peuvent être congelés et leur transfert peut être différé jusqu'à la disparition des symptômes, la grossesse aggravant le SHSO.

Si le transfert n'est pas différé, les médecins surveillent la phase lutéale, les patientes sont informées du risque et doivent venir consulter dès les 1ers signes d'alerte.

1-3-1-2-2 Le traitement curatif

Pour les formes légères, le traitement consiste à mettre la patiente au repos, au lit, à lui prescrire des antalgiques et à lui mettre de la glace sur le ventre. La surveillance clinique doit être rigoureuse pour détecter une éventuelle aggravation : une augmentation de poids et/ou du diamètre abdominal et une diminution de la diurèse conduisent à une hospitalisation.

Pour les formes modérées, les patientes sont hospitalisées dans le service de gynécologie. De même, le repos au lit, les antalgiques et la glace sur le ventre sont prescrits, complétés par une réhydratation et la correction des troubles hydroélectriques éventuels. La surveillance sera clinique, échographique (ovaires, ascite), radiologique (poumons) et biologique (NFS, coagulation, dosage hCG).

Pour les formes sévères, une hospitalisation d'urgence en soins intensifs est nécessaire. Les traitements sont identiques à ceux utilisés pour la forme modérée. On complète par la ponction de l'ascite et/ou de l'hydrothorax et par la prescription d'anticoagulants par voie sous-cutanée pour éviter la thrombose. La surveillance est maximale.

1-3-2 Les maladies thromboemboliques

La majorité des thromboses surviennent lors d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne mais ce type d'accident a été observé sans hyperstimulation.

75% des thromboses sont veineuses, concernent les membres inférieurs, la tête et le cou et se compliquent d'embolie pulmonaire dans 4 à 12% des cas. 25% des thromboses sont artérielles, le plus souvent intracérébrales.

La pathogénie de ces thromboses est non élucidée et controversée. Elles surviennent à des moments très variés au cours du traitement. En moyenne, les thromboses artérielles ont lieu 14 jours après le déclenchement de l'ovulation et les thromboses veineuses, 28 jours après.

Il y a des facteurs favorisant l'apparition de ces thromboses :

- Les antécédents personnels ou familiaux
- L'obésité
- Les varices superficielles et profondes
- Les anomalies du métabolisme lipidique
- Le tabagisme

Au vu des dégâts provoqués par les thromboses, un traitement préventif est instauré pour toutes les patientes à risque : traitement anti-coagulant par voie sous-cutanée.

1-3-3 Risque carcinologique ?

(Lesourd F., 2006)

L'augmentation des risques de cancers du sein, de l'endomètre et de l'ovaire chez la femme soumise à des stimulations de l'ovulation répétées est très controversée dans le milieu médical.

Il est très difficile de dire sans une étude épidémiologique approfondie s'il y a réellement une augmentation du risque de cancer et d'établir un lien de causalité. Ceci d'autant plus que l'infécondité constitue un facteur de risque pour ces cancers.

Les données de la littérature jusqu'à l'heure actuelle (Lesourd F., 2006) ne permettent pas de conclure à cette augmentation ; les études ne retrouvent aucune association entre le nombre de cycles de stimulation ovarienne et l'incidence des cancers du sein, de l'endomètre ou de l'ovaire.

Cependant, dans un souci de prudence et de prévention, il paraît nécessaire de faire suivre toutes ces femmes.

2-Les différentes techniques de procréation médicalement assistée (PMA)

2-1 Qu'est ce que la PMA ?

(Zorn JR et Savale M., 2005- Hedon B., 2006- http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/gynecologie/AMP.pdf)

La PMA est également appelée assistance médicale à la procréation (AMP).

L'assistance médicale à la procréation a été définie et sa pratique réglementée en France par la loi bioéthique du 29 juillet 1994 : « l'assistance médicale à la procréation s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle, ainsi que toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel ».

Les techniques d'AMP peuvent se classer en deux grandes catégories :

→ Celles qui consistent à favoriser la fécondation in vivo en rapprochant simplement les gamètes de l'ampoule tubaire, site physiologique de leur rencontre : il s'agit de l'insémination cervicale, intra-utérine, tubaire ou intra-péritonéale ; GIFT (gamètes intra fallopian transfert)...

→ Celles qui réalisent artificiellement la fécondation in vitro (FIV) :

La FIV classique : simple mise en contact des gamètes permettant la fécondation spontanée.

ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection): Injection d'un spermatozoïde dans l'ovocyte.

IMSI (Intra Cytoplasmic Morphological Sperm Injection): Injection d'un spermatozoïde sélectionné dans l'ovocyte.

Ces deux dernières techniques sont utilisées dans le cadre de la stérilité masculine : nous ne les étudierons pas.

En France, les techniques d'AMP les plus utilisées sont l'insémination intra-utérine (IIU) et la FIV (classique et ICSI). L'IIU concerne plus de 10 000 couples par an soit plus de 53 000 cycles par an et la FIV, plus de 21 000 couples soit plus de 44 000 cycles par an (d'après l'agence de biomédecine, 2005 :http://www.agence-biomedecine.fr/fr/rapport_2005).

La somme des trois techniques (IIU- FIV et ICSI) conduit à un total de 100 000 cycles par an en France et donne naissance à 14 000 enfants par an soit 1,8 à 1,9% des naissances (4700 naissances pour l'IIU, le reste pour la FIV classique et l'ICSI)

Nous étudierons plus en détail l'insémination intra-utérine et la FIV classique.

2-2 L'insémination intra-utérine

(Belaisch-Allart J., 2006- Zorn JR et Savale M., 2005)

L'insémination utérine consiste à introduire les spermatozoïdes dans la cavité utérine au moment opportun.

Historique

L'insémination intra-utérine est une des techniques d'insémination artificielle. La première insémination artificielle a eu lieu il y a plus de deux cent ans, en 1790. John Hunter avait alors conseillé à un homme souffrant de troubles de l'éjaculation, d'injecter son propre sperme dans le fond du vagin de sa femme. Avec ce geste, il ne savait pas qu'il était entrain d'inventer l'insémination artificielle et de bouleverser toute l'histoire de la médecine de la reproduction.

Indications

Les indications de l'IIU sont les stérilités masculines mineures notamment les troubles de l'érection, la stérilité cervicale et la stérilité idiopathique. L'IIU a pour objectif d'augmenter les chances de rencontre entre les spermatozoïdes et l'ovule. L'IIU peut également être indiquée dans le cadre d'une PMA avec don de sperme : soit par stérilité masculine n'ayant pu être traitée par ISCI, soit en cas de maladie génétique grave chez l'homme faisant courir un risque de malformations importantes pour sa descendance. L'endométriose et la présence d'anti - corps anti - spermatozoïdes dans la glaire peuvent également être des indications à l'IIU. Dans tous les cas, l'IIU nécessite des trompes fonctionnelles.

Protocole

L'insémination intra-utérine ne donne de bons résultats que couplée à une induction de l'ovulation. La stimulation doit être mono-ovulante et monitorée pour éviter le risque de grossesses multiples. En effet, dans le cadre d'un protocole IIU, le risque de grossesses

multiples ne peut être maîtrisé par la réduction du nombre d'embryons à transférer. Pour éviter la réduction embryonnaire, geste éthiquement discutable et éprouvant pour le couple, la quasi-totalité des centres de stérilité font le choix d'une mono-ovulation. En général, on utilise les gonadotrophines, seules ou associées au clomifène. Le citrate de clomifène, seul, n'a pas démontré son efficacité. Son usage, dans L'IIU, n'est pas recommandé. L'ovulation sera préférentiellement provoquée par une injection de hCG afin de mieux contrôler l'ensemble du processus : il sera alors plus aisé d'inséminer les spermatozoïdes au bon moment (36 à 37 heures après le déclenchement)

Ce sont les spermatozoïdes séparés du sperme que l'on insémine dans la cavité utérine. L'insémination de sperme brut entraîne d'intenses réactions locales de l'utérus, de fortes crampes dues à la présence de prostaglandines dans le liquide séminal qui entraînent des contractions. De plus, l'insémination de sperme brut peut entraîner dans le même temps l'inoculation de cellules immunocompétentes, d'anti-corps anti-spermatozoïdes et de germes. Le sperme est donc récupéré par éjaculation, lavé, centrifugé afin de ne récupérer que les gamètes les plus mobiles. Les spermatozoïdes extraits sont mis en suspension dans un milieu de faible volume de 0,25 à 0,3 ml. Ils sont inséminés 36 à 37 heures après le déclenchement de l'ovulation par hCG. Ils sont lentement injectés dans la cavité utérine à l'aide d'un fin cathéter couplé à une seringue. La patiente reste en position allongée pendant 15 à 30 minutes après l'insémination puis rentre chez elle.

Résultats

(d'après l'hôpital Cochin à Paris : http://ampcochin.paris.free/resultats_baude_reunion.html)

L'insémination intra utérine donne chaque année plus de 4700 naissances en France (d'après http://www.agence-biomedecine.fr/fr/rapport_2005/som/som_assist_1.htm).

Les résultats de l'insémination intra utérine couplée à l'induction de l'ovulation sont assez faibles par rapport à la FIV. En effet, on obtient en moyenne 11% de grossesses cliniques par cycle. Ce pourcentage varie en fait en fonction de l'étiologie de la stérilité : pour les stérilités cervicales, on obtient 15% de grossesses par cycle, pour les stérilités idiopathiques 13%, pour les stérilités masculines 5%. (Zorn J.R., 2005)

Dans les cas d'insémination intra-utérine avec sperme de donneur, les résultats sont nettement supérieurs à la moyenne, le sperme sélectionné ayant une fertilité prouvée. Les taux de grossesses cliniques sont globalement de 15,6% par tentative d'IIU.

L'intérêt de l'IIU par rapport aux autres techniques d'AMP est qu'elle est simple et peut être facilement répétée. Les chances d'obtenir une grossesse s'additionnent avec les tentatives. L'usage est donc de l'utiliser en série. 30% des couples ont obtenu une grossesse à l'issue de la 3^{ème} IIU, près de 40% à la 4^{ème} tentative. Ces chiffres sont comparés à la FIV : une série de trois cycles de IIU donne plus de chance de grossesse qu'un cycle de FIV pour un faible coût et une moindre pénibilité. C'est pourquoi, la majorité des cliniques spécialisées proposent en première intention l'insémination intra utérine à tous les couples qui peuvent en bénéficier (trompes saines, stérilité masculine minime).

Les études ont prouvé que la majorité des grossesses par IIU sont obtenues lors des trois premiers cycles de IIU avec plus de 80%. Il est actuellement admis de limiter à 4 ou 6 tentatives d'IIU puis de passer à la FIV en cas d'échec.

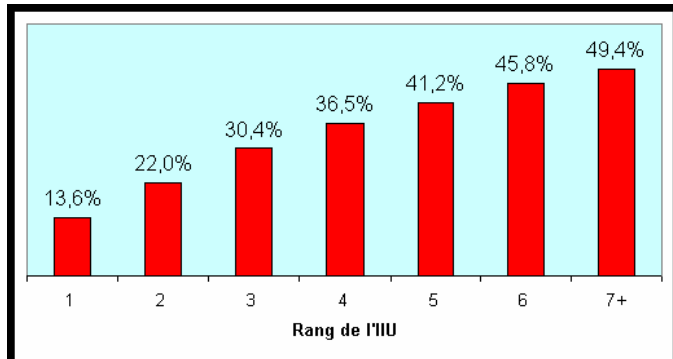


Figure 22: Taux cumulé de grossesses en IIU en fonction du nombre de tentatives (d'après www.ampcochin.paris.free.fr, 2007)

Le risque de grossesse gémellaire est faible en protocole IIU du fait que l'on procède à une mono ou pauci-ovulation : le risque est de 9%.

Les résultats de l'insémination utérine sont bien entendu fonction de l'âge de la femme.

Age	Grossesses	Fausses couches
Moins de 35 ans	12,2%	10,0%
35 à 39 ans	10,0%	13,3%
40 et plus	5,9%	34,5%

Tableau 17 : Résultats de l'IIU en fonction de l'âge de la femme (d'après www.ampcochin.paris.free.fr, 2007)

A mesure que l'âge féminin s'élève, le taux de grossesse diminue et le taux de fausses couches augmente. L'âge de l'homme n'intervient pas dans les résultats.

2-3 La Fécondation In Vitro Classique

Le premier bébé - éprouvette, Louise Brown est née en Grande Bretagne le 25 Juillet 1978 ; en France, il a fallu attendre 1982 (le 24 février), pour que naisse Amandine, le premier bébé issu de FIV.

2-3-1 Les indications de la FIV dans le cadre de la stérilité féminine

(Hedon B. et al., 2006- Olivennes F. et al., 2002)

L'indication absolue de la FIV chez la femme est la stérilité tubaire définitive. On entend par stérilité tubaire définitive, des trompes obturées et inopérables, des lésions tubaires plurifocales, une absence de trompes, une salpingectomie...

Suite à son efficacité, les indications de la FIV se sont nettement élargies au cours de la dernière décennie... Ainsi, le recours à la FIV peut être envisagé soit d'emblée, soit après échec des autres thérapeutiques (simple induction, IIU, chirurgie...) dans toutes les formes de stérilité conjugale et notamment pour la femme : tubaire, cervicale, par endométriose, par troubles de l'ovulation, idiopathique, DES syndrome...

