

Assistance Médicale à la Procréation

1 Que signifie « Assistance médicale à la procréation » ?

Les Procréations Médicalement Assistées ou techniques d'Assistance Médicale à la Procréation sont l'ensemble des techniques médicales et biologiques qui comportent la manipulation des gamètes, avec ou sans fécondation in vitro, dans le but d'obtenir une grossesse chez un couple qui sans cela risquerait de demeurer infécond.

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

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

- Les inséminations artificielles (IAC, avec sperme du conjoint ou IAD, avec donneur),
- La fécondation in vitro (FIVETE, fécondation in vitro et transfert d'embryon),
- L'ICSI (Intra Cytoplasmic Spermatozoïd Injection).

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

Ces techniques nécessitent au préalable la réalisation d'un bilan complet dans le but d'optimiser la prise en charge par des choix éclairés. Elles sont en France, encadrée essentiellement par les Lois dites de Bioéthiques

2 Techniques d'insémination artificielle

L'insémination artificielle consiste à introduire de façon instrumentale les spermatozoïdes dans le tractus génital féminin, éventuellement au niveau du col, mais essentiellement dans la cavité utérine pour favoriser la rencontre des gamètes mâles et femelles.

.2.1 Démarches obligatoires pré-thérapeutiques

Pour chacun, il convient de vérifier des examens dits de sécurité sanitaire :

sérologies HIV , hépatite B, hépatite C, syphilis.

Les bilans spermatiques doivent dater de moins de 3 mois (spermogramme, spermoculture ; test de migration survie) et les sérologies doivent dater de moins de 12 mois

.2.2 Technique

Préparation du sperme

L'insémination n'emploie que les seuls spermatozoïdes, préalablement sélectionnés du sperme frais ou congelé du conjoint ou d'un donneur.

Les gamètes sont mis en suspension dans un faible volume de milieu, 0,25 à 0,30 ml, juste suffisant pour remplir la cavité utérine.

Stimulation de l'ovulation

L'insémination intra-utérine en cycle spontané n'a démontré son efficacité que dans deux indications mécaniques : la stérilité cervicale isolée ou l'impossibilité d'avoir des rapports sexuels complets. Dans tous les autres cas, elle ne donne de bons résultats qu'associée à une stimulation de l'ovulation. La stimulation doit être monitorée (c'est-à-dire évaluée par échographie pelvienne et/ou dosages hormonaux plasmatiques) pour réduire le risque de grossesse multiple. (les attentes du monitoring)

Insémination

La préparation est introduite au niveau du corps utérin à l'aide d'un fin cathéter qui franchit le col utérin.

Le moment de l'insémination est un des facteurs essentiels du succès : 36 h après le déclenchement artificiel de l'ovulation, ou le lendemain du pic spontané de LH.

2.3 Indications

-si les trompes utérines sont perméables

-nombre suffisant de spermatozoïdes mobiles est récupéré après préparation du sperme.

-Il faut injecter au moins 1 million de spermatozoïdes mobiles (500 000 spermatozoïdes d'après le GBP-AMP)

pour espérer obtenir une grossesse.

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

-Les autres indications :

stérilités masculines, stérilités féminines à trompes perméables, immunologiques, idiopathiques, reposent sur une logique moins établie

stimulation afin de majorer les chances de fécondation.

2.4 Résultats

Ils dépendent de nombreux facteurs

l'âge de la patiente

l'indication,

la présence ou non de stimulation, ...

Les taux de grossesses varient de 0 à 23 % avec une moyenne de 12 % par tentative.

L'insémination intra-utérine a remplacé l'insémination intra-cervicale

3 Techniques de FIVETE ?

3.1 Les principales indications

3.1.1 La fécondation *in vitro*

Dans la FIV dite « classique », la confrontation entre gamètes mâles et femelles est assurée en dehors de l'appareil génital féminin, par insémination simple « *in vitro* ».

