



HAL
open science

La fécondation in vitro : situation actuelle en 1987 et perspectives

Sylvie Manceau

► **To cite this version:**

Sylvie Manceau. La fécondation in vitro : situation actuelle en 1987 et perspectives. Sciences pharmaceutiques. 1988. <dumas-03923988>

HAL Id: dumas-03923988

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03923988v1>

Submitted on 5 Jan 2023

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.



HAL Authorization

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

2^e exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
GRENOBLE I

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

Année 1988

N° d'ordre 7017

LA FECONDATION IN VITRO
SITUATION ACTUELLE EN 1987
ET PERSPECTIVES

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE I

par

Mlle Sylvie MANCEAU

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 21 mars 1988

devant Madame le Professeur H. BERIEL,
et Madame M. BOITARD,
Mademoiselle N. DROUSSENT,

Président du Jury
Maître de Conférences,
Pharmacien



**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
GRENOBLE I**

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

Année 1988

N° d'ordre

**LA FECONDATION IN VITRO
SITUATION ACTUELLE EN 1987
ET PERSPECTIVES**

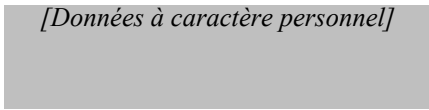
THESE

Présentée à l'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE I

par

Mlle Sylvie MANCEAU

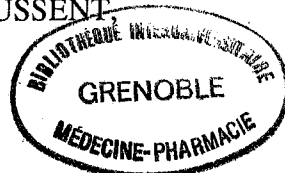
[Données à caractère personnel]



Cette thèse sera soutenue publiquement le 21 mars 1988

devant Madame le Professeur H. BERIEL,
et Madame M. BOITARD,
Mademoiselle N. DROUSSENT

Président du Jury
Maître de Conférences
Pharmacien



A Madame H. BERIEL,
Professeur à l'UFR de Pharmacie,

que je tiens à remercier pour
avoir accepté la présidence de
ce jury de thèse.

A Madame M. BOITARD,
Maître de Conférences,

pour m'avoir guidée tout au
long de ce travail.

A Mademoiselle N. DROUSSENT,
Pharmacien,

qu'elle trouve ici le
témoignage de ma profonde
gratitude.

A mes parents,

qu'ils trouvent dans ce travail
mes remerciements et le
témoignage de ma profonde
reconnaissance.

PLAN

	Page
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : FERTILITE ET STERILITE	
I. DONNEES ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES	5
1. Organes génitaux masculins et féminins	6
2. La gamétogenèse	8
a) Spermatogenèse	
b) Ovogenèse et cycle menstruel	
3. La fécondation	22
II. LES STERILITES	25
1. Différentes causes	27
a) Stérilités féminines	
b) Stérilités masculines	
2. Place de la FIV dans le traitement des stérilités...	31
a) Principe de la FIV	
b) Indications de la FIV	
c) Bilan pré-FIV	

DEUXIEME PARTIE : LA FIV

I. LES DIFFERENTES ETAPES	48
1. Stimulation de l'ovulation	49
a) Les différents protocoles de stimulation	
b) Réponses atypiques et effets indésirables	
c) Le suivi de la maturation folliculaire : Le monitoring	
d) Déclenchement de l'ovulation	
e) Les perfectionnements de la méthode	
2. Ponction des ovocytes	81
a) Recueil ovocytaire par coelioscopie	
b) Recueil ovocytaire sous contrôle échographique	
3. Fécondation in vitro et culture de l'oeuf	86
a) Milieu de culture	
b) Pré-incubation des ovocytes	
c) Préparation des spermatozoïdes	
d) Fécondation et développement embryonnaire	
4. Le transfert embryonnaire	92
5. La grossesse	93
a) Détection	
b) Risques et complications	
c) Le suivi de la grossesse	
d) L'accouchement	
6. Résultats - Facteurs de succès ou d'échec	99
a) Bilan global	
b) Facteurs de succès ou d'échec	

II. LES NOUVELLES TECHNIQUES	104
1. La congélation	105
a) Congélation d'embryons	
b) Congélation d'ovocytes	
2. Les micromanipulations	109
3. Les dons d'embryons et d'ovocytes	111
4. Les nouvelles techniques de procréation assistée	113
a) Le GIFT	
b) Le POST	
c) L'insémination intrapéritonéale	
d) L'insémination intra-utérine après capacitation du sperme in vitro	
III. ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES	117
1. Les problèmes éthiques	118
2. La position de l'Eglise	121
3. La réglementation	122
CONCLUSION	124

INTRODUCTION

Sujet d'actualité, la fécondation in vitro (FIV) apparaît souvent comme une technique ultra-récente, fascinante par la maîtrise que l'homme a atteint de sa procréation, parvenant à dissocier l'acte sexuel de la conception.

Il ne faut cependant pas oublier qu'elle est le fruit de recherches déjà anciennes.

En effet, les premières fécondations in vitro d'oeufs de mammifères furent tentées par Schenk S.L. en 1878. En 1890 Heape réussit le premier transfert d'embryon de lapin. Rock et Menkin en 1944 effectuent les premiers essais sur l'oeuf humain. La fécondation in vitro est abordée pour la première fois comme thérapeutique des stérilités tubaires définitives en 1969. Le premier succès est obtenu par B.Edwards et P.Steptoë en 1978 : c'est la naissance de Louise Brown le 25 juillet 1978 à Oldham en Angleterre. Le premier "bébé éprouvette" français, Amandine, n'a, elle, pas encore 6 ans (née en février 1982).

Depuis ces premiers succès, on a assisté à une véritable explosion de la FIV. En 1984 on comptait plus de 1000 enfants nés par cette méthode, aujourd'hui en 1987 on estime que près de 10 000 enfants ont ainsi vu le jour dans le monde.

Les centres de FIV se sont multipliés. On en dénombre une centaine en France dont environ cinquante fonctionnent régulièrement. La technique n'a cessé de se perfectionner ces dernières années conduisant la fécondation in vitro au premier rang des traitements contre la stérilité conjugale avec des résultats

proches de la fertilité naturelle (qui n'est, rappelons-le, que de 25 % par cycle) ; certains espèrent même parvenir à dépasser la nature d'ici peu.

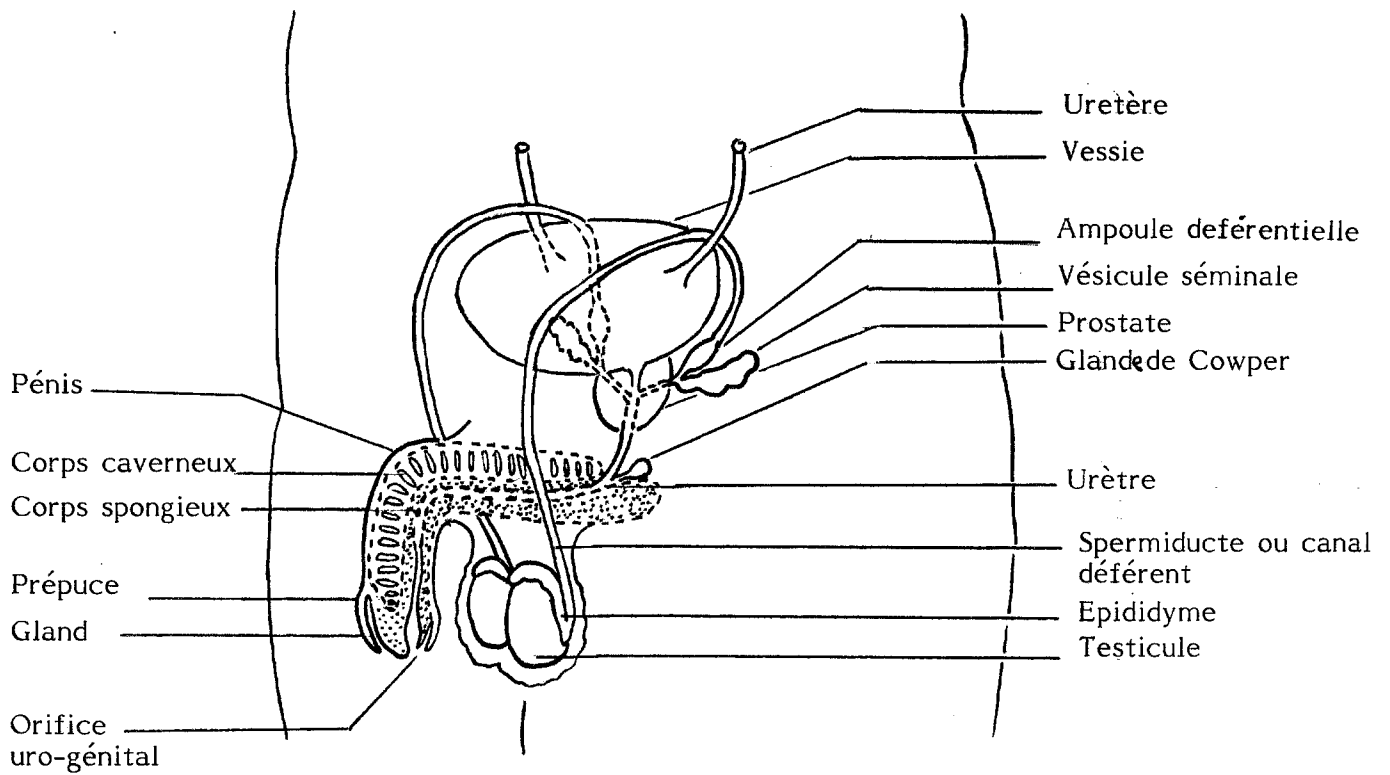
La fécondation in vitro suscite donc un fantastique enthousiasme, autant parmi les couples stériles de plus en plus demandeurs et pour qui elle représente souvent la solution miracle, que dans l'équipe médicale qui place en elle de formidables espoirs.