2-3-2 Le protocole FIV

(Royere D., 2006- Zorn JR et Savale M., 2005- Antinori S., 2003- Humeau C. et Arnal P., 1994- Blanc C. et Boubli L., 1993- Olivennes F. et al., 2002- Debry JM., 1994)

La FIV se déroule en plusieurs étapes : l'induction de l'ovulation, la ponction folliculaire, la préparation du sperme du conjoint, la mise en culture des gamètes, l'implantation des embryons, le soutien de la phase lutéale. Nous verrons une à une chacune de ces étapes.

2-3-2-1 L'induction de l'ovulation

Il s'agit d'une poly-ovulation afin d'obtenir le maximum d'ovocytes matures et donc le maximum d'embryons. En effet, un embryon sur deux porte une anomalie génétique et stoppe précocement ses divisions cellulaires. Aussi pour augmenter les chances d'obtention d'une grossesse, on induit la croissance de plusieurs follicules. Le médecin choisit un protocole parmi ceux qui existent en fonction de son expérience, de ses habitudes mais aussi en fonction de l'étiologie de la stérilité et de la réponse ovarienne attendue de la patiente.

2-3-2-2 La ponction folliculaire

2-3-2-2-1 Pourquoi effectuons nous cette ponction ?

Suite à l'injection de hCG, l'ovulation a lieu 36 à 40 heures après : il y a rupture des follicules matures et les ovocytes tombent dans la cavité péritonéale avant d'être aspirés par les trompes. Bien que l'ovocyte soit la plus grosse cellule de l'organisme féminin (120µm), rechercher à l'échographie une cellule de cette taille tient de la gageure ! C'est pourquoi un artifice a été prévu qui consiste à anticiper de quelques heures l'ovulation et à aspirer le contenu de chacun des follicules matures non rompus.

2-3-2-2-2 Comment procède t-on ?

Cette ponction se fait à l'aide d'une longue aiguille creuse reliée à un système d'aspiration ; elle se fait par voie transvaginale après anesthésie locale du fond vaginal : cette ponction est bien entendu guidée par échographie endovaginale.

La ponction de tous les follicules murs dure en général trente minutes. Si les ovaires sont difficiles d'accès (trop hauts par exemple), d'autres voies peuvent être utilisées mais elles nécessitent une anesthésie générale : voie trans-urétrale, trans-abdominale, trans-vésicale, per-coelioscopique...

Une fois la ponction effectuée, les ovocytes sont recherchés à l'aide d'un microscope et leur degré de maturation nucléaire mesuré en détectant ou non la présence du premier globule polaire ; s'il celui-ci est présent, l'ovocyte est suffisamment mature, la ponction n'a pas été effectuée trop tôt : on pourra procéder dans les heures qui suivent à l'insémination avec les gamètes mâles.

Les complexes cumulo-ovocytaires sont isolés du liquide folliculaire, mis dans un milieu de culture adapté (agréé par l'AFSSAPS) et conservés dans une étuve à 37°C à l'abri de la lumière sous atmosphère contrôlée, destiné à recréer les conditions de la trompe. Les milieux de culture sont des solutions salines contenant des sels minéraux, des acides aminés, des sucres, des vitamines (...) c'est-à-dire toutes les substances nécessaires à un métabolisme cellulaire normal.

Les complexes cumulo - ovocytaires sont maintenus à l'étuve pendant 2 à 6 heures pour leur laisser le temps de parfaire leur maturation cytoplasmique. Rappelons que ces ovocytes ont été ponctionnés 2 à 4 heures avant l'ovulation.

2-3-2-3 La préparation du sperme du conjoint

Le sperme est recueilli au laboratoire par masturbation. Pour les hommes dont la religion interdit cette pratique, il existe des préservatifs spéciaux permettant le recueil des spermatozoïdes. La masturbation se fait après 3 à 5 jours d'abstinence afin d'augmenter la concentration du sperme en spermatozoïdes. Le recueil se fait dans un récipient approprié en polypropylène stérile.

L'homme procède tout d'abord à une miction puis à un lavage des mains et du gland à l'aide d'un savon antiseptique et antifongique, suivi d'un rinçage avec un mélange sérum physiologique + chlorexidine.

L'éjaculat est placé en étuve à 37°C pendant 30 minutes, le temps qu'il y ait liquéfaction du coagulum. Ensuite, on peut commencer la préparation.

La préparation du sperme a deux objectifs :

- séparer les spermatozoïdes du liquide séminal qui contient des prostaglandines, des cellules immunocompétentes et qui peut aussi contenir des germes si l'homme est infecté.
- sélectionner la population de spermatozoïdes mobiles de l'éjaculat.

Plusieurs techniques sont utilisées : pour les spermés normaux, on utilise la migration ascendante ; en cas de sperme déficient, on réalise la centrifugation sur gradients de densité.

Migration ascendante : L'éjaculat est dilué dans 10 ml de milieu de culture et centrifugé à faible vitesse pendant une dizaine de minutes. Le culot est isolé et traité de la même façon. Après élimination du surnageant, le second culot est recouvert d'un millilitre de milieu de culture dans lequel les spermatozoïdes mobiles vont migrer.

Centrifugation sur gradients de densité : La sélection utilise des suspensions de particules de silice enrobées de polyvinyl pyrrolidone, réparties dans un tube en phases de densités croissantes de haut en bas. L'éjaculat est placé en haut de la colonne. Après centrifugation, les spermatozoïdes les plus mobiles se retrouvent dans la phase la plus concentrée, en bas de la colonne, tandis que les autres éléments figurés et le plasma séminal restent dans les autres phases. Cette méthode donne de bien meilleurs résultats avec les spermés anormaux. Elle élimine mieux les leucocytes, les spermatozoïdes morts, les débris cellulaires.

Les spermatozoïdes sélectionnés sont ensuite mis en suspension dans un faible volume de milieu de culture et également placés à l'étuve à 37°C en attendant l'insémination.

Le recueil de sperme peut avoir lieu en même temps que la ponction folliculaire de la femme ou quelques jours avant si l'homme est anxieux. En effet, si l'homme est stressé, il est possible qu'il n'arrive pas à se masturber, la FIV est alors annulée et les ovocytes récoltés lors de la ponction perdus car ils ne supportent pas la congélation : situation que l'on ne veut surtout pas avoir ! Aussi, une semaine avant, on peut demander à l'homme de se présenter à la clinique pour faire son recueil : les spermatozoïdes mobiles obtenus sont alors congelés.

2-3-2-4 La fécondation in vitro et la culture embryonnaire

Deux techniques de culture embryonnaire prédominent : la culture en puits et la culture en microgouttes.

La culture en puits : C'est une des premières techniques à avoir été mise au point. Les boîtes (de Pétri) contiennent quatre puits où les inséminations sont faites dans un volume de 1 millilitre de milieu. Quatre ovocytes peuvent être traités par puits. On insémine 100 000 spermatozoïdes mobiles par puits.

La culture en microgouttes : Il s'agit de l'insémination des ovocytes dans des gouttes de milieu de culture de faible volume (20µL) sous huile. Un ovocyte par microgoutte. C'est la technique la plus utilisée de nos jours car elle permet d'individualiser le devenir de chaque ovocyte et de chaque zygote. De plus, elle nécessite nettement moins de spermatozoïdes, puisque seulement 3 000 spermatozoïdes mobiles sont inséminés par goutte. L'inconvénient de cette technique est qu'elle nécessite une préparation des milieux la veille et un personnel plus compétent.

2 à 6 heures après la ponction folliculaire (maturation cytoplasmique), l'insémination des ovules avec des spermatozoïdes est réalisée. Chacun des ovocytes matures est placé dans un puits où les gamètes mâles sont ajoutés. 3 000 à 100 000 spermatozoïdes sont mis au contact de chaque ovule en fonction de volume de milieu utilisé. En effet, il est habituel d'inséminer in vitro les ovocytes dans une concentration spermatique de 0,05 à 0,1 x 10⁶ spermatozoïdes mobiles par mL. Ce volume dépend de la technique d'insémination utilisée.

Après insémination, l'ensemble est remis à l'étuve en général pendant 17 à 20 heures, toujours à l'abri de la lumière. Certaines équipes limitent ce temps de contact à moins de 10 heures. Leur argument principal est l'effet nocif pour les embryons de la dégradation des spermatozoïdes morts à leur contact.

Après l'insémination, on limite au maximum les observations des embryons pour éviter l'exposition à la lumière et les variations de température (sortie de l'étuve) qui nuisent au développement et qui peuvent être létales. Les observations se font donc à deux temps : à 17h de l'insémination et à 44h.

Au bout de 17 heures, on observe les ovules un à un ; les ovules fécondés sont extraits et mis dans un autre milieu de culture pendant 24 heures. Seuls les ovules fécondés possédant deux pronucléi, c'est-à-dire deux noyaux, sont conservés ; les autres ovules, ayant plus de deux

noyaux, ont été fécondés par plusieurs spermatozoïdes ; ils sont porteurs d'anomalies graves et non viables : ils sont éliminés.

Une seconde observation des embryons sera faite à 44 ou 46 heures post-insémination. Elle permet d'observer les embryons au stade de deux à quatre cellules, voire davantage. C'est à ce moment que l'on peut évaluer au mieux la qualité des embryons obtenus et ainsi décider de leur devenir : implantation, congélation ou suppression. En fonction des résultats, on décide aussi du nombre d'embryons à implanter.

Critères de qualité des embryons obtenus

(Debry JM, 1994- http://ampcochin.paris.free.fr/classif_emb.htm)

La seule approche non invasive que l'on ait des embryons est morphologique : c'est le nombre et l'aspect des cellules qui les composent qui permettent au médecin biologiste de se faire une idée de leur qualité.

Idéalement, 45 à 48 heures après l'insémination, un embryon doit être composé de quatre cellules égales. C'est effectivement ce que l'on observe dans 25 à 35% des cas environ. Mais il peut également comporter 2, 3 cellules voire plus de 4. Il peut en outre être constitué de blastomères (cellules totipotentes) plus ou moins inégaux, flanqués de fragments cytoplasmiques anucléés plus ou moins abondants. Ces derniers, sortes de petites cellules sans noyau, sont le résultat de divisions cellulaires qui se déroulent anormalement. Des analyses cytogénétiques ont montré que l'incidence des anomalies chromosomiques est plus élevée dans ces cas-là.

On en est donc venu à classifier les embryons sur la base de leur morphologie, qui est statistiquement révélatrice de chances plus ou moins grandes de grossesse après transfert.

Les embryons sont divisés en quatre classes : A, B, C et D. Les embryons de classe A et B, dont les taux d'implantation sont équivalents, sont utilisés en priorité, car ils donnent les meilleures chances de grossesse. Dans ce cas, un à deux embryons seulement sont transférés dans la cavité utérine pour éviter le risque de grossesse multiple ; les embryons restant sont congelés.

Les embryons de classe C et D donnent peu de grossesses et ne résistent pas à la congélation. Ils ne sont donc utilisés que par défaut et à l'état frais.

Type des embryons	Blastomères	fragments cytoplasmiques dans l'embryon (%)
A	symétriques	0
B	symétriques	<20%
C	asymétriques	21 à 50%
D	asymétriques	>50%

Tableau 18 : Classification des embryons à 44 heures (d'après Debry JM, 1994)

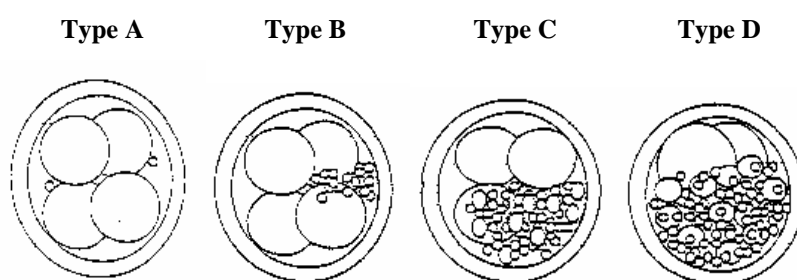


Figure 23 : Différents types d'embryons à 44 heures (d'après http://ampcochin.paris.fr/classif_emb.htm)

2-3-2-5 Le transfert embryonnaire

(Merciel P. et al., 2006)

Le transfert embryonnaire est la dernière étape de la technique FIV. C'est un acte simple, rapide et normalement indolore. Comme les autres, cette étape est, elle aussi, déterminante. 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.

Elle consiste à placer dans la cavité utérine de la patiente, grâce à un cathéter souple et stérile relié à une seringue, le ou les embryons obtenus in vitro.

Avant d'effectuer ce geste ambulatoire, la quasi-totalité de la glaire cervicale est aspirée afin que l'embryon ne reste pas bloqué au niveau du col lors du transfert. En prévention d'une infection, le col de l'utérus est rincé avec une solution antiseptique; la prise per os d'antibiotiques n'est pas justifiée. Ensuite le spéculum est posé et le transfert peut enfin avoir lieu. Après le geste, l'opérateur vérifie que les embryons ne sont plus dans le cathéter.

En général, les embryons s'implantent plus ou moins là où ils ont été déposés. Aussi, il est préférable d'effectuer ce transfert guidé par l'échographie afin de les déposer dans la partie haute de l'utérus et afin de ne pas léser l'endomètre en le transperçant, ce qui pourrait nuire à la nidation.

Ni sédation, ni anesthésie ne sont nécessaires pour pratiquer ce geste. La seule médication qui peut être proposée est la prise d'un anti-spasmodique ou d'un relaxant musculaire une à deux heures avant le transfert si l'on craint des contractions importantes du myomètre ou un vaginisme empêchant le passage du cathéter. Concernant le risque de contractions du myomètre, un transfert échoguidé diminue son incidence. En effet c'est le plus souvent l'opérateur lui-même qui déclenche les contractions en touchant le fond de l'utérus avec le cathéter.