La FIV réalise en dehors de l'organisme ce qui se fait normalement dans la trompe de la femme :

captation de l'ovocyte mature par le pavillon tubaire

transport des spermatozoïdes jusqu'à l'endroit où doit avoir lieu la fécondation, en général l'ampoule tubaire (achèvement de leur capacitation en cours de route)

fécondation, transport de l'œuf jusqu'à la cavité utérine où doit avoir lieu son implantation, tout en assurant les conditions nécessaires aux premières segmentations embryonnaires.

La principale indication est l'obstruction tubaire

Les autres possibilités thérapeutiques sont représentées par

***la chirurgie tubaire**

- chirurgie endoscopique pour tout ce qui est adhérences et lésions tubaires distales

-microchirurgie lorsqu'une anastomose tubaire est nécessaire

-Si la réparation des lésions tubaires laisse espérer un résultat satisfaisant, il faut commencer par la chirurgie tubaire et réserver la fécondation *in vitro* comme deuxième atout thérapeutique

-F IV d'emblée si

Salpingectomie

L'importance des lésions (plurifocalité) ou leur nature (tuberculose)

L'endométriose s'associe volontiers à la stérilité. Elle est peut-être la cause de certaines stérilités, mais le plus souvent son caractère minime ou modéré est insuffisant pour expliquer la stérilité.

Les stérilités dites « idiopathiques »

La FIV est la première thérapeutique qui donne des résultats tangibles en matière de stérilité inexplicée.

3.1.2 La fécondation assistée

Les indications de FIV couplée à une technique de micro-injection (ICSI) se sont rapidement diversifiées. Il s'agit alors d'injecter directement par intervention humaine un spermatozoïde dans chaque ovocyte mature recueillie du sperme éjaculé

Les indications sont essentiellement :

- L' oligoasthénotéraspermie
- Avec stigmates d'une auto-immunisation,
- Avec échec de fécondation en FIV classique.
- Dans le cadre d'une azoospermie, que celle-ci soit :
 - Excrétoire,
 - Sécrétoire.

Il faut également dans le dossier un acte de mariage ou une photocopie du livret de famille

Les sérologies nécessaires sont les mêmes que celles requises avant insémination artificielle.

De plus, un prélèvement local récent est également demandé :

prélèvement vaginal à la recherche de germe banals, chlamydiae, mycoplasmes chez la femme spermoculture et/ou uroculture selon le contexte chez le conjoint.

3.2 Le recueil de gamètes féminins

Ce recueil est nécessaire lorsqu'une fécondation in vitro ou une ICSI doivent être pratiquées. Le but est de recueillir au moins un ovocyte fécondable, ayant accompli l'ensemble des processus de maturation, afin de réaliser l'union des gamètes hors du tractus génital féminin.

Différentes méthodes sont utilisées pour préparer les ovaires au recueil ovocytaire :

le cycle naturel

l'induction de l'ovulation par citrate de clomiphène

les stimulations de l'ovulation par l'association citrate de clomiphène/FSH recombinante l'administration de FSH recombinante en association ou non avec un agoniste de la GnRH.

3.2.1 Le recueil ovocytaire au cours du cycle spontané ou induit

Lors d'un cycle naturel, le taux de succès du recueil de l'ovocyte est de 50 % et le taux de grossesse par cycle est d'environ 3 % seulement.

Par ailleurs, le recueil d'un ovocyte lors d'un cycle naturel requiert un monitoring de l'ovulation extrêmement précis afin de détecter le pic pré-ovulatoire de LH et réaliser la ponction ovarienne avant la rupture folliculaire.

soit à partir d'une injection déclenchante d'hCG dès que le diamètre du follicule atteint 18 mm de diamètre avec une sécrétion œstrogénique supérieure à 150 pg/ml (la ponction est alors réalisée 35 heures après l'injection d'hCG)

Les cycles induits par le citrate de clomiphène (150 mg/jour pendant 5 jours en débutant entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle) permettent le développement de 1 à 3 follicules.

Le taux de grossesses cliniques par cycle est d'environ 10 %. Le monitoring de l'ovulation a les mêmes impératifs que celui des cycles spontanés.

