



HAL
open science

Comparaison de l'effet de gonadotrophines, extraites ou recombinantes, sur la croissance folliculaire : étude rétrospective effectuée à partir de 60 dossiers de patientes traitées dans un service d'assistance à la procréation

Éloïse Delcroix

► **To cite this version:**

Éloïse Delcroix. Comparaison de l'effet de gonadotrophines, extraites ou recombinantes, sur la croissance folliculaire : étude rétrospective effectuée à partir de 60 dossiers de patientes traitées dans un service d'assistance à la procréation. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-00977763

HAL Id: dumas-00977763

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00977763>

Submitted on 29 Apr 2014

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

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

U.F.R DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2014

N°

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de :

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DELCROIX Eloïse

Née le 21 Février 1984 à Barentin (76)

Présentée et soutenue publiquement le 12 FEVRIER 2014

**Comparaison de l'effet de gonadotrophines, extraites ou
recombinantes, sur la croissance folliculaire.
Etude rétrospective effectuée à partir de 60 dossiers de
patientes traitées dans un service d'assistance à la procréation.**

Président du jury: Monsieur le Docteur Gilles Gargala

Membres du jury: Madame le Docteur Isabelle Dubuc
Monsieur le Docteur Frédéric German

ANNEE UNIVERSITAIRE 2012 - 2013
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO-
J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -. DESHAYES –
C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET –
B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET
- M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - M^{le} MAGARD - MM. B.
MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M.
ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-
DOLLFUS – J.C.SHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -.TESTART - J.M. THOMINE – C.
THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF**

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD (Surnombre)	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Alain CRIBIER (Surnombre)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé

M. Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Méd/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatologie – Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chir Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET (Surnombre)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive

M. Bruno MIHOUT (<i>Surnombre</i>)	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chir plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatologie - Gastro
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie Médicale
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie

Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEURS AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mle Laetitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie

Mme Sabine **MENAGER**
Mme Christelle **MONTEIL**
M. Paul **MULDER**
M. Mohamed **SKIBA**
Mme Malika **SKIBA**
Mme Christine **THARASSE**
M. Rémi **VARIN** (MCU-PH)
M. Frédéric **ZIEGLER**

Chimie organique
Toxicologie
Sciences du médicament
Pharmacie Galénique
Pharmacie Galénique
Chimie thérapeutique
Pharmacie Hospitalière
Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme Sandrine **PANCHOU**

Pharmacie Officinale

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth **DE PAOLIS**

Anglais

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Mazim **MEKAOUI**
Mlle Virginie **OXARAN**

Chimie Analytique
Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Mlle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mlle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle TOURNIER	Biochimie (UMR 1079)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	Génie Informatique

Le serment de Galien

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes

condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma

reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non

seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du

désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs

et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert

d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

Par délibération en date du 03 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Je dédie cette thèse à ...

Ma fille **Lou-Ann**, ma petite puce qui est arrivée à la fin de mes études et qui embellit ma vie tous les jours.

Je voulais remercier aussi très fort **son papa** qui m'a soutenue et supportée tout au long de mes études, car ça n'a pas toujours été facile.

Merci aussi à **mes parents, mon frère, mon filleul Quentin et ma Mamy** qui ont toujours été présents et qui m'ont toujours fait confiance.

Une attention toute particulière doit être faite à **Mme Marcellin et Mr German** qui m'ont soutenue pour poursuivre mes études et qui m'ont permis de travailler en même temps que celles-ci.

Je voulais aussi remercier le **Dr Clavier**, qui m'a proposé mon sujet de thèse et qui m'a aidée tout au long de ce travail, et **Mlle Dubuc Isabelle** qui m'a suivie et aidée.

Merci aussi à mon amie **Pauline** sans qui je n'aurais pas pu suivre les cours en même temps que mon travail à l'officine.

INTRODUCTION.....24

1^{ère} PARTIE.....25

I / PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR FEMININ.....25

1- Physiologie.....25

1.1 Physiologie et axe gonadotrope féminin.....25

1.2 Cycle hormonal féminin.....26

1.3 Ovogénèse.....29

1.3.1 Déroulement de l'ovogénèse.....29

1.3.2Maturité de l'ovocyte.....30

2- Situations pathologiques et étiologies de la stérilité.....31

2.1Pathologies endocriniennes.....31

2.1.1 Aménorrhées d'origine haute.....31

2.1.2 Aménorrhées d'origine basse.....32

2.2 Pathologie d'origine mécanique.....33

2.3 Autres étiologies.....33

3- Facteurs de mauvais pronostics.....34

II / PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR MASCULIN.....35

1- Physiologie de l'appareil reproducteur masculin.....35

2- Etiologies d'infertilité chez l'homme.....41

2.1 Facteurs médicamenteux et chirurgicaux.....41

2.2 Facteurs professionnels.....42

2.3 Facteurs environnementaux.....43

2.4 Antécédents personnels.....43

3- Anomalie du sperme.....	44
3.1 Altération du nombre de spermatozoïdes.....	44
3.2 Altération de la mobilité des spermatozoïdes.....	44
3.3 Altération de la forme des spermatozoïdes.....	44
3.4 Altération de la vitalité des spermatozoïdes.....	44
<u>2^{ème} PARTIE</u>	45
<u>I / PRESENTATION DE L'AMP</u>	45
1- Historique.....	45
2- AMP en France.....	45
3- Présentation du service d'AMP du CHU de Rouen.....	46
<u>II / DEMARCHES ET EXAMENS</u>	47
1- Démarches administratives.....	47
2- Examens à effectuer chez la femme.....	47
3- Examens à effectuer chez l'homme.....	47
4- Examens communs.....	48
5- Cadre réglementaire et prise en charge.....	48
<u>III / TECHNIQUES ET TRAITEMENTS UTILISES EN AMP</u>	49
1- Techniques utilisées.....	49
1.1 Insémination artificielle intra-utérine.....	50
1.2 Fécondation In Vitro conventionnelle.....	50
1.3 FIV ICSI.....	51

2- Traitements.....	51
2.1 Analogue de la GnRH.....	51
2.1.1 Agoniste de la GnRH.....	51
2.1.2 Antagoniste de la GnRH.....	53
2.2 Gonadotrophines.....	53
2.2.1 Indications	53
2.2.2 Contre-indications.....	54
2.2.3 Effets secondaires.....	54
2.3 Hormone chorionique gonadotrophine hCG.....	58
2.3.1 Indications.....	58
2.3.2 Contre-indications.....	59
2.3.3 Effets secondaires.....	59
3- Protocoles utilisés.....	59
3.1 Protocole Long agoniste Lutéal.....	59
3.2 Protocole agoniste Long.....	60
3.3 Protocole Court antagoniste.....	61
3.4 Protocole Court agoniste folliculaire.....	62
4- Déroulement d'une FIV ICSI.....	63
4.1 J0.....	63
4.2 J1.....	65
4.3 J2	65
4.4 J14.....	66

<u>3^{ème} PARTIE</u>	67
<u>I/ PRESENTATION DE L'ETUDE</u>	67
1- But de l'étude.....	67
2- Critères d'inclusion.....	67
3- Critères d'exclusion.....	67
4- Méthode utilisée.....	67
<u>II/ PRESENTATION DES RESULTATS</u>	69
1- Aspect quantitatif.....	69
2- Aspect qualitatif.....	73
<u>DISCUSSION</u>	77

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Fig1 : Appareil reproducteur féminin.....	25
Fig2 : Axe gonadotrope féminin.....	26
Fig3 : Représentation d'un cycle hormonal féminin.....	28
Fig4 : Ovogénèse.....	30
Fig5 : Ovocyte mature avec 1 ^{er} globule polaire.....	30
Fig6 : Ovocytes immatures.....	31
Fig7 : Diagramme du taux de fécondité en fonction de l'âge.....	34
Fig8 : Appareil reproducteur masculin.....	35
Fig9 : Axe gonadotrope masculin.....	36
Fig10 : Coupe d'un testicule.....	37
Fig11 : Coupe d'un testicule au microscope.....	38
Fig12 : Représentation de la spermatogénèse.....	39
Fig13 : Représentation d'un spermatozoïde.....	39
Fig14 : Schéma de la fécondation.....	40
Fig15 : Représentation d'une IAIU.....	50
Fig16 : Injection du spermatozoïde dans l'ovocyte lors d'une FIV ICSI.....	51
Fig17 : Décapeptyl° 0.1mg.....	52
Fig18 : Décapeptyl° LP 3mg.....	52
Fig19 : Synarel°.....	52
Fig20 : Ménopur°.....	55
Fig21 : Gonal-F°.....	57
Fig22 : Puregon Pen°.....	58
Fig23 : Ovitrelle°.....	58
Fig24 : Schéma d'un PLL.....	60
Fig25: Schéma d'une PL.....	61

Fig26: Schéma d'un PC antagoniste.....	62
Fig27 : Schéma d'un PC agoniste.....	63
Fig28 : Etapes de l'injection d'un spermatozoïde dans l'ovocyte lors d'une FIV ICSI.....	64
Fig29 : Suivi cinétique du développement d'un embryon.....	65
Fig30 : Transfert embryonnaire.....	65
Fig 31 : Moyenne du nombre d'ovocytes obtenus en fonction du traitement utilisé.....	70
Fig 32 : Moyenne du nombre d'ovocytes obtenus en fonction du protocole utilisé quel que soit le traitement.....	70
Fig 33 : Moyenne du nombre d'ovocytes obtenus en fonction du protocole et du traitement utilisé.....	71
Fig 34 : Moyenne du nombre d'ovocytes obtenus en fonction de l'âge de la femme.....	71
Fig 35 : Moyenne du nombre d'ovocytes obtenus en fonction du rang de la tentative de la FIV.....	72
Fig 36 : Moyenne du nombre d'ovocytes obtenus en fonction de la dose administrée.....	72
Fig 37 : Moyenne % de maturité des ovocytes en fonction du traitement utilisé.....	74
Fig 38 : Moyenne % de maturité des ovocytes en fonction des protocoles et des traitements utilisés.....	74
Fig 39 : Moyenne % de maturité des ovocytes en fonction de l'âge de la patiente.....	75
Fig 40 : Moyenne % de maturité des ovocytes en fonction du rang de la tentative de la FIV.....	75
Fig 41 : Moyenne % de maturité des ovocytes en fonction des doses administrées.....	76
Tableau 1 : Moyenne des ovocytes obtenus en fonction des groupes et sous-groupes.....	69
Tableau 2 Moyenne % de maturité des ovocytes en fonction des groupes et sous-groupes.....	73

ABREVIATION

AMH : Hormone antiMüllérienne

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

CECOS : Centres d'Etude et de Conservation des œufs et du Sperme humain

CHO : Chinese Hamster Ovary

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

FIV : Fécondation In Vitro

FSH : Hormone Folliculo-Stimulante

GnRH : Gonadolibérine

GP : Globule Polaire

hCG: Hormone chorionique gonadotrophine

VIH : Virus Immunodéfiscience acquise Humain

IAIU : Insémination Artificielle Intra-Utérine

ICSI : Intra Cytoplasmic Sperm Injection

IM : Intra-Musculaire (injection)

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

IST : Infections Sexuellement Transmissibles

LH : Hormone Lutéinisante

LP : Libération Prolongée

OATS : OligoAsthénoTératoSpermie

PC : Protocole Court

PLL : Protocole Long Lutéal

PLLRR : Protocole Long Lutéal Retard

PRL : Prolactinémie

SC : Sous-Cutanée (injection)

SHO : Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne

ZP : Zone Pellucide

**COMPARAISON DE L'EFFET DE GONADOTROPHINES, EXTRAITES OU
RECOMBINANTES, SUR LA CROISSANCE FOLLICULAIRE.
ETUDE RETROSPECTIVE EFFECTUEE A PARTIR DE 60 DOSSIERS DE PATIENTES
TRAITEES DANS UN SERVICE D'ASSISTANCE A LA PROCREATION**

INTRODUCTION

Quoi de plus naturel et banal que de donner la vie ? Pourtant pour certains couples cette attente peut s'avérer très longue.

En effet de plus en plus de couples, 1 sur 7 selon l'agence de la biomédecine, ont recours à une consultation chez un spécialiste de la reproduction. Au bout de 2 ans d'essai, l'AMP peut être appelée en renfort. Commence alors pour eux un long parcours semé d'examens, de tests et parfois de déception.

Dans un 1^{er} temps, un rappel sur la physiologie de l'appareil reproducteur féminin et masculin sera effectué. Les différentes étiologies et facteurs de risque seront évoqués.

Dans un 2^{ème} temps, l'AMP sera présentée avec son historique, sa position en France, ses démarches administratives et médicales. Le service d'AMP du CHU de Rouen sera présenté. L'AMP a beaucoup évolué depuis les années 70, des techniques nouvelles sont apparues avec elles des traitements et protocoles nouveaux ont été élaborés.

Ce qui amènera à la 3^{ème} partie qui sera constituée de l'étude entre deux types de traitements : un d'origine humaine et l'autre d'origine recombinante. Ces deux traitements seront analysés à l'aide du nombre et de la qualité des ovocytes obtenus.

Cette partie sera suivie d'une discussion où les résultats obtenus seront comparés à d'autres études déjà existantes.

1^{ère} PARTIE

I/ PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR FEMININ

1- Physiologie

1.1 Physiologie et axe gonadotrope féminin

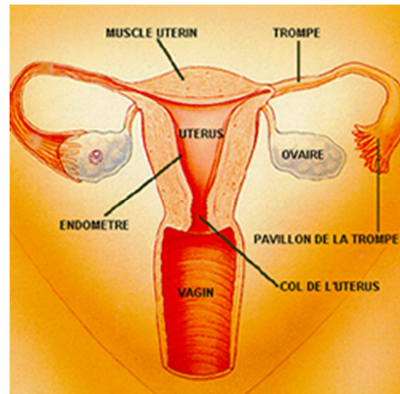


Fig1 : Appareil reproducteur féminin

(source :CHU Toulouse)

La sécrétion hormonale débute lors de la puberté chez la femme, différentes hormones sont sécrétées à différents niveaux :

- **L'hypothalamus** sécrète la GnRH qui agit sur l'hypophyse
- **L'hypophyse** sécrète les gonadotrophines FSH et LH

FSH : Folliculotropine ou Follicle Stimulating Hormone

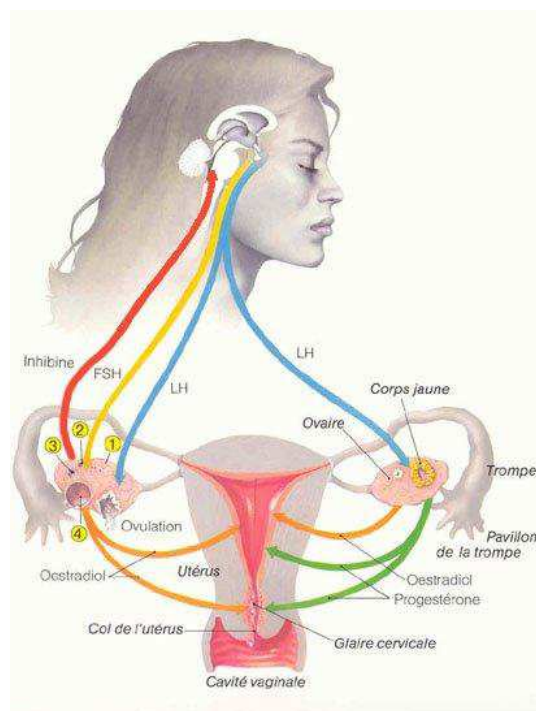
LH : Lutéotropine ou Luteinizing Hormone

La FSH est une glycoprotéine formée de deux sous-unités α et β .

- Elle est indispensable au développement des follicules gamétogènes.
- Elle assure la maturation d'un follicule par cycle, le follicule de De Graaf.

La LH est aussi une glycoprotéine composée de deux sous-unités α et β .