Suite au transfert des embryons, la patiente reste allongée pendant 15 à 30 minutes puis est raccompagnée à son domicile par son conjoint. On recommande aux patientes de ne pas faire d'efforts intenses pendant les une à deux semaines qui suivent.

Dix à douze jours après le transfert, la patiente retourne à la clinique afin de faire une prise de sang pour détecter ou non la présence de β -hCG, signalant ou pas l'établissement d'une grossesse. Celle-ci est ensuite vérifiée à l'échographie. Si le test de grossesse est négatif, la FIV a échoué. Une autre FIV peut être tentée ultérieurement.

Le délai entre deux FIV est variable en fonction de l'activité des centres FIV et de leur organisation. En principe, plus l'âge de la patiente s'approche de 38-39 ans plus il faut raccourcir les délais entre 2 tentatives pour augmenter les chances de succès. Pour les femmes jeunes, il vaut mieux augmenter ce délai surtout s'il s'agit d'une infertilité sans origine connue : on peut toujours s'attendre à une grossesse spontanée. Le délai le plus court est de 2 à 3 mois, le plus raisonnable de 4 à 6 mois (2 tentatives par an). Certains centres peuvent avoir des délais de 1 an (d'après http://www.fivfrance.com/page_questdiv.html#F01).

◆ JO	8h. Ponction folliculaire 9h. Mise à l'étuve des ovocytes matures - préparation du sperme 12h. Mise en contact des ovocytes et des spermatozoïdes
◆ J1	8h. Les ovules fécondés et normaux (2 pronucléi) sont extraits et placés dans un milieu de croissance.
◆ J2	8h. Observation des premiers stades segmentaires 12h. Transfert in utéro.

Tableau 19 : Résumé du déroulement de la FIV

2-3-3 Choix du nombre d'embryons à transférer lors d'une FIV

(Debry JM, 1994, Olivennes F., 2002-Merviel P. et al., 2006- Rongièrès C. et al., 2006)

Le nombre d'embryons à transférer doit correspondre à un bon compromis entre un taux de grossesse appréciable et un risque de grossesse multiple minimal. Il est évident que plus le nombre d'embryons implantés est élevé, plus on a de chance d'obtenir une grossesse mais le risque de grossesse multiple et ses complications augmentent aussi.

Actuellement en France, 2,2 embryons sont transférés par cycle stimulé. Avec cette politique de transfert, le taux de grossesse gémellaire s'établit entre 20 et 25% et celui des grossesses triples entre 0,5 et 3%. Certains pays réduisent drastiquement le nombre d'embryons à transférer : 2 pour la Suède, 1 pour la Belgique au cours des deux premières tentatives puis 2 ensuite.

Nombre d'embryons transférés	Taux de grossesse clinique par transfert (%)
1	9
2	22
3	30

Tableau 20 : Taux de grossesse clinique en fonction du nombre d'embryons transférés (d'après Zorn JR et Savale M., 2005)

Le taux de grossesse global augmente jusqu'à trois embryons remplacés. Ensuite le taux de grossesse stagne à 30% mais le nombre de grossesse multiple augmente dangereusement.

Il n'y a pas de règle absolue pour déterminer le nombre optimum d'embryons à transférer afin d'obtenir une grossesse en évitant la gémellité ou les grossesses triples. Les critères tiennent compte du nombre d'embryons obtenus, de leur qualité, de l'indication de l'AMP et de l'âge de la patiente. Concernant l'indication de l'AMP, les stérilités tubaires et masculines ont un meilleur pronostic, elles nécessitent donc un nombre peu important d'embryons. Le syndrome Distilbène et les malformations utérines demande un nombre minimal d'embryons quelque soit l'âge pour éviter les complications graves (1 ou 2 embryons au maximum).

A l'heure actuelle, la tendance est à la limitation du nombre des embryons transférés, le plus souvent deux embryons de type A ou B avant 35ans et trois avant 40 ans. Le chiffre de trois embryons remplacés ne doit être dépassé que dans des circonstances tout à fait exceptionnelles chez une patiente « âgée » avec des embryons de qualité médiocre. Il doit être justifié dans le dossier.

2-3-4 Devenir des embryons surnuméraires

(Olivennes F., 2002- Debry JM, 1994- Humeau C. et Arnal P., 1994)

La question doit être posée à tous les couples avant de débiter le protocole FIV : Que va-t-on faire des embryons surnuméraires ? Du fait de l'efficacité des traitements inducteurs, il n'est pas rare de récolter chez une patiente normo-répondeuse une dizaine d'ovocytes voire davantage. En conditions habituelles, 60 à 80 % des ovules sont fécondés. La limitation du nombre d'embryons à transférer pose donc le problème du devenir de ces embryons excédentaires.

La question doit être réglée avant de débiter quoique ce soit. Trois possibilités s'offrent aux couples : la congélation, le don à la recherche expérimentale et la destruction. Cette dernière, étant éthiquement discutable, n'est réalisée que sous certaines conditions, elle ne doit pas être un choix pour l'ensemble des embryons surnuméraires. Si le couple refuse le don ou la congélation, la clinique n'inséminera que deux ou trois ovocytes afin de ne pas avoir de pertes.

2-3-4-1 La congélation

La possibilité de congeler des embryons a été proposée dès 1983 (Olivennes F., 2002). Il a été alors démontré que les embryons conservés dans l'azote liquide (-196°C) conservent un potentiel évolutif une fois décongelés. Depuis, la congélation règle la quasi-totalité des cas d'embryons surnuméraires. Elle nécessite un accord écrit des deux partenaires.

La congélation permet de maintenir les embryons dans un état de vie suspendue, dans un froid profond et pour une durée en principe illimitée : la durée de conservation n'a pas d'effets délétères ni sur le taux d'implantation, ni sur la santé de la progéniture. Pour des raisons pratiques (de stockage essentiellement), la durée de congélation est limitée par le législateur à cinq ans sauf raison médicale (maladie par exemple). Chaque année, les couples reçoivent un formulaire à remplir les questionnant sur leurs projets concernant les embryons congelés et s'ils souhaitent prolonger d'un an la durée de conservation. Lorsque les embryons ne font plus l'objet d'un projet parental, trois alternatives se profilent : le don à un couple stérile, l'étude expérimentale ou la destruction. Les trois nécessitent bien entendu l'accord écrit des deux membres du couple. Si pendant ces cinq ans, le couple se sépare ou l'un des conjoints décède : aucun ne peut s'approprier les embryons congelés ; ils seront donnés à la science ou à un autre couple stérile après accord écrit ou dans le pire des cas, détruits.

La congélation des embryons surnuméraires concerne les embryons âgés de 2 à 3 jours (les blastocystes résistent mal à ce processus). Elle a lieu juste après l'implantation des embryons choisis. Seuls les embryons de qualité (type A et B) peuvent être congelés.

Comment procède-t-on ? La congélation embryonnaire est de principe simple. Elle consiste à extraire une grande partie de l'eau que les cellules contiennent et à remplacer celle-ci par un antigel. Les molécules utilisées sont variables et agréées par l'AFSSAPS. Les cellules sont ensuite refroidies progressivement grâce à un programme automatique et selon une courbe thermique stricte jusqu'à -196°C. Les cellules traitées de la sorte risquent moins d'autoriser la formation de cristaux de glace endo-cellulaires, responsables de la destruction des membranes des cellules.

Au moment choisi pour leur transfert, les embryons, réchauffés, sont incubés dans un milieu de culture de façon à éliminer la solution cryoprotectrice ; ils sont ensuite transférés in utéro au cours d'un cycle légèrement stimulé.

Quels sont les résultats ? Il faut savoir que tous les embryons ne résistent pas à la congélation/décongélation. En choisissant les plus beaux embryons (type A et B), près de 40% d'entre eux ne résistent pas à cette technique. Seuls les embryons possédant au moins la moitié de leurs cellules intactes peuvent être transférés in utéro, les autres sont détruits.

Les embryons congelés ayant résisté donnent un taux de grossesse inférieur du fait de leur taux de nidation trois fois plus faible : le taux de grossesse par transfert est de 6 à 8%. Cependant la congélation apporte une alternative à la destruction des embryons surnuméraires et permet d'obtenir chaque année la naissance d'enfants parfaitement normaux et ainsi d'augmenter le taux de grossesse par ponction.

Nombre d'embryons transférés	Embryons congelés remplacés au cours d'un cycle suivant	Grossesses par ponction (%)
1	Non	10,8
	Oui	15,1
2	Non	19,6
	Oui	31,9
3	Non	24,1
	Oui	31,2

Tableau 21: Taux de grossesse en FIV en fonction du nombre d'embryons transférés et selon le remplacement ou non d'embryons supplémentaires congelés (d'après Zorn J.R et Savale M., 2005)

2-3-4-2 L'utilisation à des fins expérimentales.

L'utilisation à des fins expérimentales est pratiquée dans certains centres, universitaires principalement. Elle nécessite l'accord écrit du couple.

Elle concerne peu d'embryons frais depuis que la congélation est possible. La recherche utilise en général des embryons congelés donnés par des couples, devenus parents, n'ayant plus de projets pour ces embryons en attente. Les études expérimentales peuvent être aussi une alternative à la destruction pour les embryons frais de mauvaise qualité (type C et D) ; encore faut-il que les chercheurs soient intéressés par ce matériel défailant.

Très critiquée pour des raisons éthiques et philosophiques, la recherche expérimentale appliquée aux embryons humains a, au cours des deux dernières décennies, apporté une somme considérable d'informations sur les relations intercellulaires, la biochimie et la génétique des jeunes embryons. Des informations mises à profit depuis pour optimiser les chances de succès en FIV.

2-3-4-3 La destruction des embryons

La destruction des embryons viables est ni scientifiquement, ni moralement défendable ; c'est pourquoi elle ne peut constituer un choix pour le couple. La destruction ne peut être envisagée que dans certains cas :

- Embryons surnuméraires de mauvaise qualité (type C et D) pour lesquels la congélation ne peut être envisagée.
- Embryons congelés ne faisant plus l'objet d'un projet parental
- Embryons congelés non réclamés par le couple : au bout de cinq ans, ils sont détruits : le don à un couple stérile ou à la recherche nécessitant l'accord des deux parents.

2-3-5 Le soutien de la phase lutéale

(Feyereisen E. et al., 2006)

Alors que 60% des ovocytes sont fécondés, seuls 10 à 15 % des embryons transférés s'implantent et vont à terme. Un élément capital pour l'implantation semble être l'exposition hormonale de l'endomètre. En PMA, contrairement au cycle naturel, certains facteurs perturbent les conditions idéales requises pour l'implantation pendant la phase lutéale. Pour augmenter le taux d'implantation des embryons et ainsi optimiser les résultats de la FIV, la plupart des équipes proposent un traitement de soutien de la phase lutéale. Ces traitements ont pour but de restaurer un climat hormonal plus physiologique où la progestérone joue un rôle primordial.

2-3-5-1 Pourquoi soutient-on la phase lutéale ?

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer ce défaut de qualité de l'endomètre lors des protocoles FIV. Trois d'entre elles priment :

- **Effet délétère de l'utilisation des analogues de la LH-RH**

L'utilisation des agonistes ou des antagonistes de LH-RH cause une suppression hypophysaire qui bien entendu bloque le pic endogène de LH mais entraîne aussi l'absence du signal « LH » lors de la phase lutéale ou du moins sa forte diminution. Or, ce signal LH endogène doit normalement stimuler le corps jaune pour qu'il perdure pendant quatorze jours et produise suffisamment et en quantités adéquates les oestrogènes et la progestérone. L'absence de ce signal entraîne une insuffisance du corps jaune se traduisant par un défaut de qualité de l'endomètre : l'implantation de l'embryon échoue.

- **Effet délétère de la ponction ovocytaire**

Lors de la ponction ovocytaire, on aspire la grande majorité du contenu des follicules dominants. Le retrait d'une grande quantité de cellules de la granulosa diminue la source la plus importante de progestérone produite normalement par le corps jaune, perturbant le déroulement de la phase lutéale par un déséquilibre oestro-progestatif.

- **Effet délétère du contexte hyperoestrogénique**

Lors d'une FIV, la stimulation ovarienne est effectuée de façon à obtenir au moins deux ou trois follicules dominants. Ceux-ci produisent de l'oestradiol en quantité importante. Cette hyperoestrogénie, source d'un déséquilibre hormonal en phase lutéale, est néfaste pour la qualité et la survie de l'endomètre.

Pour ces trois raisons, le soutien de la phase lutéale est effectué assez fréquemment lors d'une FIV. Ce soutien est quasi systématique lors d'un protocole utilisant des analogues de LH-RH (sauf pour les femmes jeunes bonnes répondeuses). Sinon, le choix de soutenir ou pas cette seconde partie du cycle dépend des antécédents d'échecs d'implantation avec des embryons de qualité, de l'âge de la patiente et surtout des habitudes de pratique de la clinique spécialisée.

2-3-5-2 Thérapeutiques utilisées pour soutenir la phase lutéale

Deux thérapeutiques sont utilisées pour soutenir la phase lutéale : l'hormone gonadotrophine chorionique (hCG) et la progestérone par voie intra-musculaire ou vaginale. Si besoin, les deux traitements peuvent être associés.

L'hCG, par son affinité pour les récepteurs à LH, stimule le corps jaune, assure son maintien et la sécrétion des oestrogènes et de la progestérone. D'autres substances impliquées dans l'implantation endométriale, inconnues pour certaines, sont produites par le corps jaune : leur sécrétion est donc stimulée par hCG (Merviel P., 2006). L'intérêt d'utiliser hCG pour soutenir la phase lutéale n'est plus à démontrer, son efficacité est supérieure à celle de la progestérone.