3.2.2 Le recueil ovocytaire au cours du cycle stimulé : stimulation contrôlée de l'ovulation

Le *but* essentiel de la stimulation de l'ovulation pour fécondation in vitro

*Augmenter le nombre d'ovocytes recrutés, maturés et donc susceptibles d'être fécondés

*Transfert de plusieurs embryons pour augmenter les chances de grossesse.

La stimulation de l'ovulation diffère donc de l'induction de l'ovulation :

Le but de l'induction de l'ovulation est d'amener une patiente anovulatoire ou dysovulatoire à ovuler en se rapprochant le plus possible de ce que serait une ovulation physiologique, c'est à dire en provoquant la maturation et l'ovulation d'un seul follicule.

Inversement, le but de la stimulation de l'ovulation est d'augmenter les phénomènes naturels de façon à permettre la maturation simultanée de plusieurs follicules.

Les dosages plasmatiques

Un des critères essentiels du monitoring est constitué par l'évaluation du taux d'estrogènes plasmatiques en dosant le 17 β estradiol (E2) par dosage radioimmunologique ou immunoenzymatique rapide.

Ce taux est d'autant plus élevé que le nombre de follicules recrutés est important, et que leur volume (et donc le nombre de cellules sécrétantes) est augmenté.

L'échographie

Elle permet d'avoir une notion morphologique du développement folliculaire au niveau ovarien.

L'échographie renseigne donc sur le nombre de follicules qui ont pu être recrutés par la thérapeutique de stimulation, ainsi que sur leur développement (noter leur diamètre respectif) Sans qu'il y ait de relation précise entre la mesure du développement folliculaire et le degré de maturation auquel on est parvenu, la confrontation des données de l'examen échographique avec le taux d'estrogènes permet d'approcher cette notion. C'est essentiellement sur ces critères que sont prises les décisions de conduite de la stimulation et de déclenchement.

Cet examen permet également de mesurer l'épaisseur de l'endomètre et de décrire son échogénicité dans le but d'évaluer l'aptitude à la nidation.

3.4 La ponction folliculaire

Aux débuts de la FIV, les prélèvements folliculaires se faisaient par cœlioscopie. Progressivement les méthodes de prélèvement en ambulatoire sous contrôle échographique se sont développées et sont devenues la méthode standard et unique de prélèvement.

Le plus souvent la ponction est effectuée par voie vaginale, la sonde vaginale d'échographie étant munie d'un guide qui permet le passage d'une aiguille de prélèvement de calibre suffisant.

En effet, le taux de grossesse par transfert augmente avec le nombre d'embryons transférés jusqu'à un certain seuil, mais avec pour corollaire une majoration du risque de grossesse multiple.

Différents paramètres entre en ligne de compte (âge de la patiente, rang de la tentative...) et le choix du nombre d'embryons à transférer doit être décidé au cas par cas.

Les embryons surnuméraires, après recueil du consentement du couple, peuvent être congelés.

Ils feront l'objet d'un remplacement après préparation de l'endomètre sans repasser par toutes les étapes de la fécondation in vitro.

3.6 Transfert embryonnaire

C'est la dernière étape du processus de la fécondation in vitro

Il a lieu actuellement dans la majorité des cas à 48 h de la ponction

Le transfert a lieu en ambulatoire, le plus souvent au laboratoire de fécondation in vitro

La phase lutéale est habituellement soutenue par l'administration de progestérone naturelle parfois associée à de l'hCG en injectable selon les habitudes des équipes médicales.

Le premier dosage de B hCG plasmatique a lieu 14 jours après la ponction folliculaire

3.7 - Complications

Globalement, on peut estimer qu'une complication qui nécessite l'hospitalisation de la patiente se produit de une à deux fois sur cent.