Mais elle provoque aussi une certaine inquiétude dans le corps médical qui craint de voir dépasser le domaine du raisonnable, s'interroge et pose des garde-fous.

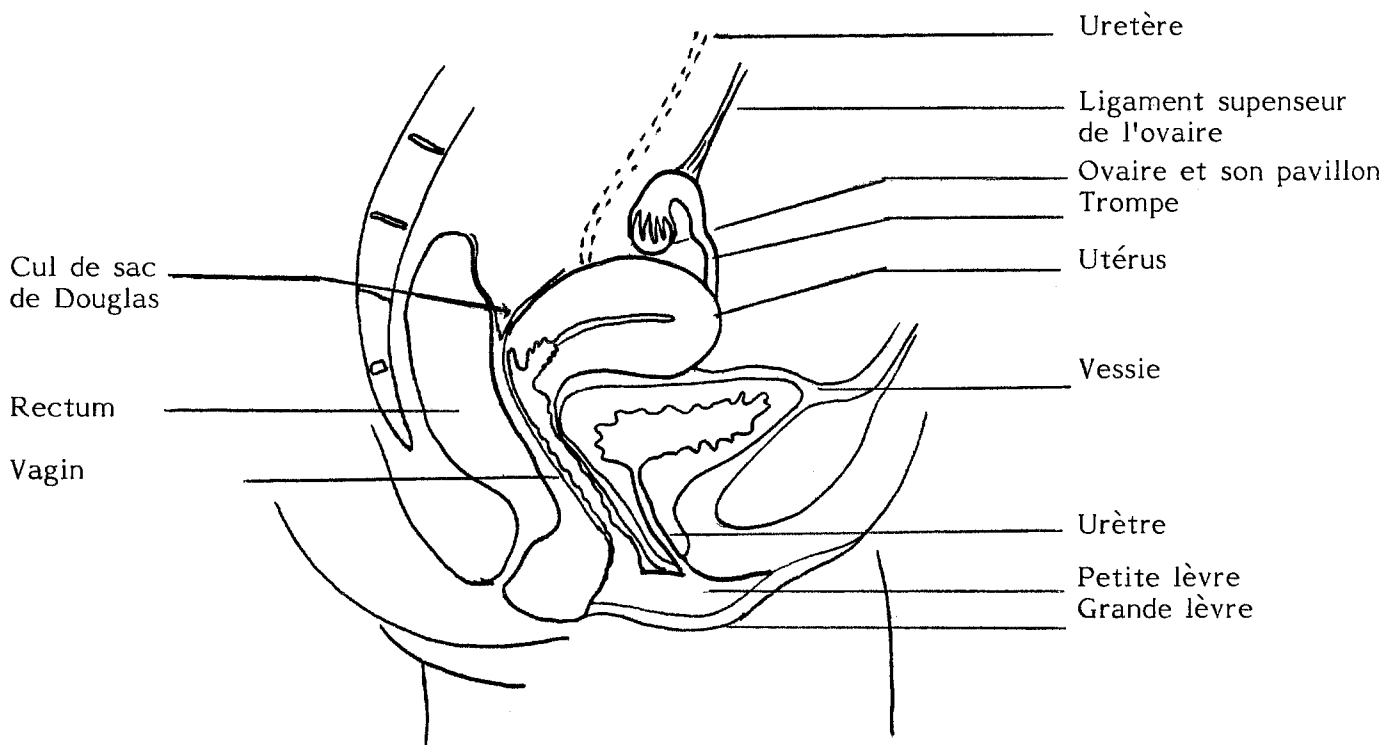
PREMIERE PARTIE

FERTILITE ET STERILITE

I - DONNEES
ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES



SCHEMA DE L'APPAREIL GENITAL MASCULIN



SCHEMA DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ ((coupe sagittale médiane du bassin)

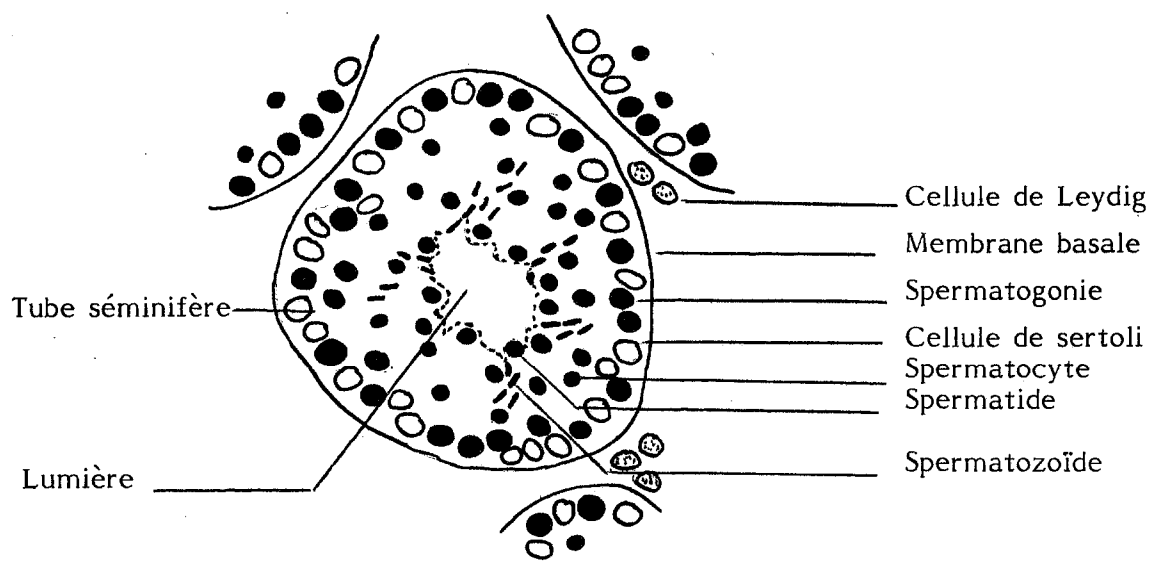


Fig 1 : SCHEMA DU TESTICULE (en coupe)

