

Item 30 : Assistance Médicale à la Procréation (AMP)

Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF)

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

Pré-Requis.....	4
OBJECTIFS	4
I Que signifie « Assistance Médicale à la Procréation » (AMP) ?	4
II Que faut-il savoir des techniques d'insémination artificielle ?.....	6
II.1 Démarches obligatoires pré-thérapeutiques	6
II.2 Technique.....	6
II.2.1 Préparation du sperme	6
II.2.2 Stimulation de l'ovulation.....	6
II.2.3 Insémination.....	7
II.3 Indications.....	7
II.3.1 Insémination Artificielle avec sperme du Conjoint (IAC).....	7
II.3.2 Insémination Artificielle avec sperme de Donneur (IAD)	7
II.4 Résultats	8
III Que faut-il savoir des techniques de Fécondation In Vitro Et Transfert d'Embryon (FIVETE) ?	9
III.1 Les principales indications	9
III.1.1 La Fécondation In Vitro (FIV)	9
III.1.1.1 La stérilité tubaire.....	9
III.1.1.2 L'endométriose	10
III.1.1.3 Les stérilités dites « idiopathiques »	10
III.1.1.4 Les troubles de l'ovulation en seconde intention.....	11
III.1.1.5 Les échecs d'IAD (FIV-D)	11
III.1.2 La fécondation assistée	11
III.2 Démarches obligatoires pré-thérapeutiques	12
III.3 Le recueil de gamètes féminins	12
III.3.1 Le recueil ovocytaire au cours du cycle spontané ou induit	12

III.3.2	Le recueil ovocytaire au cours du cycle stimulé : stimulation contrôlée de l'ovulation	13
III.3.3	La surveillance du protocole de traitement : le monitoring	14
III.3.3.1	Les dosages plasmatiques	14
III.3.3.2	L'échographie	15
III.4	Les critères du déclenchement de l'ovulation	15
III.5	La ponction folliculaire	16
III.6	La phase biologique	17
III.6.1	Traitement des spermatozoïdes	17
III.6.2	Traitement des ovocytes	17
III.6.3	Observation des embryons	17
III.7	Transfert embryonnaire	18
III.8	Complications	19
III.8.1	Complications liées à la stimulation de l'ovulation	20
III.8.1.1	Allergie aux produits utilisés	20
III.8.1.2	Prise de poids	20
III.8.1.3	Accidents thrombotiques	20
III.8.1.4	Modifications du cycle	21
III.8.1.5	Syndrome d'HyperStimulation Ovarienne (HSO)	21
III.8.1.6	Torsion d'annexe	21
III.8.1.7	Risque oncogène ?	22
III.8.2	Complications liées au prélèvement ovocytaire	22
III.8.3	Complications liées au transfert embryonnaire	23
III.9	Analyse des résultats	24
III.10	Aspects psychologiques	25
III.11	Aspects techniques et réglementaires	26
IV	Annexes	27
	Glossaire	27
	Bibliographie	34

Recommandation	36
Abréviations.....	40

PRE-REQUIS

- Anatomie des organes génitaux internes et externes
- Spermatogenèse
- Développement folliculaire
- Physiologie du cycle menstruel
- Mécanismes de la fécondation
- Physiologie de la reproduction
- Mécanismes de l'implantation de l'œuf
- Embryogenèse
- Mécanismes de transport intra-tubaire de l'œuf

OBJECTIFS

ENC :

- Argumenter la démarche médicale et expliquer les principes de l'assistance médicale à la procréation

I QUE SIGNIFIE « ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION » (AMP) ?

Les Procréations Médicalement Assistées ou techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) sont l'ensemble des techniques médicales et biologiques qui comportent la manipulation des gamètes, avec ou sans Fécondation In Vitro (FIV), dans le but d'obtenir une grossesse chez un couple qui sans cela 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 :
 - Insémination Artificielle avec sperme du Conjoint (IAC),
 - Insémination Artificielle avec sperme du Donneur (IAD),
- La Fécondation In Vitro Et Transfert d'Embryon (FIVETE),
- L'injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes ou ICSI (Intra-Cytoplasmic Spermatozoid Injection).

À cet emplacement se trouve une vidéo ou un son, disponible sur la version en ligne.

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, encadrées essentiellement par les Lois dites de Bioéthiques du 29 Juillet 1994 et le Guide de Bonnes Pratiques cliniques et biologiques en Assistance Médicale à la Procréation (GBP-AMP) (Arrêté du 12 Janvier 1999).

(Recommandation : Arrêté du 12 janvier 1999 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en assistance médicale à la procréation. Journal Officiel de la République Française n° 50. 1999 Feb 28. p. 3061-3069. : http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=53A8714A3B19B0A0AB011B038F78963B.tpdjo03v_3?cidTexte=JORFTEXT000000759334&categorieLien=id)

(Recommandation : Loi n°94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal. Journal Officiel de la République Française n° 175. 1994 Jul 30. p. 11059. : http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=A5A7DA2DF11965DE812DB162C713122B.tpdjo03v_3?cidTexte=JORFTEXT000000549618&categorieLien=id)

(Recommandation : Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. Journal Officiel de la République Française n° 182. 2004 Aug 7. p. 14040. : http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=A5A7DA2DF11965DE812DB162C713122B.tpdjo03v_3?cidTexte=JORFTEXT000000441469&categorieLien=id)

La stérilité (*cf. glossaire*) est prise en charge à 100 % mais une demande d'entente préalable doit être établie par le médecin pour chacune des techniques envisagées.

II QUE FAUT-IL SAVOIR DES TECHNIQUES D'INSEMINATION 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.

II.1 DEMARCHES OBLIGATOIRES PRE-THERAPEUTIQUES

Après examen complet des deux partenaires, le couple doit confirmer par écrit sa demande d'AMP. Pour chacun, il convient de vérifier des examens dits de sécurité sanitaire : sérologies HIV 1+2, hépatite B, hépatite C, syphilis (*cf. glossaire*). Une entente préalable doit être établie par le médecin. Les bilans spermatiques doivent dater de moins de 3 mois (spermogramme (*cf. glossaire*), spermoculture (*cf. glossaire*) ; test de migration survie) et les sérologies doivent dater de moins de 12 mois. Dans le cadre du don, deux démarches supplémentaires sont nécessaires : une consultation auprès d'un psychiatre ou d'un psychologue pour éliminer toute contre-indication au don et signature d'un consentement auprès du juge du TGI.

II.2 TECHNIQUE

II.2.1 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.

II.2.2 Stimulation de l'ovulation

L'insémination intra-utérine en cycle spontané n'a démontré son efficacité 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 (*cf. glossaire*) (c'est-à-dire

évaluée par échographie pelvienne et/ou dosages hormonaux plasmatiques) pour réduire le risque de grossesse multiple.

(Bibliographie : Rossin B, Pouly JL, Belaisch-Allart J, de Mouzon J. La stimulation de l'ovulation pour fécondation in vitro, en France : choix et résultats en fonction des protocoles et des gonadotrophines. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2009 Nov;37(11-12):864-872.)

II.2.3 Insémination

La préparation est introduite au niveau du corps utérin à l'aide d'un fin cathéter (*cf. glossaire*) 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.

II.3 INDICATIONS

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

II.3.1 Insémination Artificielle avec sperme du Conjoint (IAC)

La première indication est la stérilité cervicale, par absence de glaire (*cf. glossaire*) 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 : l'idée générale est d'assurer la présence dans les trompes d'un maximum de spermatozoïdes alors que la réponse ovarienne est sensée être optimisée par la stimulation afin de majorer les chances de fécondation.

II.3.2 Insémination Artificielle avec sperme de Donneur (IAD)

Elle est indiquée en premier lieu lorsque le conjoint présente une stérilité définitive. Elle est également demandée en raison d'un risque élevé de transmission paternelle d'une maladie génétique grave inaccessible au diagnostic préimplantatoire ou au diagnostic prénatal. Dans certains cas d'oligospermie (*cf. glossaire*) extrême ou d'azoospermie (*cf. glossaire*) avec échec d'une fécondation in vitro avec ICSI, le couple peut alors se tourner vers une AMP avec tiers donneur. Enfin, avec l'épidémie de SIDA, certains couples dont le conjoint est séropositif,

ont souhaité avoir accès à un sperme de donneur. Ces indications, discutées au cas par cas avec l'infectiologue sont en passe de diminuer depuis la parution d'un décret récent autorisant, sous certaines conditions strictes, l'AMP intraconjugale.

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

La pénurie actuelle de donneurs engendre un délai d'attente pour les couples de 18 à 24 mois entre l'inscription et la réalisation des IAD. En dehors de l'impossibilité d'accéder à une publicité pour le don de gamètes, les volontaires doivent satisfaire à différentes exigences qui entraînent encore une diminution des dons effectifs :

- il faut être bénévole et âgé de moins de 45 ans,
- avoir fait la preuve de sa paternité au moins une fois,
- vivre en couple,
- avoir l'accord de l'épouse ou de la compagne,
- accepter les règles de l'anonymat.