3.7.1 Complications liées à la stimulation de l'ovulation

asthénie

céphalées

métrorragies

mastodynies

bouffées de chaleur

troubles digestifs

pertes de mémoire

1 Allergie aux produits utilisés

2 Prise de poids

Accident thrombotique

3 Modifications du cycle : Le cycle qui suit immédiatement un cycle stimulé peut être légèrement modifié dans sa durée (allongé ou raccourci) et l'ovulation altérée

4 Syndrome d'hyperstimulation (HSO) : C'est la complication majeure des traitements de stimulation de l'ovulation. Un syndrome d'hyperstimulation grave survient dans environ 2 % des cycles stimulés en vue de fécondation in vitro . ascite majeure, syndrome de détresse respiratoire, insuffisance rénale aiguë, accidents thrombo-emboliques et leucocytose importante.

5 Torsion d'annexe : Survenant sur des ovaires augmentés de volume en raison du traitement

6 Risque oncogène ?

L'analyse de la littérature donne des résultats discordants sur un surrisque éventuel de cancer du sein, de l'utérus ou de l'ovaire

3.7.2 Complications liées au prélèvement ovocytaire

A ses débuts, la fécondation in vitro était réalisée à partir d'ovocytes obtenus par coelioscopie

il est indispensable que tous les prélèvements folliculaires soient faits en présence d'un anesthésiste qui se comporte avec ce type de patiente exactement comme il le ferait pour n'importe quelle autre intervention : consultation de pré anesthésie, éventuels examens complémentaires en fonction des antécédents et des facteurs de risque particuliers de la patiente, mise en place d'une voie veineuse, prémédication... etc.

La ponction elle-même comporte le risque de perforation d'organes pelviens ou d'effraction vasculaire. peut être plus fréquente mais passe inaperçue

Complications infectieuses : de survenue secondaire, le syndrome clinique, d'abord pelvien, puis rapidement abdominal, s'installe en deux à trois jours, avec fièvre croissante et troubles digestifs

La contamination directe de l'ovaire par l'aiguille de ponction avec l'inoculation de germes dans un milieu de culture favorable comme peut l'être un corps jaune bien vascularisé, peut être à l'origine d'abcès ovariens.

Complications hémorragiques : elles donnent le même tableau clinique initial que les complications infectieuses, essentiellement des douleurs abdominales, mais il y a en plus les signes d'anémie aiguë. Le plus souvent ce sont les ovaires qui saignent. Glace sur le ventre, surveillance attentive et tout rentre dans l'ordre en quelques heures. Mais il arrive, heureusement rarement qu'il faille faire l'hémostase chirurgicalement.

Il y a aussi parfois une hémorragie vaginale. L'extériorisation de sang et de caillots rend le diagnostic aisé. Un point en X sur le cul de sac qui saigne permet d'obtenir facilement l'hémostase.

3.7.3 Complications liées au transfert embryonnaire

Le plus fréquemment, il est effectué par voie endo-utérine. En général anodin, il peut occasionner

- malaise vagal (bradycardie, sueurs), crise de spasmophilie ou de tétanie. Ces manifestations sont le fait du stress et de l'angoisse et sont minimisées par la préparation du transfert : réalisation d'un « test de transfert » en consultation, prémédication.
- fausses route : il s'agit plus d'un échec de la FIV que d'une complication dans la mesure où un transfert effectué hors de la cavité utérine (néo-cavité, col, cavité abdominale) aboutira le plus souvent à une non implantation embryonnaire.
- syndrome infectieux : introduction de germes dans la cavité utérine lors du passage de l'endocol. Le plus souvent, les germes sont déjà présents, et le transfert n'est que le facteur déclenchant de l'infection.
- En général, un traitement médicamenteux suffit. Mais il faut identifier le réservoir pour éviter la récurrence lors de tentatives ultérieures, et si ce réservoir est annexiel, cas le plus fréquent, il faut probablement faire une salpingectomie préventive.

3.8 Analyse des résultats

L'expression des résultats et surtout leur interprétation pose des problèmes particuliers en fécondation in vitro. L'habitude est de les exprimer en « pourcentages de *réussite* par rapport au nombre de *tentatives* ». Toute la QCM est de savoir ce que l'on entend par « réussite » ou « succès » et par « tentative ».