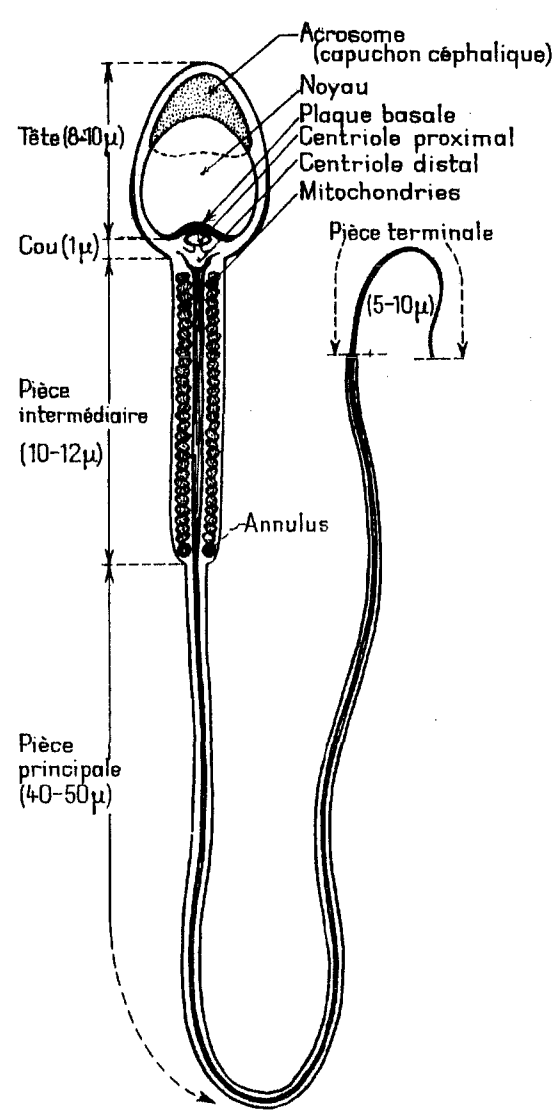


Fig 2 : SCHEMA DU SPERMATOZOÏDE

(d'après DAVID G, HAEGEL P, Embryologie, MASSON. Ed. Paris 1982.)

2) LA GAMETOGENESE

a) SPERMATOGENESE (2) (34) (19) (48)

La formation des gamètes mâles est un phénomène continu qui débute à la puberté et se poursuit jusqu'à un âge très avancé.

1. Description de la spermatogenèse

Les spermatozoïdes sont élaborés dans les testicules au niveau des tubes séminifères. (Fig. 1) Leur formation, qui s'effectue en 74 jours, comporte 3 étapes :

- Une multiplication des spermatogonies (cellules souches) qui aboutit à la constitution d'une réserve de spermatogonies d'une part, et d'autre part à la différenciation de spermatogonies en spermatocytes I.
- La méiose au cours de laquelle chaque spermatocyte I ($2n$ chromosomes) subit une première division cellulaire dite réductionnelle (car le nombre de chromosomes des cellules filles est divisé par deux) conduisant à 2 spermatocytes II (n chromosomes). Puis les spermatocytes II subissent la deuxième division cellulaire dite équationnelle qui aboutit à la formation de 4 spermatides (n chromosomes).
- La spermiogenèse qui consiste en une transformation morphologique des spermatides pour former les spermatozoïdes matures. (Fig. 2)

Les spermatozoïdes ainsi formés vont ensuite cheminer environ 10 jours dans les voies génitales mâles où ils vont se modifier.

Ils transitent d'abord dans l'épididyme où ils acquièrent leur mobilité et leur pouvoir fécondant. Après la queue de l'épididyme qui est un lieu de stockage, ils passent dans le canal déférent, puis dans l'ampoule déférentielle qui constitue un deuxième lieu de stockage.

Lors de l'éjaculation, les spermatozoïdes sont transportés vers le tractus génital féminin par le plasma séminal en passant dans le canal éjaculateur et l'urètre. Ce plasma séminal est constitué par un mélange de sécrétions de l'épididyme, du déférent, des vésicules séminales, de la prostate et des glandes de Cowper.

2. Régulation

La spermatogenèse est dépendante de 3 hormones :

- La testostérone :

Elle est sécrétée par les cellules de Leydig et est indispensable à la spermatogenèse.

- La LH :

C'est une hormone hypophysaire sécrétée sous l'influence de la LH-RH (ou Gn-RH) hypothalamique. Elle stimule la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig.

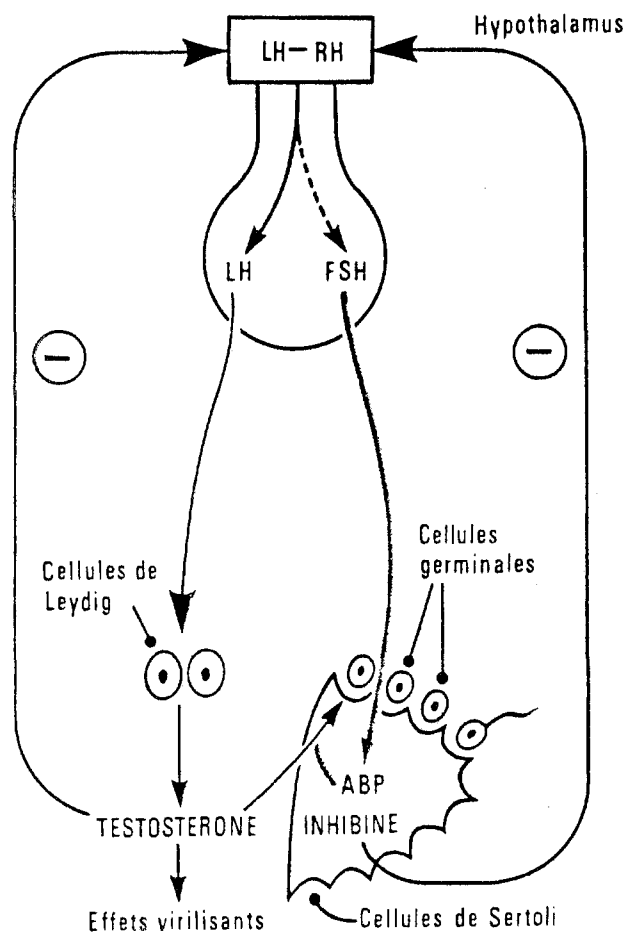


Fig 3 : LE RETRO-CONTROLE HORMONAL DE LA SPERMATOGENESE

(d'après ALEXANDRE C, stérilités masculines, EMC, Paris, 740 A10-3, 1981)

- **La FSH :**

C'est aussi une hormone hypophysaire sécrétée sous l'influence de la LH-RH hypothalamique. Elle stimule les cellules de Sertoli qui sécrètent alors une protéine qui lie la testostérone, l'ABP, augmentant ainsi la concentration locale en androgènes.

De plus il faut un rapport LH/FSH > 1 pour permettre la spermatogenèse.

Il existe un système de rétro-contrôle régulant ces stimuli. (Fig.3)

b) OVOGENESE ET CYCLE MENSTRUEL

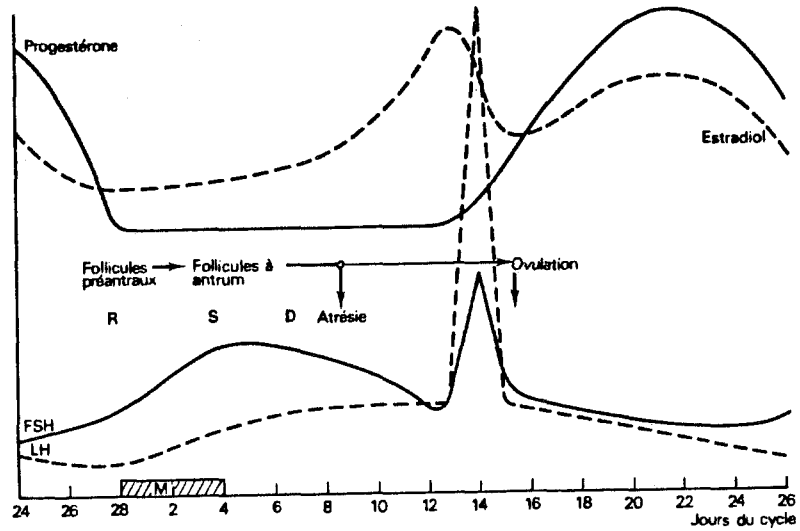
(12) (64) (26) (55) (87) (19) (48)

Contrairement à la spermatogenèse, l'ovogenèse est un phénomène discontinu qui s'inscrit dans un cycle menstruel. Elle débute à la puberté et se poursuit jusqu'à épuisement du capital folliculaire (ménopause).