(Bibliographie : Le Lannou D, Hamamah S. Assistance médicale à la procréation avec don de sperme. Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Gynécologie. 1998 ; 755-A-18.)

(Bibliographie : Letur-Konirsch H, Le Lannou D, Plachot. Don de gamètes et accueil d'embryons. Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Gynécologie. 2005; 755-A-18. : http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B7CRX-4FGXXFJ-1-1&_cdi=18006&_user=592857&_pii=S1762614504000332&_orig=search&_coverDate=05%2F31%2F2005&_sk=999979997&_view=c&_wchp=dGLbVlb-zSkzS&_md5=e8231c0292869e771e5b36ad0db78781&_ie=/sdarticle.pdf)

II.4 RESULTATS

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

L'insémination intra-utérine a remplacé l'insémination intra-cervicale même dans le cas de don de sperme sans anomalie de la glaire avec des taux de grossesses par cycle d'environ 11 % (Bilan 2000 des CECOS (Centres d'Étude et de Conservation des Œufs et des Spermatozoïdes humains)).

(Bibliographie Barrière P, Jean M. Les différentes techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP). *Revue Française des Laboratoires*. 1995 Oct;1995(278):29-32. : http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIImg&_imagekey=B6VRF-4FWWN1X-6C-1&_cdi=6233&_user=592857&_pii=S0338989895802118&_orig=search&_coverDate=10%2F31%2F1995&_sk=980049721&view=c&wchp=dGLzVlz-zSkzk&md5=7f10dade0ca43fd4f61a77386f26718e&ie=/sdarticle.pdf)

III QUE FAUT-IL SAVOIR DES TECHNIQUES DE FECONDATION IN VITRO ET TRANSFERT D'EMBRYON (FIVETE) ?

III.1 LES PRINCIPALES INDICATIONS

III.1.1 La Fécondation In Vitro (FIV)

Dans la Fécondation In Vitro (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 (*cf. glossaire*) 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.

Les principales indications en sont :

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

III.1.1.1 La stérilité tubaire

La FIV a été la première démonstration qu'il était possible d'avoir une grossesse même en l'absence de trompes. La FIV court-circuite l'obstacle tubaire. Que les trompes soient absentes, obstruées, ou simplement insuffisantes sur le plan fonctionnel, la technique est la même.

Les autres possibilités thérapeutiques sont représentées par la chirurgie tubaire, qu'il s'agisse de chirurgie endoscopique (*cf. glossaire*) pour tout ce qui est adhérences et lésions tubaires distales, ou qu'il s'agisse de microchirurgie lorsqu'une anastomose (*cf. glossaire*) tubaire est nécessaire.

Le choix entre ces diverses méthodes thérapeutiques est essentiellement fonction des résultats espérés. 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. Par contre, si les trompes ont dû être enlevées (pour infection tubaire, grossesse extra-utérine, etc.), ou si l'importance des lésions (plurifocalité) ou leur nature (tuberculose (*cf. glossaire*)) exclut qu'un résultat fonctionnel satisfaisant puisse être obtenu par la chirurgie, la fécondation in vitro devient le seul choix possible.

III.1.1.2 L'endométriase

L'endométriase 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. En pratique, soit l'endométriase s'accompagne de lésions mécaniques sévères inaccessibles à la chirurgie endoscopique, et l'indication du recours à la fécondation in vitro rejoint celui des stérilités tubaires, soit l'endométriase est mineure, et sa présence ne modifie pas les choix thérapeutiques qui seraient portés si la stérilité était totalement inexplicquée. Entre ces deux extrêmes, l'endométriase doit d'abord être traitée, médicalement ou chirurgicalement, voire par association des deux, avant d'avoir recours à la fécondation in vitro.

(Bibliographie : Collinet P, Decanter C, Lefebvre C, Leroy JL, Vinatier D. Endométriase et infertilité. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2006 May;34(5):379-384. : http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6W8J-4JVSXW-1-1&_cdi=6656&_user=592857&_pii=S1297958906001093&_orig=search&_coverDate=05%2F31%2F2006&_sk=999659994&_view=c&_wchp=dGLzVtb-zSkzS&_md5=36b5d291081a746dd73f41d98ba55740&_ie=/sdarticle.pdf)

III.1.1.3 Les stérilités dites « idiopathiques »

La FIV est la première thérapeutique qui donne des résultats tangibles en matière de stérilité inexplicquée. Les thérapeutiques empiriques qui avaient été proposées jusque-là n'avaient guère donné des résultats supérieurs à ceux d'un placebo. Les taux de réussite de la fécondation in vitro dans les cas de stérilité inexplicquée démontrent que la fertilité inexplicablement réduite de ces couples peut être ramenée à un niveau comparable à celui des couples dont la stérilité est de cause connue, en particulier tubaire. Il est possible que la stimulation de l'ovulation joue un rôle de « promotion » de la fertilité en multipliant lors

d'un cycle donné le nombre des ovocytes qui peuvent donner lieu à une fécondation. Plus vraisemblablement, c'est l'ensemble du processus qui crée des conditions optimales pour une fécondation et qui court-circuite peut-être l'obstacle fonctionnel là où il se trouve, bien qu'il demeure inconnu.

Cependant, cette utilité thérapeutique de la FIV dans les stérilités inexplicables ne doit pas faire perdre de vue qu'elle ne doit être envisagée que s'il s'agit vraiment d'une stérilité (absence de grossesse malgré un temps suffisamment long d'exposition à la grossesse) inexplicable (bilan diagnostique correctement réalisé, jusqu'à y compris coelioscopie (cf. *glossaire*)).

III.1.1.4 Les troubles de l'ovulation en seconde intention

En effet, s'ils sont isolés des stimulations simples + inséminations artificielles ont classiquement été tentées auparavant.

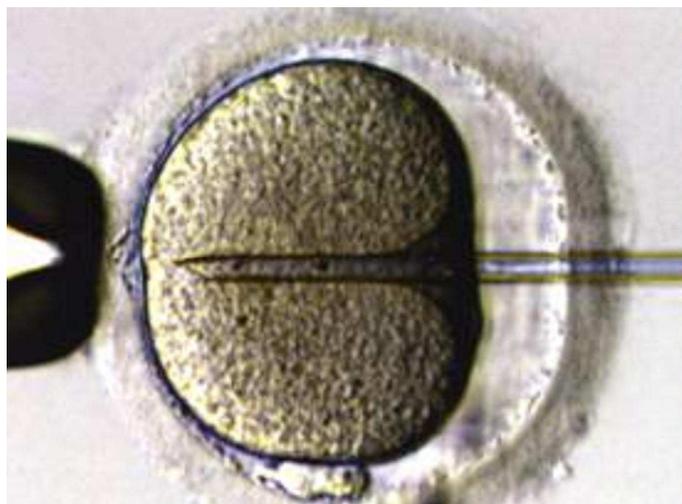
III.1.1.5 Les échecs d'IAD (FIV-D)

Les échecs d'IAD (FIV-D)

III.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 recueilli.

Pénétration de la micropipette contenant un spermatozoïde dans le cytoplasme ovocytaire



Aucun test ne permet de prévoir de façon certaine la fécondance d'un sperme. Les biologistes apprécient la faisabilité d'une tentative en faisant un test de préparation du

sperme, ce qui leur permet de juger du nombre de spermatozoïdes dont ils pourront disposer lors de la tentative. Plusieurs recueils successifs du sperme sont parfois proposés au patient :

- sur sperme éjaculé, qu'il y ait une authentique OligoAsthénospermie (*cf. glossaire*) (OATS) ou que le sperme soit dit « normal » mais :
 - avec stigmates d'une auto-immunisation,
 - avec échec de fécondation en FIV classique ;
- dans le cadre d'une azoospermie, que celle-ci soit :
 - excrétoire (*cf. glossaire*),
 - sécrétoire (*cf. glossaire*).

III.2 DEMARCHES OBLIGATOIRES PRE-THERAPEUTIQUES

Lorsque l'indication de fécondation in vitro est posée (FIV ou ICSI), le couple doit signer différents consentements tant auprès des cliniciens que des biologistes autorisant le traitement de la patiente, le traitement des gamètes et la congélation d'éventuels embryons surnuméraires. Il faut également dans le dossier un acte de mariage ou une photocopie du livret de famille ou encore une preuve de vie commune (certificat de vie commune, déclaration sur l'honneur ou tout autre document...).

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 (*cf. glossaire*), mycoplasmes (*cf. glossaire*) chez la femme, spermoculture et/ou uroculture (*cf. glossaire*) selon le contexte chez le conjoint.

III.3 LE RECUEIL DE GAMETES FEMININS

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 (*cf. glossaire*) génital féminin.