Les résultats globaux d'une activité de fécondation in vitro n'ont pas grande signification dans la mesure où ils dépendent d'un grand nombre de critères qui peuvent fortement les influencer. Par exemple, tel groupe dont le recrutement est plus orienté vers les problèmes de stérilité masculine aura des résultats globaux plutôt moins bons que ceux d'autres groupes. Si l'équipe choisit de fixer une limite d'âge à 37 ans, les résultats devraient être meilleurs que si des patientes de 40 ans sont admises à faire une tentative. Est-ce dire que cette équipe aura mieux travaillé ? Ou encore, si une équipe choisit de faire une politique de prévention des grossesses multiples en utilisant le plus possible le cycle spontané et en limitant strictement le nombre d'embryons transférés, ses résultats globaux devraient être moins bons.

Il ne faut donc pas interpréter à la lettre les résultats globaux d'une équipe. Ils ne sont qu'une image grossière du travail réalisé. De nombreux autres critères d'évaluation doivent intervenir pour pouvoir porter un jugement valable.

	FIV	ICSI
Taux de grossesse / ponction	21,6 %	24,4 %
Naissance d'au moins 1 enfant vivant par ponction	17,1 %	21,1 %

3.9 Aspects psychologiques

Ils ne faut pas les faire disparaître derrière la technique. Un couple qui n'arrive pas à avoir les enfants qu'il désire est un couple en détresse. Avant d'avoir recours à la fécondation in vitro il a déjà derrière lui une longue histoire d'infertilité, depuis le moment de sa découverte (découverte progressive, au fur et à mesure des cycles inféconds) en passant par la phase du bilan diagnostique et celle des premières tentatives thérapeutiques conclues par un échec. Le recours à une technique « artificielle » n'est pas un traumatisme en soi, si elle devait se conclure par un succès. Mais là où les difficultés commencent, c'est lorsque « après tout cela », il n'y a toujours rien : Encore l'échec, et l'espoir qui s'éteint progressivement...

Le profil psychologique parfois particulier des couples stériles n'est pas la cause de la stérilité ni de l'échec du traitement. Il est la résultante du vécu de la stérilité et de l'usure apportée par les espoirs déçus. La technique de la fécondation in vitro, dans la mesure où elle aussi se conclurait par un échec, peut apporter un surcroît de difficultés psychologiques. Elles sont d'autant plus importantes que la fécondation in vitro est une technique « lourde » aussi bien du point de vue de l'investissement « temps » qui est demandé au couple, que du caractère invasif et intrusif des examens et des interventions médicales et biologiques, ainsi que du point de vue de l'espoir qui est généré, cette méthode étant considérée - à tort plus souvent qu'à raison - comme une technique miraculeuse ou un ultime recours. Le couple va devoir une fois de plus assumer ce traumatisme psychologique. Certains ne le peuvent pas, et si l'équilibre du couple est en péril il ne faut pas proposer ce type de traitement.

3.10 Aspects éthiques et règlementaires

La fécondation in vitro et son emploi en clinique humaine crée un champ nouveau d'interrogations que l'homme doit se poser à lui-même.

La fécondation in vitro est en effet une forme de « création de la vie ». Sa réalisation nécessite un certain nombre d'interventions techniques sur lesquelles il est légitime de s'interroger. Surtout, elle donne accès aux embryons humains, ce qui peut être le point de départ de toute une série d'interventions possibles dont certaines sont sans doute justifiées, mais pas toutes.

La fécondation in vitro n'est une technique acceptable dans ses applications à l'espèce humaine que si sa pratique répond à un certain nombre de règles. Ces règles ont été définies par les professionnels

D'un point de vue réglementaire, les Lois de bioéthiques du 29 Juillet 1994 encadrent notre pratique

A ce jour, l'A.M.P. est possible :

- chez des couples hétérosexuels (et pas chez une femme seule)
- dont les deux membres du couple sont vivants au moment de la tentative - en âge de procréer
- mariés

L'équipe médicale doit avoir en son sein un biologiste et un clinicien agréés pour ces techniques.

L'agrément est nominal. L'équipe doit rendre un bilan annuel au ministère de la santé