1. Le cycle menstruel

Il est classiquement de 28 jours répartis en 2 phases, une phase folliculaire de 14 jours suivie après ovulation d'une phase lutéale de 14 jours également, et se caractérise par d'importantes variations hormonales. (Fig.4)

C'est l'ovaire qui constitue l'organe clé du cycle menstruel. (Fig.5)



M : menstruation R : Recrutement S : sélection D : dominance

FIG 4 : EVOLUTION DES GONADOTROPHINES, DES STEROIDES OVARIENS ET DES FOLLICULES AU COURS DU CYCLE MENSTRUEL.

(d'après MANDELBAUM J., THIBAUT C., FOLLICULOGENESE, Médecine de la reproduction, Flammarion Ed. Paris 1986 : 81)

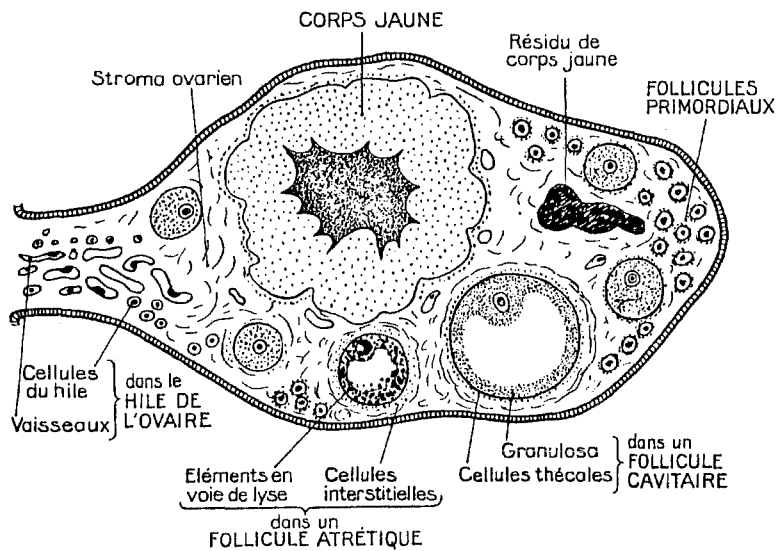


FIG 5 : SCHEMA DE L'ORGANISATION GENERALE DE L'OVAIRE

(d'après GIROD C., Physiologie de l'ovaire endocrine, Précis de physiologie, Masson Ed. Paris 1976, 4 : 248)

1.1 Phase folliculaire : La folliculogénèse

La folliculogénèse conduit à partir des follicules ovariens immatures à la formation d'un follicule mature ovulatoire qui donnera naissance à un ovule.

1.1.1 La croissance folliculaire

. Croissance folliculaire antérieure au cycle menstruel considéré :

Le cortex ovarien contient un pool de follicules au repos constitués chacun d'un ovocyte dont la méiose amorcée pendant la vie foetale est arrêtée en prophase (ovocyte I), d'une couche de cellules de la granulosa et d'une membrane basale : ce sont les **follicules primordiaux**.

Régulièrement un certain nombre de ces follicules primordiaux commence à croître sous l'influence d'une régulation intra-ovarienne. Les cellules de la granulosa se multiplient, l'ovocyte grossit, une thèque interne et une thèque externe se différencient : On obtient des **follicules préantraux**.

La croissance folliculaire se poursuit sous l'influence de la FSH (sécrétée au cours des cycles précédents celui considéré) et de l'Estradiol. Il apparaît alors un antrum contenant le liquide folliculaire riche en oestrogènes : ce sont des **follicules antraux** (ou cavitaires).

. Croissance folliculaire dans le cycle considéré :

Recrutement :

Parmi la cohorte de follicules antraux régulièrement synchronisés par les sécrétions de FSH des cycles précédents, qui ont commencé leur croissance environ 3 mois auparavant et ont formé leur antrum depuis 2 mois, un petit nombre (1 à 5 en général) est recruté en fin de phase lutéale et répond à l'élévation de la FSH par une poursuite de leur croissance.

Sélection :

En début de phase folliculaire (J1 à J5), un des follicules recrutés atteint une taille supérieure aux autres (5 à 8 mm de diamètre). Ce follicule est celui sélectionné pour ovuler.

Dominance :

Ce follicule privilégié va rapidement accroître sa prédominance. A J7 il est le seul à poursuivre sa croissance et inhibe définitivement celle des autres follicules de sa cohorte dans les deux ovaires.

Il existe 2 hypothèses pour expliquer le mécanisme de cette dominance :

- Le follicule dominant pourrait exercer un effet inhibiteur direct sur la croissance des autres follicules par sécrétion d'un facteur protéique par les cellules granuleuses.

- Il peut s'agir d'un effet indirect. La production accrue d'estradiol et la sécrétion d'inhibine par la granulosa du follicule dominant réprime au niveau hypothalamo-hypophysaire la sécrétion de FSH. Les follicules les moins développés de la cohorte ne sont plus suffisamment stimulés par la FSH et vont évoluer vers l'atrésie, alors que le follicule dominant dont la vascularisation thécale est plus développée draine à son profit les gonadotrophines circulantes et poursuit ainsi sa croissance.

Il est possible de supprimer la dominance pour obtenir la maturation de plusieurs follicules conduisant à une ovulation multiple (Superovulation). Il faut pour cela apporter un soutien gonadotrope pendant les premiers jours du cycle où s'établit la dominance, s'opposant à la chute du taux de FSH à l'origine des phénomènes de dominance et d'atrésie. C'est le principe même des traitements de stimulation de l'ovulation utilisés en particulier en vue d'une FIV.

1.1.2 Stéroïdogénèse

A partir de la formation de l'antrum les follicules sécrètent des stéroïdes sous l'action des hormones gonadotropes hypophysaires.

La thèque interne, sous l'influence de la LH, sécrète des androgènes qui sont convertis en oestrogènes par l'aromatase des cellules de la granulosa stimulées par la FSH.

La sécrétion d'oestrogènes augmente avec la croissance du follicule. Elle peut donc servir de

témoin de la maturation folliculaire, en particulier dans le suivi des traitements inducteurs de l'ovulation.

1-1.3- Effets sur les organes cibles

. Utérus :

Les oestrogènes exercent une action trophique sur l'utérus permettant en particulier la régénération de la muqueuse utérine qui avait été déchirée lors des règles.

. Glaires cervicales :

Elle devient de plus en plus abondante et filante sous l'action des oestrogènes. Pendant environ 7 jours avant l'ovulation, on observe une période de glaire liquéfiée capable de stocker les spermatozoïdes : c'est la période fertile.

. Vagin :

Les oestrogènes ont une action trophique sur l'épithélium vaginal.

. Trompes de Fallope :

L'épithélium tubaire sous l'effet des oestrogènes voit son épaisseur augmenter pour devenir maximale au moment de l'ovulation.

. Glande mammaire :

Les oestrogènes sont également trophiques.

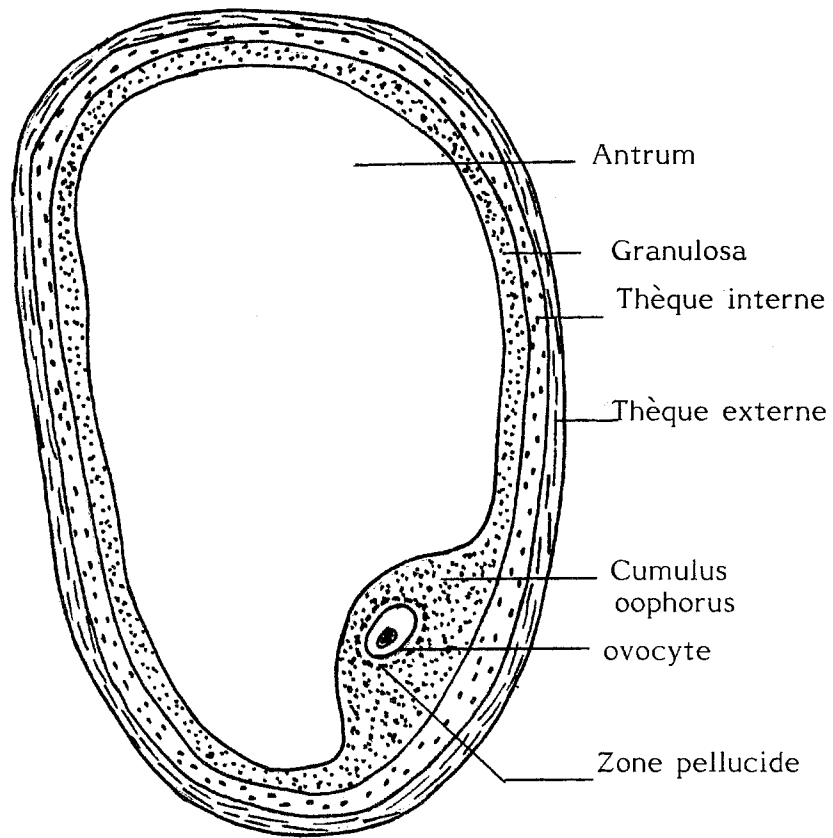


Fig. 6 : SCHEMA DU FOLLICULE DE DE GRAAF

1.2. Période ovulatoire

A mi-cycle le taux très élevé d'oestrogènes déclenche une décharge hypophysaire de LH et de FSH conduisant en environ 36 heures à la maturation finale du follicule (Follicule de De Graaf) (Fig. 6) et à l'ovulation.