L'inconvénient majeur du soutien par l'hCG est le risque significativement accru d'hyperstimulation ovarienne. Lors d'un protocole FIV, on retrouve une incidence vingt fois supérieure du syndrome d'hyperstimulation ovarienne si on utilise l'hCG pour soutenir la phase lutéale. (Merviel, 2006). En cas de situation ou de personne à risque d'hyperstimulation ovarienne (femme jeune normo - répondeuse, dystrophie ovarienne micropolykystique...), on n'utilise pas hCG pour le soutien de la deuxième phase du cycle.

La progestérone est la seconde molécule utilisée pour soutenir la phase lutéale. L'apport de progestérone tente d'annuler ou du moins de réduire le déséquilibre oestroprogestatif, néfaste pour l'endomètre. Bien que la voie intramusculaire soit un peu plus efficace, ses effets indésirables (injection douloureuse, inflammation locale, hypersensibilité voire allergie...) lui font préférer la voie vaginale.

L'application vaginale de progestérone a des inconvénients plus modérés : pertes vaginales et irritations. De plus, elle assure une meilleure synchronisation de l'endomètre.

La supplémentation par la progestérone est choisie s'il y a le moindre risque d'hyperstimulation ovarienne et si le soutien est vraiment indispensable.

La posologie utilisée avec ces molécules, hCG et progestérone, leur plan d'administration sont très variables d'un centre à l'autre. Aucune étude ne fixe la posologie efficace. Chaque clinicien a son avis, ses habitudes : il n'y a pas de protocole établi. De même pour la durée de supplémentation : parfois limitée à la phase lutéale proprement dite, elle peut se prolonger jusqu'à dix ou douze semaines de grossesse...

2-3-6 Traitements adjuvants en FIV

(Rongières C. et al., 2006- Olivennes F. et al., 2002)

Les traitements adjuvants en FIV sont des thérapeutiques visant à améliorer le taux d'implantation des embryons éprouvettes et le taux de grossesse.

Malgré les progrès réalisés en Fécondation In Vitro depuis une quinzaine d'années, les taux d'implantation embryonnaire et donc de grossesse restent relativement bas. Deux techniques sont actuellement proposées pour tenter d'augmenter la viabilité des embryons produits par fécondation in vitro : l'éclosion assistée des embryons et la culture prolongée des embryons avec transfert de blastocystes.

En 2004, la culture prolongée a été pratiquée dans 5 % des tentatives de FIV et d'ICSI : elle a conduit à 22,6 % d'accouchements par ponction et à la naissance de 711 enfants.

(<http://www.agence-biomedecine.fr>)

L'éclosion assistée a, de même, été pratiquée dans 5% des tentatives de FIV et d'ICSI en 2004 : elle a conduit à 17,8 % d'accouchements par ponction et à la naissance de 524 enfants.

(<http://www.agence-biomedecine.fr>)

2-3-6-1 Hatching ou éclosion assistée de l'embryon

(Guibert J. et al., 2006)

In vivo, la perte de la membrane pellucide de l'embryon est étroitement liée à son implantation dans l'endomètre. Si cette étape du développement embryonnaire ne se fait pas ou intervient en retard, l'implantation embryonnaire est compromise.

La zone pellucide est une membrane acellulaire formée de glycoprotéines. Son épaisseur moyenne est de 10 à 15 μm . Elle est synthétisée par l'ovocyte dans les follicules secondaires. Après la fécondation, elle se durcit et protège l'embryon pendant son transit tubaire. L'éclosion embryonnaire survient vers le 6^{ème} jour du développement embryonnaire. Deux facteurs contribuent à l'éclosion : la croissance du blastocyste tout d'abord qui entraîne l'amincissement de cette membrane pellucide, puis la lyse de la membrane par des protéases embryonnaires et utérines.

La dureté de la zone pellucide, bien que très difficile à évaluer, peut être une cause de défaut d'éclosion. Des études ont montré (GUIBERT J., 2006) que les embryons à zone pellucide épaisse s'implantent beaucoup moins que les embryons à zone pellucide fine et irrégulière : 10 contre 25%.

On sait que les conditions de culture in vitro et le vieillissement in vivo des ovocytes peuvent induire un durcissement de la zone pellucide, c'est-à-dire une augmentation de sa résistance à sa dissolution par divers agents chimiques et enzymatiques. La congélation embryonnaire semble également responsable d'une augmentation de la dureté de la zone pellucide.

L'éclosion assistée consiste à fragiliser la membrane pellucide afin de faciliter l'extériorisation de l'embryon. Cette technique vise à donner à l'embryon toutes les chances d'implantation dans un utérus prêt à le recevoir par une éclosion prématurée.

Différentes techniques existent pour « percer » la zone pellucide :

- Technique mécanique avec une micro-pipette de verre reliée ou non à un générateur piezo-electrique ;
- Technique chimique ou enzymatique, nécessitant un rinçage abondant ;
Ces deux méthodes sont pratiquement abandonnées ;
- Technique au laser infra-rouge: c'est la plus utilisée de nos jours car c'est la méthode de perforation la plus précise, la plus reproductible et la plus rapide. La perforation peut être totale ou partiellement localisée sur le quart de l'embryon.

L'éclosion assistée peut être proposée :

- aux femmes de plus de 38 ans
- aux femmes ayant une réserve ovarienne diminuée,
- aux femmes dont l'épaisseur de la zone pellucide est supérieure à 15 μm
- aux femmes ayant eu au moins trois transferts d'embryons sans grossesse,
- aux femmes dont les embryons obtenus sont de qualité inférieure (type C)
- aux femmes auxquelles on va transférer des embryons congelés.

L'éclosion assistée est une technique assez répandue et ses indications sont larges. Mais aucune étude randomisée n'a vérifié l'efficacité de cette méthode dans chaque indication.

Résultats

Indications du Hatching	Taux implantation (%)	Taux implantation Témoin (%)
Embryon de mauvaise qualité	25%	18%
Réserve ovarienne diminuée	26%	10%
Âge supérieur à 38 ans	↗ (%age non précisé)	
Trois transferts sans grossesse	14,4%	6%

Tableau 22 : Indications du Hatching et taux d'implantation embryonnaire (Olivennes, 2002)

2-3-6-2 Culture prolongée : transfert au stade de blastocystes

(Menezo Y., 2006- Olivennes et al., 2002)

2-3-6-2-1 Pourquoi prolonger la culture embryonnaire ?

Les protocoles de fécondation in vitro conduisent à un transfert embryonnaire précoce après deux jours de culture en milieu synthétique. Le taux d'implantation des embryons âgés de deux jours est faible puisqu'il n'est que de 10 à 12% par embryon. Ce faible taux d'implantation peut s'expliquer en partie par la fréquence élevée des anomalies chromosomiques à ce stade mais aussi par la période inappropriée du transfert (à ce stade, les embryons sont dans la trompe) et l'impossibilité de prévoir le développement des embryons transférés.

Dans le but d'améliorer le taux d'implantation, on peut envisager de prolonger la culture in vitro des embryons jusqu'au stade de blastocystes, c'est-à-dire des embryons âgés de 6 jours. La culture prolongée permet d'identifier et d'éliminer les œufs dont la segmentation s'arrête après quelques divisions et de réaliser un transfert approprié plus physiologique.

Pour prolonger le développement in vitro des embryons, on utilise maintenant essentiellement une technique de culture prolongée en milieux séquentiels (agréés par l'AFSSAPS) qui

consiste à utiliser deux ou trois milieux successivement au cours de la culture. Chaque milieu est approprié au stade de développement auquel il est appliqué.

Les résultats de cette culture prolongée sont indéniables : le taux d'implantation des embryons est doublé : 21% pour les blastocystes contre 12% pour les embryons âgés de deux jours.

2-3-6-2-2 Les indications de la culture prolongée embryonnaire

2-3-6-2-2-1 Obtention de grossesses uniques

Le taux d'implantation plus élevé autorise un transfert numériquement plus faible sans altération des résultats de la FIV. Le transfert de blastocystes peut être proposé en première intention chez les femmes jeunes (moins de 35 ans) qui répondent bien à la stimulation et qui ont un grand nombre d'embryons à J2 (plus de 10 embryons).

La culture prolongée permet de limiter l'incidence des grossesses multiples de haut rang. Cela est particulièrement intéressant pour les femmes ayant un utérus malformé ou de petite taille (syndrome Distilbène notamment).

2-3-6-2-2-2 Echecs répétés de transfert à J2

Pour les patientes n'ayant pas obtenu de grossesses après au moins trois transferts à J2, le transfert de blastocystes permet de retrouver un taux de grossesse par transfert satisfaisant : 30 à 40% selon les études (Olivennes F., 2002).

2-3-6-2-2-3 Analyse de l'aptitude au développement des embryons

Lorsqu'un problème de qualité ovocytaire est suspecté (patientes âgées, réserve ovarienne fortement diminuée, stérilité primaire idiopathique...), la culture prolongée permet d'apprécier l'aptitude des embryons au développement.

2-3-6-2-2-4 Congélation des embryons

Lorsque des embryons surnuméraires ne répondent pas aux critères nécessaires pour être congelés à J2 (type A et B), ils peuvent être cultivés jusqu'au stade de blastocystes pour voir

s'ils évoluent ou pas au lieu d'être détruits. S'ils se développent normalement, ils sont congelés à ce stade tardif.

La culture prolongée embryonnaire est désormais une technique simple depuis l'apparition des milieux séquentiels en 1997. Il serait facile de l'appliquer à toutes les patientes. Cependant un certain nombre de couples peuvent ne pas avoir de blastocystes à transférer à J5 ou J6 et acceptent difficilement cet échec dès la première tentative.

Les études montrent que pour avoir une bonne chance de transférer un blastocyste à J5 ou J6, il faut obtenir au minimum 3 embryons à 8 cellules à J3 ; si ce minimum n'est pas atteint, il vaut mieux s'abstenir de poursuivre la croissance in vitro (Olivennes et al., 2002)

2-3-7 Résultats globaux de la FIV

En moyenne, toutes indications confondues, les chances de grossesse sont de l'ordre de 23 % par cycle stimulé de FIV. Comme dans les grossesses conçues naturellement, les trois quarts des grossesses après FIV sont normalement évolutives et conduisent à un accouchement. Dans plus de 75 % des cas, cet accouchement va permettre la naissance d'un enfant unique et dans environ 22 %, la naissance de jumeaux. Cependant, pour 1 % des grossesses évolutives, le développement intra utérin de trois embryons risque de compliquer très sérieusement le pronostic maternel et fœtal. Les FIV classiques permettent la naissance de plus de 4 000 enfants chaque année en France.

	Résultats en 2004
Pourcentage de ponctions suivies d'un transfert	86,3%
Pourcentage de grossesses cliniques obtenues par ponction	23%
Pourcentage de grossesses cliniques obtenues par transfert	26,7%
Pourcentage de grossesses évolutives obtenues par ponction	18%
Pourcentage de Fausses couches spontanées	19,2%
Pourcentage d'accouchements réalisés par ponction	17,3 %
Pourcentage d'accouchements réalisés par transfert	20,1%

Tableau 23 : Résultats de la FIV en France en 2004 : résultats nationaux (d'après l'Agence de biomédecine, 2004 : http://www.agence-biomedecine.fr/fr/rapport_2005/som/som_assist_1.htm)

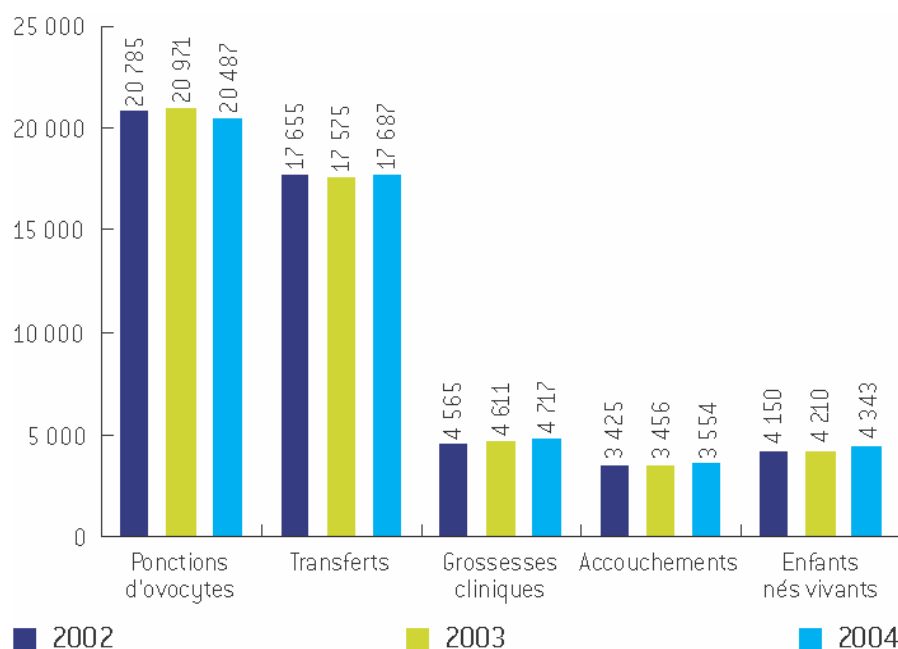


Figure 24 : Résultats de la FIV classique en 2002, 2003, 2004 (d'après l'Agence de biomédecine, 2004 : http://www.agence-biomedecine.fr/fr/rapport_2005/som/som_assist_1.htm)

Bien entendu, ce ne sont que des moyennes. Les chances de succès d'une FIV sont en fait très variables d'un couple à l'autre. Hormis le nombre d'embryons transférés, l'âge de la femme et les étiologies de la stérilité interviennent.