III.3.1 Le recueil ovocytaire au cours du cycle spontané ou induit

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

Le premier enfant né après un cycle de fécondation in vitro est le résultat du recueil d'un ovocyte au cours d'un cycle naturel (par le Docteur Steptoe (*cf. glossaire*) en 1978). Bien que cette méthode permette la sélection naturelle d'un ovocyte mature par les moyens de régulations endogènes, le transfert d'un seul embryon en réduit l'efficacité en terme de taux de grossesse. 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 préovulatoire de LH et réaliser la ponction ovarienne avant la rupture folliculaire. Le prélèvement ovocyttaire peut être décidé soit à partir du pic spontané de LH (il faut alors accepter de réaliser la ponction folliculaire et la FIV à toutes les heures du jour et de la nuit), soit à partir d'une injection déclenchante d'hCG dès que le diamètre du follicule atteint 18 mm de diamètre avec une sécrétion œstrogénique (*cf. glossaire*) 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^e et le 5^e 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. Compte tenu des faibles taux de réussite et de la difficulté du suivi de ce type de cycle, les cycles spontanés et induits sont, actuellement, très peu utilisés pour préparer les ovaires au recueil ovocyttaire.

III.3.2 Le recueil ovocyttaire au cours du cycle stimulé : stimulation contrôlée de l'ovulation

Le but essentiel de la stimulation de l'ovulation pour fécondation in vitro est d'augmenter le nombre d'ovocytes recrutés, maturés et donc susceptibles d'être fécondés car le transfert de plusieurs embryons augmente les chances d'obtenir une 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 (*cf. glossaire*) ou dysovulatoire (*cf. glossaire*) 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. Ainsi, en recueillant plusieurs ovocytes, les chances sont meilleures d'en avoir au moins un qui puisse être fécondé in vitro. Si plusieurs embryons sont obtenus, les chances sont augmentées qu'au moins un d'entre eux soit apte à la nidation (*cf. glossaire*). C'est la principale raison pour laquelle la stimulation de l'ovulation a été un des facteurs essentiels de la progression des résultats thérapeutiques de la fécondation in vitro.

Un autre avantage de la stimulation de l'ovulation est de permettre de prendre le contrôle du cycle et donc de ne plus être soumis aux phénomènes endocriniens spontanés de la patiente. Cela permet de réaliser le prélèvement ovocyttaire à l'heure choisie par l'équipe.

Avec certains types de protocoles de stimulation de l'ovulation (protocoles de programmation) il est même possible de choisir à l'avance le jour où le prélèvement pourra être réalisé, ou du moins être sûr de pouvoir éviter de travailler durant le week-end !

Mais un des inconvénients de la stimulation de l'ovulation est de réaliser une maturation ovocytaire sans doute moins complète et globalement de moins bonne qualité que si les processus de régulation physiologique sont conservés. En particulier, parmi les ovocytes réactivés, tous ne sont pas au même stade de maturation. Il y a une relative inhomogénéité de la cohorte ovocytaire recrutée, ce qui se traduit par un taux de fécondation plus faible que celui qui est constaté lorsque le recueil ovocytaire a été réalisé après maturation physiologique (cycle spontané).

Les principes de la stimulation de l'ovulation sont de renforcer les processus de recrutement et de maturation folliculaires, qui sont essentiellement dépendants de FSH. Lorsque la maturation folliculaire est suffisante, l'administration de LH (ou de son équivalent, hCG) permet de reproduire le pic préovulatoire de LH pour induire la maturation finale de l'ovocyte.

Les protocoles sont très variés.

Leur efficacité respective est parfois difficile à comparer car un même protocole peut donner des résultats différents selon la façon dont est monitorée la réponse ovarienne, et selon les équipes. La prescription de certains produits (gonadotrophines (*cf. glossaire*) obtenues par génie génétique, analogues antagonistes de la GnRH) est réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou gynécologie-obstétrique et/ou en endocrinologie et métabolismes.

III.3.3 La surveillance du protocole de traitement : le monitoring

Le monitoring correspond à la surveillance écho-hormonale du développement folliculaire lors de la stimulation ovarienne afin de repérer le moment adéquat du déclenchement et de cerner les situations à risque comme l'hyperstimulation ou les réponses ovariennes insuffisantes.

III.3.3.1 Les dosages plasmatiques

Un des critères essentiels du monitoring est constitué par l'évaluation du taux d'œstrogènes plasmatiques en dosant le 17- β -estradiol (*cf. glossaire*) (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. Le taux d'œstrogène est donc relié de façon quantitative à la réponse ovarienne. Il y a aussi une relation qualitative car l'évolution du taux d'œstrogènes a une influence pronostique sur le résultat

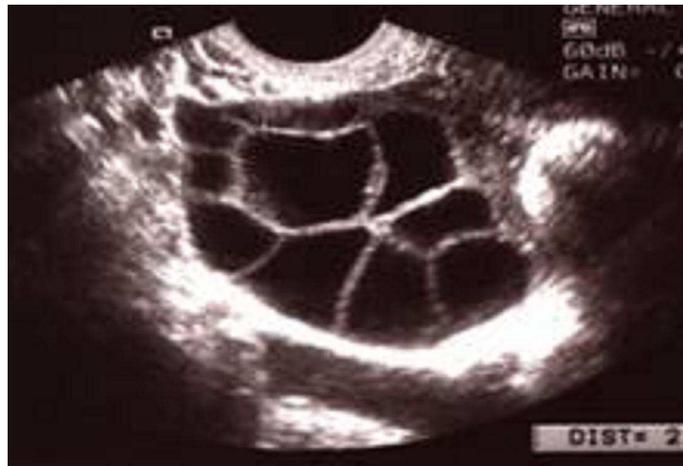
obtenu par fécondation *in vitro*. L'évolution œstrogénique la plus favorable est l'augmentation progressive et constante.

Le suivi régulier du taux de LH est indispensable dans tous les protocoles qui ne comportent pas de blocage hypophysaire. La survenue prématurée d'un pic de LH amène le plus souvent à annuler le cycle. Le dosage peut être réalisé par méthode radioimmunologique ou immunoenzymatique rapide au niveau plasmatique, ou au niveau urinaire par méthode enzymatique. Dans les protocoles associant un blocage de la sécrétion endogène de LH (désensibilisation hypophysaire par agoniste de la GnRH ou blocage de l'action du GnRH par un antagoniste) le dosage de la LH est inutile.

III.3.3.2 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) (figure ci-après). 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'œstrogènes permet d'approcher cette notion. C'est essentiellement sur ces critères que sont prises les décisions de conduite de la stimulation et de déclenchement.

Échographie par voie endovaginale d'un ovaire stimulé en vue de FIV



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

III.4 LES CRITERES DU DECLENCHEMENT DE L'OVULATION

Ces critères peuvent être variables selon la méthode de stimulation de l'ovulation. Avec l'utilisation de la FSH recombinante seule, le volume folliculaire correspondant à un

ovocyte mature est plus faible qu'avec les autres types de stimulation. Chaque type de protocole a donc ses propres critères de maturité. Ces critères sont aussi variables d'une équipe à une autre en fonction de la méthode de dosage des œstrogènes, du matériel échographique employé et de l'opérateur. Le déclenchement est le plus souvent réalisé par injection de 5000 à 10000 UI d'hCG et la ponction folliculaire est programmée 34 à 36 heures plus tard. Ainsi, pour des raisons d'organisation du service cette injection est effectuée dans la soirée pour une ponction le surlendemain matin.

Pour avoir un ordre d'idée, habituellement la décision du déclenchement peut être prise dès que trois follicules atteignent 17-18 mm de diamètre, avec un taux d'œstrogènes de l'ordre de 1000 pg/ml (taux à analyser en fonction du nombre de follicules en évolution).

Lorsque la réponse ovarienne est mal adaptée (trop ou trop peu), le cycle de traitement est annulé.

III.5 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.

Tout au long de la procédure du prélèvement folliculaire il est important que les ovocytes recueillis ne risquent pas d'être en contact avec un produit toxique. Notamment il faut être vigilant sur la façon dont la salle d'opération est stérilisée (attention aux vapeurs toxiques) et sur l'emploi des agents antiseptiques (rinçage attentif des tissus préalablement aseptisés).

Le liquide folliculaire ainsi recueilli est immédiatement transmis au biologiste qui compte les complexes cumulo-ovocytaires. Lorsque le laboratoire se trouve à quelque distance du lieu où le prélèvement folliculaire a lieu, il est possible de transporter les liquides folliculaires sans altérer les capacités de fécondation des ovocytes. Il est nécessaire d'observer quelques précautions techniques, notamment pour conserver une température la plus proche possible de 37° pendant toute la durée du transport. Des enceintes isolées et chauffantes, munies de thermostats et de blocs métalliques servant de volant thermique sont utilisées à cette fin.

III.6 LA PHASE BIOLOGIQUE

III.6.1 Traitement des spermatozoïdes

Le jour de la ponction folliculaire, le conjoint réalise un prélèvement de sperme. Dans certains cas particuliers, l'équipe médicale s'est assurée d'une réserve suffisante de gamètes mâles par autoconservation préalablement à la stimulation folliculaire.