- Elle permet la production androgène (testostérone et androstènedione)
- Elle a un rôle dans l'ovulation (pic de LH)
- Elle permet la production de progestérone
- Elle assure la formation et le maintien du corps jaune.



- 1-follicule primaire
- 2-follicule
secondaire
- 3-follicule tertiaire
- 4-follicule mature

Fig2 : Axe gonadotrope féminin

(source :Institut Médical de la Reproduction de Marseille)

1.2 Cycle hormonal chez la femme

Il existe plusieurs phases lors d'un cycle, celui-ci dure en moyenne 28 jours ; il peut aller de 25 à 31 jours en fonction des femmes.

→Le 1^{er} jour du cycle est le 1^{er} jour des règles.

→La 1^{ère} phase du cycle est la **phase folliculaire** qui s'étend du 1^{er} au 14^{ème} jour pour un cycle de 28 jours et sa durée est variable selon les femmes.

- Lors de cette phase l'hypothalamus sécrète de façon pulsatile la GnRH qui stimule la libération de FSH et de LH ; la FSH augmente et permet la maturation du follicule dans l'ovaire et la sécrétion de quantité d'œstrogène croissante alors que la LH reste basse jusqu'au moment de l'ovulation.
- L'endomètre de son côté prolifère et devient favorable à l'implantation d'un embryon.
- La température basale (température prise au lever) est de 36,5°C.
- Le col utérin est fermé.

→Au 14^{ème} jour c'est l'**ovulation** qui est déclenchée par le pic de LH qui apparaît le 12^{ème} et 13^{ème} jour.

- La température basale lors de l'ovulation s'élève d'environ 0.5°C.
- Les œstrogènes ont modifié la glaire pour favoriser la migration des spermatozoïdes.
- Le mucus est fluide.
 - Le col utérin est légèrement ouvert pour favoriser le passage des spermatozoïdes.

→A partir du 14^{ème} jour en moyenne, c'est la **phase lutéale** qui débute et qui dure 14 jours chez toutes les femmes.

- Lors de cette phase la progestérone sécrétée permet le développement du corps jaune et la modification de l'endomètre ; ce qui permet la nidation si l'œuf est fécondé.
- S'il n'y a pas eu fécondation il n'y aura pas de nidation et il va y avoir une inhibition de la GnRH par l'œstradiol et la progestérone ce qui va entraîner une involution du corps jaune vers le 26^{ème} jour.
- Puis la chute du taux d'œstradiol et de progestérone (par rétrocontrôle négatif avec FSH et LH) provoque la constriction des artères de l'endomètre et donc une ischémie ce qui entraîne une hémorragie ; c'est le saignement menstruel et le début d'un nouveau cycle.

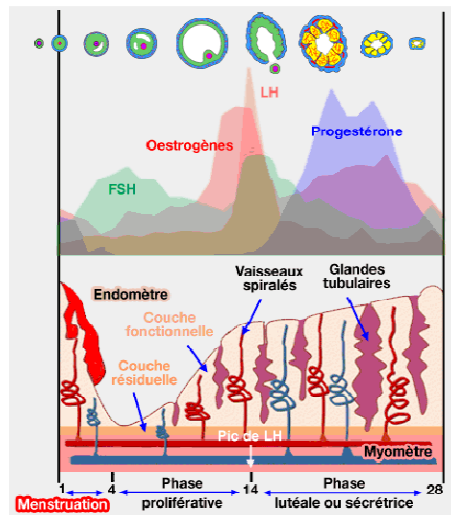


Fig3 : Représentation d'un cycle hormonal féminin
(source :vetopsy)

- S'il y a eu fécondation puis nidation de l'œuf fécondé c'est le début d'une **grossesse**.

Les œstrogènes et la progestérone inhibent la libération de dopamine, en revanche pour la prolactine celle-ci est augmentée lors d'une grossesse et agit au niveau du tissu mammaire afin de stimuler la lactogénèse. La sécrétion de la prolactine est

- Inhibée par la dopamine et ses agonistes (Parlodel°)
- Sécrétée par la TRH Thyroestimuline et les antidopaminergiques.

Le placenta alimente et permet l'oxygénation du fœtus, il sécrète différentes hormones dont l'hCG hormone peptidique surtout en début de grossesse ; c'est cette hormone chorionique gonadotrope que l'on détecte avec les tests de grossesse, elle inhibe la formation d'autre follicule et assure le maintien du corps jaune et la production d'œstrogènes et de progestérone.

Pour déterminer si une grossesse est en cours il y a plusieurs façons de pratiquer :

→ test urinaire (où on recherche la présence de l'hormone chorionique β hCG)

Afin que le test soit le plus fiable possible il faut l'effectuer avec les 1ères urines du matin qui sont plus concentrées que celles de la journée, il peut être fait dès le 1^{er} jour du retard des règles.

→ prise de sang (où la même hormone est recherchée)

1.3 Ovogénèse

1.3.1 Déroulement de l'ovogénèse

Il s'agit de la production des cellules sexuelles féminines qui sont appelés gamètes féminins.

Il y a plusieurs stades et c'est un phénomène qui est discontinu depuis la vie fœtale jusqu'à la ménopause.

Au départ il y a les ovogonies, à $2n$ chromosomes, qui subissent une succession de mitoses, c'est la phase de multiplication.

A partir du 7^{ème} mois de grossesse les ovogonies subissent le début de la méiose I et s'arrêtent au stade diplotène de la prophase I c'est **l'ovocyte I**.

A la puberté, et jusqu'à la ménopause, lors du cycle menstruel féminin un ovocyte I par cycle pourra terminer sa première division de méiose (en réponse au pic de LH).

Le début de la méiose II permet d'obtenir l'**ovocyte II** à n chromosome qui sera en métaphase II avec l'essentiel du cytoplasme et le 1^{er} globule polaire qui contient le matériel génétique excédentaire.

Il deviendra ovule qu'après la fécondation avec la pénétration du spermatozoïde qui déclenchera la reprise de la méiose.

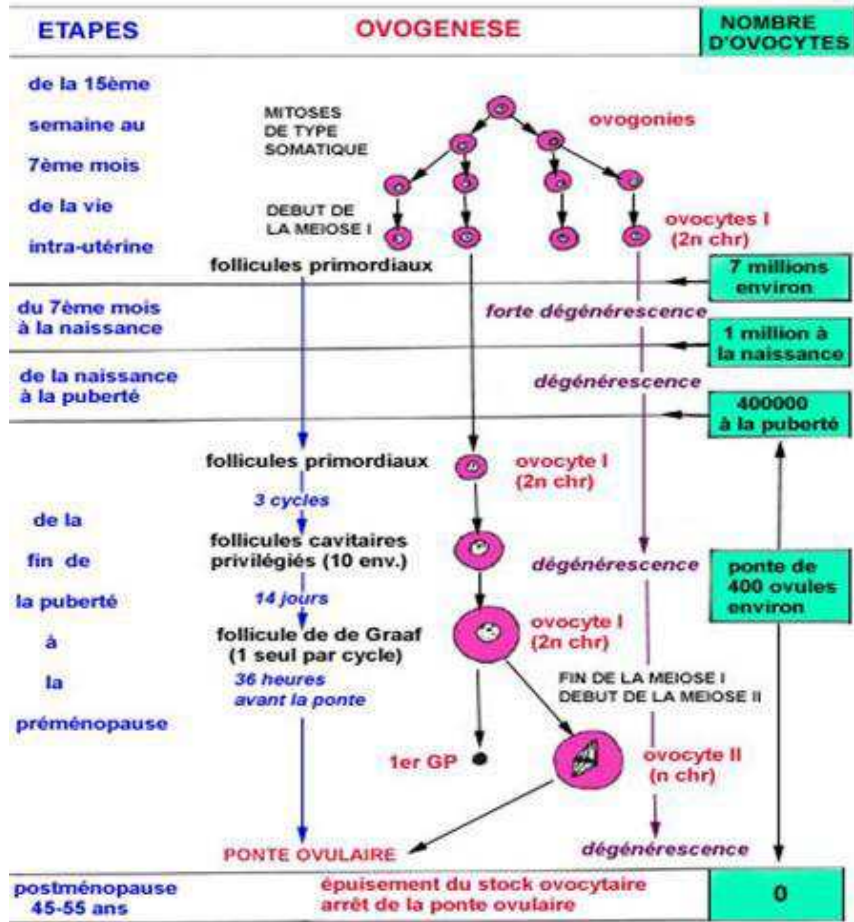


Fig4 : Ovogénèse
(source : université paris5)

1.3.2 Maturité de l'ovocyte

La maturité de l'ovocyte est importante car seul un ovocyte mature peut être fécondé.

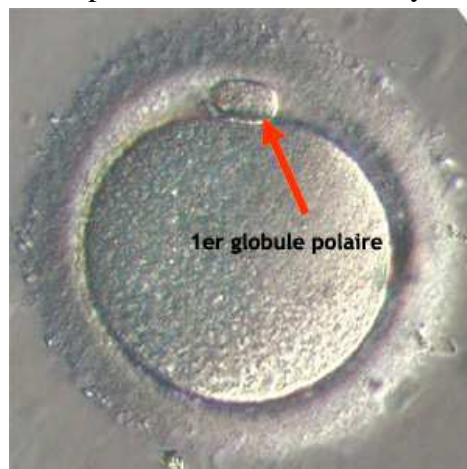


Fig5 : Ovocyte mature avec 1^{er} GP
(source : CHU Tours)

Un ovocyte immature est au stade diplotène de la prophase I de la méiose et présente un gros noyau appelé vésicule germinale.



Fig6 : Ovocytes immatures

(source : CHU Tours)

Un ovocyte en cours de maturation est à un stade intermédiaire de la méiose et n'a plus de vésicule germinale et pas encore de globule polaire.

La qualité ovocytaire est liée à sa maturité qui conditionne son aptitude à être fécondé et à donner un embryon viable.

2- Situations pathologiques et étiologie de la stérilité

Etiologies les plus fréquentes chez la femme :

Celle-ci peut être due à des problèmes endocriniens ou mécaniques ou autres.

2.1 Pathologies endocriniennes

Elles se caractérisent le plus souvent par une aménorrhée qui peut être d'origine haute ou basse ou une spanioménorrhée.

→ haute : axe hypothalamo-hypophysaire

→ basse : ovaires

2.1.1 Aménorrhée d'origine haute

→ Aménorrhées hypophysaires ou pathologie hypothalamique

Elles se caractérisent par une absence d'ovulation car il n'y a pas le pic de LH donc le follicule mature n'est pas libéré donc il ne peut y avoir de fécondation.

- Hyperprolactinémie

Elle empêche l'ovulation de se produire et on trouve une prolactinémie $PRL > 25 \text{ ng/ml}$ et elle peut être de plusieurs origines :

→ Hypothyroïdie

→ Adénome à prolactine

→ Médicamenteuses

En effet certains médicaments l'ont comme effet indésirable :

Neuroleptiques

Métoclopramide Pimpéran°

Cimétidine Tagamet°

Théophylline Euphylline°

Méthyl-Dopa Aldomet°

- Maladie de Sheehan
- Tumeurs hypophysaires

→ pathologies hypothalamiques

Quand une diminution des gonadotrophines induit une perturbation de l'ovulation on peut observer un problème de stérilité.

Ce cas peut être traité grâce à la pompe à GnRH.

- Choc psychologique
- Aménorrhée chez les grandes sportives surtout chez les marathoniennes et les nageuses.
- Anorexie mentale.

2.1.2 Aménorrhée d'origine basse

- Ovaires polykystiques

Environ 3 à 10% des femmes sont concernées, on retrouve un déséquilibre de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadotrope avec une anomalie de la sécrétion de LH et on trouve :

- spanioménorrhée
- acné, obésité et hirsutisme
- stérilité le plus souvent ovulatoire
- courbe thermique plate

- Ménopause précoce

Les ovaires ne contiennent que quelques follicules qui ne sont plus fonctionnels.

- Endométriose

C'est une maladie où des fragments d'endomètre migrent et viennent se greffer sur les ovaires, le péritoine, les trompes, le col de l'utérus ou le vagin, ce qui perturbe le bon fonctionnement et peut provoquer une stérilité.

2.2 Pathologie d'origine mécanique

- Obstruction des trompes
- Anomalie de la glaire

- mauvaise qualité de la glaire
- pH de la glaire modifié
- quantité anormale de glaire
- présence d'Anticorps anti-spermatozoïdes

Car la glaire cervicale sert aussi à rendre les spermatozoïdes féconds et est indispensable; quand celle-ci est de mauvaise qualité ou en quantité insuffisante les spermatozoïdes ne peuvent pas bien migrer jusqu'à l'ovocyte et être féconds.

2.3 Autres étiologies

- Origine psychiatrique
- Stérilité idiopathique ou inexplicée

3- Facteurs de mauvais pronostics

- Age

En effet il y a de plus en plus de grossesses après 35 ans car maintenant l'âge moyen de la 1^{ère} grossesse est de 30 ans, or la fécondité des femmes diminue avec l'âge d'où le recours de plus en plus à l'AMP. Cette baisse de la fécondité commence à partir de 33 ou 34 ans en moyenne et est importante à partir de 40 ans.

La cause est le vieillissement des ovocytes car ces derniers sont uniquement produits au stade fœtal et avec le temps ces ovocytes sont moins féconds et ont plus d'anomalies chromosomiques.

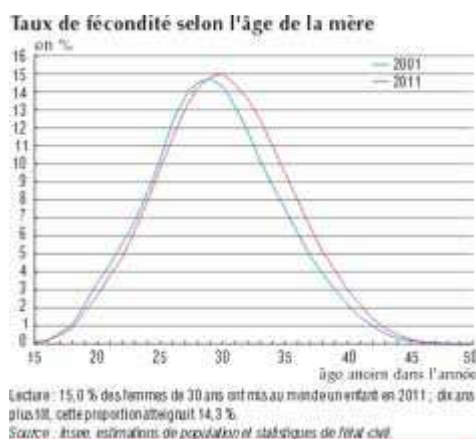


Fig7 : Diagramme du taux de fécondité en fonction de l'âge
(source : Insee tableau de l'économie française édition 2012)

- Tabac, alcool et drogues

Toutes ces mauvaises habitudes agissent au niveau de la fécondité et peuvent diminuer celle-ci ; de plus la consommation d'alcool augmente le risque de fausse couche. (Hassen et Killik,2004)

- Déséquilibre alimentaire

L'obésité tout comme l'anorexie peuvent agir sur la fécondité car les ovaires ne sécrètent plus assez d'oestrogènes ce qui perturbe la folliculogénèse. (Schenkey et Rungier,2001)

II / PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR MASCULIN

1- Physiologie de l'appareil reproducteur masculin

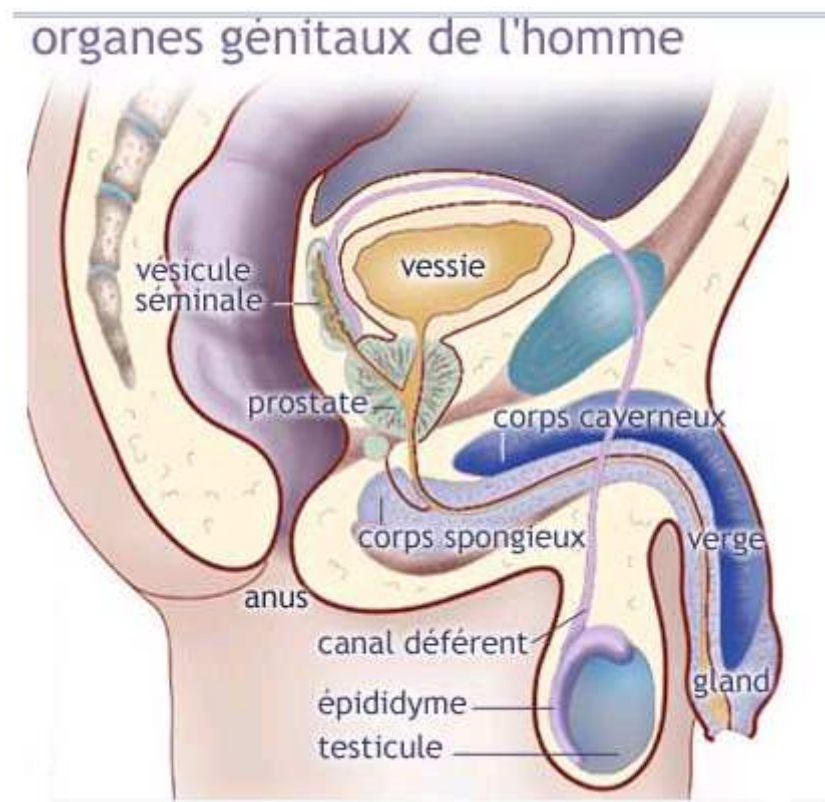
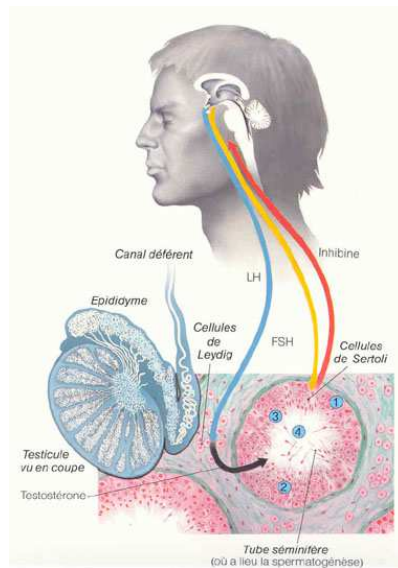


Fig8 : Appareil reproducteur masculin
(source : spermatogénèse4.bmp)

La production d'hormones chez l'homme est comme chez la femme sous contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire .



- 1 spermatogonies
- 2 spermatocytes
- 3 spermatides
- 4 spermatozoïdes libres dans les tubes séminifères

Fig9 : Axe gonadotrope masculin

(source: Chu de Toulouse)

-La GnRH sécrétée au niveau de l'hypothalamus agit sur l'hypophyse qui sécrète la FSH et LH.

-La FSH agit sur la spermatogénèse au niveau des cellules de Sertoli, cette hormone stimule la sécrétion d'Inhibine B.

-La LH stimule la libération de testostérone dans les cellules interstitielles de Leydig ; cette hormone à une action sur les caractères sexuels masculins, sur la libido.

Cet axe est régulé avec des phénomènes de rétrocontrôle négatif : l'Inhibine B sous l'influence de la testostérone et de la FSH inhibe la sécrétion de FSH ; et le taux d'androgènes circulants d'origine gonadique freine la sécrétion de LH et FSH.

La spermatogénèse commence dès la puberté et s'explique par la différenciation des cellules souches en spermatozoïde et celle-ci dure environ 74 jours. C'est pour cela que, lors d'un spermocytogramme, on pourra observer un éventuel changement au bout de 3 mois.

La spermatogénèse se produit dans l'épithélium des tubes séminifères dans les testicules en association avec les cellules de Sertoli.

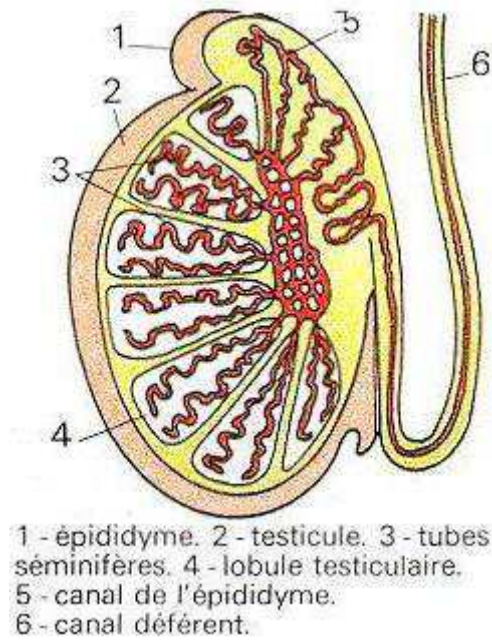


Fig10 : Coupe d'un testicule

(source : embryologie chez Alice.fr)

Le tube séminifère est limité par une gaine tubulaire mince formée de la lame, cette gaine est appelée membrane propre du tube séminifère ou « membrana propria ».

Ils sont entourés d'un tissu conjonctif et aussi de tissu interstitiel formé de cellules de Leydig qui sécrètent essentiellement la testostérone.

Leur paroi est formée d'un épithélium stratifié constitué de 2 types de cellules

- Cellules de la lignée germinales sur 4 à 8 couches
- Cellules de Sertoli qui sont les cellules hautes s'appuyant sur la membrane basale et atteignent la lumière du tube par leur pôle apical

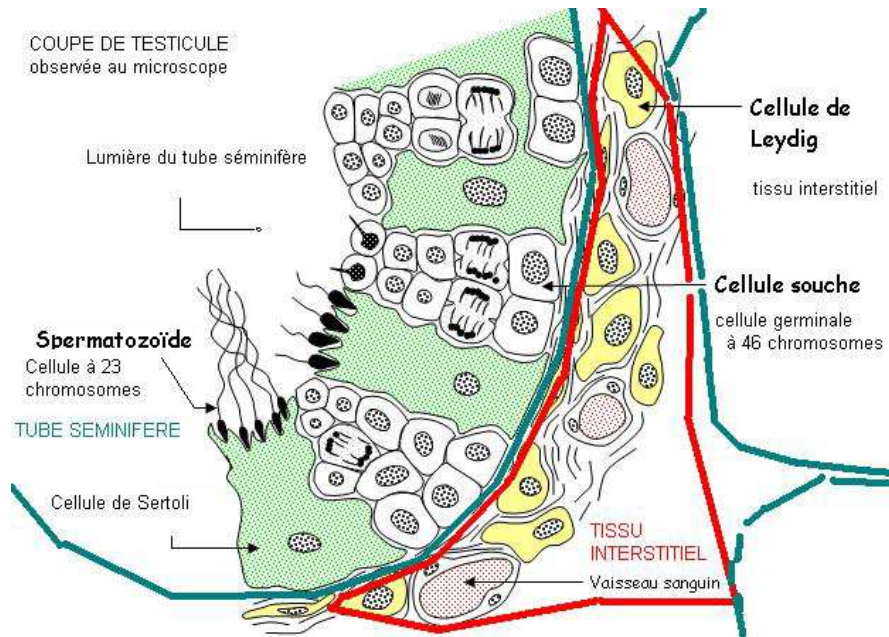


Fig11 : Coupe d'un testicule au microscope

(source : académie de Grenoble)

Dans les tubes séminifères adultes les différentes souches de cellules germinales représentent les phases de la spermatogénèse qui s'effectue depuis la spermatogonie située dans la membrane basale jusqu'au spermatozoïde libéré dans la lumière du tube.

Lors de cette spermatogénèse il y a de multiples mitoses à partir d'une spermatogonie, elle grandit et devient spermatocyte I, à ce stade $2n$ chromosomes puis il y a une méiose et passage à n chromosome spermatocyte II

Puis il y a maturation et différenciation pour arriver au stade de spermatozoïde pour être libéré dans la lumière du tube séminifère.

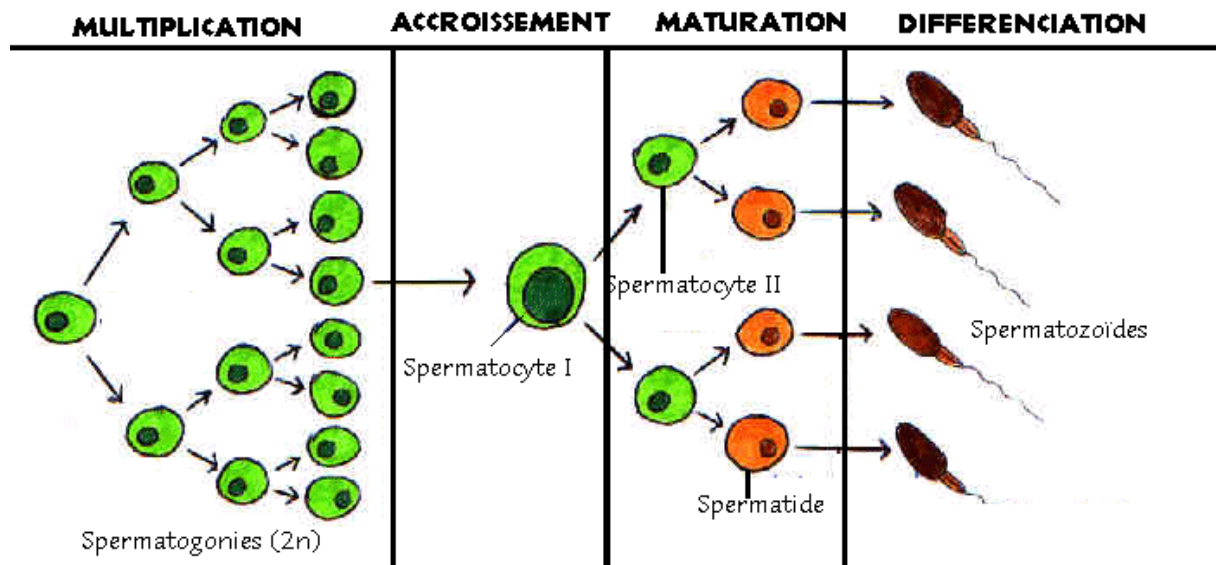


Fig12 : Représentation de la spermatogénèse

(source : académie de Versailles)

Ce processus de spermatogénèse se produit en continu.

Une fois fabriqués, les spermatozoïdes sont acheminés par les tubes séminifères à l'aide d'un système de drainage jusqu'au canal épидидymaire dans lequel ils poursuivent leur maturation puis sont propulsés dans le canal déférent et mélangés avec les sécrétions des glandes séminales, de la prostate et des glandes bulbo-urétrales pour former le sperme lors de l'éjaculation.

Un spermatozoïde est une cellule d'environ 60µm de long et formé de 2 parties :

- Tête aplatie contenant le noyau et coiffé de l'acrosome
- Flagelle séparé de la tête par le col et qui permet sa mobilité

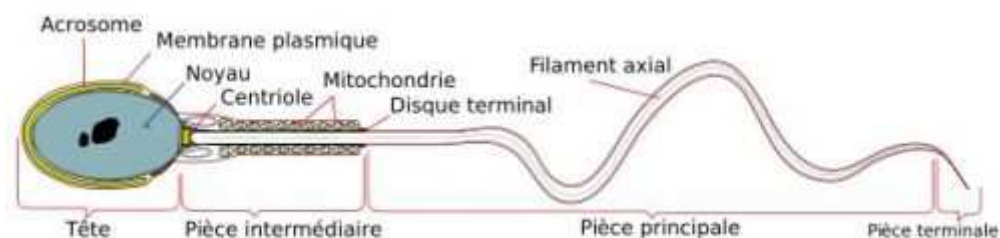


Fig13 : Représentation d'un spermatozoïde

(source : futurama science)

Une fois libérés dans la lumière des tubes séminifères les spermatozoïdes ne sont pas fécondants, ils vont subir une maturation lors de leur passage dans l'épididyme. Pendant celle-ci la membrane plasmique des spermatozoïdes va être modifiée et ils vont devenir aptes à reconnaître et à fusionner avec la zone pellucide de l'ovocyte.

Après l'éjaculation, les spermatozoïdes vont subir dans la glaire cervicale une étape de maturation appelée **capacitation** pendant laquelle ils deviennent capables de féconder un ovocyte.

Les spermatozoïdes capacités ont une hypermobilité pour pénétrer la zone pellucide de l'ovocyte et ils ont aussi la capacité de rompre leur acrosome et de reconnaître les protéines de la zone pellucide.

Une fois la zone pellucide pénétrée, il y a rencontre entre l'ovocyte et le spermatozoïde et se produit la fécondation par fusion des deux gamètes.

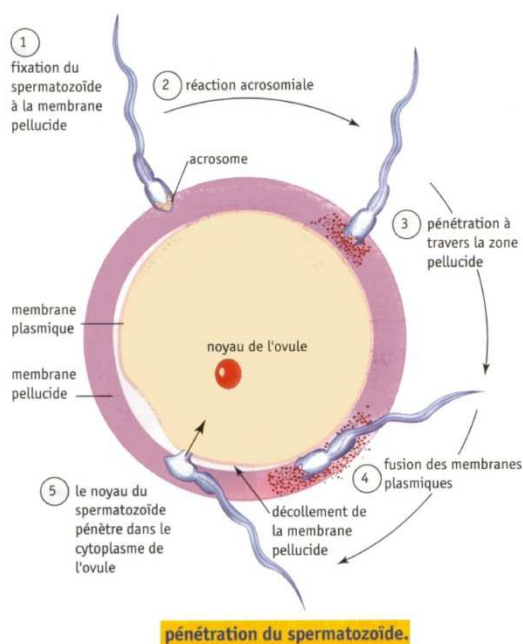


Fig14 : Schéma de la fécondation

(source : procréation)

2- Etiologies d'infertilité chez l'homme

L'infertilité masculine est en cause dans 10 à 30% des situations et n'est pas corrélée à d'éventuels troubles sexuels.

Il y a plusieurs explications à ces problèmes de qualité de sperme

2.1 Facteurs médicamenteux et chirurgicaux

- traitements anticancéreux

→ Radiothérapie (effet stérilisant dose-dépendante)

→ Chimiothérapie (antimitotique)

- traitements anti-inflammatoires

→ aspirine à hautes doses

- traitements anti-infectieux

→ nitrofurane Furdantine°

→ kétoconazole Nizoral°

- médicaments de SNC

→ IMAO (inhibiteur de la mono-amine oxydase)

→ métoprolol Priméran°

→ Neuroleptiques

→ Anticonvulsivants

Ses médicaments provoquent des troubles de la libido et de l'éjaculation et/ou spermatogénèse.

- Médicaments divers :

Le médicament sulfasalazine Salazopyrine, utilisé en rhumatologie dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde ou en gastroentérologie pour traiter la rectocolite hémorragique ou la maladie de Crohn, altère la qualité et la quantité du sperme.

Les antihypertenseurs de type diurétique épargneur potassique tel que le spironolactone Aldactone° diminuent la libido.

Les hypocholestérolémiants : atorvastatine Tahor°, fénofibrate Lipanthyl°, diminuent la libido également.

Les anti-acides, type antihistaminiques H2, cimétidine Tagamet° et le traitement de la goutte colchicine° en traitement prolongé altèrent la spermatogénèse.

- Antécédents chirurgicaux

La varicocèle est une pathologie où on retrouve une dilatation de la veine le plus souvent causé par un dysfonctionnement des valves situées dans les veines. Elle n'entraîne le plus souvent aucune manifestation, il peut y avoir cependant quelques douleurs au scrotum, une augmentation du volume du testicule atteint, des tiraillements, une pesanteur. C'est une pathologie bénigne le plus souvent. Elle peut être responsable d'une anomalie de la fertilité masculine car les spermatozoïdes peuvent être moins nombreux et moins mobiles. Le traitement de la varicocèle peut résoudre quelques fois le problème.

La cryptorchidie est une pathologie où il a l'absence uni ou bilatérale des testicules dans les bourses.

Les sondages à répétition peuvent être la source d'infection.

L'adénomectomie (opération de l'adénome de la prostate) peut être responsable d'une éjaculation rétrograde ; c'est-à-dire une éjaculation dans la vessie et non dans le méat urinaire.

2.2 Facteurs professionnels

Dans certaines professions il y a plus ou moins de risque d'altérer la spermatogénèse en étant exposé à différents agents.

- Agents physiques

Les radiations (ionisantes ou non) sont mis en cause dans les troubles de la fertilité, notamment avec les micro-ondes.

La température élevée notamment dans les métiers de la sidérurgie, et de la céramique est mise en cause.

- Agents chimiques

On y trouve les pesticides et herbicides, les éthers de glycol, certains plastiques (contenus dans les jouets ou boites plastiques).