Concernant l'âge de la femme, plus l'âge est avancé, plus les chances de grossesse diminuent. Toutes indications confondues, le taux de grossesse en FIV chute rapidement à partir de 37 ans. Après 40 ans, moins de 10% seulement des tentatives aboutissent à une naissance. Les naissances sont exceptionnelles à partir de 44 ans. En cas d'échecs répétés, les femmes doivent penser à l'éventualité d'un don d'ovocyte ou à l'adoption.

Age	Grossesses obtenues par ponction (%)	Accouchements réalisés par ponction (%)
25-29 ans	23,7	19,9
35-37 ans	21,3	16,7
38-39 ans	18,2	13,2
40-41 ans	14,9	10,3
45 ans et +	4,5	1,3

Tableau 24 : Taux de grossesse clinique en FIV classique en fonction de l'âge féminin (d'après Zorn J.R., 2005)

La (les) indication(s) de la FIV intervien(nen)t aussi dans les résultats de celle-ci. Par exemple, les taux de grossesse clinique obtenus par ponction sont de 21,9% pour la stérilité tubaire isolée, de 22,8% pour l'endométriose isolée et de 18,9% pour la stérilité idiopathique. (FIVNAT 2002) Aussi, l'accumulation de plusieurs étiologies de la stérilité diminue les chances de grossesse pour un couple. Ainsi en cas de stérilité tubaire isolée, le taux de grossesses cliniques par ponction est de 21,9 % contre 17,7% en cas de stérilité tubaire et de stérilité masculine conjuguées (FIVNAT, 2002 : <http://perso.orange.fr/fivnat.fr/>).

Au vue de ces résultats, on peut dire que la FIV n'a rien d'une panacée : ses résultats ne sont pas exceptionnels ! Ils ne dépassent pas, en fait, ceux de la fertilité naturelle. Rappelons que la fécondabilité naturelle atteint un maximum de 25% entre 20-30 ans puis décroît progressivement. Le taux de succès peu élevé de la fécondation in vitro est en relation avec les aptitudes reproductrices spontanées de l'espèce humaine.

De plus, si la FIV ne dépasse pas les résultats de la fertilité naturelle, c'est que la population à laquelle elle est appliquée, a des aptitudes reproductrices défailantes! Des études montrent que si des couples fertiles étaient traités en FIV, on obtiendrait un taux de grossesse par ponction de l'ordre de 50% (Humeau Claude, 1994) !

2-3-8 Risques et complications de la FIV

(Zorn JR et Savale M., 2005- Lesourd F., 2006-De Mouzon J., 2006- Olivennes F. et al., 2002)

2-3-8-1 Grossesses gémellaires

Hormis le syndrome d'hyperstimulation ovarienne et les accidents thrombotiques, complications de l'induction de l'ovulation, la complication essentielle est le risque important de grossesses gémellaires. Plus le nombre d'embryons transférés est élevé, plus le risque est important.

Malgré la limitation numéraire des embryons transférés lors d'une FIV (2 ou 3 selon l'âge de la femme en moyenne) pour diminuer le risque de grossesses multiples, les chiffres restent importants : En 2000, 23% des grossesses obtenues en FIV sont gémellaires, 1% sont triples.

Nombre d'embryons transférés	Taux de grossesses multiples obtenues par transfert	
	Gemellaires	Triples et plus
1	1,5%	0,0%
2	20,1%	1,6%
3	24,9%	7,9%
4	28,4%	11,7%
5 et +	29,8%	14,6%

Tableau 25 : Taux de grossesses multiples en fonction du nombre d'embryons transférés (d'après www.ampcochin.paris.free.fr)

Ces grossesses multiples représentent un important problème de santé publique, en raison des risques élevés, d'une part pour les enfants, en terme de mortalité, prématurité, petit poids de naissance et handicaps associés à la prématurité ; d'autre part pour les mères, en terme de morbidité.

	Mortalité intra-utérine	Mortalité néonatale précoce J1àJ6	Mortalité périnatale totale	Enfants en bonne santé (en%)
Enfants uniques	10 ‰	1,8 ‰	12,2 ‰	97,4%
Jumeaux	17,9 ‰	6,4 ‰	26,8 ‰	95,4%
Triplés	36,1 ‰	6,0 ‰	50,0 ‰	86,9%

Tableau 26 : Mortalité périnatale lors des FIV (d'après De Mouzon, 2006)

	Prématurité totale < 37 semaines	Grande prématurité < 33 semaines	Enfants hypotrophes	Poids inférieur à 1 500 grammes
Enfants uniques	10,8%	2.9%	14.5%	1.5%
Jumeaux	46.3%	9.9%	38.3%	7.1%
Triplés	95.5%	30.6%	55.8%	30.9%

Tableau 27 : Prématurité et Poids de naissance des bébés nés lors des FIV (d'après De Mouzon, 2006)

Les enfants hypotrophes se définissent par un poids inférieur au 10^{ème} percentile des courbes de référence.

Pour les femmes, souvent primipares « âgées », il y a un risque majeur d'anémie, de toxémie, d'hémorragie lors de la délivrance, d'accident thromboembolique du fait qu'elles doivent souvent rester alitées pendant plusieurs mois. Ainsi, le risque de décès maternel est trois fois supérieur dans les grossesses multiples. Ces décès résultent soit de causes obstétricales directes pendant la grossesse, pendant l'accouchement par césarienne ou lors des suites de couche ; soit de causes obstétricales indirectes, résultant d'une maladie préexistante à la grossesse (l'hypertension artérielle par exemple) aggravée par les effets physiologiques de la grossesse multiple sur l'organisme maternel.

De plus, la grossesse multiple n'a pas un bon pronostic familial :

- Pronostic psychologique : Va-t-on y arriver ? Est-ce que l'on va réussir à être un(e) bon(ne) mère ? père ?
- Pronostic conjugal : L'arrivée de plusieurs enfants en même temps perturbe les relations du couple...
- Pronostic économique et social : le coût est important ; l'un des deux partenaires arrête souvent son activité professionnelle... L'isolement social peut être dur à supporter : seul(e), débordé(e), toute la journée avec les enfants...

On comprend bien que les grossesses multiples constituent un risque très important pour la santé des enfants et de leur mère. Si malgré un transfert numéraire d'embryons maîtrisé survient une grossesse multiple, on peut envisager une réduction embryonnaire. Celle-ci est proposée le plus souvent à partir de 3 embryons. Mais l'état de santé de la mère ou l'indication de la stérilité (malformations utérines, DES syndrome) peut avancer cette réduction à partir de deux.

La réduction embryonnaire se fait sous anesthésie générale par voie trans-cervicale ou par voie trans-abdominale. Elle est échoguidée. On « élimine » de préférence les embryons situés dans la partie basse de l'utérus.

◆ **Réduction trans-cervicale.** C'est la voie la moins traumatisante. Elle a lieu en général vers la 9^{ème} ou 10^{ème} semaine d'aménorrhée au plus tard. En présence d'une grossesse multiple révélée précocement, il est commun d'attendre un peu avant d'entreprendre quoique ce soit car il n'est pas rare qu'un ou deux embryon(s) régresse(nt) spontanément.

La technique consiste à aspirer les embryons surnuméraires à l'aide d'une canule reliée à une seringue après la désinfection par un antiseptique du vagin et du col. Des traitements antispasmodique et antibiotique sont recommandés. Le contrôle des embryons restants se fait deux ou trois jours plus tard. Cette technique s'accompagne souvent d'avortements des embryons laissés : 18,5% avortent.

◆ **Réduction trans-abdominale.** Elle a lieu à partir de la 7^{ème} semaine. A l'aide d'une longue aiguille reliée à une seringue, le chlorure de potassium Aguetant 10% est injecté dans le tube cardiaque provoquant l'arrêt cardiaque de l'embryon. D'autres substances toxiques peuvent être injectées. Les embryons, tués, seront éliminés « naturellement ».

Le geste de réduction embryonnaire est éthiquement discutable : il doit être au maximum évité par une politique stricte de limitation numéraire des embryons transférés, politique de toutes les cliniques spécialisées dans la stérilité de nos jours.

2-3-8-2 Fausses couches spontanées

Elles correspondent par définition à l'interruption spontanée de la grossesse entre la fécondation et la fin du premier trimestre. Leur taux dans les grossesses après fécondation in vitro est estimé entre 18 et 26% (Olivennes F., 2002) contre 8 à 15% dans la population générale.

Plusieurs facteurs sont en cause pour expliquer cette différence :

→ La stimulation ovarienne par gonadotrophine augmenterait le risque de fausses couches. L'hypothèse physiopathologique proposée est celle d'une anomalie de la phase lutéale liée entre autres à l'hyperoestrogénie.

→ L'âge maternel est un facteur bien connu pour augmenter les fausses couches. Or les femmes qui bénéficient d'une FIV sont, en moyenne, significativement plus âgées que les femmes qui conçoivent spontanément.

→ L'implantation embryonnaire pourrait être altérée par une mauvaise manipulation de l'opérateur lors du transfert ou par la mauvaise qualité de la muqueuse utérine.

→ Enfin et surtout un décalage existe entre le dépistage des grossesses FIV et des grossesses spontanées. Le dosage des hCG plasmatiques est une méthode sensible, positive dès le 10^{ème} jour post fécondation, c'est-à-dire avant le retard de règles. Le diagnostic de grossesse est donc posé dans le cadre d'une FIV dans les quinze premiers jours, ce qui est rarement le cas pour les grossesses spontanées. Or, on sait justement que c'est dans cette période très précoce que la majorité des œufs involue spontanément (Olivennes, 2002) ; ce qui explique, en grande partie, l'augmentation du taux de fausses couches spontanées dans la population traitée par FIV.

2-3-8-3 Grossesses extra-utérines (GEU)

L'incidence de grossesses extra-utérines est plus élevée dans la population traitée par FIV que dans la population générale : 4% contre 1%. Cette augmentation n'est pas liée à la technique de FIV mais à la population traitée. En effet, les GEU surviennent pratiquement toujours à cause d'une altération des trompes. Or 50% des couples traités en FIV présentent cette pathologie contre 5% dans la population générale. C'est donc la cause ou l'une des causes de la stérilité qui est responsable de ce risque de grossesse extra utérine et non la technique FIV.

2-3-8-4 Risque de malformations

(d'après <http://allianceetfecondite.over-blog.com/article-5582132.html>)

Les bébés qui voient le jour grâce à une technique de procréation médicament assistée présentent davantage de malformations que ceux conçus naturellement, selon une étude menée au Canada. Mais le risque global est trop faible pour s'en inquiéter réellement.

L'enquête, la plus importante jamais menée en Amérique du Nord, porte sur plus de 61 000 naissances. Le risque absolu reste bas à moins de 3% de toutes les naissances contre moins de 2% pour les bébés conçus naturellement, soit selon l'étude un risque augmenté de 58%. Les risques augmentent avec la complexité de la technique utilisée: ils sont plus élevés pour une ICSI que pour une simple stimulation ovarienne.

Comment s'explique cette augmentation ? Tout d'abord par l'âge de la femme qui conçoit. Il est plus élevé dans la population consultant en PMA que dans la population concevant

naturellement. Or, il est bien connu que plus l'âge de la femme est avancé, plus il y a de risques d'anomalies génétiques et de malformations.

L'ISCI expliquerait également cette augmentation. Bien qu'efficace, cette technique de FIV, qui consiste à injecter un spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovule, fait gonfler ce chiffre de malformations ; la manipulation étant très délicate, des erreurs ne sont pas rares et on peut léser le matériel génétique de l'ovule ou du gamète mâle entraînant soit un avortement spontané si l'erreur induite est létale, soit une malformation.

2-4 La maturation ovocytaire in vitro, une technique prometteuse

(Poirot C. et Lefèvre B., 2006- POIROT C.)

La maturation in vitro (MIV) des ovocytes est une technique de procréation médicalement assistée qui consiste à prélever des ovocytes immatures au sein des ovaires de la femme et à les mettre en culture dans un milieu approprié afin d'obtenir leur maturation. Une fois la maturation obtenue, on procède tout comme la FIV à la fécondation, la culture embryonnaire et le transfert in utéro.

L'avantage de cette technique est la non utilisation de traitements inducteurs ou à une utilisation très réduite. Les risques de thromboses et surtout d'hyperstimulation ovarienne sont réduits pratiquement à néant et le coût financier de la PMA est également très réduit, les gonadotrophines synthétisées par génie génétique étant très onéreuses. L'inconvénient de cette technique est l'obtention de résultats bien moins bons que la FIV classique ou l'ICSI.

La MIV est indiquée pour toutes les femmes ayant des facteurs de risque ou des antécédents de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, ce qui inclue les femmes atteintes de dystrophie ovarienne micro-polykystique.

2-4-1 Historique de la maturation in vitro des ovocytes humains

La Maturation in vitro des ovocytes humains n'est pas une technique récente. La possibilité d'obtenir la maturation d'ovocytes in vitro a été mise en évidence par Edwards en 1965. La première naissance après insémination d'ovocytes maturés in vitro n'a eu lieu au Danemark qu'en 1983 ; ces ovocytes immatures ont été recueillis lors d'une FIV classique. En 1991, le premier enfant est né suite à une MIV d'ovocytes immatures provenant d'ovaires non stimulés. Le 5 Juin 2003 est née la petite Iris, premier bébé français issu d'une MIV.