L'ovocyte dont la meiose était bloquée jusqu'ici en fin de prophase achève sa première division meiotique en expulsant le premier globule polaire (Ovocyte II).

Il subit également une maturation cytoplasmique qui permettra la décondensation de la tête spermatique, une maturation de la zone pellucide qui lui permettra d'être reconnu par le spermatozoïde, une maturation corticale qui empêchera la polyspermie.

Les cellules du cumulus oophorus qui entourent l'ovocyte se dissocient et forment la Corona radiata, libérant l'ovocyte dans l'antrum.

Le follicule pré-ovulatoire se rompt alors et libère l'ovocyte mûr (ovule) qui sera capté par le pavillon de la trompe.

1.3. Phase lutéale

1.3.1. Formation du corps jaune

Après l'ovulation, le follicule rompu restant dans l'ovaire va donner naissance au corps jaune par transformation de la thèque interne et de la granulosa.

La présence du corps jaune inhibe la croissance folliculaire.

1.3.2. Stéroïdogénèse

Le corps jaune sécrète des oestrogènes et de la progestérone. La progestérone est cependant le principal stéroïde élaboré par le corps jaune. Sa sécrétion est relativement autonome mais nécessite tout de même un niveau minimal de LH dont chaque pulse est suivi par une élévation de la sécrétion de progestérone.

La capacité de sécrétion de progestérone par le corps jaune est également fonction du taux de FSH au début de la phase folliculaire. Phase folliculaire et lutéale sont donc étroitement liées.

1.3.3. Effet sur les organes cibles :

. Utérus :

La progestérone est indispensable à la préparation de l'endomètre à l'implantation de l'embryon et au maintien de la grossesse. Sous son influence les glandes endométriales se développent, la vascularisation augmente et le chorion s'oedématise. On obtient la dentelle utérine nidatoire.

. Glaire Cervicale :

Elle se coagule à nouveau et devient imperméable aux spermatozoïdes.

. Trompes de Fallope :

On note une augmentation de l'activité sécrétoire.

. **Vagin :**

Les couches superficielles de l'épithélium desquament.

. **Glande mammaire :**

On observe une augmentation du volume mammaire, maximal juste avant les règles.

. **Régulation thermique :**

On note une augmentation de la température basale.

1.3.4. Lutéolyse et apparition des règles

La durée de vie du corps jaune est de 14 jours. A la fin de cette période il dégénère sous l'effet des facteurs lutéolytiques (PGF2 α ; oestradiol ; ocytocine).

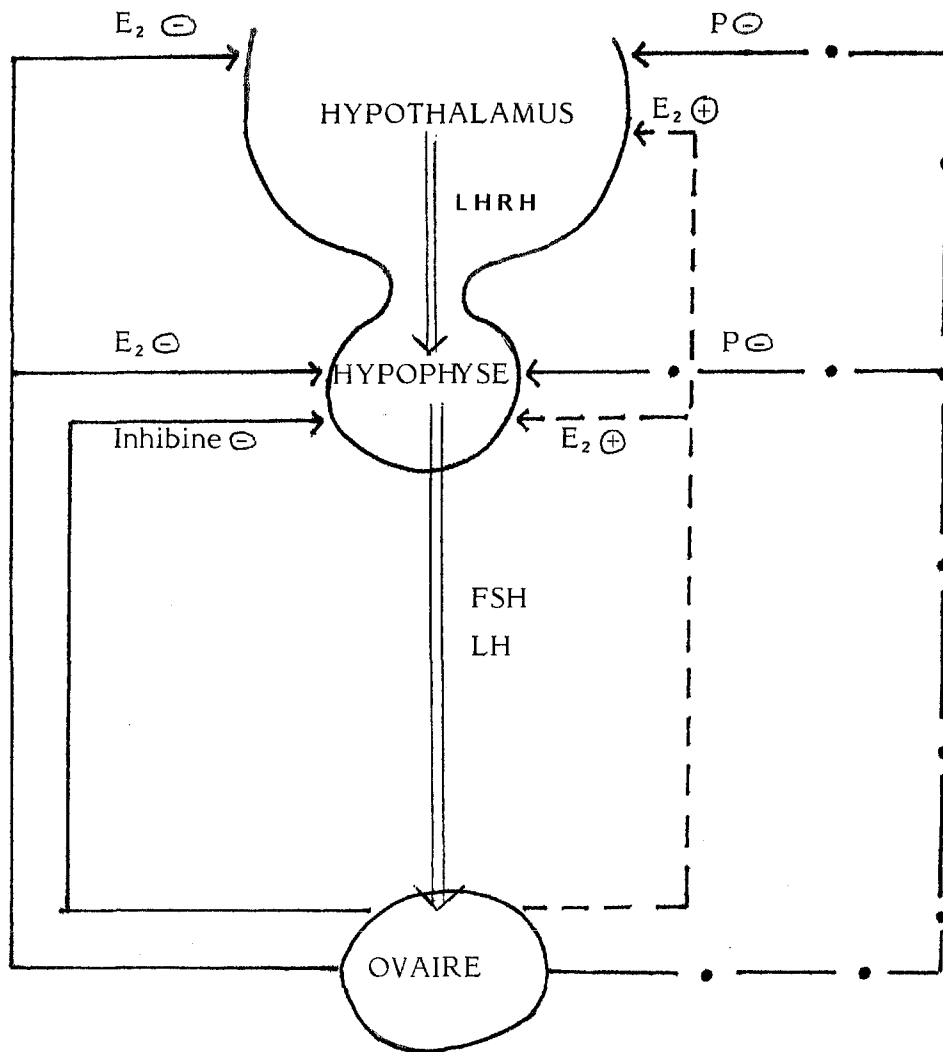
La chute hormonale brutale qui s'en suit déclenche l'apparition des règles.

En cas de fécondation, la durée de vie du corps jaune est prolongée grâce à la sécrétion d'HCG par l'embryon.

2. La régulation du cycle menstruel

Le cycle menstruel est le résultat de l'action de 3 niveaux rétro-régulés :

- **L'hypothalamus** qui sécrète la LH-RH de façon pulsatile.



- Phase folliculaire
- - - Phase pré-ovulatoire
- • - Phase lutéale

Fig 7 : SCHEMA DU RETRO-CONTROLE DES HORMONES OVARIENNES AU COURS DU CYCLE MENSTRUEL

- **L'hypophyse** qui répond par la sécrétion de FSH et LH, elle aussi pulsatile.
- **L'ovaire** qui sécrète oestrogènes et progestérone sous l'influence des stimuli hypophysaires.

Ces hormones ovariennes exercent un rétro-contrôle sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (Fig. 7).

3) **LA FECONDATION** (34) (19)

Lors de l'éjaculation le sperme est déposé dans le vagin. Si la femme est en période pré-ovulatoire, les spermatozoïdes pénètrent dans la glaire cervicale qui est alors liquéfiée et permet leur survie. A partir des cryptes cervicales (lieu de réserve), un petit nombre de spermatozoïdes parviendra jusqu'à l'ampoule tubaire où la fécondation a lieu.