Le bisphénol A, depuis la polémique en France en 2009, a été retiré des biberons et de certaines conserves.

Les métaux lourds comme le plomb, et le cadmium sont en cause aussi.

2.3 Facteurs environnementaux

La consommation de tabac, d'alcool, de drogues et aussi le fait de prendre des bains chauds régulièrement et la conduite prolongée diminue la fertilité.

- Tabac

Il a plusieurs actions :

- baisse de la mobilité des spermatozoïdes : asthénospermie
- baisse de la concentration spermatique
- baisse de la qualité du fluide séminal

- Alcool

Il a une action surtout sur la morphologie des spermatozoïdes : tératospermie

- Cannabis

Sa consommation régulière influence la quantité de sperme et est responsable d'une oligospermie (moins de 20 millions de spermatozoïdes par ml de sperme).

- Chaleur

Elle altère quand on y est exposé de façon prolongée la spermatogénèse.

2.4 Antécédents personnels

- Infections diverses

La maladie des oreillons et certaines MST tel que les chlamydiae sont responsables de troubles de la fertilité.

- Anticorps anti-spermatozoïdes (immunisation contre ses propres spermatozoïdes avec une mobilité et une capacité fécondante diminuées)
- Obturation des canaux déférents
- Anomalie génétique (syndrome de Klinefelter où on trouve une anomalie chromosomique 47XXY avec une atrophie des testicules et une gynécomastie)

3- Anomalie du sperme

Il existe plusieurs stades à l'altération de la qualité et de la quantité de sperme

3.1 Altération du nombre de spermatozoïdes

→ oligospermie (baisse de la quantité de spermatozoïdes dans l'éjaculat

< 20 000 000 spermatozoïdes par ml de sperme)

→ cryptozoospermie (< 1 000 000 spermatozoïdes par ml de sperme)

→ azoospermie (absence totale de spermatozoïde dans l'éjaculat)

3.2 Altération de la mobilité des spermatozoïdes

→ asthénospermie (diminution de la mobilité des spermatozoïdes)

3.3 Altération de la forme des spermatozoïdes

→ tératospermie (spermatozoïdes malformés)

3.4 Altération de la vitalité des spermatozoïdes

→ nécrospermie (baisse de la vitalité)

Il existe l'OATS oligoasthénotératospermie quand tous les paramètres sont anormaux.

2^{ème} PARTIE

I/ PRESENTATION DE L'AMP

1- Historique

Les techniques d'AMP ont été élaborées pour permettre à des femmes qui avaient des atteintes tubaires avec obstruction des 2 trompes alors que le reste des fonctions masculines et féminines étaient normales.

Fin du 18^{ème} siècle, la première insémination artificielle intraconjugale a lieu en Ecosse.

Début du 19^{ème} siècle elle a lieu en France.

Dans les années 70 la congélation du sperme a lieu en France dans des Centres d'Etude et de Conservation des œufs et du sperme humain (CECOS).

En 1978 le 1^{er} enfant issu de Fécondation In Vitro (FIV) est né en Grande-Bretagne et s'appelle Louise Brown.

En 1982 naissance d'Amandine 1^{er} bébé français né après FIV.

En 1992 l'Intra Cytoplasmique Sperm Injection ICSI révolutionne l'infertilité masculine.

En 1994 naissance d'Audrey 1^{er} bébé français né après FIV ICSI.

Vu le développement et l'ampleur de l'AMP, la nécessité d'établir une **Loi de la Bioéthique** en France fut nécessaire en 1994. Cette loi permet de définir l'AMP comme étant des « pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, le transfert d'embryon et l'insémination artificielle ainsi que toutes techniques d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel ». Elles permettent l'accès à ces techniques aux couples homme et femme vivants, en âge de procréer. Elles ont été révisées le 7 juillet 2011 et cette définition a changé « L'assistance médicale à la procréation s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, la conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle » Article L2141-1.

2- AMP en France

En France 15 à 20% des couples consultent un service d'AMP, tous ne sont pas stériles car les 2/3 réussiront à concevoir naturellement ou avec une prise en charge médicale. Ces 30 dernières années ces chiffres ont augmentés et l'âge plus tardif de la 1^{ère} grossesse en France en est la principale raison.

En France selon l'INSEE 2,5% des naissances le sont suite à l'AMP.

Il existe différentes causes d'infertilité. On parle d'**infertilité** en cas d'absence de capacité à engendrer une dépendance et cette infertilité n'est pas définitive.

On parle de **stérilité** quand il y a une incapacité définitive à concevoir un enfant.

La possibilité d'avoir accès à ces techniques est très encadrée et les futurs parents doivent effectuer plusieurs démarches, qui seront développées par la suite.

3- Présentation du service d'AMP du CHU de Rouen

Lors de mon stage hospitalier de 5ème année de pharmacie j'ai pu intégrer le service d'AMP du CHU de Rouen avec le DR Clavier pour voir les différentes étapes du traitement pour les IA(Insémination Artificielle) et les FIV, le suivi échographique et j'ai pu assister, dans le laboratoire de biologie de la reproduction, à la préparation des ovocytes après ponction et à l'injection des spermatozoïdes dans les ovocytes.

Cela fut très intéressant et impressionnant.

Ce service d'AMP est ouvert depuis Novembre 1989.

Il effectue en moyenne 350 FIV par an programmées et toutes confondues (FIV conventionnelle et ICSI) avec un taux de réussite en fonction des protocoles de l'ordre de 25 à 35% de grossesses.

Il effectue aussi 150 à 200 IA par an avec un taux de réussite avec des taux de grossesses de 15 à 20 %.

Ce service comprend des Gynécologues, gynéco-obstétriciens, endocrinologues spécialisés en médecine de la reproduction qui assurent les consultations, font les diagnostics et induisent les traitements. Certains d'entre eux font aussi des actes d'AMP (IA, ponction ovocytaire, remplacement embryonnaire)

Ils sont secondés par les sages-femmes qui transmettent aux patientes la conduite à tenir et les éventuels changements de doses à administrer vis-à-vis des traitements utilisés, des échographies et prises de sang nécessaires lors du suivi de la croissance folliculaire, et par les biologistes qui se chargent de préparer les ovocytes et les spermatozoïdes afin de réaliser les FIV et les IA.

Toutes ces équipes travaillent main dans la main afin de donner le meilleur travail possible.

II / DEMARCHES ET EXAMENS

1- Démarches administratives

Pour pouvoir avoir accès à ces techniques il faut remplir certains critères :

- Pouvoir justifier de son identité (carte nationale d'identité , passeport ou carte de séjour)
- Signature du consentement d'AMP
- Information de l'équipe qui conserve les embryons de toute modification de la vie familiale.

Il y a, une fois l'administratif traité, plusieurs examens à effectuer que ce soit pour l'homme ou la femme afin de vérifier que le traitement puisse se faire dans les meilleures conditions.

2- Examens à effectuer pour la femme :

On effectue un bilan hormonal qui s'effectue par une prise de sang pour évaluer les fonctions ovariennes, on y mesure les taux de :

- FSH (hormone folliculostimulante)
- LH (hormone lutéinisante)
- Oestradiol
- Progestérone en fin de cycle
- TSH
- Prolactine
- AMH (hormone antimüllérienne)

Ces résultats sont interprétés par le gynécologue.

On effectue aussi une sérologie de la rubéole et de la toxoplasmose.

Une échographie peut être aussi réalisée, celle-ci permet de visualiser les ovaires et l'utérus pour voir s'il y a une anomalie éventuelle et pour faire à J5 un compte de follicules antraux.

3- Examens à effectuer pour l'homme :

Les examens masculins sont effectués pour la plupart grâce à un prélèvement de sperme recueilli au laboratoire avant lequel 2 à 5 jours d'abstinence sont recommandés.

On effectue un **spermogramme** pour voir le volume de l'éjaculat, le pH, la viscosité, la vitalité, la mobilité et la numération.

Valeurs normales

Volume : 2 à 6 ml

pH : ≥ 7.2

Numération : >20 millions/ml

Mobilité : 50% ou plus de spermatozoïdes avec une mobilité progressive

Vitalité : 55% ou plus de spermatozoïdes vivants

On effectue aussi un **spermocytogramme** où on étudie la morphologie des spermatozoïdes. La valeur normale est 30% de forme typique.

Un **test de migration** est demandé pour voir la quantité de spermatozoïdes mobiles et estimation de leur survie sur plusieurs heures.

Une **spermoculture** permet de voir s'il y a une éventuelle infection du sperme.

4- Examens communs :

Avec une prise de sang pour éliminer toute maladie virale transmissible

- Hépatite B et C
- Virus du SIDA (VIH)
- Syphilis

5- Cadre réglementaire et prise en charge

L'AMP est régie par les lois de la **bioéthique** révisée le 7 juillet 2011.

Article L2141-2

Modifié par LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011-art.33

« L'assistance médicale à la procréation a pour objet de remédier à l'infertilité d'un couple ou d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre d'une particulière gravité. Le caractère pathologique de l'infertilité doit être médicalement diagnostiqué.

L'homme et la femme formant le couple doivent être vivants, en âge de procréer et consentir préalablement au transfert des embryons ou à l'insémination. Font obstacle à l'insémination ou au transfert des embryons le décès d'un membre du couple, le dépôt d'une requête en divorce ou en séparation de corps ou la cessation de la communauté de vie, ainsi que la révocation par écrit du consentement par l'homme ou la femme auprès du médecin chargé de mettre en œuvre l'assistance médicale à la procréation. » (source : legifrance.gouv.fr)

Ces techniques se font dans un établissement spécialisé et autorisé.

Il faut également, auprès des caisses d'assurance maladie, effectuer la demande d'exonération du ticket modérateur pour infertilité.

Ce qui donne droit à une prise en charge à 100% valable pour une durée de 5 ans.

Sont intégralement prises en charge par les caisses d'assurance maladie :

- 6 IA (Inséminations Artificiels)
 - 4 FIV pour un enfant vivant et pour le deuxième enfant on a un remboursement de 4 tentatives.
- Pour la femme l'âge limite est de 43 ans pour l'homme il n'y a pas de limite mais 60 ans est une recommandation professionnelle.

III /TECHNIQUES UTILISEES EN AMP

L'AMP consiste à favoriser la rencontre entre les gamètes du couple pour augmenter les chances de fécondation avec différentes méthodes ; pour cela il y a différentes manières d'y parvenir en fonction du problème rencontré dans le couple.

1- Techniques utilisées

1.1 Insémination artificielle

1.2 FIV conventionnelle

1.3 FIV ICSI (avec injection intracytoplasmique du spermatozoïde dans l'ovocyte)

Pour ces différentes méthodes une stimulation ovarienne est nécessaire.

L'objectif thérapeutique quel que soit la technique utilisée est d'obtenir un ou plusieurs follicules matures.

1.1 L'insémination artificielle intra-utérine IAIU

Elle consiste à injecter, le jour de l'ovulation, dans la cavité utérine les spermatozoïdes recueillis préalablement et préparés dans un laboratoire après une abstinence de 3 à 5 jours.

La stimulation ovarienne dans ce cas vise à obtenir de 1 à 3 follicules matures.



Fig15 : Représentation d'une IAIU

(source : santé guérir notre famille)

Celle-ci s'effectue à l'aide d'une seringue équipée d'un cathéter souple où on injecte les spermatozoïdes directement dans la cavité utérine.

1.2 La fécondation in vitro FIV

Cette technique est proposée lors d'infertilité féminine et/ou masculine ou après plusieurs échecs d'IAIU.

La stimulation ovarienne vise dans ce cas à obtenir plusieurs ovocytes matures afin d'obtenir 2 ou 3 embryons de bonne qualité à réimplanter.

Les ovocytes recueillis, après stimulation, sont mis en contact avec les spermatozoïdes préparés. Après 48 à 72h les embryons sont transférés in utero.

1.3 FIV avec micro-injection intra-cytoplasmique ICSI

Celle-ci consiste à injecter un seul spermatozoïde dans l'ovocyte à l'aide d'une micropipette.



Fig16 : Injection du spermatozoïde dans l'ovocyte lors d'une FIV ICSI

(source : CHU Toulouse)

2 – Traitements

2.1 Analogues GnRH

2.1.1 Les agonistes de la GnRH

Ce sont des décapeptides modifiés pour permettre une meilleure stabilité et affinité pour les récepteurs, ils s'utilisent sous forme injectable ou nasale. Ils agissent en provoquant une libération massive de LH et de FSH dans les 1ères 48H et après il y a une diminution des taux de FSH et de LH ce qui permet un blocage de l'ovulation naturelle.

Ils s'administrent en général à partir du 2^{ème} jour du cycle jusqu'au 20^{ème} jour du cycle.

- Triptoréline Décapeptyl^o soit sous forme retard à 3mg ou 1 seule fois par jour 0,1mg ou 0,05mg



Fig17 : Décapeptyl^o0.1mg
(source : album au féminin)



Fig18 : Décapeptyl^o LP 3mg
(source : album au féminin)

- Naféreléline Synarel^o 1 à 2 pulvérisations nasales matin et soir



Fig19 : Synarel^o
(source : Pfizer)

- Buséreléline Suprefact^o 2 injections par jour

2.1.2 Les antagonistes de la GnRH

Ils bloquent les récepteurs de la GnRH et ne provoquent pas de libération de FSH et de LH.

Ils s'administrent au 5^{ème} ou 6^{ème} jour de stimulation par les gonadotrophines et se poursuivent jusqu'au jour de l'induction de l'ovulation à raison d'une fois par jour.

- Cétrorélix Cétrotide°
- Ganirélix Orgalutran°

Ils permettent d'éviter une ovulation spontanée.

2.2 Les gonadotrophines

Celles-ci stimulent directement les ovaires pour obtenir en une quinzaine de jours selon la réponse de chacune la maturation des follicules et le nombre désiré. En fonction des protocoles et techniques utilisés il faut être prudent car ces traitements peuvent donner lieu à plusieurs follicules matures, ce que l'on recherche en FIV mais non en insémination car cela augmente le risque de grossesse multiple et de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO).

Il en existe plusieurs spécialités :

- Ménopur° → activité FSH et HCG
- Fostimon° → FSH purifiée
- Gonal-F° → FSH recombinante α
- Puregon° → FSH recombinante β
- Luveris° → LH recombinante

En utilisant un mélange FSH et LH extraite d'urine de femmes ménopausées, il existait un risque d'allergie et l'activité biologique n'était pas reproductible d'où la nécessité de produire la FSH et LH par génie génétique excluant tout risque d'allergie et l'activité biologique est toujours identique.

Lors de ces traitements il est très important de bien le doser pour s'assurer de la croissance du ou des follicules, d'où l'importance d'un monitoring et du suivi régulier du taux sanguin d'œstradiol pour éviter tout risque de SHO ou d'ovulation spontanée.

2.2.1 Indications

- Anovulation d'origine hypothalamo-hypophysaire
- Dysovulation
- Stimulation folliculaire chez les femmes entreprenant une superovulation dans le cadre de l'AMP

2.2.2 Contre-indications

- Hypersensibilité
- Cancer gynécologique
- Tumeur hypothalamo-hypophysaire
- Antécédent thromboembolique
- Saignement gynécologique d'origine inconnue

2.2.3 Effets secondaires

- Grossesses multiples
- Hyperstimulation ovarienne → d'où l'importance du suivi échographique et des prises de sang lors de ces traitements
- Fausses couches spontanées
- Douleurs au point d'injection
- Céphalées
- Kystes ovariens
- Accidents thromboemboliques veineux

Ces traitements et techniques sont choisis en fonction de plusieurs critères :

Equipe médicale

Contexte clinique

Type de gonadotrophine utilisée

Stimulation choisie

Il n'existe pas de protocole standard, il est choisi en fonction

Etiologie

Aspect échographique des ovaires et stimulation

Age de la patiente

Les gonadotrophines s'utilisent par voie parentérale, SC le plus souvent.

Toutes sont sur la liste I des médicaments et remboursées à 100% par la sécurité sociale.