En FIV classique, il s'agit de préparer une suspension de spermatozoïdes dont les caractéristiques sont aussi proches que possible de celle qui se trouve dans le tractus génital féminin en cas de normospermie (*cf. glossaire*).

Il existe différentes méthodes de préparation des spermatozoïdes, mais la plus utilisée est la séparation du sperme sur un gradient de densité. Le culot (*cf. glossaire*) obtenu est ensuite re-suspendu dans du milieu de culture, le pourcentage de formes mobiles ainsi que la numération sont évalués. En fécondation in vitro, le nombre de spermatozoïdes nécessaires est d'environ 100000/ml contenant un ovocyte.

En fécondation in vitro avec micro-injection ou ICSI, la même séquence est utilisée lorsque que cela est possible, mais ici, un seul spermatozoïde est introduit dans le cytoplasme (*cf. glossaire*) ovulaire à l'aide d'une micropipette.

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

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

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

III.6.2 Traitement des ovocytes

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

III.6.3 Observation des embryons

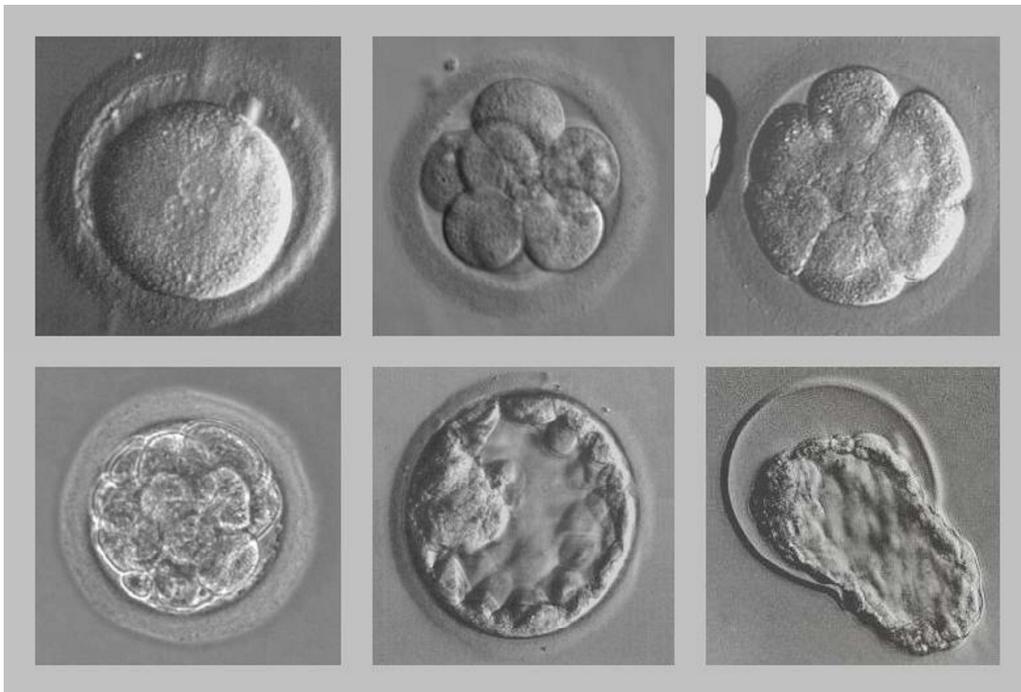
L'observation des zygotes (*cf. glossaire*) peut avoir lieu 20 à 24 heures après la fécondation in vitro. L'intérêt de l'examen détaillé des zygotes est de vérifier la réalité de la fécondation et

d'en détecter d'éventuelles anomalies. Elle peut donner des renseignements utiles mais il y a souvent des faux positifs et des faux négatifs.

L'examen des embryons se fait en principe 40 à 48 heures après l'insémination. Cet examen, outre l'intérêt théorique qu'il peut présenter, est très utile au choix des embryons à transférer.

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.

Embryon humain se développant in vitro



Embryon humain se développant in vitro. 1 : Œuf fécondé. 2 : Division en 8 cellules. 3 : Adhésion cellulaire. 4 : Morula compactée. 5 : Blastocyste. 6. Éclosion de la zone pellucide. (Sources : Wikipedia. Early Human Embryos [Internet]. Wikipedia; 2010.)

III.7 TRANSFERT EMBRYONNAIRE

C'est la dernière étape du processus de la fécondation in vitro. Elle pourrait paraître la plus facile car sur le plan gynécologique le geste du transfert embryonnaire est le plus souvent sans difficulté. Mais il doit être préparé et réalisé avec attention pour éviter qu'un transfert embryonnaire inadéquat soit la cause de l'échec final de toutes les étapes antérieures. Il a

lieu actuellement dans la majorité des cas à 48 h de la ponction. Il peut-être aussi plus tardif à cinq ou six jours, au stade blastocyste (*cf. glossaire*), mais ceci nécessite l'utilisation d'autres milieux de culture.

Blastocyste de 5 jours, prêt pour le transfert embryonnaire



Sources : Wikipedia. Blastocyst, Day 5 [Internet]. Wikipedia; 2008.

Le transfert a lieu en ambulatoire, le plus souvent au laboratoire de fécondation in vitro lui-même afin d'éviter toute manipulation inutile et tout transport embryonnaire qui pourrait intervenir négativement sur ses capacités de développement.

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

Le premier dosage de β -hCG plasmatique a lieu 14 jours après la ponction folliculaire. Pour être interprétable le dosage de β -hCG plasmatique doit être fait au moins 7 jours après la dernière injection d'hCG exogène pour éviter un faux-positif.

(Bibliographie : Hamamah S, Déchaud H, Hédon B. Transfert monoembryonnaire : une alternative pour prévenir et éviter les grossesses multiples. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2007 May;35(5):480-484.)

III.8 COMPLICATIONS

Globalement, on peut estimer qu'une complication qui nécessite l'hospitalisation de la patiente se produit de une à deux fois sur cent. Cette fréquence des complications est plus importante si on y inclut les incidents, heureusement souvent mineurs et sans conséquence,

qui peuvent arriver. Mais il ne faut pas perdre de vue que parmi les complications possibles, il en est de potentiellement graves qui, si des soins appropriés ne sont pas donnés, peuvent aller jusqu'à menacer la vie de la patiente. C'est d'ailleurs probablement là que réside le danger essentiel, car, pris dans la routine des traitements, il est possible de passer à côté d'une complication sans en faire le diagnostic, ou de faire ce diagnostic de façon retardée.

III.8.1 Complications liées à la stimulation de l'ovulation

La liste des effets secondaires des traitements est longue : asthénie (*cf. glossaire*), céphalées (*cf. glossaire*), métrorragies (*cf. glossaire*), mastodynies (*cf. glossaire*), bouffées de chaleur, troubles digestifs, pertes de mémoire..., n'atteignant pas le niveau de réelles « complications » ; il faut savoir les différencier de ce qui pourrait être un signe d'appel à ne pas laisser passer.

III.8.1.1 Allergie aux produits utilisés

Elle est rare. Il s'agit alors souvent de réactions locales aux points d'injection, en particulier pour les produits qui s'administrent par voie sous-cutanée. Il faut souligner que cette réaction est le plus souvent due à l'excipient et non aux chaînes protéiniques qui sont le principe actif du médicament.

Ce n'est que de façon tout à fait exceptionnelle qu'un rash (*cf. glossaire*) plus important est signalé, ou qu'une réaction plus importante amène à remettre en cause l'utilisation du produit. Dans ce cas, avant de conclure, il convient de faire une exploration allergologique complète comportant notamment les tests cutanés appropriés.

III.8.1.2 Prise de poids

S'agit-il d'un effet secondaire ou d'une complication ? De ce point de vue le regard de la patiente est souvent différent de celui du médecin. La variation de poids au cours d'une tentative de FIV est habituellement peu importante, en moyenne de 580 g. Mais elle atteint dans certains cas 4 kg. Surtout, c'est le cumul des prises de poids qui ont lieu au cours de tentatives successives qui peut prendre des proportions importantes et amener à la décision d'interrompre les traitements.

III.8.1.3 Accidents thrombotiques

La littérature en rapporte plusieurs cas. Le plus souvent l'accident thrombotique (*cf. glossaire*) survient à l'occasion d'un syndrome d'hyperstimulation. Mais ce n'est pas toujours le cas. La phase de stimulation des ovaires s'accompagne de modifications significatives de l'hémostase qui sont très probablement en rapport avec l'hyperœstrogénie (*cf. glossaire*)

induite par la réponse multifolliculaire. Chez des personnes prédisposées ces modifications pourraient être le facteur déclenchant d'une thrombose.

Les thromboses des stimulations ovariennes sont très particulières car elles concernent volontiers le territoire cave supérieur, pour des raisons qui ne sont pas encore bien comprises.