Préalablement à la fécondation, le spermatozoïde doit subir 2 modifications :

- La capacitation : c'est une modification de sa membrane, indispensable pour rendre le spermatozoïde fécondant. Elle s'effectue par son passage dans le tractus génital féminin.
- La réaction acrosomique : Elle aboutit à la libération des enzymes acrosomiques permettant le passage du cumulus oophorus qui entoure l'ovocyte par le spermatozoïde.

Le spermatozoïde pénètre ensuite à travers la membrane pellucide dans l'ovocyte qui devient alors

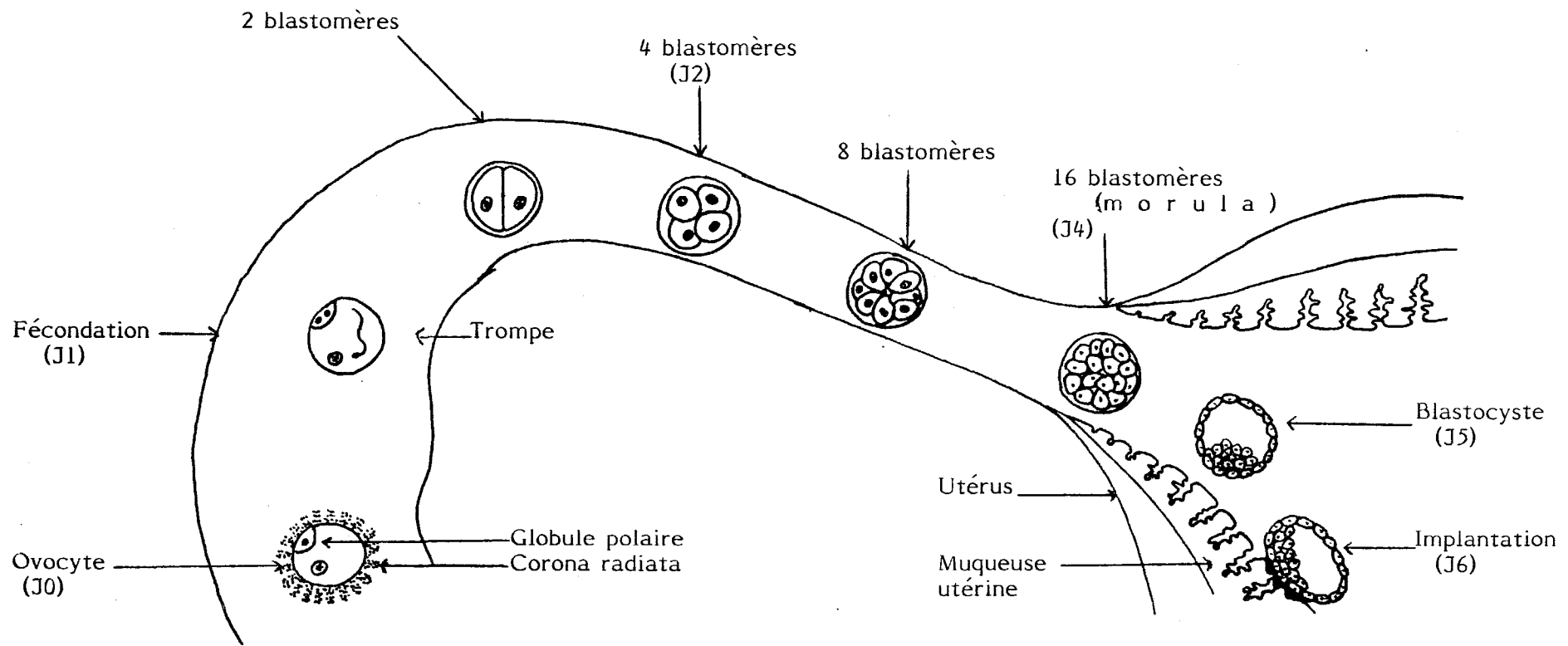


Fig 8 : SCHEMA DE LA FECONDATION [19]

imperméable à la pénétration de tout autre spermatozoïde. L'ovocyte achève alors seulement sa deuxième division de meiose avec expulsion du deuxième globule polaire. Les pronuclei mâle et femelle se forment. L'oeuf subit sa première mitose environ 24 heures après la fécondation. Tout en se divisant, il migre 2 à 3 jours dans la trompe puis pénètre dans l'utérus où il s'implantera (Fig. 8).

La fécondation est donc un phénomène très complexe mettant en jeu de très nombreux mécanismes depuis la formation des gamètes jusqu'à la nidation de l'oeuf. La défaillance d'une seule de ses étapes peut la rendre impossible. Aussi les causes de stérilité sont-elles très nombreuses et les traitements divers. Certains couples stériles seulement pourront bénéficier d'une fécondation in vitro où la maîtrise de tous ces phénomènes permettra de réaliser la fécondation en dehors de l'organisme humain.

II - LES STERILITES

STÉRILITÉ FÉMININE	
Obstacle mécanique	15 p. 100
Anovulation, dysovulation	20 p. 100
Insuffisance cervicale fonctionnelle	10 p. 100
Endométriose	5 p. 100 (à 15 p. 100)
 STÉRILITÉ MASCULINE	 30 p. 100
 STÉRILITÉ D'ORIGINE MASCULINE ET FÉMININE	 15 p. 100
 STÉRILITÉ DE CAUSE INCONNUE	 5 p. 100

Fig 9 : CAUSES DES STÉRILITÉS CONJUGALES

(d'après GAYRAL M.N ; stérilité conjugale, Médecine de la reproduction, Flammarion Ed. Paris 1986 : 508)

On estime que 12 à 14 % des couples sont stériles.

1) **LES DIFFERENTES CAUSES** (34) (2) (75)

Les causes de stérilité sont nombreuses. Elles peuvent être d'origine féminine ou masculine et sont parfois intriquées. (Fig. 9)

Pour déterminer la ou les causes de stérilité, on effectue un bilan de stérilité qui se base sur :

- l'interrogatoire
- l'examen clinique
- 5 examens complémentaires :
 - . Spermogramme
 - . Hystérographie
 - . Courbe ménothermique
 - . Dosages hormonaux
 - . Test post-coïtal de Hühner (analyse de la glaire)

a) **STERILITES FEMININES**

1. **Causes mécaniques**

. **d'origine utéro-vaginale** : Il peut s'agir de malformations vaginales, cervicales ou utérines, acquises ou congénitales.

Le traitement en est le plus souvent chirurgical.

. **d'origine tubéro-péritonéale** : La principale cause en est la salpingite. Elle est le plus souvent secondaire à une maladie sexuellement transmissible, plus rarement à un avortement, une infection sur

stérilet ou une manoeuvre endo-utérine.

Le germe le plus fréquemment responsable n'est plus actuellement le gonocoque qui a été devancé par les chlamydiae, les mycoplasmes et les germes anaérobies.

En dehors des salpingites, la stérilité tubaire peut être due à une stérilisation chirurgicale (qui n'est plus désirée) ou à des adhérences péri-annexielles consécutives à une intervention chirurgicale.

Le traitement en est la microchirurgie et en cas d'échec la fécondation in vitro pour laquelle elle constitue une très bonne indication.

2. Anomalies de l'ovulation

. Insuffisance ovarienne primaire :

On note dans ce cas des taux augmentés de FSH et LH. La stérilité est souvent définitive.

. Insuffisance gonadotrope globale :

Dans ce cas la sécrétion de FSH et LH est souvent abaissée. Elle peut être hyperprolactinémique (adénome hypophysaire) ou non (psychogène ; post-contraception...)

. **Anovulation** : (Due à une insuffisance gonadotrope dissociée).

Il persiste ici une certaine activité ovarienne secondaire à la conservation d'une sécrétion tonique hypophysaire de FSH et LH. Les principaux syndromes

sont les ovaires polykystiques et l'hyperprolactinisme.

Les hyperprolactinismes sont traités chirurgicalement ou par la Bromo-ergocriptine.

Les anovulations normoprolactinémiques sont traitées par des inducteurs de l'ovulation tels que le Clomifène, la LHRH en injections pulsatiles, HMG et HCG.