Leur prescription est réservée aux spécialistes : gynécologues, obstétriciens ou endocrinologues prévue dans l'AMM.

Ce sont des médicaments à surveillance particulière (échographique et dosage d'œstradiol).

- La ménotropine ou hMG (Ménopur^o)

Elle est obtenue à partir d'urine de femmes ménopausées. C'est la seule à avoir une activité LH et FSH 75 UI de chaque par flacon (SC ou IM).

Il faut reconstituer la solution à l'aide d'un flacon de poudre et de solvant.

Il faut faire attention car les aiguilles et les seringues ne sont pas fournies, il faut donc faire attention lors de la délivrance. Après la reconstitution il faut injecter le produit immédiatement. On peut dissoudre jusqu'à 3 flacons de poudre dans 1 ml de solvant pour éviter l'injection d'un volume trop important.

Conservation du produit non reconstitué à une température $\leq 25^{\circ}\text{C}$.

La dose administrée varie de 75 à 150 UI, par jour et est ajustée individuellement en fonction de la réponse ovarienne et peut aller jusqu'à 300UI par jour.



Fig20 : Présentation d'une boîte de Ménopur^o

(source : fiv.fr)

MENOPUR^o 75 UI : solution à reconstituer ; 1 flacon de lyophilisat et une ampoule de 1 ml de solvant. Sur ordonnance (Liste I), médicament à prescription restreinte - Remboursable à 100 % .
Prix 110,56€boite de 5.

- FSH

Il en existe 3 spécialités

- Follitropine alfa Gonal-F °
- Urofollitropine Fostimon°
- Follitropine bêta Puregon°

Elles sont toutes les 3 obtenues par génie génétique et possèdent des propriétés similaires. Ces molécules sont fabriquées par la « technique de l'ADN recombinant », pour cela des cellules CHO (Chinese Hamster Ovary) sont utilisées. Il s'agit d'une population homogène de cellules, stables après des mitoses successives et ayant une capacité illimitée de division. L'hormone est fabriquée par ces cellules qui ont reçu un gène (ADN) qui les rendent aptes à produire la FSH humaine.

Elles s'administrent par voie sous-cutanée à des doses variant en fonction de la réponse ovarienne de chaque femme. Ces 3 spécialités se conservent au frais avant utilisation. Les plus utilisées sont Gonal-F° et Puregon°.

→ FSH recombinante α Gonal-F°

Il y a plusieurs présentations, à reconstituer pour les flacons et en stylo prérempli pour les formes prêtes à l'emploi.

GONAL-F 75 UI : solution injectable SC ; 1 flacon de lyophilisat et 1 seringue de solvant de 1 ml
Sur ordonnance (Liste I), médicament à prescription restreinte - Remboursable à 100 % -
Prix : 32,57 €.

GONAL-F 300 UI/0,5 ml : solution injectable SC ; 1 cartouche en stylo prérempli avec 5 aiguilles
Sur ordonnance (Liste I), médicament à prescription restreinte - Remboursable à 100 % -
Prix : 117,44 €.

GONAL-F 450 UI : solution injectable SC ; 1 flacon de lyophilisat avec 1 seringue de solvant de 1 ml et 6 seringues graduées en unités FSH
Sur ordonnance (Liste I), médicament à prescription restreinte - Remboursable à 100 % -
Prix : 174,02 €.

GONAL-F 450 UI/0,75 ml : solution injectable SC ; 1 cartouche en stylo prérempli avec 7 aiguilles
Sur ordonnance (Liste I), médicament à prescription restreinte - Remboursable à 100 % -
Prix : 174,02 €.

GONAL-F 900 UI/1,5 ml : solution injectable SC ; 1 cartouche en stylo prérempli avec 15 aiguilles
Sur ordonnance (Liste I), médicament à prescription restreinte - Remboursable à 100 % -
Prix : 338,21 €.

GONAL-F 1050 UI/1,75 ml : solution injectable SC ; boîte de 1 flacon de lyophilisat avec 1 seringue de solvant de 2 ml et 15 seringues graduées en unités FSH
Sur ordonnance (Liste I), médicament à prescription restreinte - Remboursable à 100 % -
Prix : 392,79 €.

Quand il s'agit d'un stylo pré rempli il y a dans la boîte les aiguilles à visser à l'extrémité du stylo et à changer à chaque injection. Avant toute 1^{ère} utilisation il faut amorcer le stylo. Ensuite tous les soirs il faut s'injecter à la même heure la dose en sélectionnant le nombre d'unités défini.

Comme toute injection il faut désinfecter la peau à l'aide d'un coton imbibé d'alcool ; il faut vérifier l'absence de bulles d'air dans le stylo, on pince la peau et on effectue l'injection en mettant le stylo perpendiculairement à la peau, une fois la peau traversée on maintient le bouton enfoncé du stylo et l'aiguille enfoncée une dizaine de secondes. Il faudra veiller à changer le site d'injection pour limiter les lipodystrophies et on préférera les zones de l'abdomen et la partie avant des cuisses.

Les stylos se conservent au frigo avant utilisation, après la 1^{ère} utilisation on peut le conserver à température ambiante ne dépassant pas 25°C pendant une durée maximale de 28jours.



Fig21 : boîte de Gonal-F°

(source : Merck Serono)

→ FSH recombinante β Puregon°

Obtenu aussi par génie génétique à partir des cellules CHO, s'administre en SC également et se conserve au frais tout comme le Gonal-F°.

Il se présente sous forme de cartouches que l'on met dans un stylo spécifique le Puregon Pen°.

Cartouches : 300UI, 600UI et 900UI.

Il faut insérer la cartouche dans le stylo et tourner la molette pour adapter la dose de produit à injecter.



Fig22 : Puregon Pen avec ses cartouches
(source : matthews medicaly family)

2.3 Hormone chorionique gonadotrophique hCG

2.3.1 Indication

Elle permet de déclencher artificiellement l'ovulation, elle a une structure apparentée à celle de la LH. Elle s'utilise en injection unique qui permet de mimer le pic naturel de LH ce qui induit l'ovulation. Deux spécialités sont disponibles :

- Gonadotrophine chorionique Gonadotrophine Chorionique Endo°
- Choriogonadotropine alfa Ovitrelle°

Pour le déclenchement on utilise 5000UI ou 10 000UI.



Fig23 : Ovitrelle°
Source (fertility2u.com)

L'Ovitrelle° stylo se conserve au frais et est obtenu par génie génétique, son administration s'effectue en SC 24 à 48h après la dernière injection de gonadotrophines et en moyenne 36h avant la ponction pour une FIV. Ces traitements ont des conditions de prescription restreintes qui ne peuvent être faites par des gynécologues, gynéco-obstétriciens ou endocrinologues.

2.3.2 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance
- Tumeurs de l'hypophyse ou de l'hypothalamus
- Hypertrophie ovarienne ou kystes sans relation avec un syndrome des ovaires polykystiques
- Saignements gynécologiques d'origine indéterminée
- Carcinome de l'ovaire, du sein ou de l'utérus
- Grossesse extra-utérine au cours des 3 derniers mois
- Accident thromboembolique évolutif
- Fibrome utérin incompatible avec une grossesse
- Femmes ménopausées

2.3.3 Effets secondaires

Vu que l'hCG est utilisée après une stimulation on ne sait pas trop si les effets secondaires sont dus à la stimulation ou à ce médicament en particulier

Fréquents : $>1/100$ et $\leq 1/10$

- Maux de tête
- Fatigue
- Vomissements, nausées ou douleurs abdominales
- Hyperstimulation ovarienne légère ou modérée

Cette injection est effectuée par une infirmière 36 heures avant la ponction des ovocytes ce délai est nécessaire à la maturation finale des ovocytes.

3- Protocoles utilisés

Il existe plusieurs protocoles en AMP, long, court, retard, lutéal...

3.1 Protocole long agoniste lutéal PLL

Ce protocole débute à J20 → en phase lutéale.

Il y a dans un 1^{er} temps la phase de désensibilisation avec un agoniste de la GnRH pendant environ 15 jours.

Puis commence la stimulation ovarienne avec les gonadotrophines jusqu'à obtention d'un nombre suffisant de follicules avec une taille satisfaisante.

Puis 36h avant la ponction il y a le déclenchement avec la hCG.

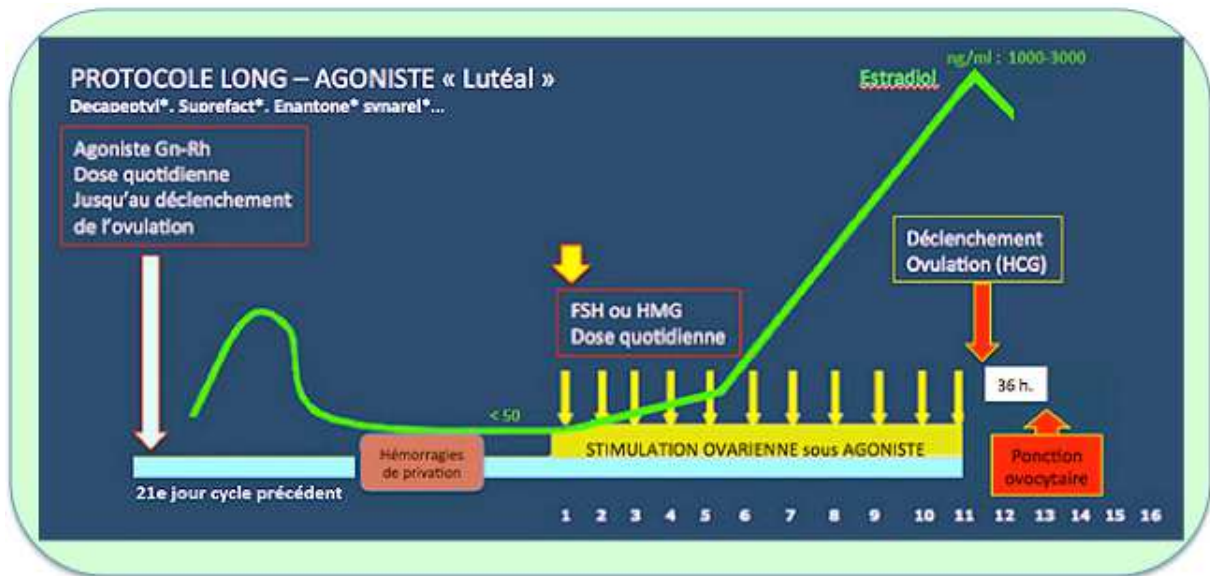


Fig24 : Schéma d'un PLL
(source : FIV France)

On peut retrouver l'appellation PLLR dans l'étude, il s'agit de ce protocole long lutéal retard car la désensibilisation aura été faite avec le décapeptyl° LP 3 mg et non le décapeptyl° 0.1mg en injection quotidienne.

3.2 Protocole Agoniste Long

Il débute le tout 1^{er} jour du cycle en phase folliculaire.

La stimulation ovarienne est précédée de la phase de désensibilisation par les agoniste GnRH pendant 15 jours environ.

Puis la stimulation commence avec les gonadotrophines jusqu'au jour du déclenchement.



Fig25 : Schéma d'un PL
(source : FIV France)

3.3 Protocole Court avec antagoniste

Il commence au début du cycle en phase folliculaire.

La stimulation ovarienne commence immédiatement dès le 1^{er} jour des règles et la désensibilisation se fera grâce aux antagonistes de la GnRH.

Le médecin décidera à partir de l'instauration des antagonistes dans le protocole, normalement 7 à 8^{ème} jour.

Puis le déclenchement aura lieu quand il y aura assez de follicules de taille satisfaisante pour un taux d'œstradiol satisfaisant.

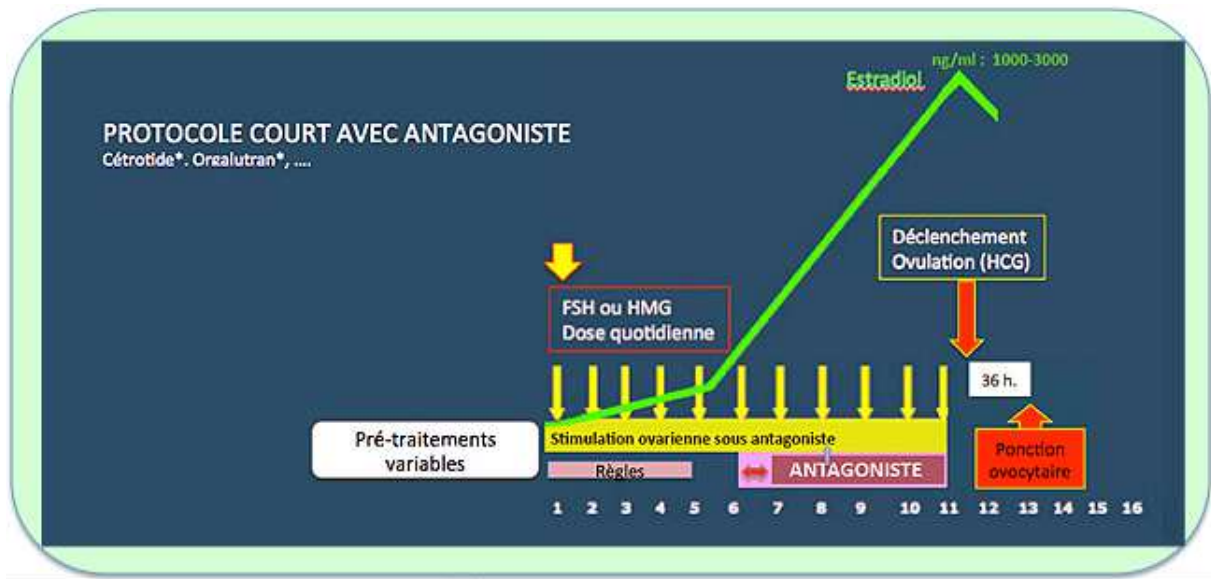


Fig26 : Schéma d'un PC Antagoniste
(source : FIV France)

3.4 Protocole court agoniste folliculaire

Il débute le 1^{er} jour des règles en phase folliculaire.

Les injections de l'agoniste de la GnRH et des gonadotrophines ont lieu en même temps.

C'était l'un des 1^{er} protocoles utilisés avec les agonistes mais il n'est plus systématiquement proposé.

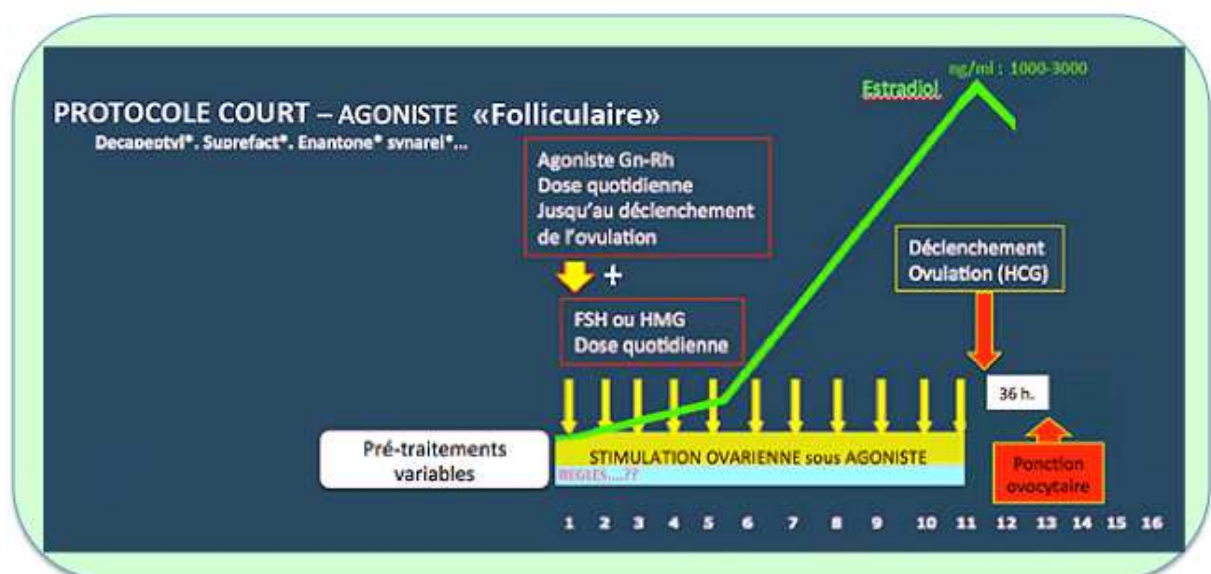


Fig27 : Schéma d'un PC Agoniste
(source : FIV France)

4 - Déroulement d'une FIV ICSI après stimulation ovarienne

4.1 A J0 il y a recueil des ovocytes grâce à la ponction de ces derniers qui sont mis ensuite dans un milieu adéquat.

Ce geste est effectué au bloc opératoire. Les ovocytes sont mis en contact avec une enzyme la hyaluronidase pour éliminer les cellules du cumulus qui entourent l'ovocyte.