Ce retard, dans le développement de cette technique, est dû au manque de connaissance sur la maturation cytoplasmique des ovocytes. Si la maturation nucléaire de l'ovocyte est assez bien connue dans ses mécanismes et facile à suivre (apparition du premier globule polaire), les processus de maturation cytoplasmique sont encore mal définis car difficiles à apprécier morphologiquement. Le seul critère d'ovocyte mûr est « l'aptitude à être fécondé et à assurer un développement embryonnaire complet ». La recherche doit faire des progrès dans cette voie afin d'améliorer les résultats de la MIV.

2-4-2 Le protocole MIV

Le recueil ovocytaire se fait par voie endovaginale sous anesthésie générale pendant la phase de sélection de la folliculogénèse (de J6 à J10) afin d'obtenir le maximum d'ovocytes. Le recueil se fait en fonction du monitoring échographique : on programme la ponction dès que les follicules sont visibles à l'échographie. Ils doivent avoir un diamètre inférieur à 10mm.

Pour les femmes dont la folliculogénèse est de mauvaise qualité, un traitement léger à base de gonadotrophines pendant 2 ou 3 jours peut être institué pour augmenter le diamètre de plusieurs follicules afin de pouvoir les ponctionner. Ce traitement de courte durée et à faible dose met les femmes à l'abri d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Le laboratoire procède ensuite à la recherche des ovocytes dans le liquide folliculaire à l'aide d'une loupe binoculaire. Cette étape est beaucoup plus longue que dans la FIV classique, les liquides folliculaires étant saignants et les follicules étant moins bien individualisés et plus petits.

Une fois isolés, les complexes cumulo-ovocytaires sont mis en culture à l'étuve en microgouttes sous huile dans un milieu de maturation pendant 36 heures : c'est un milieu de base riche auquel on ajoute de la FSH, de la hCG et 20% de sérum de la mère. 36 heures après, on procède à la décoronisation : on extrait l'ovocyte des cellules folliculaires. On s'assure de la maturation nucléaire des ovocytes obtenus en observant la présence du 1^{er} globule polaire. S'il est présent, on va pouvoir procéder à la fécondation de cet ovocyte par les spermatozoïdes. S'il est absent, on va replacer l'ovocyte dans le milieu de culture riche précédemment décrit pendant quelques heures puis le réexaminer ultérieurement.

La fécondation des ovocytes obtenus par MIV se fait par injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde et non par fécondation naturelle car le processus de MIV entraîne un durcissement de la membrane pellucide. L'injection du spermatozoïde directement dans l'ovocyte augmente le taux de fécondation. Après cette fécondation, les étapes de la MIV sont les mêmes que celles d'une FIV classique : incubation des embryons, observation à 17 heures et 44 heures, transfert dans la cavité utérine.

Lors d'une MIV, du fait des moins bons résultats obtenus par rapport à une FIV classique et pour augmenter les chances de grossesse, il est d'usage de transférer un embryon de plus : soit trois embryons au lieu des deux recommandés pour la FIV et l'ICSI.

La ponction de petits follicules avant la dominance entraîne une diminution des niveaux d'oestradiol donc un déséquilibre hormonal néfaste pour la nidation. Pour rendre l'endomètre adéquat à l'implantation de l'œuf, un traitement oestroprogestatif séquentiel est nécessaire. L'oestradiol est administré à partir du début de la phase folliculaire ou du jour de la ponction, la progestérone à partir du jour de la fécondation des ovocytes. En cas de grossesse, le traitement oestro- progestatif est poursuivi jusqu'à la douzième semaine.

2-4-3 Bilan de la MIV

La première grossesse en MIV date de 1991. De nombreux essais ont suivi et beaucoup se sont conclus par un échec. Depuis cinq ans, la technique s'est améliorée (notamment par la qualité du milieu de maturation) et a un rendement plus élevé. Il est cependant difficile de donner des chiffres précis de résultats. Ils semblent nettement plus faibles que ceux de la FIV

classique, mais elle ne s'adresse pas aux mêmes patientes ce qui rend la comparaison difficile et sans grand intérêt.

Concernant les complications de la MIV, le pourcentage de grossesses multiples est 17% et le taux de fausses couches est identique à celui observé dans la population générale. (D'après OLIVIER V.)

Trop peu d'enfants sont nés par MIV (à peine plus de 200 dans le monde depuis 1991) pour que l'on puisse déceler un risque éventuel dans la manipulation des ovocytes immatures, ce qui suscite de vives controverses quant au développement de cette technique encore tâtonnante dans les centres de procréation médicalement assistée.

Même si les résultats de la MIV sont encore insuffisants, beaucoup de spécialistes la considèrent comme une technique prometteuse. En effet, en améliorant nos connaissances sur la maturation cytoplasmique des ovocytes, les taux de grossesses pourraient être augmentés permettant de généraliser sa pratique et d'élargir ses indications. Les femmes normo-ovulantes et les donneuses d'ovules pourraient en bénéficier réduisant la pénibilité, le coût et les risques de complications de leur traitement. Dans un futur proche, on pourrait également procéder à la maturation systématique des ovocytes immatures obtenus par FIV classique pour toutes les femmes afin d'augmenter les chances de grossesse.

La technique MIV est aujourd'hui dans une phase de mise en route. Les résultats sont encore incertains et la technique présente un surcroît de travail en laboratoire impossible à grande échelle pour l'instant. Cependant quelques centres français comme l'hôpital de la Pitié Salpêtrière et l'hôpital Jean Verdier, s'investissent actuellement dans cette voie qui va gagner probablement très vite en fiabilité.

2-5 Importance de la prise en charge psychologique des couples en AMP

(Zorn JR et Savale M., 2005- Olivennes F. et al., 2002-
<http://www.maia-asso.org/sterilite-suicide.html>-
http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/gynecologie/AMP.pdf)

Il ne faut pas minimiser les difficultés psychologiques des couples atteints de stérilité, consultant en PMA et les faire disparaître derrière la technique. Un couple qui n'arrive pas à avoir les enfants qu'il désire est un couple en détresse. Une des caractéristiques principales de l'infertilité, est qu'elle provoque une lente « descente aux enfers » si l'infertilité se prolonge.

Au départ, le couple passe par une phase de déni de l'infertilité et une période de confiance dans les traitements médicaux. A cette phase de déni coïncide une phase de doute, surtout si les premiers traitements sont des échecs. Fréquemment, le conjoint infertile entre dans une phase de culpabilisation et de baisse d'estime de soi.

Progressivement, le couple va s'isoler socialement et ce d'autant plus si des enfants sont présents dans l'entourage. Les fêtes de famille, et en particulier Noël, sont des périodes très délicates pour les couples infertiles. Les relations avec les couples amis se distendent et peuvent aller jusqu'à disparaître. Pour une femme souffrant d'infertilité, il devient impossible de voir une femme enceinte, d'aller dans une maternité, etc...

Ainsi, l'infertilité provoque chez les couples des difficultés émotionnelles souvent importantes. Si l'infertilité persiste et si les échecs s'accumulent, ces difficultés s'aggravent et peuvent présenter un tableau pathologique. La PMA, et la FIV plus particulièrement, par les espoirs qu'elles provoquent peuvent être source de mal-être important pour le couple en cas d'échec.

Au niveau professionnel, l'infertilité peut aussi avoir un impact négatif non négligeable. D'abord, à cause des sentiments négatifs sur soi, qui déstabilisent l'individu. Mais aussi en raison des examens et traitements qui obligent les femmes à s'absenter assez régulièrement.

Une étude britannique réalisée en 1999 auprès de 2000 couples infertiles montre les sentiments que les couples ont ressentis (<http://www.maia-asso.org/sterilite-suicide.html>) :

Envie de pleurer	97 %
Dépression/isolement	94 %
Irritation	84 %
Sentiment d'imperfection	72 %
Culpabilité/honte	62 %
Idées suicidaires	20 %

Le tableau précédent suggère qu'un nombre élevé de couples vivent au moins un épisode de dépression majeure. 20 % d'entre eux ont eu des idées suicidaires. Les conséquences à court, moyen et long terme peuvent être importantes.

Ainsi, de plus en plus de centres de Procréation Médicalement Assistée ont des psychologues ou psychiatres au sein de leurs équipes afin de soutenir, guider les couples dans ces moments difficiles.

Ce soutien est doublement bénéfique car des études récentes tendent à prouver que le stress, les idées noires diminuent les chances de grossesse des femmes...

3-PMA et Réglementation

Les activités d' Assistance Médicale à la Procréation sont encadrées avec rigueur par la législation et la réglementation qui en découle. Les activités de PMA sont soumises à autorisation pour les Centres et agrément pour les praticiens. Ces « autorisations » sont valables cinq ans. L'agence de BioMédecine, créée par la loi de 2004 a en charge l'évaluation des pratiques.

Les lois et décrets relatifs aux activités d'AMP sont :

- Loi N° 94-654 du 29 Juillet 1994 relative à l'Assistance Médicale à la Procréation
- Arrêté du 12 janvier 1999 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en AMP
- Loi N° 2004-800 du 6 Juillet 2004 relative à la Bioéthique.

L'AMP autorisée ne peut être que celle ayant pour but la procréation. Elle est destinée à répondre à la demande parentale d'un couple, excluant ainsi toute AMP pour convenance personnelle.

3-1 Conditions à remplir pour les couples candidats à la PMA

(<http://ampcochin.paris.free.fr/index.html>)

Le couple doit être en âge de procréer (ce qui exclue les femmes ménopausées), doit être marié ou pacsé ou alors vivre en concubinage depuis plus de 2 ans. Les membres du couples doivent être vivants lors de la demande et à chaque étape de la PMA : ceci exclue la procréation à partir de spermatozoïdes congelés ou d'embryons congelés avant le décès de l'un des 2 membres du couple.

La loi exclue les couples homosexuels et les célibataires ainsi que le recours à l'utilisation de mère porteuse.

L'équipe médicale a un rôle important :

- elle s'assure de la motivation du couple et de l'indication de la PMA
- elle informe le couple des risques, des échecs et des réussites en PMA,
- elle remet au couple un dossier guide et toute information complémentaire,
- et elle rappelle enfin la possibilité de recours à l'adoption

3-2 Réglementation pour le don de gamètes et le don d'embryons

(Olivennes F. et al., 2002- Devaux A. et Dureux MJ, 1999)

3-2-1 Don de gamètes

(http://www.maia-asso.org/page.php?m=amp_m.inc&id=pma_don_sperme.htm-
http://www.maia-asso.org/page.php?m=amp_m.inc&id=pma_don_ovocyte.htm)

L'AMP avec dons de gamètes fait intervenir un tiers donneur de spermatozoïdes ou d'ovules. Elle est l'ultime solution lorsque l'un des partenaires du couple ne peut fournir de gamètes ou s'il existe un risque de transmission à l'enfant d'une maladie d'une particulière gravité. Les lois du 29 juillet 1994 légalisent ce don mais encadre très strictement sa pratique.

Le don simultané de spermatozoïdes et d'ovocytes est interdit. Le don de gamètes s'effectue sur un mode volontaire, gratuit et anonyme : donneurs, receveurs (et enfant(s) conçu(s)) ne peuvent connaître leurs identités respectives. Le consentement des deux conjoints à la PMA avec don de gamètes doit être préalablement recueilli par le juge des affaires familiales, délégué du tribunal de grande instance ou par un notaire. Le consentement peut être révoqué à tout moment jusqu'à l'intervention. A chaque tentative, l'accord du couple receveur doit être confirmé par écrit.

Pour être donneur, il faut faire partie d'un couple ayant déjà procréé. La loi limite à cinq le nombre d'enfants nés vivants par donneur, pour limiter les risques de consanguinité, liés à l'anonymat.

3-2-1-1 Particularités du don de sperme

Le donneur de sperme doit être âgé de moins de 45 ans. Le consentement écrit de la conjointe est préalablement requis. Quatre à six recueils sont souhaités à intervalles choisis librement. Les éjaculats sont conditionnés en paillettes anonymisées. Le sperme est congelé et conservé dans l'azote liquide à -196°C dans un des CECOS (Centre d'Etude et de Conservation des Oeufs et du Sperme humains). Le don avec sperme frais est interdit. Après décongélation des paillettes, le sperme du donneur peut être utilisé selon les cas en IIU ou en FIV. La congélation n'altérant pas le pouvoir fécondant du sperme, les résultats de l'IIU et de la FIV avec sperme de donneur (à fertilité prouvée) sont en général supérieurs à la moyenne.

3-2-1-2 Particularités du don d'ovocytes

La donneuse doit être âgée de moins de 38 ans. Le consentement écrit de son conjoint est également indispensable. Le recueil de ses ovocytes nécessite un traitement de stimulation et une ponction folliculaire identiques à ceux de la FIV classique. La donneuse doit être informée de la lourdeur du traitement inducteur (nombreux rendez-vous, nombreuses injections) et des complications éventuelles de la stimulation (SHSO - thromboses)

Avec ces ovocytes donnés, la FIV est réalisé avec les spermatozoïdes de l'homme du couple receveur. Les embryons obtenus sont soit transférés immédiatement dans l'utérus de la receveuse lors d'un cycle légèrement stimulé, soit congelés en vue d'un transfert plus tardif si la femme receveuse n'est pas prête... Avant la révision de la loi bioéthique en 2004, un contrôle sérologique de la donneuse était imposé six mois après le don, obligeant les centres à congeler tous les embryons Or, on sait que les embryons congelés donnent un taux de grossesse bien moins élevé que leurs congénères frais, diminuant les chances du couple receveur. La loi de 2004 augmente ainsi les chances de grossesse d'une FIV avec don d'ovocytes : le transfert d'embryons frais a les mêmes chances qu'une FIV classique.