Est-il nécessaire de faire une étude complète de l'hémostase (*cf. glossaire*) avant d'entreprendre une stimulation ovarienne afin de dépister les sujets à risque ? La fréquence somme toute faible des accidents ne le justifie pas. Mais l'interrogatoire clinique de la patiente doit comporter des QCMs sur les antécédents thrombotiques personnels et familiaux et, un bilan de dépistage réalisé lorsque ces antécédents le justifient. De même, il faut penser à cette éventualité diagnostique, notamment lorsque la patiente se plaint d'un œdème inhabituel des membres supérieurs et/ou du thorax.

III.8.1.4 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. Cette variation est inconstante et transitoire. Elle n'est plus perceptible au-delà de deux cycles spontanés qui succèdent à un cycle stimulé.

III.8.1.5 Syndrome d'HyperStimulation Ovarienne (HSO)

C'est la complication majeure des traitements de stimulation de l'ovulation. Un syndrome d'HyperStimulation Ovarienne (HSO) grave survient dans environ 2 % des cycles stimulés en vue de fécondation in vitro.

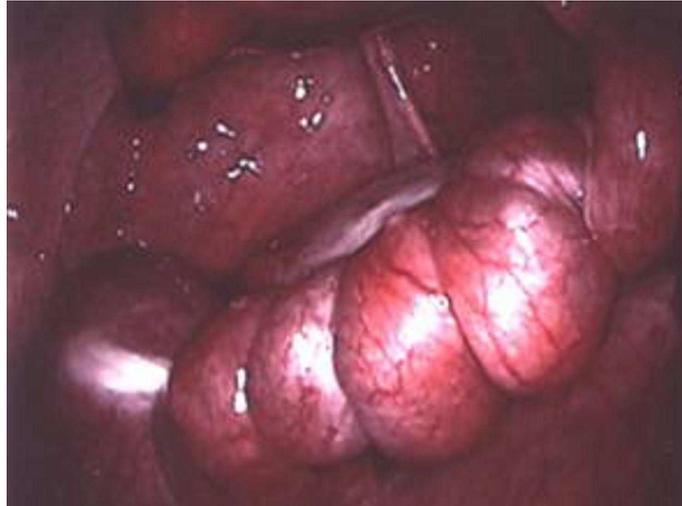
L'HSO présente des degrés de gravité divers, mettant parfois en jeu le pronostic vital maternel, et plusieurs classifications existent. La classification de l'OMS est le plus souvent utilisée.

Elle présente 3 stades auxquels a été adjoint récemment un quatrième stade appelé HSO critique, qui associe ascite (*cf. glossaire*) majeure, syndrome de détresse respiratoire, insuffisance rénale aiguë, accidents thromboemboliques et leucocytose (*cf. glossaire*) importante.

III.8.1.6 Torsion d'annexe

Survient sur des ovaires augmentés de volume en raison du traitement. La sanction thérapeutique est chirurgicale et il faut toujours tenter d'être conservateur au maximum, mais l'ovariectomie (*cf. glossaire*), voire l'annexectomie (*cf. glossaire*), est parfois nécessaire.

Vue coelioscopique d'une torsion d'annexe



III.8.1.7 Risque oncogène ?

L'analyse de la littérature donne des résultats discordants sur un sur-risque éventuel de cancer du sein, de l'utérus ou de l'ovaire. En effet, il est difficile de faire la part des facteurs liés au terrain (infertilité, nulliparité...) de ceux liés au traitement administré. Mais cette interrogation justifie d'autant plus :

- un bilan pré-thérapeutique sérieux avant toute stimulation,
- de limiter les stimulations ovariennes de mauvais pronostic,
- un suivi gynécologique régulier au-delà de la prise en charge en AMP.

III.8.2 Complications liées au prélèvement ovocytaire

À ses débuts, la fécondation in vitro était réalisée à partir d'ovocytes obtenus par coelioscopie. Il fallait donc citer parmi les complications possibles toutes celles en rapport avec ce geste invasif réalisé, dans la grande majorité des cas, sous anesthésie générale.

Aujourd'hui, sauf exception, tous les prélèvements sont réalisés sous contrôle échographique par voie vaginale. L'anesthésie générale n'est plus aussi strictement indispensable mais est souhaitée par certaines patientes.

Les complications de l'anesthésie font partie des complications possibles. C'est pourquoi 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 ou d'effraction vasculaire. Il est même probable que la ponction involontaire d'organes pelviens a lieu de façon beaucoup plus fréquente que ce que l'on pense. Mais, heureusement, il n'y a habituellement pas de retentissement clinique.

Par contre, la littérature médicale ainsi que l'expérience clinique de tout centre d'Assistance Médicale à la Procréation, font état de :

- *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. Si le traitement médical est débuté suffisamment tôt, la guérison peut être obtenue sans avoir à intervenir chirurgicalement. Ces complications infectieuses peuvent avoir pour cause une introduction bactérienne inopportune à l'occasion de la ponction transvaginale, ou une effraction digestive minime qui suffit cependant à contaminer le péritoine, ou encore, et c'est semble-t-il le mécanisme le plus fréquent, une flambée à partir d'un foyer inflammatoire annexiel. 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. Comme pour tout abcès, le traitement médical avant l'abcédation permet d'obtenir la guérison, mais si du pus est présent, seule l'évacuation chirurgicale viendra à bout du tableau clinique.
- *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.

Ces complications possibles et leur gravité potentielle imposent une prise en charge médicale réelle des patientes qui ne font que transiter dans le service d'hospitalisation (le plus souvent hospitalisation ambulatoire ou de jour). Notamment, la sortie rapide après la ponction ne doit pas être systématique, contrôle et autorisation médicale sont indispensables.

III.8.3 Complications liées au transfert embryonnaire

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

- malaise vagal (bradycardie (*cf. glossaire*), sueurs), crise de spasmophilie (*cf. glossaire*) ou de tétanie (*cf. glossaire*). 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 routes : 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 (*cf. glossaire*) préventive.

III.9 ANALYSE DES RESULTATS

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 question 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.

Ceci étant, les résultats globaux permettent de connaître l'importance d'une activité, et à l'échelle d'un pays comme la France ils permettent de se faire une opinion sur ce qu'apporte la technique de fécondation in vitro.

Le fichier national FIVNAT recueille au fur et à mesure les données correspondant aux tentatives de fécondation in vitro. Il permet donc de faire une analyse détaillée des résultats

en se basant sur de grands nombres car la plupart des groupes français collaborent à ce fichier. Il faut souligner qu'il s'agit là d'une organisation tout à fait originale pour laquelle les groupes français ont joué un rôle de précurseur et qui commence à être copiée par certains pays étrangers.

Ces résultats sont consultables sur le site Internet : <http://pagesperso-orange.fr/fivnat.fr>

À titre informatif, le bilan FIVNAT 2001 qui a regroupé 39718 tentatives donne les résultats suivants :

Bilan FIVNAT 2001

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

Différents paramètres viennent moduler ces chiffres : l'indication qui a conduit le couple en fécondation in vitro, l'âge de la femme, le rang de la tentative...

(Bibliographie : Lansac J. Grossesses après assistance médicale à la procréation. Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Obstétrique. 1995; 5-016-B-20.)

III.10 ASPECTS PSYCHOLOGIQUES

Il 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.

(Bibliographie : Adjiman M, de Mouzon J. Impressions des couples traités par fécondation in vitro sur leur prise en charge par le centre de FIV. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2002 Sept;30(9):696-703. : http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6W8J-47BX918-7-2&_cdi=6656&_user=592857&_pii=S1297958902004174&_orig=search&_coverDate=09%2F30%2F2002&_sk=999699990&_view=c&_wchp=dGLzVtz-zSkWb&_md5=dde0eec7976397ca70d77e7e9dbc152f&_ie=/sdarticle.pdf)

(Bibliographie : Allard MA, Séjourné N, Chabrol H. Vécu des différentes étapes d'un processus de fécondation in vitro (FIV). *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2007 Oct;35(10):1009-1014. : http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6W8J-4PNFB33-2-1&_cdi=6656&_user=592857&_pii=S1297958907004249&_orig=search&_coverDate=10%2F31%2F2007&_sk=999649989&_view=c&_wchp=dGLbVzW-zSkWb&_md5=19517fbbd6cc37a47591080e4ba31c35&_ie=/sdarticle.pdf)

(Bibliographie : Assistance médicale à la procréation et filiation. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Obstétrique*. 2010; 5-150-A-05.)

(Bibliographie : Santiago-Delefosse M, Cahen F, Coeffin-Driol C. Analyse psychologique du travail médical : annoncer les arrêts de fécondation in vitro. *L'Encéphale*. 2003 Sept;29(4):293-305.)

III.11 ASPECTS TECHNIQUES ET REGLEMENTAIRES

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 eux-mêmes réunis au sein du GEF (Groupe pour l'Étude de la Fécondation in vitro en France) dans le GBP-AMP (cf. début du cours).