. Dysovulation :

Dans ce cas on note des menstruations irrégulières mais il existe un corps jaune à la différence des anovulations. Cependant ce corps jaune est de mauvaise qualité.

En dehors d'un traitement étiologique, on utilise la progestérone naturelle, l'HCG, le clomifène en cas d'échec et les HMG en dernier recours.

3. Anomalie de la glaire cervicale

. Infection de la glaire cervicale :

Le traitement est antibiotique.

. Insuffisance quantitative :

On peut tenter des inséminations artificielles intra-utérines.

. Insuffisance qualitative :

Il existe parfois une incompatibilité entre la glaire cervicale et le sperme qui est dans certains cas due à la présence d'anticorps anti-spermatozoïdes. Une autre cause peut être l'acidification de la glaire.

4. **Endométriose**

Elle peut être cause de stérilité même si les lésions sont modérées et ne semblent occasionner ni adhérences ni sténoses péri-annexielles.

Le traitement est soit chirurgical, soit médical par les progestatifs (Norstéroïdes), le danazol (qui possède une action anti-gonadotrope) ou les analogues de la LHRH comme la Buséréline (action anti-gonadotrope).

b) **STERILITES MASCULINES**

1. **Excrétoires**

Il peut s'agir d'une obstruction des voies excrétrices acquise ou congénitale.

2. **Sécrétoires**

. **Hypogonadisme hypogonadotrope**

Il peut être primaire, secondaire ou dû à un prolactinome.

. **Hypogonadisme d'origine testiculaire**

C'est la cause la plus fréquente de stérilité masculine. Elle peut être primaire ou secondaire (traumatisme testiculaire, orchite...)

. **Stérilités idiopathiques :**

L'anomalie peut concerner :

- le nombre de spermatozoïdes
- la structure des spermatozoïdes

- le plasma séminal

C) Stérilités conjugales de cause inconnue

Elles représentent 5 % des stérilités.

2) PLACE DE LA FIV DANS LE TRAITEMENT DES STERILITES

a) Principe de la FIV

La fécondation in vitro reproduit au laboratoire le phénomène de la fécondation. (cf chap.I) Elle permet de court-circuiter une partie des mécanismes naturels :

MECANISME IN VIVO	ETAPES DE LA FIV
Maturation folliculaire et expulsion d'un ovule	Traitement de stimulation de l'ovulation et ovulation multiple
Captation et transport de l'ovocyte II par la trompe	Ponction ovocytaire
Ascension et modification des spermatozoïdes dans les voies génitales féminines	Recueil du sperme et préparation pour le rendre fécondant
Fécondation dans l'ampoule tubaire	Fécondation in vitro
Segmentation de l'oeuf et transport vers l'utérus	Culture de l'oeuf
Nidation	Transfert de l'embryon dans l'utérus

b) **Les indications de la FIV** (45) (80) (82) (30) (13)

Les indications ont beaucoup évolué ces dernières années. Elles se sont progressivement étendues des stérilités tubaires jusque là définitives, qui constituaient initialement la seule indication, à presque toutes les autres formes de stérilité.

TYPE DE STERILITE	PART DANS LES INDICATIONS DE LA FIV
Tubaire seule	60,0 %
Masculine* seule	9,2 %
Azoospermie seule	1,8 %
Immunologique seule	0,5 %
Tubaire + Masculine*	13,3 %
Tubaire + Azoospermie	0,7 %
multiples	1,9 %
Inexpliquée	12,6 %

* sauf azoospermie

Fig. 10 : La Répartition des différentes indications de FIV d'après le dossier FIVNAT

(selon DE MOUZON J., BELAISCH-ALLARD J., DUBUISSON J.B., MONTAGUT J., TESTART J., BACHELOT A., PIETTE C. Dossier FIVNAT, contracept. - fertil. -sexual. 1987 ;
15 (7-8) : 742 (20)

1. Stérilités tubaires

Les stérilités tubaires définitives constituent toujours l'indication majeure de la FIV. Elles représentent 60 % des indications.

Il est en effet logique de court-circuiter la trompe non fonctionnelle et de la remplacer par une étape in vitro.

La microchirurgie tubaire, traitement classique de ces pathologies, se voit ainsi concurrencée. Selon les cas, on fera appel à la FIV soit en dernier recours après échec de la microchirurgie (c'est alors l'ultime espoir pour ces femmes), soit au contraire en première intention à la place de la chirurgie tubaire lorsque cette dernière est de mauvais pronostic.

D.Querleu, C.Boutteville, B.Hedon et P.Thomas-Desrousseaux (82) ont effectué une étude comparative FIV-microchirurgie pour tenter de dégager des critères de choix entre ces deux thérapeutiques. Leur analyse basée sur le rapport coût-efficacité tient compte d'une part de l'efficacité attendue de la technique considérée, d'autre part du coût financier et humain pour la patiente et du coût en temps pour l'équipe médicale.

Ils concluent en distinguant trois situations :

- Dans le cas où le pronostic chirurgical favorable est inférieur à 25 ou 35 % (lésions bifocales, hydrosalpinx à paroi épaisse, chirurgie itérative), la FIV d'emblée est proposée.

- Dans le cas où le pronostic chirurgical favorable est au moins égal à 50% (fimbrioplasties, anastomoses pour obturation proximale isolée, distérilisation), la microchirurgie est pratiquée en première intention.

- Dans le cas où le pronostic chirurgical favorable est intermédiaire entre les deux situations précédentes (hydrosalpinx à paroi fine, diverticuloses tubaires), le choix est orienté par la présence éventuelle de facteurs associés de stérilité indiquant ou contre-indiquant l'une ou l'autre des deux méthodes (par exemple une insuffisance de glaire cervicale résistant à l'oestrogénothérapie dirige vers la FIV) ; par l'accès à la technologie (par exemple présence d'adhérences péri-ovariennes gênant la coelioscopie) ; et par le désir du couple.

La microchirurgie et la FIV ne doivent cependant pas être opposées puisqu'elles peuvent se succéder.

2. Stérilités inexpliquées

Elles concernent les couples qui cherchent à avoir un enfant depuis au moins 2 ans et dont toutes les explorations sont normales.

Elles regroupent certainement de multiples causes (psychogènes ou non), mais représentent cependant une bonne indication de FIV et conduisent à un taux de succès proche de celui des stérilités tubaires.

Elles ont une place non négligeable dans la FIV puisqu'elles constituent environ 13 % des indications.

3. Endométriose

Elle est considérée comme une indication possible de FIV, mais il faut distinguer le cas de l'endométriose péritonéale de celui de l'endométriose ovarienne.

. L'endométriose péritonéale

Elle représente une indication plus discutée que les précédentes mais qui donne des résultats semblables aux stérilités tubaires.

La responsabilité de l'endométriose dans la stérilité n'est pas clairement établie, c'est pourquoi elle est parfois assimilée aux stérilités inexplicées. Il se pourrait que les foyers d'endométriose perturbent la captation et la migration de l'ovocyte dans la trompe. Elle serait alors comparable aux stérilités tubaires.

L'endométriose ne constitue donc pas en soi une indication de FIV. Cette thérapeutique ne sera envisagée que si l'endométriose s'accompagne de lésions tubaires manifestes ou d'une stérilité jusqu'ici inexplicée.

La nécessité de tenter un traitement spécifique de l'endométriose préalablement à la FIV semble controversée, son efficacité étant souvent partielle.

. L'endométriase ovarienne

Elle est de façon quasi unanime considérée comme une mauvaise indication de FIV. En effet l'endométriase ovarienne gêne la croissance des follicules et la ponction ovocytaire. De plus elle peut s'accompagner de lésions utérines (adénomyose) défavorables à l'implantation de l'embryon. Son traitement est chirurgical.

4. Stérilités d'origine cervicale

. Absence de glaire cervicale

C'est une indication de FIV après échec des inséminations artificielles intra-conjugales fundiques (IACF).

. Insuffisance de glaire d'origine hormonale

Ce n'est pas une bonne indication de FIV. On effectue dans ce cas un traitement oestrogénique.

. Glaire infectée

C'est une contre-indication à la FIV, de par le risque de transmettre l'infection à l'embryon ou à l'endomètre.

. Glaire cervicale hostile (non immunologique)

La FIV est dans ce cas un traitement possible.