3-2-1-3 Rôles des centres agréés

Le rôle et la responsabilité des centres agréés pour le don (sperme ou ovule) sont très importants :

- Les médecins du centre sont chargés de vérifier les motivations des donneurs et reçoivent le consentement des deux membres du couple donneur. Ils vérifient l'indication de la PMA avec don pour le couple receveur ainsi que leurs examens du bilan préalable.
- Ils imposent aux couples demandeurs l'obligation d'un ou plusieurs entretiens avec un psychologue ou un psychiatre, ce qui augmente le délai de réflexion.
- Ils doivent tenir des registres qui reflètent en détail l'activité du centre. Un double du dossier administratif et juridique des couples receveurs ainsi que leurs consentements écrits avant chaque tentative de PMA avec don sont conservés dans le centre agréé.
- Ils contrôlent la négativité des investigations sanitaires chez les donneurs et les receveurs afin de prévenir la transmission de maladies infectieuses et bactériennes (HIV, Hépatite B, Cytomégalo virus, toxoplasmose, syphilis, rubéole...)
- Ils assurent le bilan génétique des donneurs et des receveurs afin d'éviter la transmission de maladies génétiques
- Ils réalisent l'appariement anonyme et confidentiel « donneur - receveur » prenant en compte l'origine ethnique, la morphologie, le groupe sanguin et évitant le cumul des mêmes facteurs de risque génétique.

3-2-1-4 Des dons insuffisants

Le don de gamètes est long et difficile en France. Beaucoup abandonne la procédure en cours. Pour ces couples, l'attente se compte en années : le délai d'attente est en moyenne de 18 mois pour le don de sperme et de 2 à 3 ans pour le don d'ovocytes sans pour autant garantir que tous les couples aient les gamètes souhaités.

Ceci s'explique par la pénurie des donneurs (207 en 2004) et des donneuses (144 en 2004). (Agence de biomédecine, rapport de 2004) face à la demande toujours importante : environ 2000 demandes par an et ce, malgré l'ISCI qui a fortement diminué les demandes de dons de sperme.

Selon la loi de bioéthique, seul le gouvernement (et depuis 2004, l'agence de Biomédecine) est habilité à organiser des campagnes d'information sur le don de gamète ; la publicité pour ce type de don étant interdite.

Cependant, la seule et unique campagne a eu lieu en ... 1998, neuf ans déjà !!!

3-2-2 Don d'embryons

Officiellement, le don d'embryon a été prévu dans la loi bioéthique de 1994. Les décrets d'application n'ont pourtant été signés qu'en 2000, ce qui explique que cette pratique soit à l'heure actuelle peu développée en France.

Le don d'embryon est destiné théoriquement aux couples dont les gamètes sont absents ou inutilisables. Il regroupe en fait les indications du don d'ovocytes et du don de sperme. Il est parfois demandé par les couples qui le voient comme une solution plus équilibrée que le don d'ovocytes ou de sperme.

Tout comme le don de gamètes, le don d'embryon est gratuit et strictement confidentielle. La plupart des embryons donnés sont des embryons surnuméraires congelés de patientes ayant eu un ou plusieurs enfants en FIV et n'ayant plus de projet parental pour ces embryons restants. Le délai d'attente pour obtenir ces embryons est supérieur à deux ans.

Ils sont transférés dans l'utérus de la donneuse lors d'un cycle stimulé pour augmenter les chances de nidation. Ayant subis la congélation/décongélation, ces embryons ont un taux d'implantation faible. La PMA avec don d'embryons est donc une alternative peu réaliste pour le couple stérile.

La loi de bioéthique de 1994 a régulé de manière très stricte le don d'embryon. Tout comme le don de gamètes, un ensemble de vérifications génétiques et infectieuses est imposé aux couples donneurs. Pour ces couples, un consentement doit être signé par les deux conjoints.

Pour les couples receveurs, une acceptation du don doit être faite devant le notaire ou auprès du tribunal de Grande Instance. Cette acceptation équivaut à une adoption et interdit par la suite toute démarche d'exclusion de la maternité ou de la paternité (comme pour le don de gamètes).

3-3 Coût et prise en charge de la procréation médicalement

assistée (Devaux A. et al., 1999- <http://ampcochin.paris.free.fr/cout.html#Assur%E9s>)

3-3-1 Coût de la PMA

	Prix en euros	Prestations correspondantes
Etablissement du dossier	2280 €	<ul style="list-style-type: none"> • Consultations (gynécologie, éventuellement urologie, anesthésie, biologie) • Examens masculins (laboratoire, échographie) • Examens féminins (laboratoire, échographie, radiologie)
IIU	1067 €	<ul style="list-style-type: none"> • Soins gynécologiques : consultations et insémination • Médicaments • Dosages hormonaux • Echographies • Laboratoire (préparation du sperme)
FIV classique	3049 € (ISCI 3811 €)	<ul style="list-style-type: none"> • Soins gynécologiques : consultations, transfert embryonnaire • Médicaments • Dosages hormonaux • Echographies • Hospitalisation (ponction folliculaire et laboratoire inclus) • Congélation embryonnaire
Remplacement d'embryons congelés	1220 €	<ul style="list-style-type: none"> • Soins gynécologiques : consultations, transfert embryonnaire • Médicaments • Dosages hormonaux • Echographies
Garde des embryons congelés	33 €	Forfait annuel

Tableau 28 : Prix de la PMA (d'après www.ampcochin.paris.free.fr, 2007)

Les prix indiqués dans le tableau suivant sont ceux pratiqués par la clinique Cochin à Paris. Ils sont susceptibles de varier d'un centre à l'autre. Les coûts des examens et des traitements sont susceptibles de variations importantes d'un cas à l'autre, en fonction des anomalies rencontrées.

La réponse aux traitements inducteurs peut beaucoup varier d'une femme à l'autre et d'un cycle à l'autre induisant des différences parfois importantes (jusqu'à plus de 50% d'augmentation ou de réduction du prix) dans les dépenses liées aux médicaments et aux examens indispensables pour la surveillance.

Les prix indiqués sont donc approximatifs. Ils doivent être considérés comme des ordres de grandeurs, donnés à titre indicatif.

3-3-2 Conditions de prise en charge par la sécurité sociale

Une prise en charge par l'assurance maladie à 100 % est possible (hormis les dépassements d'honoraires des centres privés). Pour l'obtenir, le couple doit en faire la demande auprès de sa caisse d'assurance maladie, en lui faisant parvenir une demande d'exonération du ticket modérateur ainsi qu'une demande d'entente préalable pour les actes. Un certificat médical délivré par le centre attestant de l'utilité de la PMA est nécessaire.

Cette demande doit être renouvelée avant chaque cycle de PMA. L'absence de réponse dans les trois semaines par la sécurité sociale vaut un accord.

La sécurité sociale rembourse jusqu'à 4 FIV par couple. En cas de naissance d'un enfant, le nombre de nouvelles tentatives est à nouveau de 4.

De même la sécurité sociale rembourse jusqu'à 6 inséminations intra utérines. Le nombre de replacements d'embryons congelés n'est pas limité.

Pour la FIV, en cas d'échec de la stimulation de l'ovulation et donc en cas d'annulation de la ponction folliculaire, le cycle de FIV en question n'est pas comptabilisé parmi les quatre tentatives remboursées.

La sécurité sociale ne rembourse plus les techniques de PMA à partir du 43^{ème} anniversaire de la femme. L'âge de l'homme n'est pas limité.

Après ces 4 ou 6 cycles de PMA, il est tout de même possible aux couples de continuer les examens et traitements aux conditions suivantes :

1. Les frais sont entièrement à la charge des couples
2. Le médecin est tenu d'indiquer la mention " NR " (pour " non remboursable ") sur la feuille de maladie.

Bien entendu, le non respect de ces dispositions autorise la caisse d'assurance maladie à demander à tous les acteurs (médecins, biologistes, pharmaciens et patients) le remboursement des sommes indûment perçues.

CONCLUSION

La stérilité touche 2 à 5% des couples français. L'absence de grossesses amène 15 à 20% des couples à consulter à un moment ou à un autre de leur vie un centre spécialisé. Lors de ces rendez-vous avec le gynécologue, un bilan complet, précis et méthodique doit être établi aussi bien chez la femme que l'homme pour diagnostiquer la stérilité ou l'hypofertilité.

Les principales étiologies de la stérilité féminine sont les troubles de l'ovulation, les salpingites infectieuses, l'endométriose, les troubles de la glaire cervicale, le syndrome Distilbène et les malformations cervico-vaginales et utérines. En fonction de l'étiologie, un traitement est instauré. Il s'agit le plus souvent d'un traitement chirurgical pour restaurer les voies génitales féminines ou d'un traitement inducteur de l'ovulation si un trouble hormonal est détecté. Si ces traitements échouent, une technique de procréation médicalement assistée peut être proposée aux couples au bout de plusieurs cycles inféconds.

Deux techniques de procréation médicalement assistée prédominent : ce sont l'insémination intra-utérine (IIU) et la fécondation in vitro (FIV). Les chances de grossesse par cycle sont de 15,6% pour l'IIU et de 23% pour la FIV classique. Ces résultats ne sont pas exceptionnels mais sont en relation avec les capacités de reproduction naturellement faibles de l'espèce humaine.

Une nouvelle technique se développe depuis 2002 dans quelques centres en France, il s'agit de la maturation in vitro (MIV) ; à ce jour elle a encore un faible rendement mais les spécialistes attendent beaucoup de cette méthode notamment pour les femmes atteintes de dystrophie ovarienne poly- kystique (DOPK). En effet la MIV permet l'obtention de follicules matures sans l'établissement d'un traitement inducteur de l'ovulation donc sans risque d'hyperstimulation ovarienne.

Malgré l'amélioration des résultats de l'induction de l'ovulation et de la procréation médicalement assistée lors de la dernière décennie, un tiers des couples ne peuvent réaliser leur projet parental par la médicalisation. Pour aboutir à ce désir de grossesse, ils peuvent avoir recours au don de gamètes ou d'embryons. Du fait du caractère bénévole et gratuit des dons, les donneurs sont peu nombreux d'où des délais d'attente interminables qui peuvent

décourager plus d'un couple : il faut attendre plus de dix-huit mois pour le don de sperme et plus de deux ans pour le don d'ovocytes ou d'embryons.

Une autre solution existe dans certains états aux USA et dans certains pays d'Europe tels que la Grande-Bretagne et la Belgique : il s'agit de la gestation pour autrui. Elle permet aux femmes ne pouvant porter d'enfant, les filles Distilbène notamment, d'être mères en faisant appel à une tierce personne dont elles louent l'utérus. De nombreuses associations en France militent pour la légalisation et l'encadrement de la gestation pour autrui en France ; elle apporterait une solution à certaines stérilités pour lesquelles les traitements actuels sont impuissants et éviterait aux femmes françaises de se mettre hors la loi en allant chercher à l'étranger ce qu'elles ne peuvent trouver sur le territoire, à savoir un utérus à louer...

Au cours des dernières années, les demandes de consultations pour stérilité et les demandes de procréation médicalement assistée ont réellement augmentées : le nombre de fécondation in vitro par exemple est passé de 37 000 à 44 000 entre 1999 et 2003. La stérilité augmente-t-elle ? La comparaison avec les anciennes données est difficile car ces données sont rares et les méthodes d'analyses ont beaucoup changé. De ce fait, une controverse s'est développée. Pour certains spécialistes, l'augmentation des consultations ne serait en fait due qu'à l'âge plus tardif des femmes voulant procréer et à l'évolution des mentalités actuelles où la naissance d'un enfant est programmée dans la vie de couple : le moindre retard les amène à consulter. Pour d'autres, l'augmentation de la stérilité est bien réelle. Sont incriminés la pollution de l'environnement par les métaux lourds et les pesticides, les nombreuses ondes auxquelles notre corps est incessamment soumis, le tabac, le stress, l'alcool, l'obésité, l'anorexie, la boulimie, les infections génitales en augmentation ... Même si leur impact réel sur la stérilité n'est pas encore connu, il est indéniable que tous ces éléments sont néfastes pour la fertilité humaine ; nous en sommes conscients et pouvons donc y remédier par plus d'informations et de préventions sur ces sujets.

Lexique des abréviations

AMH = Anti Mullerienne Hormon
AMP = Assistance Médicale à la Procréation
CECOS = Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme humains
CC = Citrate de Clomifène
DES = Diéthylstilbestrol
DOPK = Dystrophie Ovarienne Micro PolyKystique
E2 = Estradiol
FIV = Fécondation In Vitro
FSH = Follicul Stimulating Hormon
GEU = Grossesse Extra Utérine
GM = Grossesse Multiple
GnRH = Gonadotrophin Releasing Hormon = LH-RH
HHO (axe) = axe Hypothalamo-Hypophyso-Ovarien
HMG = Human Menopausal Gonadotrophin
HSG = Hystérosalpingographie
hCG = Gonadotrophin Chorionique
IGF = Insulin like Groxth Factor
IUI = Insémination Intra Utérine
ICSI = Intra Cytoplasmic sperme injection
IMSI = Intra cytoplasmic Morphologocal sperme Injection
IVG = Interruption Volontaire de Grossesse
LH = Luteinizing Hormon
LH-RH = Luteinizing Hormon Releasing Hormon = GnRH
LUF-S = Luteinized Unruptured Follicle Syndrom
MIV = Maturation In Vitro
MST = Maladies Sexuellement Transmissibles
O = Oestrogènes
P = Progestérone
PMA = Procréation Médicalement Assistée
SHSO = Syndrome d'Hyper - Stimulation Ovarienne
UI = Unité Internationale

Bibliographie

ANTINORI S.