Simultanément, du côté de l'homme, un recueil de sperme est effectué. Ce sperme peut cependant provenir de ponction testiculaire, épидидymaire ou d'une congélation, et il sera donc préparé pour être utilisé.

S'il s'agit d'une FIV conventionnelle les gamètes sont mis en contact dans une boîte de Pétri, les ovocytes sont mis en présence de nombreux spermatozoïdes mobiles dont un seul va habituellement féconder l'ovocyte, il va d'abord devoir traverser la zone pellucide ZP, atteindre la surface de l'ovocyte et pénétrer dedans.

S'il s'agit d'une FIV ICSI un seul spermatozoïde est directement injecté dans l'ovocyte à l'aide d'une micropipette ; un microscope équipé d'une excellente optique et un manipulateur qualifié sont nécessaires.

Seul un ovocyte mature peut être fécondé. Pour cela il doit se trouver en métaphase II de la division cellulaire et se caractérise par la présence du 1^{er} globule polaire GP dans l'espace périvitellin c'est-à-dire entre la surface de la zone pellucide.

L'ovocyte totalement immature se trouve en prophase I de la division cellulaire et présente en grand noyau appelé vésicule germinale. Et l'ovocyte en cours de maturation se trouve en stade intermédiaire de la méiose, il n'y a plus de vésicule germinale mais le 1^{er} globule polaire n'est pas encore apparu.

Cette maturation de l'ovocyte se fait dans l'ovaire en réponse à l'hCG injecté lors du « déclenchement » de l'ovulation.

Concernant les spermatozoïdes ils sont préparés puis observés au microscope et sélectionnés; celui qui est sélectionné pour l'injection dans l'ovocyte est immobilisé à l'aide de la pipette qui le retient par la queue et est aspiré dans celle-ci avec la queue en 1^{er}.

L'ovocyte à injecter est placé dans une goutte de milieu recouverte d'huile et maintenu en place avec une pipette de contention.

Le 1^{er} globule polaire est placé à 6h de telle sorte que le fuseau méiotique ne se trouve pas sur la trajectoire de la pipette d'injection. La membrane plasmique de l'ovocyte est percée par la pipette et

celle-ci qui contient le spermatozoïde est enfoncée dans l'ovocyte et celui-ci est déposé dans le cytoplasme.

La pipette d'injection est délicatement retirée et l'ovocyte est libéré de la pipette de contention et remis immédiatement en culture.

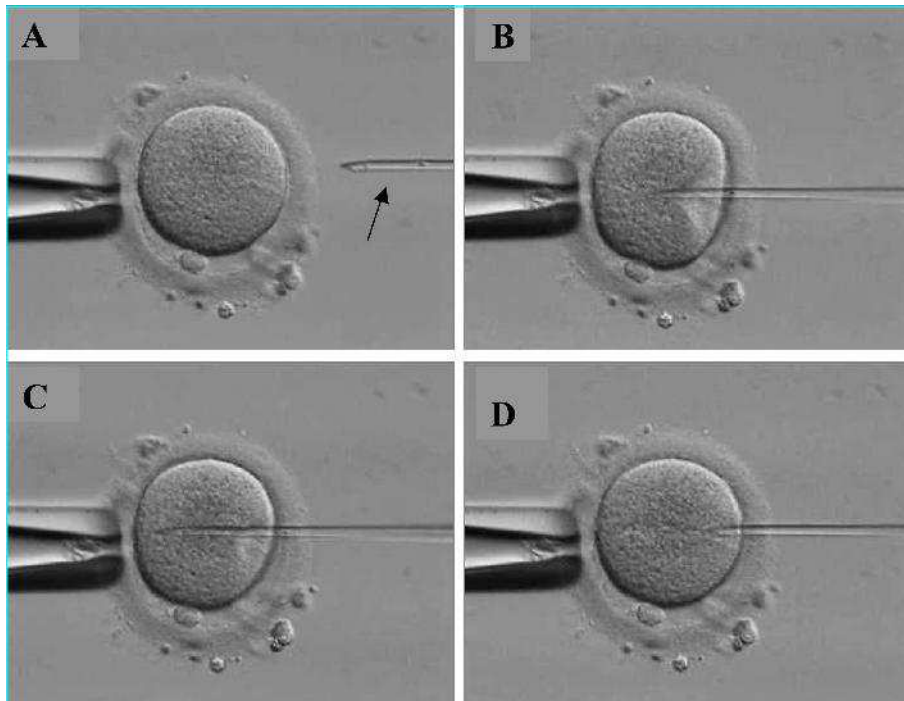


Fig28 : Etapes de l'injection d'un spermatozoïde dans l'ovocyte lors d'une ICSI
(source : John Libbey Eurotext)

4.2 J1

Ensuite l'observation à J1 est effectuée pour voir si la fécondation a eu lieu et si elle est normale. Elle se traduit par l'expulsion du 2^{ème} globule polaire dans l'espace périvitellin, on observe s'il y a présence de 2 pronucléi au stade zygote.

Il y a après développement d'embryons.

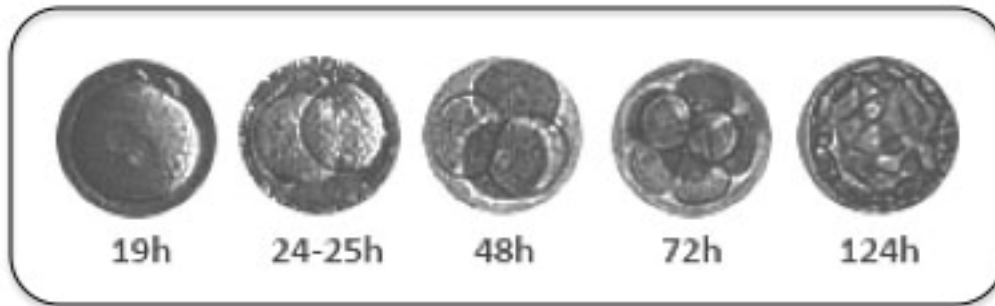


Fig29 : Suivi cinétique de la croissance d'un embryon
(source : FivFrance)

4.3 J2

A J2 il y a transfert d'embryons, il s'agit du dépôt d'un ou deux embryons dans la cavité utérine, attention il ne faut pas confondre transfert d'embryons, implantation et nidation dans la cavité utérine. C'est le dernier acte du processus d'AMP.

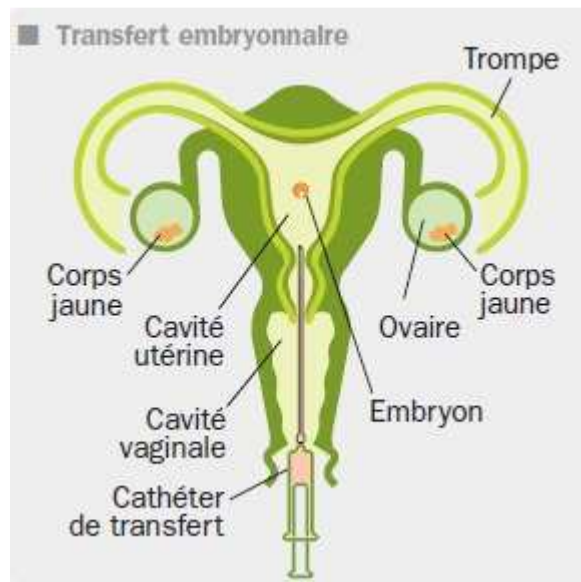


Fig30 : Transfert embryonnaire

(source : santelog.fr)

4.4 J14

A partir du 14^{ème} jour on effectue une prise de sang pour voir s'il y a une grossesse en cours, on dose le taux de β hCG à J14, si celui-ci est en quantité suffisante (≥ 15 UI/L) on recommence à J16 et s'il augmente (en général il double) c'est qu'il y a une grossesse en cours.

3^{ème} PARTIE

I/ PRESENTATION DE L'ETUDE

1- But de l'étude

Dans cette étude il s'agit d'évaluer s'il y a une réelle différence entre les gonadotrophines utilisées pour la croissance folliculaire à savoir les r-FSH (Gonal-F® et Puregon®) et la ménotropine (Ménopur®).

La ménotropine Ménopur® est obtenue par extraction et purification de l'urine de femmes ménopausées alors que les r-FSH Gonal-F° et Puregon° sont obtenues par génie génétique à l'aide de la technique de l'ADN recombinant.

2- Critères d'inclusion :

- Femmes entre 20 et 40 ans
- Protocole LL (long lutéal) et LLR (long lutéal retard)
- Traitement par Ménopur°, Gonal-F°, Puregon°
- Déclenchement par Ovitrelle° ou hCG°endo

3- Critères d'exclusion :

- Femmes de plus de 40 ans
- Traitement ½ dose décapeptyl° car mauvaise répondeuse
- Traitement antagoniste GnRH

4- Méthode utilisée

Dans cette étude on va s'intéresser essentiellement à la qualité et la quantité d'ovocytes recueillis, car l'étude des embryons et des taux de grossesses obligeait à prendre en compte le côté masculin et beaucoup de paramètres supplémentaires pour la grossesse.

Pour définir le nombre de dossiers à étudier, les listings des FIV, FIV ICSI et FIV mixtes de 2010 et 2009 effectués dans le service d'AMP du CHU de Rouen ont été consultés.

Une FIV mixte est le mélange d'une FIV classique et d'une FIV ICSI, la moitié des ovocytes est injectée comme une ICSI et l'autre moitié est mise en contact avec les spermatozoïdes dans une boîte de Pétri comme dans une FIV classique.

Les listes des patientes traitées par gonadotrophines urinaires et par r-FSH présentent un ratio de 1/3 des femmes traitées par gonadotrophines urinaires vis-à-vis de celles traitées par r-FSH.

30 patientes de chaque groupe vont être étudiées.

Une recherche aléatoire toutes les 3 patientes, dans le groupe r-FSH, a été effectuée pour prendre au hasard les dossiers à traiter.

Il y aura donc 60 patientes à étudier dans 2 groupes distincts pour pouvoir comparer les nombres d'ovocytes recueillis après la stimulation ovarienne et leur qualité respective.

Des sous-groupes vont être définis car il y a deux protocoles différents :

→ PLL Protocole long lutéal

→ PLLR Protocole long lutéal retard

Les ratios PLL et PLLR sont les mêmes dans les 2 groupes

20 femmes sont sous PLL (de 1 à 20 et de 31 à 50)

10 femmes sont sous PLLR (de 21 à 30 et de 51 à 60)

Des sous-groupes en fonction des âges, du rang de la tentative de la FIV et des doses utilisées vont être définis.

Pour déterminer si les résultats sont « significatifs » ou non, la méthode du χ^2 sera utilisée pour le qualitatif (% de maturité ovocytaire), et le test t student le sera pour la partie quantitative de l'étude cela permettra d'obtenir la valeur de p qui, quand il est inférieur ou égal à 0,05, représente qu'un résultat est significatif.

II / PRESENTATION DES RESULTATS

1- Aspect quantitatif

Pour chaque lot, on calcule la moyenne (M) des valeurs obtenues ainsi que l'erreur standard lui correspondant (SEM) :

$$\text{SEM} : \text{Racine carrée } (s^2/n)$$

s représente la variance et n le nombre de valeurs utilisées pour établir la moyenne.

La comparaison de moyenne est effectuée par un test t de student.

Caractéristiques	Moyenne ovocytes Ménopur®	Moyenne ovocytes r-FSH	P
Global	8,0±0,82	11,7±1,1	0,02
Ss-groupe PLL	7,6±1	10,5±0,9	0,04
Ss-groupe PLLR	9±1,5	14,1±2,8	0,12
Age			
20-29 ans	9,3±1,3	12±4,1	Ø
Ss-groupe PLL	8±0,6	12±1,6	Ø
Ss-groupe PLLR	9,9±1,8	11±1,6	Ø
30-35 ans	6,5±0,9	11,9±1,6	0,01
Ss-groupe PLL	6,2±0,9	10,6±1,4	0,01
Ss-groupe PLLR	11±0	14,8±4	Ø
36-40 ans	9±2,4	11±1,7	0,80
Ss-groupe PLL	10,6±2,9	10±1,5	0,80
Ss-groupe PLLR	5±4	19±0	Ø
Rang tentative			
1	9,1±1,4	11,9±1,5	0,30
2	7,3±1,3	11,8±2	0,07
3	7,7±2,4	14,5±5,5	0,30
4	6,8±1,5	6,5±1,5	0,93
Doses administrées			
<1000UI	Ø	4,5±4,5	Ø
1000-2000UI	9,9±1,7	14,1±1,7	0,07
2000-3000UI	7,2±1	11,2±1,6	0,40
≥3000UI	6,8±1,9	6,7±1,4	1,0

Tableau 1: Moyenne d'ovocytes obtenus dans les différents groupes et sous-groupes

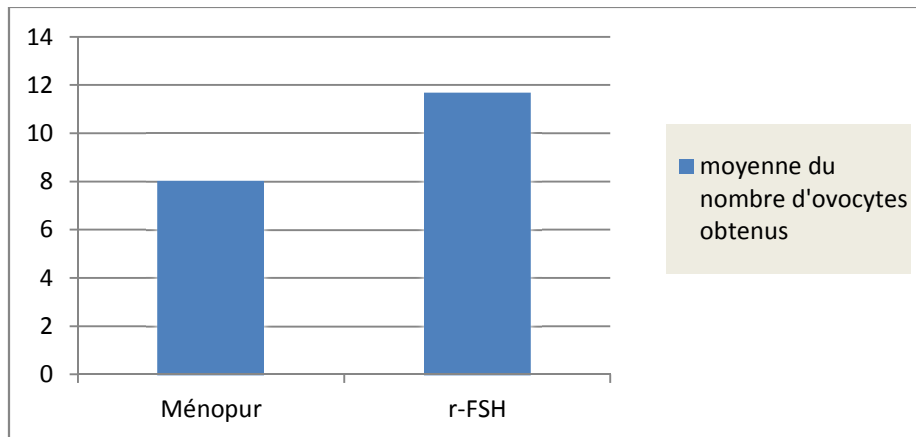


Fig 31 : Moyenne du nombre d'ovocytes obtenus en fonction du traitement utilisé : Ménopur® et r-FSH (Puregon® et Gonal-f®)

Résultat : le nombre d'ovocytes obtenus est significativement plus élevé chez les femmes traitées par les r-FSH que chez les femmes traitées par Ménopur®, $P < 0,05$.