D'un point de vue réglementaire, les lois de bioéthiques du 29 juillet 1994 lois de bioéthiques du 29 juillet 1994 encadrent notre pratique en France. Elles sont actuellement en cours de révision. À ce jour, l'AMP 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 ou concubins pouvant faire la preuve d'une vie commune d'au moins 2 ans.

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 : <http://www.sante-sports.gouv.fr>.

(Bibliographie : Bellaisch-Allart, J. *Au-delà de quelles limites l'AMP n'est-elle plus valable ? Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2002 Oct;30(10):793-798. : http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6W8J-475FS9H-8-3&_cdi=6656&_user=592857&_pii=S1297958902004411&_orig=search&_coverDate=10%2F31%2F2002&_sk=999699989&_view=c&_wchp=dGLbVtz-zSkWb&_md5=282d0288ed65fe3b6bc781f37dc0bd99&_ie=/sdarticle.pdf)

(Bibliographie : Granet P. *Assistance médicale à la procréation : principaux aspects biologiques, médicaux et éthiques*. AKOS, Encyclopédie Pratique de Médecine. 2010; 3-1362.)

(Bibliographie : Ponte C. *2/6 Le cadre réglementaire de l'assistance médicale à la procréation*. Soins Pédiatrie/Puériculture. 2010 Mar-Apr;31(253):45-46.)

IV ANNEXES

GLOSSAIRE

- agoniste : Molécule interagissant avec un récepteur membranaire et activant celui-ci. L'agoniste mime en général le message se liant habituellement avec le récepteur en question. Il peut être plus ou moins sélectif pour un type de récepteur. Par exemple,

la muscarine et la nicotine permettent de faire la distinction entre deux types de récepteur cholinergique.

- anastomose : Connexion entre deux structures, organes ou espaces. Il s'agit en général de connexions entre vaisseaux sanguins, ou d'autres structures tubulaires telles une boucle de l'intestin. Par exemple, lorsqu'un segment d'intestin est réséqué, les deux extrémités restantes sont raccordées par couture ou par agrafes (« anastomées ») ; cette opération est appelée « anastomose intestinale ».
- annexectomie : Ablation chirurgicale des trompes de Fallope et des ovaires.
- anovulatoire : Absence d'ovulation lors d'un cycle.
- ascite : Épanchement liquidien intra-abdominal, ou accumulation de liquide dans la cavité péritonéale. Elle peut être de plusieurs types : séreuse, exsudative (riche en protéines), hémorragique, infectée, chyleuse (riche en triglycérides).
- asthénie : Affaiblissement de l'organisme, fatigue physique. Par extension, elle peut concerner l'état psychique, la libido ou l'intellect.
- azoospermie : Absence totale de spermatozoïdes dans le sperme. Elle peut être soit excrétoire (c'est-à-dire due à une obstruction quelconque sur les canaux transportant le sperme) soit sécrétoire (c'est-à-dire due à un problème de formation des spermatozoïdes) au niveau des tubes séminifères. C'est une cause de stérilité.
- blastocyste : Stade du développement embryonnaire précoce des mammifères (de 5 à 7 jours chez l'homme) au cours duquel coexistent les cellules périphériques, appelées cellules du trophoctoderme (ou trophoblaste), à l'origine des structures extra-embryonnaires comme le placenta ou le cordon ombilical, et des cellules de la masse interne, qui forment le bouton embryonnaire et donnent naissance à l'embryon proprement dit et à quelques annexes embryonnaires.
- bradycardie : Rythme cardiaque trop bas par rapport à la normale.
- capacitation : Maturation fonctionnelle des spermatozoïdes.
- cathéter : Dispositif médical consistant en un tube, de largeur et de souplesse variables, et fabriqué en différentes matières selon les modèles ou les usages pour lesquels ils sont destinés. Le cathéter est destiné à être inséré dans la lumière d'une cavité du corps ou d'un vaisseau sanguin et permet le drainage ou l'infusion de liquides, ou encore un accès pour d'autres dispositifs médicaux. La procédure d'insertion d'un cathéter se nomme le cathétérisme.
- céphalées : Céphalée : Symptôme subjectif se définissant comme des douleurs locales ressenties au niveau de la boîte crânienne, parfois unilatérales ou généralisées. Elles se manifestent par des brûlures, des picotements, des fourmillements, des écrasements. Elle est extrêmement fréquente, et peut révéler de

nombreuses maladies. Cependant, dans la grande majorité des cas, les céphalées ne sont d'aucune gravité, mais certains tableaux cliniques associés doivent attirer l'attention du médecin.

- **chlamydiae** : Chlamydia trachomatis : Bacille de Gram indéterminé, parasite intracellulaire obligatoire. Cette bactérie est responsable de l'urétrite à chlamydia (ou chlamydiose), maladie sexuellement transmissible qui est la plus fréquente en France (50 fois plus fréquente que la gonorrhée, elle même plus fréquente que la syphilis). Son réservoir est strictement humain. Il existe 15 sérotypes, possédant un tropisme tout particulier pour les muqueuses génitales et oculaires.
- **citrate de clomiphène** : Citrate de clomiphène ou clomiphène : Analogue structural des œstrogènes, qui inhibe leur action en se fixant préférentiellement sur le récepteur du neurone hypothalamique normalement dédié à la réception des hormones œstrogènes : le clomiphène est un inhibiteur compétitif des œstrogènes au niveau des neurones hypothalamiques. Il peut être utilisé soit seul, soit en combinaison avec la metformine pour induire une ovulation chez les femmes infertiles.
- **cœlioscopie** : Cœlioscopie ou laparoscopie : Technique chirurgicale mini-invasive de diagnostic (cœlioscopie proprement dite) et d'intervention (cœliochirurgie) sur la cavité abdominale, de plus en plus utilisée sur l'appareil digestif (chirurgie viscérale), en gynécologie, et en urologie. Elle fait partie des techniques d'endoscopie chirurgicale.
- **culot** : Matière ayant sédimenté lors d'une centrifugation.
- **cytoplasme** : Contenu d'une cellule vivante. Plus exactement, il s'agit de la totalité du matériel cellulaire du protoplasme délimité par la membrane plasmique et le noyau. C'est une émulsion colloïdale à l'aspect granuleux constituée de cytosol ou de hyaloplasme et de plusieurs organites cellulaires (principalement des ribosomes, des vacuoles et des mitochondries). Le cytoplasme peut se diviser et former à l'extérieur de la cellule une masse gélatineuse, appelée ectoplasme, et qui contribue au mouvement cellulaire. Il peut alors présenter à l'intérieur une zone plus fluide, appelée endoplasme, où l'on trouve la majorité des organites. Le cytoplasme est un milieu riche en nutriments qui traversent la membrane plasmique et migrent vers les organites.
- **décoronisé** : Décoronisation : Détachement de la corona radiata (cellules autour de l'ovocyte) qui empêche de voir correctement la cellule, notamment le cytoplasme. L'ovocyte est aspiré doucement dans une pipette et on lui impose des mouvements de va-et-vient. Cette étape détache peu à peu les cellules de la corona radiata.
- **dysovulatoire** : Ovulation irrégulière.

- échogénicité : Aptitude d'un tissu à rétrodiffuser les ultrasons.
- endométriose : Présence de cellules endométriales en dehors de la cavité utérine (cavité péritonéale et ovaire). L'endométriose est une maladie bénigne mais incurable, encore mystérieuse pour la communauté médicale. Ni son origine, ni son remède ne sont déterminés à ce jour, bien que plusieurs hypothèses aient été émises (notamment le rôle du reflux d'endomètre par les trompes de Fallope dans la cavité pelvienne, lors des règles). 80 % des endométrioses ont une localisation ovarienne. Les lésions d'endométriose, outre la sphère gynécologique, peuvent également se situer sur les organes digestifs, dont le rectum, sur la vessie, voire sur les reins. Dans de rares cas, des atteintes pulmonaires se produisent.
- endoscopique : Endoscopie : Méthode d'exploration et d'imagerie médicale ou industrielle qui permet de visualiser l'intérieur de conduits ou de cavités inaccessible à l'œil. L'endoscope est composé d'un tube optique muni d'un système d'éclairage. Couplé à une caméra vidéo, on peut ainsi retransmettre l'image sur un écran. L'endoscopie peut être utilisée, soit pour le diagnostic, soit pour traiter une maladie (endoscopie opératoire). Il s'agit d'un terme générique qui recouvre des examens spécifiques par organe. Ainsi, la bronchoscopie est l'exploration des bronches, la coloscopie, celle du côlon, la cystoscopie, celle de la vessie, etc.
- estradiol : Estradiol ou œstradiol : Dérivé naturel du métabolisme du cholestérol (via la testostérone), et d'intérêt vital pour le maintien de la fertilité et des caractères sexuels secondaires chez la femme.
- excrétoire : Azoospermie excrétoire ou azoospermie obstructive : Azoospermie due à un problème à un niveau quelconque du transport des spermatozoïdes dans le tractus génital masculin, de telle sorte que ces spermatozoïdes n'atteignent pas l'éjaculat.
- glaire : Glaire cervicale : Sécrétion de glycoprotéines produite par les glandes du canal cervical en période pré-ovulatoire (fin de phase folliculaire). Elle assure plusieurs fonctions : condamner la cavité utérine en dehors de la période ovulatoire et ainsi la protéger contre les intrusions de germes pouvant être pathogènes ; protéger les spermatozoïdes contre les conditions hostiles du vagin (en effet, le pH du vagin est acide et toxique pour les spermatozoïdes tandis que le pH de la glaire est légèrement basique) ; fournir un appoint énergétique aux spermatozoïdes.
- gonadotrophines : Gonadotrophine ou gonadotropine : Hormone glycoprotéique complexe agissant sur les fonctions des gonades (ovaires et testicules). Deux de ces hormones sont sécrétées chez tous les vertébrés par l'hypophyse antérieure : l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH).