Tout savoir sur la procréation assistée - Paris : FAVRE, 2003

ANTOINE JR., VERSTRAETE L., FIORI O.

Thérapeutiques médicales de l'AMP

In : MERVIEL P., COHEN J., ANTOINE JM. et al.

Assistance médicale à la procréation - Paris : Eska, 2006 – p.29-32

AUBARD Y., OLIVENNES F.

Fertilité après traitement anti-cancéreux – Paris : Masson, 1999

BELAISCH – ALLARD J.

Insémination intra-utérine avec sperme du conjoint

In : MERVIEL P., COHEN J., ANTOINE JM. et al.

Assistance médicale à la procréation - Paris : Eska, 2006 – p.79-88

BELAISCH J., COHEN A.

La stérilité - Montrouge : Pil, 1985

BLANC C., BOUBLI L.

Gynécologie - 2^{ème} éd. - Paris : Pradel, 1993.

BUSHSENSCHUTZ D.

La stérilité son diagnostic et son traitement - Paris : Sandoz, 1989

CANIS M., POULY JL ., WATTIEZ A., MAGE G.

Endométriose et infertilité – <http://www.endofrance.org/canisversionmedecin.html>

(page consultée en Février 2007)

DEBRY J.M.

La fertilité contrariée, les moyens de comprendre les raisons d'espérer –

Bruxelles : De Boeck Université, 1994

DESAULNIERS G.

L'endométriose – <http://www.crhsc.umontreal.ca/hscm/gyneco/endo.html>

(page consultée en Février 2007)

DE MOUZON J.

Devenir des enfants après FIV ou ICSI

In : MERVIEL P., COHEN J., ANTOINE JM. et al.

Assistance médicale à la procréation - Paris : Eska, 2006 – p.287-305

DEVAUX A., DUREUX-BROUILLAUD M.J.

Les guides de l'AP-HP : l'assistance médicale à la procréation - Paris : Doin, 1999

FEYEREISEN E., MENDEZ-LOZANO H., AMAR A., FAUCHIN R.
Supplémentation de la phase lutéale

In : MERVIEL P., COHEN J., ANTOINE JM. et al.

Assistance médicale à la procréation - Paris : Eska, 2006 – p.199-206

GUIBERT J., DAVY C., OLIVENNES F.

Eclosion embryonnaire assistée par FIV

In : MERVIEL P., COHEN J., ANTOINE JM. et al.

Assistance médicale à la procréation - Paris : Eska, 2006 – p.237-241

HAMAMAH S.

Ovocyte et embryon. De la physiologie à la pathologie – Paris : Ellipses, 1999

HEDON B., DECHAUD H., REYFTMANN L., ANAHORY T., LOUP V., HAMAMAH S.
Indications de l'AMP

In : MERVIEL P., COHEN J., ANTOINE JM. et al.

Assistance médicale à la procréation - Paris : Eska, 2006 – p.51-59

HEFFNER J. L.

La reproduction humaine -1^{ère} éd.- Paris : De Boeck Université, 2003
(Sciences Médicales, Série Laennec)

HUMEAU C., ARNAL P.

Les médecines de procréation – Paris : Odile Jacob, 1994

JOHNSON MARTIN H.

Reproduction - 5^{ème} éd. - Paris : De Boeck Université 2002.
(Sciences Médicales, Série Pasteur)

LE MAITRE B.

Le tabac en 200 questions – Paris :De Vecchi, 2003

LESOURD F.

Complications de l'AMP

In : MERVIEL P., COHEN J., ANTOINE JM. et al.

Assistance médicale à la procréation - Paris : Eska, 2006 – p.213-219

MENEZO Y.

Les cultures embryonnaires prolongées

In : MERVIEL P., COHEN J., ANTOINE JM. et al.

Assistance médicale à la procréation - Paris : Eska, 2006 – p.245-250

MERVIEL P., CAMPY H., NAJAS S., BRASSEUR F., FLORET S.

Bilan féminin et masculin avant une assistance médicale à la procréation

In : MERVIEL P., COHEN J., ANTOINE JM. et al.

Assistance médicale à la procréation - Paris : Eska, 2006 – p.17-27

MERVIEL P., CAMPY H., NAJAS S., BRASSEUR F., FLORET S.

Le transfert embryonnaire

In : MERVIEL P., COHEN J., ANTOINE JM. et al.

Assistance médicale à la procréation - Paris : Eska, 2006 – p.185-194

OLIVENNES F., HAZOUT A., FRYDMAN R.

Assistance médicale à la procréation – Paris : Masson, 2002.

(Série Abrégés)

OLIVIER V.

La MIV ou maturation in vitro des ovocytes – Les nouvelles voies de la FIV – journal l'Express, 2003 : <http://www.inrp.fr/biotic/procreat/amp/html/MIV.htm>

(Page consultée en Mai 2007)

POIROT C.

Naissance d'un bébé grâce à la maturation in vitro – dossier INSERM, 2004

http://www.canal-u.education.fr/canalu/affiche_programme.php?programme_id=847429468

(page consultée en Mai 2007)

POIROT C., LEFEVRE B.

Maturation ovocytaire in vitro

In : MERVIEL P., COHEN J., ANTOINE JM. et al.

Assistance médicale à la procréation - Paris : Eska, 2006 – p. 263-270

POLLY JL., CANIS M., MAGE G., RABISCHONG B., JARDON K., BOTROSCHVILI R., PIEKRSHVILI R., JANNY L., SCHUBERT B., BRUGNON F.

La chirurgie dans l'AMP

In : MERVIEL P., COHEN J., ANTOINE JM. et al.

Assistance médicale à la procréation - Paris : Eska, 2006 – p.37-47

RONGIERE C., BETTAHAR K., WITTEMER C., OHL J.

Les traitements adjuvants en AMP

In : MERVIEL P., COHEN J., ANTOINE JM. et al.

Assistance médicale à la procréation - Paris : Eska, 2006 – p.225-228

ROSSIN B.

Monitoring de l'ovulation

In : MERVIEL P., COHEN J., ANTOINE JM. et al.

Assistance médicale à la procréation - Paris : Eska, 2006 – p.105-117

ROWE PJ., COMHAIRE FH, HARGREAVE TB, MELLOW H.J.

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

ROYERE D.

Aspects techniques de la FIV

In : MERVIEL P., COHEN J., ANTOINE JM. et al.

Assistance médicale à la procréation - Paris : Eska, 2006 – p.133-138

TOURNAIRE M.

Physiologie de la reproduction humaine - Paris : Masson, 1985

ZORN JR.

Induction de l'ovulation

In : MERVIEL P., COHEN J., ANTOINE JM. et al.

Assistance médicale à la procréation - Paris : Eska, 2006 – p.65-77

ZORN J-R, SAVALE M.

Stérilité du couple – Paris : Masson, 2005

<http://spiral.univ-lyon1.fr/polycops/HistologieFonctionnelleOrganes/GenitalFeminin.html>

« Histologie fonctionnelle des organes : l'appareil génital féminin » -Faculté de médecine- Université Lyon 1 (page consultée en Janvier 2007)

[http://www-smbh.univ-](http://www-smbh.univ-paris13.fr/smbh/pedago/histologie/histologie_pcm2/app_repro_femininx3.pdf)

[paris13.fr/smbh/pedago/histologie/histologie_pcm2/app_repro_femininx3.pdf](http://www-smbh.univ-paris13.fr/smbh/pedago/histologie/histologie_pcm2/app_repro_femininx3.pdf)

« Appareil reproducteur féminin » - Cours de médecine- université Paris XIII (page consultée en Janvier 2007)

http://www.chusa.jussieu.fr/pedagogie/pcm2/histo/09_Genital_feminin.pdf

« Appareil génital féminin »- Cours de médecine- Faculté de Jussieu (page consultée en Janvier 2007)

<http://www.theses.ulaval.ca/2005/22412/ch01.html#d0e406>

« Revue des travaux antérieurs : L'ovaire, les follicules, la folliculogénèse et l'ovogénèse » Bibliothèque universitaire de Laval (page consultée en Janvier 2007)

http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/Gyneco/Poly_partie_Gyn%E9co.pdf

“La stérilité du couple” Polycopié de gynécologie – internat - Université de Lyon (page consultée en Janvier 2007)

<http://www.chu-toulouse.fr/spip.php?rubrique379>

« L'infertilité » - Centre d'AMP du centre hospitalier de Toulouse (page consultée en Janvier 2007)

<http://ampcochin.paris.free.fr/caryotype.html>

« Les anomalies génétiques » - Hôpital Cochin à Paris. (page consultée en Février 2007)

http://www.valentin-apac.org/ANOMA_STERILITE.HTM

Les anomalies génétiques, association Valentin Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques (page consultée en Janvier 2007)

http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/rbp/endomet_reco.pdf

« Les traitements médicamenteux de l'endométriose génitale (en dehors de l'adénomyose) »- Recommandation de bonne pratique- AFSSAPS (page consultée en Février 2007)

http://www.sogc.org/health/health-vaginismus_f.asp#how

« Le vaginisme » - Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) - Ottawa (page consultée en Février 2007)

<http://www.uvp5.univ-paris5.fr/Campus-gyneco-obst/cycle2/poly/0900faq.asp>

« Comment bien conduire la première consultation d'un couple pour stérilité »- Faculté de Médecine, Paris V (page consultée en Février 2007)

<http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/rbp/ovureco.pdf>

« Les médicaments inducteurs de l'ovulation », Recommandation de bonne pratique-AFSSAPS. (page consultée en Mars 2007)

http://ampcochin.paris.free.fr/classif_emb.htm

«Classification des embryons » - Hôpital Cochin à Paris (page consultée en Mars 2007)

http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/gynecologie/AMP.pdf

« Que signifie AMP ? » - Module : De la conception à la naissance- Faculté de Médecine à Strasbourg. (page consultée en Février 2007)

http://www.agence-biomedecine.fr/fr/rapport_2005/som/som_assist_1.htm

« Bilan des activités de procréation et de génétique en France 2002 - 2003 – 2004 » (page consultée en Mars 2007)

http://www.fivfrance.com/page_questdiv.html#F01

« Délai entre deux tentatives de FIV ou d'ICSI » (Page consultée en Mars 2007)

<http://perso.orange.fr/fivnat.fr/>

« Les statistiques de la Fécondation in vitro en France » (Page consultée en Mars 2007)

<http://allianceetfecondite.over-blog.com/article-5582132.html>

« Davantage de malformations chez les bébés éprouvettes selon une étude canadienne » Article datant du 9 Février 2007 (page consultée en Mars 2007)

<http://www.maia-asso.org/sterilite-suicide.html>

« Infertilité : quand le désir de vie devient désir de mort » - Association MAIA - Conférence lors des 10èmes journées nationales pour la prévention du suicide (2 au 4 février 2006) (Page consultée en Avril 2007)

http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/gynecologie/AMP.pdf

« Aspect psychologique » - Module : De la conception à la naissance - Faculté de Médecine à Strasbourg

<http://www.maia-asso.org/doc/gpa/gestation%20pour%20autrui%20-etat%202006.pdf>

« Gestation pour autrui » - Association MAIA (page consultée en Mars 2007)

<http://ampcochin.paris.free.fr/index.html>

« Législation de l'AMP » - Hôpital Cochin à Paris (page consultée en Mars 2007)

http://www.maia-asso.org/page.php?m=amp_m.inc&id=pma_don_sperme.htm

« Le don de sperme » - Association MAIA (page consultée en Mars 2007)

http://www.maia-asso.org/page.php?m=amp_m.inc&id=pma_don_ovocyte.htm

« Le don d'ovocyte » - Association MAIA (page consultée en Mars 2007)

<http://ampcochin.paris.free.fr/cout.html#Assur%E9s>

« Prix de l'AMP- prise en charge par la sécurité sociale » - Hôpital Cochin à Paris
(page consultée en Mars 2007)

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

ANNEE DE SOUTENANCE : 2007

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : BARILLIER HELENE

TITRE DE LA THESE : LA STERILITE FEMININE
Prise en charge actuelle en France

RESUME :

15 à 20 % des couples français sont amenés à consulter pour un problème de fertilité. Les étiologies principales de la stérilité féminine sont les troubles de l'ovulation, les salpingites infectieuses, l'endométriose, le syndrome Distilbène, les troubles de la glaire cervicale et les malformations cervico-vaginales.

Un bilan d'exploration de la femme complet, précis et méthodique doit être établi pour situer l'origine du trouble afin d'appliquer le traitement le plus adapté.

Le traitement de la stérilité se fait essentiellement par chirurgie et par induction de l'ovulation.

En cas d'échecs répétés, une procréation médicalement assistée peut être proposée aux couples. L'insémination intra-utérine et la fécondation in vitro classique sont les deux techniques principales indiquées dans la stérilité féminine.

Malgré les progrès de la science, un tiers des couples stériles ne peuvent réaliser leur projet parental par la médicalisation. Pour aboutir à ce désir d'enfant, ils peuvent avoir recours soit aux dons de gamètes ou d'embryons, soit à l'adoption.

MOTS-CLES :

Stérilité féminine

Ovulation - - Induction

Anovulation

Procréation médicalement assistée

Endométriose

Insémination artificielle humaine

Diéthylstilbestrol

Fécondation in vitro

ADRESSE DE L'AUTEUR : 31 AVENUE PARMENTIER
75 011 PARIS