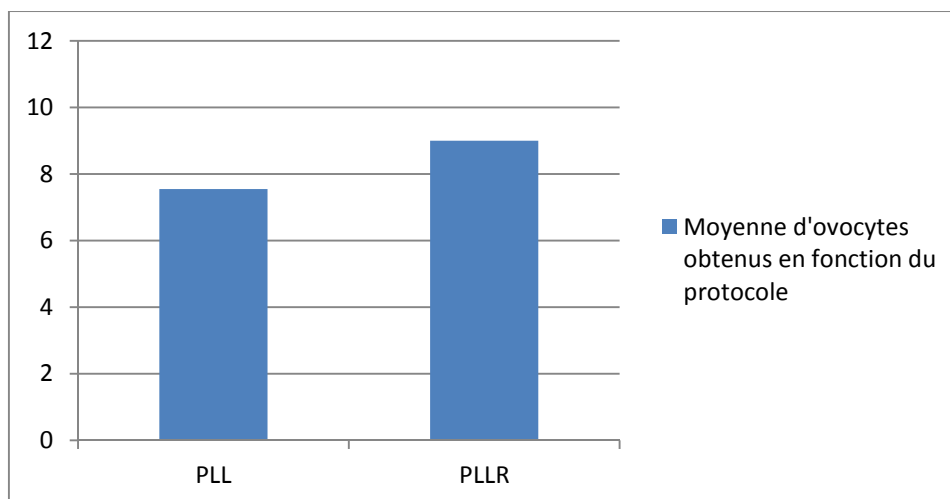


Fig 32 : Moyenne du nombre d'ovocytes obtenus en fonction du protocole utilisé quelle soit la gonadotrophine administrée : protocole long lutéal (PLL) ou protocole long lutéal retard (PLLR).

Résultat : on n'observe pas de différence significative entre le nombre d'ovocytes obtenus lors des PLL et PLLR.

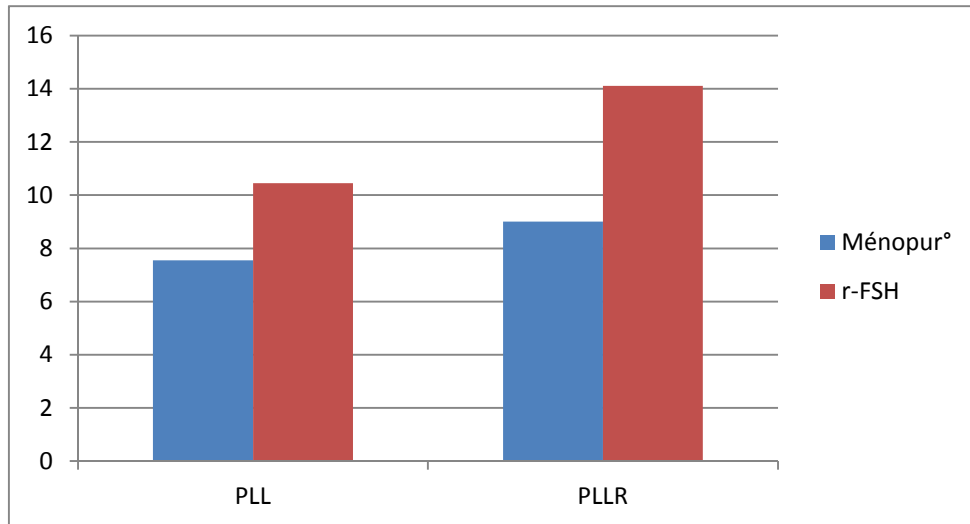


Fig 33 : Moyenne du nombre d’ovocytes obtenus en fonction du protocole utilisé et du traitement.

Résultat : On observe une différence significative entre le nombre d’ovocytes obtenus et le protocole utilisé PLL $p < 0.05$.

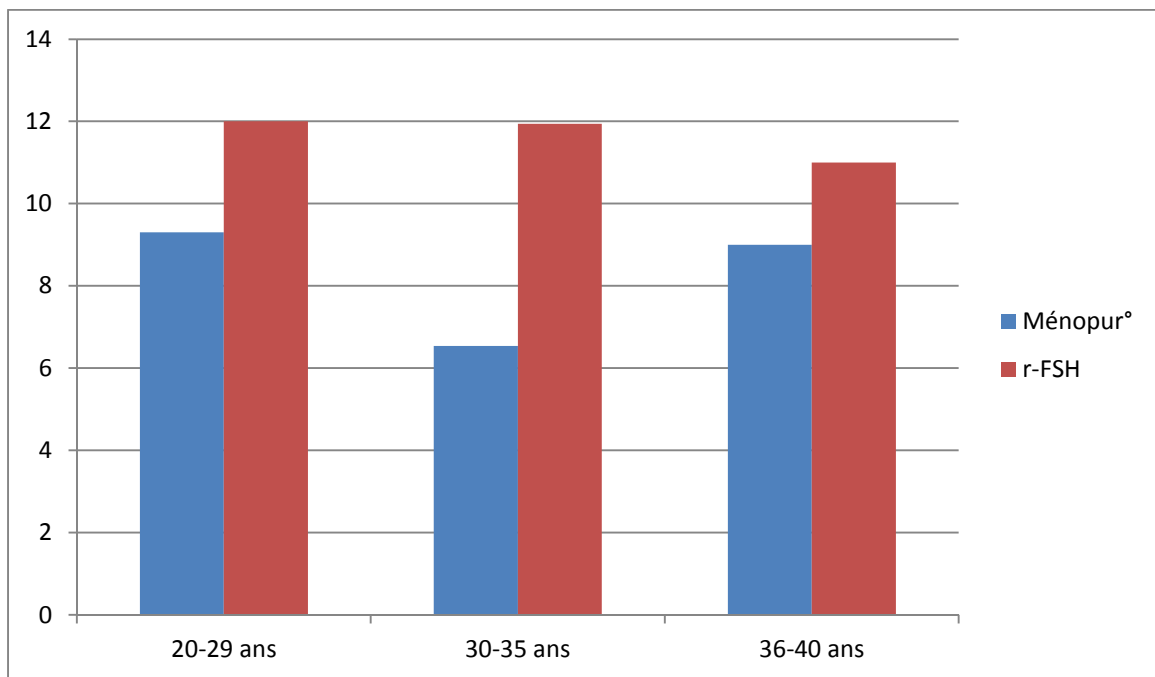


Fig 34 Moyenne du nombre ovocytes obtenus en fonction de l’âge de la femme

Résultat : on n’observe pas de différence entre les nombre d’ovocytes obtenus par un même traitement en fonction de l’âge de la femme. Cependant, dans la tranche d’âge 30-35 ans, le nombre d’ovocytes obtenus après traitement par les r-FSH est significativement plus élevé que le nombre d’ovocytes obtenus après traitement par Ménopur®, $P < 0,01$.

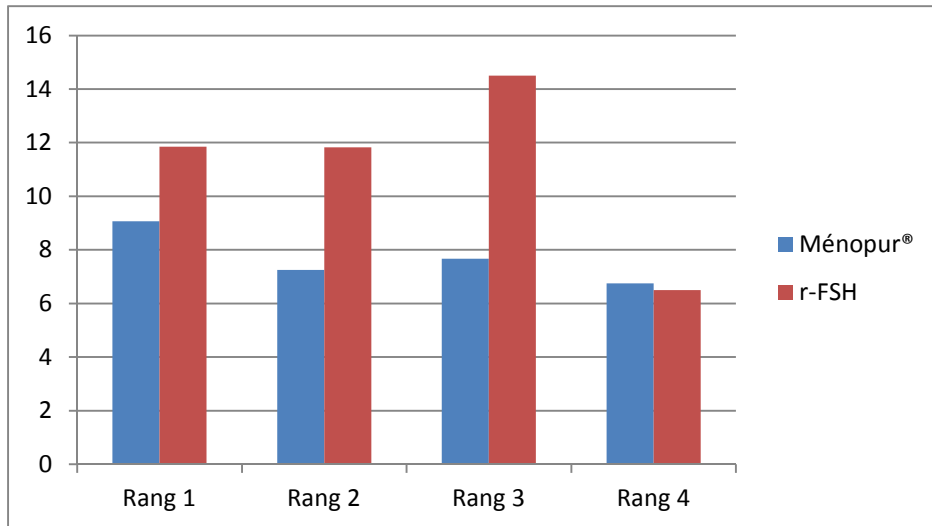


Fig 35 : Moyenne du nombre d’ovocytes obtenus en fonction du rang de la tentative

Résultat : on n’observe pas de différence significative entre le nombre d’ovocytes obtenus et le rang des tentatives de FIV.

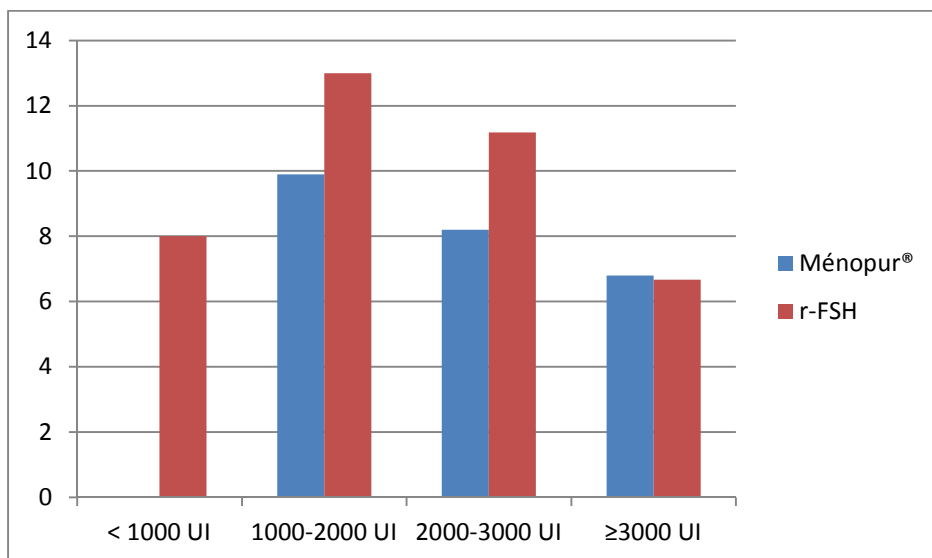


Fig 36 Moyenne ovocytes obtenus en fonction de la dose administrée

Résultat : on n’observe pas de différence significative entre le nombre d’ovocytes obtenus et la dose de gonadotrophine utilisée.

2- Aspect qualitatif

Pour évaluer la qualité d'un ovocyte on s'intéresse à sa maturité, car seul un ovocyte mature peut être fécondé.

Celui-ci doit se trouver en métaphase II de la seconde division méiotique et se caractérise par la présence du 1^{er} globule polaire dans l'espace périvitellin (entre la surface de l'ovocyte et la zone pellucide).

→ ovocyte immature est au stade diplotène de la prophase I et présente un gros noyau appelé vésicule germinale.

Pour déterminer cette qualité ovocytaire il faut établir le pourcentage d'ovocytes matures vis-à-vis du nombre d'ovocytes recueillis.

On utilise le test statistique du khi-deux.

Caractéristiques	Pourcentage maturité Ménopur ^o	Pourcentage maturité r-FSH	P
Global	74,9	75,9	0,30
Ss-groupe PLL	71,5	82,5	0,30
Ss-groupe PLLR	81,8	62,8	0,10
Age			
20-29 ans	63,3	64,8	0,50
Ss-groupe PLL	23,3	92	0,02
Ss-groupe PLLR	80,4	58	0,10
30-35 ans	77,8	76,3	0,90
Ss-groupe PLL	79,7	80,3	0,30
Ss-groupe PLLR	55	67,6	0,10
36-40 ans	86,4	74,6	0,30
Ss-groupe PLL	81	76	0,50
Ss-groupe PLLR	100	58	0,90
Rang tentative			
1	82,9	71,8	0,50
2	77,8	77,3	0,30
3	85	68,5	0,90
4	48,5	87,5	0,50
Doses administrées			
<1000UI	Ø	33,5	0,90
1000-2000UI	70,2	78,3	0,20
2000-3000UI	74,3	74,9	0,50
≥3000UI	82,8	74,7	0,90

Tableau 2 : Moyenne % de maturité ovocytaire en fonction des groupes et sous-groupes

Résultats

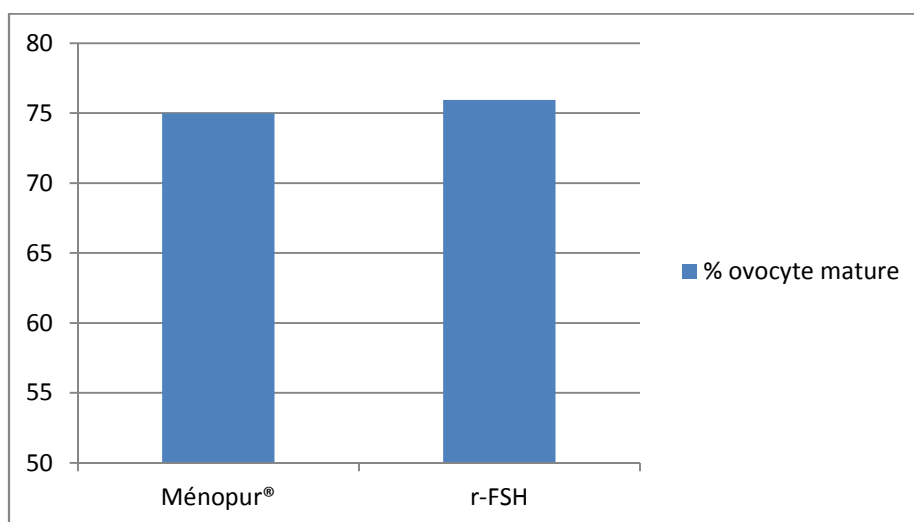


Fig 37 : Moyenne % maturité des ovocytes en fonction des traitements

Résultat : il n'y a pas de différence significative en termes de maturité ovocytaire entre les deux gonadotrophines.

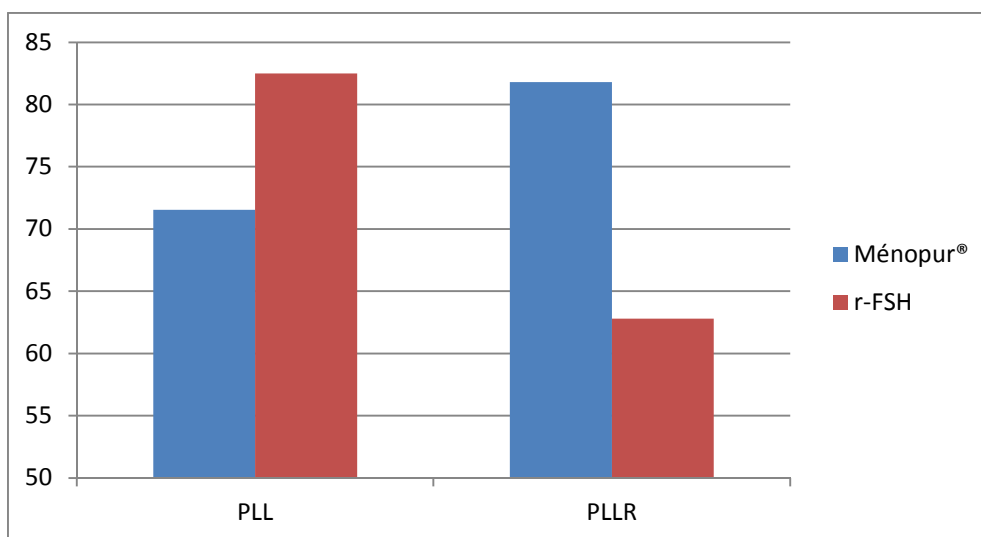


Fig 38 : Moyenne % maturité des ovocytes en fonction du traitement (Ménopur® ou r-FSH) et du protocole utilisé : protocole long lutéal (PLL) ou protocole long lutéal retard (PLLR)

Résultat : On observe une augmentation de la maturité ovocytaire dans les groupes PLL traités par la r-FSH et PLLR traités par Ménopur®, cependant cette différence n'est pas significative.