- hémostase : Processus physiologique qui permet d'interrompre le saignement pour éviter l'hémorragie.
- hyperœstrogénie : Quantité excessive d'œstrogène dans l'organisme.
- leucocytose : Leucocytose : Taux de globules blancs dans le sang.
- mastodynies : Mastodynie : Douleur mammaire uni- ou bilatérale, avec impression de sein tendu et douloureux survenant avant les règles ou au début de la grossesse. Les dérèglements hormonaux et les contraceptifs oraux (pilule) ont tendance à les accroître. Ces symptômes peuvent se rencontrer dans de multiples pathologies du sein. C'est un symptôme fréquent, mais qu'il convient de considérer avec sérieux, et de traiter systématiquement : il s'agit souvent de la manifestation clinique d'un déséquilibre œstroprogestatif, dont le traitement est nécessaire.
- métrorragies : Métrorragie : Saignement génital survenant en dehors des règles. On peut avoir des métrorragies après la ménopause ou à cause d'une grossesse extra-utérine rompue. Dans ce dernier cas le fœtus peut s'être développé dans les trompes (au lieu de l'utérus) et ainsi, rompre un vaisseau sanguin. La métrorragie peut ainsi signer un hémopéritoine. C'est une urgence médicale. Le terme métrorragie ne préjuge en rien de l'abondance du saignement. Il ne faut pas confondre métrorragie avec ménorragie, qui définit des règles anormalement longues et abondantes.
- monitorée : Monitoring : Évaluation par échographie et/ou dosages plasmatiques.
- mycoplasmes : Mycoplasme : Terme usuel pour désigner la classe des mollicutes, étymologiquement « organismes à peau molle » (alors qu'il devrait être réservé pour désigner les bactéries du genre « Mycoplasma »). Ils causent des pododermatites.
- nidation : Implantation de l'embryon dans la muqueuse utérine. Cette nidation permettra à l'embryon de développer son placenta en compagnie de la muqueuse utérine de sa mère. Il restera ainsi fixé au corps de cette dernière pendant toute la période de gestation. La nidation a lieu environ six jours après la fécondation.
- normospermie : État d'un sperme normal, contenant des spermatozoïdes normaux en quantité moyenne.
- OligoAsthénoTératoSpermie : OligoAsthénoTératoSpermie (OATS) : Combinaison d'oligospermie (présence de spermatozoïdes en quantité anormalement faible), d'asthénospermie (absence de mobilité ou faible mobilité des spermatozoïdes) et de tératospermie (présence de moins de 30 % de spermatozoïdes de forme typique dans le sperme).
- oligospermie : Oligospermie ou oligozoospermie : Présence de spermatozoïdes en quantité anormalement faible (moins de 20 000 000 spermatozoïdes par millilitre de sperme).

- ovariectomie : Ovariectomie ou oophorectomie : Ablation chirurgicale des ovaires.
- phase lutéale : Phase lutéale ou phase progestative ou phase post-ovulatoire : Phase se situant après l'ovulation et jusqu'au dernier jour du cycle ovarien. La phase lutéale se termine donc lorsque la menstruation commence. Au point de vue hormonal, la phase lutéale du cycle menstruel est caractérisée par la présence de la progestérone. Tout dépendant des femmes, cette phase dure entre 11 et 18 jours. Le follicule de la phase folliculaire se transforme en corps jaune au moment de l'ovulation et pendant la phase lutéale, le corps jaune se développe ou bien dégénère s'il n'y a pas eu fécondation.
- Poly-Vinyl-Pyrrolidone : Poly-Vinyl-Pyrrolidone (PVP) ou polyvinylpyrrolidone : Polymère soluble dans l'eau, consommable par l'homme. Il est utilisé dans les plasmas sanguins ou comme adjuvant en raison de sa solubilité dans l'eau et les solvants polaires.
- progestérone : Hormone stéroïde principalement sécrétée par le corps jaune des ovaires et impliquée dans le cycle menstruel féminin, la grossesse (progestagène : supporte la gestation) et l'embryogenèse. Dans le cycle ovarien, la progestérone inhibe les contractions rythmiques de la musculature utérine et crée un silence utérin sans lequel toute gestation serait impossible.
- rash : Éruption cutanée transitoire ou fugitive. On parle de rash lors d'éruptions cutanées de courte durée survenant au cours d'une maladie fébrile d'origine infectieuse (par exemple virale, lors d'une hépatite A) ou parasitaire, ou encore au cours d'une intoxication médicamenteuse.
- salpingectomie : Ablation chirurgicale des trompes de Fallope.
- sécrétoire : Azoospermie sécrétoire ou azoospermie non-obstructive : Absence de production (sécrétion) des spermatozoïdes par les testicules.
- spasmophilie : Ensemble de signes correspondant, semble-t-il, à un état d'hyperexcitabilité chronique des muscles et des nerfs. La spasmophilie est un symptôme souvent remis en question par de nombreux médecins. Elle correspond pour certains à une carence en calcium ou en magnésium, voire les deux à la fois, alors que la quantité de ces deux éléments dans le sang est normale. Elle traduirait également un problème d'échange entre le calcium et le magnésium de l'intérieur de la cellule vers l'extérieur et inversement. L'augmentation de la ventilation pulmonaire correspondant à une accélération de la respiration, favorise probablement la survenue de spasmophilie. En fait, la spasmophilie témoignerait surtout d'une anxiété ou d'une angoisse sous-jacentes.
- spermoculture : Examen d'aide au diagnostic de certaines infections (induisant ou non à un problème de fertilité masculine). Elle accompagne ou suit généralement un

spermogramme ou spermocytogramme qui sont des examens de première intention qui peuvent aussi être complétés d'examens visant à apprécier les fonctions fécondantes du spermatozoïde, ou celles impliquées dans la motilité nécessaire à la traversée des voies génitales féminines. La spermoculture guide le choix de l'andrologue vers une thérapeutique antibiotique. Une spermoculture négative ne garantit pas l'absence d'infection surtout en présence d'une leucocytose.

- spermogramme : Examen médical au cours duquel on analyse le sperme d'un homme, généralement dans le cadre d'un bilan de stérilité d'un couple.
- Steptoe : Patrick Steptoe (1913-1988) : Obstétricien et un gynécologue britannique, pionnier du traitement de l'infertilité. Avec le biologiste et physiologiste Robert Edwards, c'est lui qui a mis au point la Fécondation In Vitro (FIV). La naissance du premier bébé-éprouvette, Louise Brown, a eu lieu le 25 juillet 1978 grâce à lui.
- stérilité : État involontaire d'un individu inapte à concevoir un enfant.
- œstrogénique : Œstrogène : Groupe de stéroïdes, dont la fonction, à l'état naturel, est d'être une hormone sexuelle femelle primaire. Ils sont produits en premier lieu par le développement des follicules des ovaires, le corps jaune (corpus luteum) et le placenta. Certains œstrogènes sont également produits en petites quantités par d'autres tissus tels le foie, la surrénale, les seins et le tissu adipeux. Ces sources secondaires d'œstrogènes sont particulièrement importantes chez les femmes lors de la post-ménopause. Les trois œstrogènes naturels sont l'estradiol, l'estriol et l'estrone. Bien que les œstrogènes soient présents dans les deux sexes, on en trouve une quantité significativement plus importante chez les femmes que chez les hommes. Elles favorisent le développement des caractères sexuels secondaires, comme les seins, et sont également impliquées dans le contrôle du cycle menstruel, ce qui explique pourquoi la plupart des pilules contraceptives en contiennent. L'usage d'œstrogènes, en particulier associés à la progestérone, est un traitement (traitement de substitution hormonale) controversé des symptômes de la ménopause. En plus de leurs rôles dans la reproduction, féminine mais aussi masculine, les œstrogènes sont impliqués dans le développement du système nerveux central, dans l'homéostasie du squelette et du système cardiovasculaire. Ils ont également des effets sur le foie et le tissu adipeux.
- syphilis : Maladie vénérienne, infectieuse et contagieuse, due au tréponème pâle. Elle se manifeste par un chancre initial et par des atteintes viscérales et nerveuses tardives, certaines manifestations survenant plusieurs années après la contamination.
- tétanie : État de contraction involontaire de certains muscles. C'est un syndrome d'hyperexcitabilité neuromusculaire, se traduisant par des accès de contractions musculaires localisées surtout aux extrémités des membres, pouvant arquer les

pieds et recroqueviller les mains (leur donnant parfois l'aspect de mains d'accoucheur). Ce phénomène peut être accompagné de crampes et de fourmillements. Il est ordinairement dû à un trouble du métabolisme du calcium et à des carences en magnésium. Lorsque le taux de calcium plasmatique (calcémie) est normal, on parle de tétanie normocalcémique ou spasmophilie.