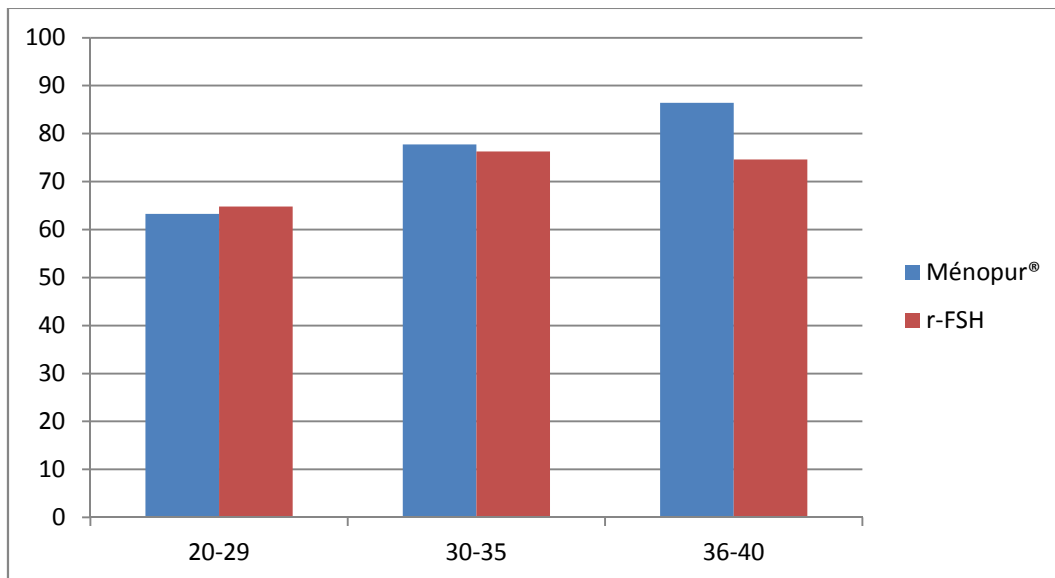


Fig 39 : Moyenne % maturité des ovocytes en fonction de l'âge de la femme.

Résultat : on n'observe pas de différence significative de maturité ovocytaire entre les différents groupes.

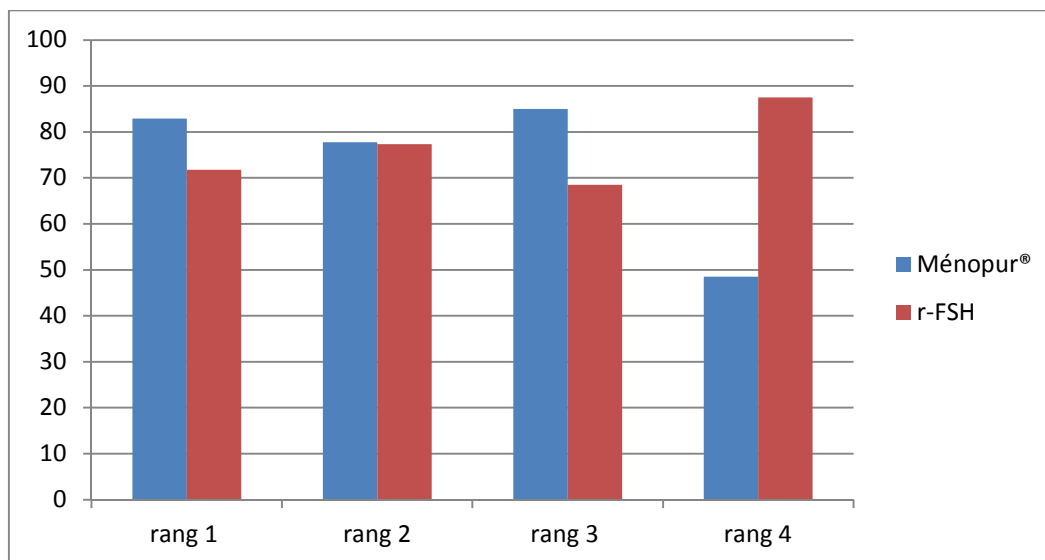


Fig 40 : Moyenne % maturité des ovocytes en fonction du rang de la tentative de la FIV.

On n'observe pas de différence significative entre les deux traitements quel que soit le rang de la tentative ni entre les différents rangs.

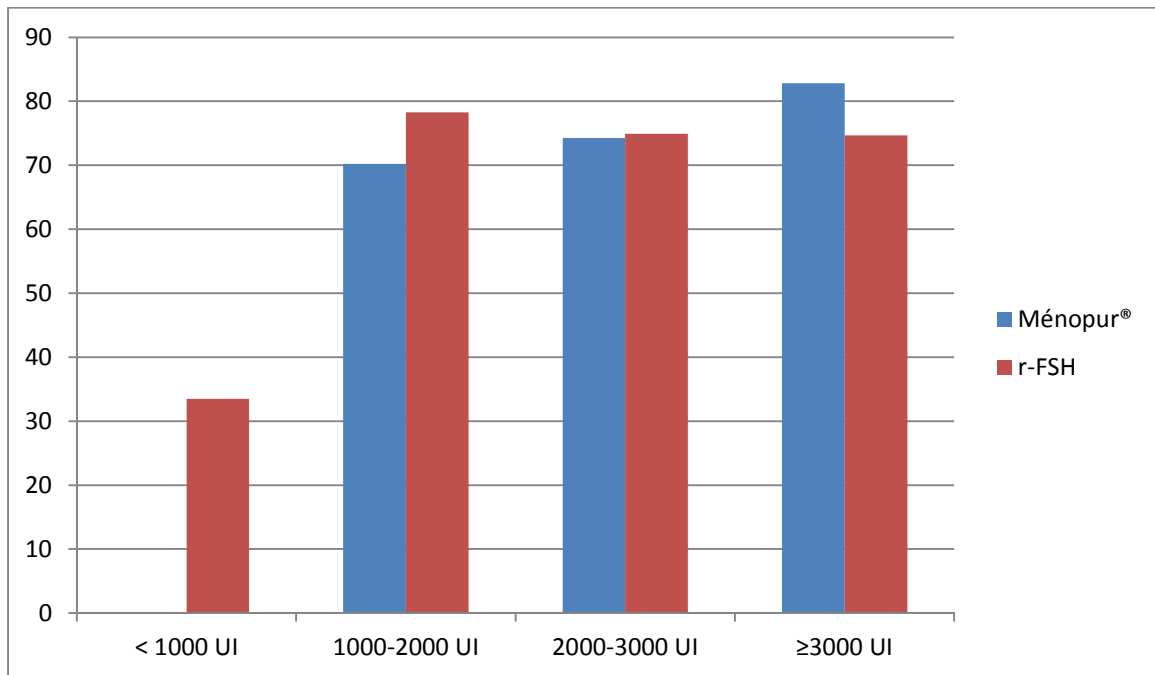


Fig 41 : Moyenne % maturité des ovocytes en fonction des doses de gonadotrophines administrées

Résultat : Nous n'avons pas de donnée pour le sous-groupe Ménopur® ayant reçu des doses inférieures à 1000 UI lors de la stimulation. On n'observe pas de différence significative dans la maturité ovocytaire entre les différentes doses et le traitement utilisés

DISCUSSION

L'intérêt de cette présente étude est d'établir s'il existe une différence significative entre le traitement Ménopur^o (FSH d'origine urinaire) et r-FSH (FSH d'origine recombinante). Pour ce faire l'étude de plusieurs paramètres a été nécessaire. En effet il faut prendre l'aspect quantitatif avec les nombre d'ovocytes obtenus et l'aspect qualitatif avec les pourcentages de maturité des ovocytes en fonction de différents critères : traitement utilisé, protocoles, âge, rang de la tentative et doses de gonadotrophines injectées.

Il existe une étude où ces traitements sont comparés en fonction des taux de grossesses (Al-Inany HG et coll.,2009), cette étude faisait intervenir beaucoup de paramètres (critères masculins, taux de grossesses, taux de naissances) ce qui était compliqué à évaluer. Cette étude concluait que « HP-HMG devait être préféré à r-FSH chez les femmes qui font appel à la reproduction assistée, en particulier si la FIV est la méthode utilisée ».

Dans un premier temps l'analyse quantitative va être faite en étudiant et en comparant le nombre d'ovocytes obtenus en fonction des différents paramètres. De nombreuses études effectuées ces dernières années (Franco et coll.,2000), (Frydman et coll.,2000), (Selman et coll.,2002) et (Van Wely et coll.,2011), ont montré que les patientes sous r-FSH avaient plus d'ovocytes que celles du groupe Ménopur^o, résultats que l'on retrouve à travers notre étude (8 pour Ménopur^o ;11,7 pour r-FSH) et quel que soit les groupes ou sous-groupes.

Celui-ci est significatif dans plusieurs cas : global, sous-groupe PLL et dans la tranche d'âge 30-35 ans (p=0.05).

Dans un second temps l'analyse qualitative va suivre en étudiant le pourcentage de maturité des ovocytes obtenus en fonction de différents paramètres. De nombreuses études effectuées ces dernières années (Franco et coll.,2000), (Selman et coll.,2002), (Cheon et coll.,2004) montrent qu'en terme de maturité ovocytaire il n'existe pas de différence significative, résultat que l'on retrouve aussi dans cette étude.

Au vu des différents résultats il nous est possible maintenant de conclure en disant qu'il y a plus d'ovocytes dans le groupe de patientes utilisant les FSH d'origine recombinante que ceux d'origine humaine, mais en terme de maturité et de qualité d'ovocytes, il n'existe pas de différence significative entre ces deux traitements.

« Les auteurs de l'étude (Van Wely et coll.,2011) concluent que les gonadotrophines FSH, qu'elles soient recombinantes ou urinaires, ont une efficacité et des effets secondaires cliniques identiques »

Ce que l'on retrouve également dans cette étude.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Al-Inanay H., Aboulghar M., Mansour R., Serour G., (2003). Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update. *Human Reproduction*, vol.18,N°2.
- 2- Al-Inany H., Abou-Setta A., Aboulghar M., Mansour R., Serour G., (2009). Highly purified hMG achieves better pregnancy rates in IVF cycles but not ICSI cycles compared with recombinant FSH: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*, 25(6):372-8.
- 3- Boggia B., Carbone U., Farinaro E., Zarrilli S., Lombardi G., Colao A., De Rosa N., De Rosa M., (2009). Effects of working posture and exposure to traffic pollutants on sperm quality. *J Endocrinol Invest*, 32(5), p. 430-4.
- 4- Cheon K., Byun H., Yang K., Song I., Choi K., Yoo K. (2004). Efficacy of recombinant human follicle-stimulating hormone in improving oocyte quality in assisted reproductive techniques. *J reprod Med*, 49(9).
- 5- Clerc C. (2012). Les médicaments de l'ovulation. *La Revue Pharma*, n°88.
- 6- Fondation Genève pour la formation et recherches médicales. www.gfmer.ch consulté le 20 août 2013.
- 7- Franco J., Baruffi R., Coelho J., Mauri A., Petersen C., Garbellini E. (2000) A prospective and randomized study of ovarian stimulation for ICSI with recombinant FSH versus highly purified urinary FSH. *Gynecol Endocrinol* 14(1):5-10.
- 8- Frydman R ., Howles C., Truong F. (2000) A double blind, randomized study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH;Gonal-F) with highly purified urinary FSH(Metrodin HP) in women undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection. The French Multicentre Trialists. *Hum Reprod*,15(3):520-5.

- 9- Gaur D., Talekar M., Pathak V. (2010) Alcohol intake and cigarette smoking: impact of two major lifestyle factors on male fertility, *Indian J Pathol Microbiol*, 53 (1): p. 35-40.
- 10- Griesinger G., Diedrich K., Tarlatzis B., Kolibianakis EM. (2006) GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: a meta-analysis, *Reprod Biomed Online*. 13 (5): p. 628-38.
- 11- Hassan M., Killick S. (2004) Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity, *Fertil Steril*. 81 (2): p. 384-92.
- 12- Howe G., Westhoff C., Vessey M., Yeates D. (1985) Effects of age, cigarette smoking, and other factors on fertility: findings in a large prospective study, *Br Med J* . 290 (6483): p. 1697-700.
- 13- Jegou B., Jouannet P., Spira A. *La fertilité est-elle en danger?*, La découverte 2009.
- 14- Laboratoire FERRING Assistance Médicale à la procréation(AMP), *Quels sont les examens et démarches à accomplir au préalable ?* 2010.
- 15- Laboratoire SERONO *A propos de la FIV ICSI, en 200 questions/réponses*, 2004.
- 16- L'assistance médicale à la procréation *Le Moniteur des Pharmacies et des laboratoires* n°52 ; Cahier II du n°2400 du 26 Mai 2001.
- 17- L'assistance médicale à la procréation *Le Moniteur des Pharmacies Formation* n°99 ; Cahier II du n°2680 du 2 Juin 2007.
- 18- L'assistance médicale à la procréation *Le Moniteur des Pharmacies Formation* n°141 ; Cahier II du n°2908 du 3 Décembre 2011.

- 19- Lloyd A, Kennedy R, Hutchinson J, Sawyer W. (2003) Economic evaluation of highly purified monotropin compared with recombinant follicle-stimulating hormone in assisted reproduction. *Fertil Steril*, 80(5):1108-13.
- 20- Lorusso F., Palmisano M., Serrati G., Bassi E., Lamanna G., Vacca M., Depalo R.,(2008) Intrauterine insemination with recombinant or urinary human chorionic gonadotropin: A prospective randomized trial, *Gynecol Endocrinol*, 24 (11): p. 644-8.
- 21- Olivennes F., Frydman R. Assistance médicale à la procréation, 3ème édition, MASSON. p 3 à 9, 13 à 52,56 à 59, 63 à 89, 94-95, 118 à 127, 150 à 154, 158 à 160, 169-170, 176, 178 à 182, 189 à 199, 209 à 220, 2006.
- 22- Van Wely M., Kwan I., Burt A., Thomas J., Vail A., Van der Veen F., Al Inaly H.(2011) Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles, *Cochrane Database Syst Rev* 16;(2).

ANNEXES

Numéro Dossier	Age	Ovocytes recueillis	Ovocytes matures	% maturité	Rang tentative	Doses En UI
1	33	4	2	4	50	2475
2	33	3	3	1	60	1125
3	28	7	0	4	0	1500
4	31	5	4	4	80	2025
5	36	4	2	2	50	3375
6	31	13	11	1	85	1725
7	31	11	7	4	64	3525
8	33	4	4	2	100	1875
9	30	6	1	5	17	2625
10	36	13	9	2	70	1875
11	29	8	2	2	25	2400
12	29	9	4	1	45	2700
13	37	5	5	2	100	2250
14	33	5	5	2	100	2550
15	33	2	2	1	100	2700
16	35	4	4	1	100	2625
17	34	6	6	2	100	2475
18	35	9	9	3	100	3000
19	40	20	17	1	85	1050
20	40	11	11	1	100	2475
21	28	3	3	3	100	1875
22	26	10	7	1	70	1425
23	26	13	10	2	77	1500
24	21	15	11	1	73	2250
25	35	11	6	3	55	1350
26	29	15	12	1	80	2025
27	38	9	9	1	100	3825
28	21	8	5	1	63	2475
29	29	5	5	1	100	2325
30	39	1	1	1	100	3000
31	40	8	6	4	75	1650
32	36	14	10	1	71	1650
33	37	5	2	1	40	2475
34	33	5	5	4	100	1352
35	33	19	18	1	95	1875
36	36	17	11	2	65	2250
37	33	7	4	2	57	3225
38	30	7	5	1	71	2625
39	32	9	6	1	67	3775
40	32	18	10	2	56	1838
41	32	7	6	2	86	1000
42	27	12	11	1	92	1250
43	31	13	8	1	62	1100
44	32	13	13	1	100	2350
45	31	9	8	1	89	1200
46	37	12	12	2	100	1500

47	39	10	9	1	90	2550
48	32	10	10	2	100	2025
49	40	5	5	1	100	2250
50	37	9	6	3	67	925
51	32	27	20	1	74	1500
52	28	0	0	1	0	950
53	35	20	14	3	70	1800
54	35	4	4	1	100	3225
55	29	6	5	1	83	2875
56	36	19	11	1	58	2250
57	26	20	18	1	90	2750
58	29	22	13	1	59	1825
59	34	12	8	1	67	1313
60	31	11	3	1	27	2350