- thrombotique : Thrombose : Formation d'un caillot sanguin (thrombus) obturant un vaisseau sanguin.
- tractus : Terme anatomique définissant un ensemble d'organes qui constituent un appareil. On parle par exemple de tractus digestif ou tractus gastro-intestinal, de tractus génital, de tractus optique.
- tuberculose : Maladie infectieuse transmissible et non immunisante, avec des signes cliniques variables. Elle est provoquée par une mycobactérie du complexe tuberculosis correspondant à différents germes et principalement *Mycobacterium tuberculosis* (ou Bacille de Koch (BK)).
- uroculture : Culture de micro-organismes à partir de l'urine prélevée stérilement.
- zygotes : Zygote : Œuf, cellule provenant de la fusion de deux gamètes : un ovule et un spermatozoïde.

BIBLIOGRAPHIE

- Adjiman M, de Mouzon J. : Impressions des couples traités par fécondation in vitro sur leur prise en charge par le centre de FIV. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2002 Sept;30(9):696-703.
- Allard MA, Séjourné N, Chabrol H. : Vécu des différentes étapes d'un processus de fécondation in vitro (FIV). *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2007 Oct;35(10):1009-1014.
- Barrière P, Jean M. : Les différentes techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP). *Revue Française des Laboratoires*. 1995 Oct;1995(278):29-32.
- Bellaisch-Allart, J. : Au-delà de quelles limites l'AMP n'est-elle plus valable ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2002 Oct;30(10):793-798.
- Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), Conférence nationale des PU-PH en Gynécologie-Obstétrique. : Item 30 : Assistance médicale à la procréation : principaux aspects biologiques, médicaux et éthiques. In: *Gynécologie Obstétrique*. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2006. p. 43-50.

- Collinet P, Decanter C, Lefebvre C, Leroy JL, Vinatier D. : Endométriose et infertilité. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2006 May;34(5):379-384.
- Émile C. : L'assistance médicale à la procréation (AMP) aujourd'hui. *Vocation Sage-femme*. 2009 Jan;8(68):8-10.
- Émile C. : Quel avenir pour la fécondation in vitro (FIV) en France ? *Vocation Sage-femme*. 2009 Jan;8(68):11-12.
- Epelboin S. : Les enfants de l'ICSI. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2007 Dec;36(S3):109-113.
- Granet P. : Assistance médicale à la procréation : principaux aspects biologiques, médicaux et éthiques. *AKOS, Encyclopédie Pratique de Médecine*. 2010; 3-1362.
- Grange E, Le Teuff G, Martin-Pont B, Wolf JP, Sifer C. : Évaluation d'une procédure d'insémination des ovocytes en FIV classique tenant compte de la morphologie des spermatozoïdes sélectionnés. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2008 Jul-Aug;36(7-8):767-772.
- Grynberg M, Frydman R. : Assistance médicale à la procréation et filiation. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Obstétrique*. 2010; 5-150-A-05.
- Guibert J, Olivennes F. : Les enfants de l'assistance médicale à la procréation. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Gynécologie*. 2004; 770-A-40.
- Hafhouf E, Taar JP, Demouzon J, Tibi C, Lévy R. : ICSI chirurgicales : quels enfants ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2009 Nov;37(11-12):873-883.
- Hamamah S, Déchaud H, Hédon B. : Transfert monoembryonnaire : une alternative pour prévenir et éviter les grossesses multiples. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2007 May;35(5):480-484.
- Hamamah S. : Les ICSI difficiles. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2007 Dec;36(S3):101-104.
- Lansac J. : Grossesses après assistance médicale à la procréation. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Obstétrique*. 1995; 5-016-B-20.
- Le Lannou D, Hamamah S. : Assistance médicale à la procréation avec don de sperme. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Gynécologie*. 1998 ; 755-A-18.
- Letur-Konirsch H, Le Lannou D, Plachot. : Don de gamètes et accueil d'embryons. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Gynécologie*. 2005; 755-A-18.
- Marret H, Guerif F, Royère D, Lansac J. : Actualités en procréation médicale assistée. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Gynécologie*. 2002; 5-A-02.

- Marret H, Guerif F, Royère D, Lansac J. : Grossesses et enfants de l'assistance médicale à la procréation. Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Obstétrique. 2003; 5-016-B-20.
- Olivennes F. : Pratique de l'ICSI en France. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2007 Dec;36(S3):92-95.
- Ponte C. : 2/6 Le cadre réglementaire de l'assistance médicale à la procréation. Soins Pédiatrie/Puériculture. 2010 Mar-Apr;31(253):45-46.
- Ponte C. : Assistance médicale à la procréation, de nouvelles règles de bonnes pratiques. Option Bio. 2008 Nov;9(409):12-13.
- Rossin B, Pouly JL, Belaisch-Allart J, de Mouzon J. : La stimulation de l'ovulation pour fécondation in vitro, en France : choix et résultats en fonction des protocoles et des gonadotrophines. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2009 Nov;37(11-12):864-872.
- Saccoum E. : La fécondation in vitro – Trente années d'assistance médicale à la procréation : réalisations et défis. Option Bio. 2009 May;20(418-419):13-14.
- Santiago-Delefosse M, Cahen F, Coeffin-Driol C. : Analyse psychologique du travail médical : annoncer les arrêts de fécondation in vitro. L'Encéphale. 2003 Sept;29(4):293-305.

RECOMMANDATION

- Arrêté du 12 janvier 1999 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en assistance médicale à la procréation. Journal Officiel de la République Française n° 50. 1999 Feb 28. p.3061-3069. : http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=53A8714A3B19B0A0AB011B038F78963B.tpdjo03v_3?cidTexte=JORFTEXT000000759334&categorieLien=id
- Haute Autorité de Santé (HAS). Évaluation de la fécondation in vitro avec micromanipulation (Intracytoplasmic sperm injection [ICSI]) [Internet]. HAS; 2006 Dec. : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_500307/evaluation-de-la-fecondation-in-vitro-avec-micromanipulation-intracytoplasmic-sperm-injection-icsi
- Haute Autorité de Santé (HAS). Recherche des microdélétions du chromosome Y [Internet]. HAS; 2006 Dec. : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_500291/recherche-des-microdeletions-du-chromosome-y
- Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. Journal Officiel de la République Française n° 182. 2004 Aug 7. p. 14040. :

http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=A5A7DA2DF11965DE812DB162C713122B.tpdjo03v_3?cidTexte=JORFTEXT000000441469&categorieLien=id

- Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal. Journal Officiel de la République Française n° 175. 1994 Jul 30. p. 11059. : http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=A5A7DA2DF11965DE812DB162C713122B.tpdjo03v_3?cidTexte=JORFTEXT000000549618&categorieLien=id

ABREVIATIONS

- AMP : Assistance Médicale à la Procréation
- CECOS : Centre d'Étude et de Conservation des Œufs et des Spermatozoïdes humains
- FIV : Fécondation In Vitro
- FIV-D : Fécondation In Vitro avec sperme du Donneur
- FIVETE : Fécondation In Vitro Et Transfert d'Embryon
- GBP-AMP : Guide de Bonnes Pratiques cliniques et biologiques en Assistance Médicale à la Procréation
- GEFF : Groupe pour l'Étude de la Fécondation in vitro en France
- GnRH : GoNadotropin Releasing Hormone (hormone libérante gonadotrophine)
- hCG : human Chorionic Gonadotropin (hormone gonadotrophine chorionique ou Hormone Chorionique Gonadotrope (HCG))
- HIV : Human Immunodeficiency Virus (Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH))
- HSO : syndrome d'HyperStimulation Ovarienne
- IAC : Insémination Artificielle avec sperme du Conjoint
- IAD : Insémination Artificielle avec sperme du Donneur
- ICSI : Intra-Cytoplasmic Spermatozoid Injection (injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes)
- LH : Luteinizing Hormone (hormone lutéinisante)
- OATS : OligoAsthénoTératoSpermie
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé

- PVP : Poly-Vinyl-Pyrrolidone
- QCM : Question à Choix Multiple
- SIDA : Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquis
- TGI : Tribunal de Grande Instance