5. Stérilités immunologiques

La glaire cervicale dans cette pathologie contient des anticorps anti-spermatozoïdes. Mais il existe aussi des anticorps circulants que l'on retrouve dans le liquide folliculaire. Cependant les techniques de préparation de l'ovocyte pour la fécondation in vitro permettent de les éliminer (lavage soigneux de l'ovocyte, utilisation d'un sérum étranger) et d'obtenir une fécondation.

Les traitements classiques sont l'emploi temporaire de préservatifs, l'immunosuppression par dérivés corticoïdes et l'insémination artificielle intra-utérine. Cependant la FIV pourrait également constituer une thérapeutique efficace.

Les stérilités immunologiques restent pour l'instant une indication assez rare (environ 0,5 % des indications de FIV).

6. Perturbations de l'ovulation

Elles constituent plutôt une contre-indication relative à la FIV. Pourtant certaines études tendraient à prouver l'utilité de la FIV dans les perturbations de l'ovulation rebelles aux schémas d'induction classiques (13). Cela reste cependant à confirmer.

7. Indications masculines

L'idée d'employer la FIV dans les stérilités masculines est née du fait que cette technique ne

nécessite qu'un nombre réduit de spermatozoïdes. Cette indication prend une place de plus en plus importante. Elle représentait environ 6 % des indications de FIV en 1985 et parvient un an après à dépasser les 10 %.

La FIV est réalisée le plus souvent après échec de plusieurs inséminations artificielles intraconjugales (IAC) intra-utérines. Elle est rarement utilisée en première intention sauf en cas d'oligoasthénospermie (OAS) très sévère pour laquelle l'IAC est très peu efficace.

La FIV dans les stérilités masculines a un intérêt à la fois thérapeutique et diagnostique car elle réalise un test de fécondance qui, s'il est négatif, fera envisager une insémination artificielle avec sperme de donneur (IAD) ou une FIV avec sperme de donneur (FIV-D) selon le cas.

Pourtant l'élargissement des indications de la FIV ne doit pas entraîner la banalisation de cette technique et le dérapage des indications. Il semble en effet qu'on y ait parfois recouru trop rapidement pour traiter des stérilités qui auraient pu être prises en charge par une thérapeutique classique ou même pour de simples hypofécondités.

Comme nous le rappelle R.Frydman (30) "Il convient d'avancer prudemment pour les autres indications non tubaires avant de préciser la place de la fécondation in vitro."

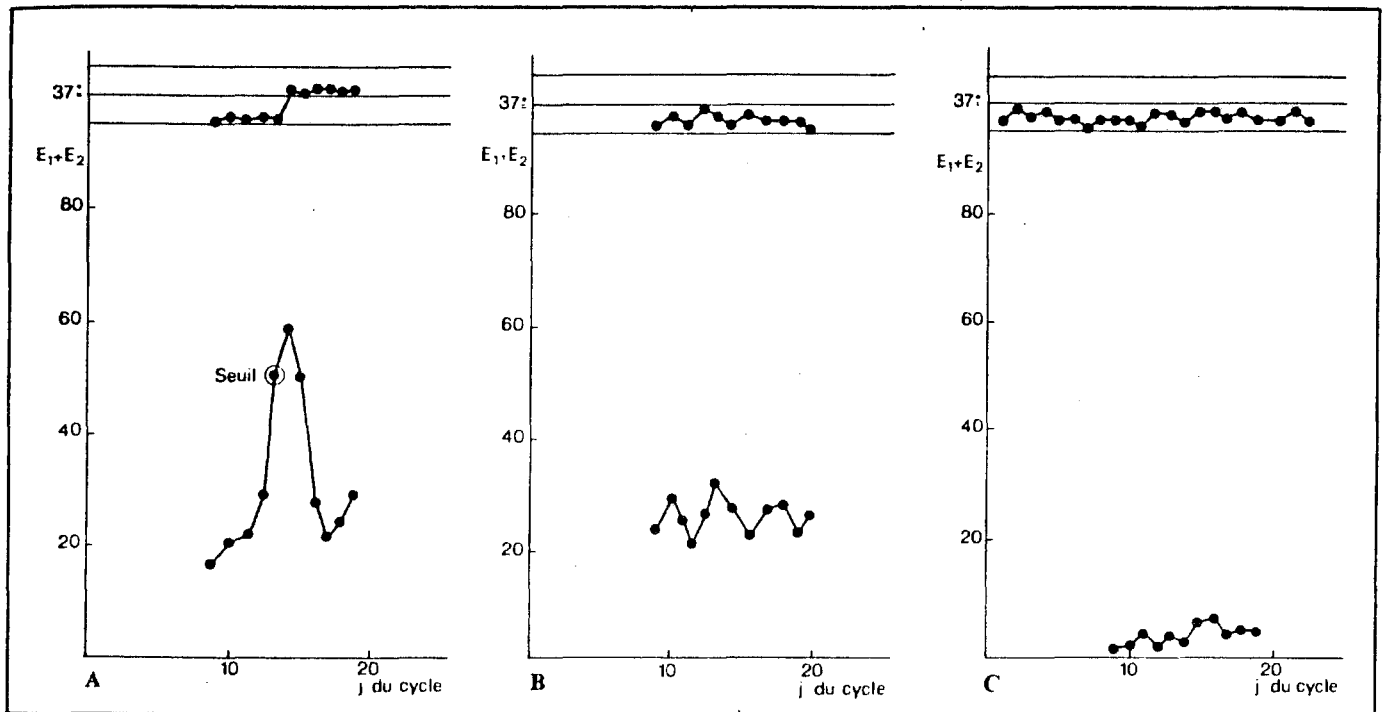
Ce problème paraît cependant préoccuper de plus en plus le corps médical qui tente actuellement de mieux cerner les indications légitimes de la FIV en effectuant en particulier des études comparatives par rapport aux autres traitements. Mais ces études sont encore assez peu nombreuses et pour être valables devraient comparer non seulement l'efficacité de la FIV à celle d'autres traitements, mais aussi les risques des diverses thérapeutiques, et leurs coûts.

C) Bilan pré-FIV (fig. 12) (44) (80)

Ce bilan de base recoupe souvent une partie des explorations déjà effectuées lors du bilan de stérilité et il ne sera pas forcément nécessaire de refaire tous les examens.

Il est cependant indispensable et doit permettre de :

- Vérifier que l'indication de FIV est bien justifiée.
- S'assurer qu'il n'existe pas d'obstacle à la réalisation de cette technique.
- Déterminer les principaux paramètres du couple pouvant obliger à modifier la technique.
- Informer le couple sur les chances de succès.



A : ovulation normale

B : anomalie de la maturation folliculaire

C : absence de développement folliculaire

**Fig 11 : INTERPRETATION DE LA COURBE MENOTHERMIQUE
CORRELEE AU DOSAGE DES OESTROGENES URINAIRES**

(d'après HEDON B, ARNAL F, HUMEAU C, NEVEU S.
Le "Bilan" avant la fécondation in vitro
La pratique médicale 1987 ; 30 : 19) [44]

1. Bilan féminin

1.1. L'ovulation (fig.11)

Son exploration est indispensable pour faire un pronostic et pour choisir le type de stimulation de l'ovulation.

Elle comporte :

- Une courbe ménothermique :

Elle permet de détecter le jour de l'ovulation (si elle existe) qui a lieu juste avant le début du plateau hyperthermique dû à la présence du corps jaune.

- Un dosage enzymatique des oestrogènes urinaires : (E1+E2)

Il s'effectue du 9ème au 19ème jour du cycle. La courbe obtenue permet d'apprécier le pic préovulatoire des oestrogènes et ainsi la qualité de l'ovulation.

- Des dosages plasmatiques de :

Progestérone (Phase lutéale), Prolactine, Delta 4 androstènedione, Dehydroépiandrostérone (DHA) sulfate, Testostérone, 17 hydroxy-progestérone, FSH, LH.

1.2. L'accessibilité ovarienne

Il est souvent souhaitable de réaliser une coelioscopie de façon à détecter la présence éventuelle d'adhérences périovariennes qui gênent la croissance folliculaire et le prélèvement ovocytaire. On peut,

dans ce cas, effectuer une adhésiolyse percoelioscopique.

1.3. Les conditions du transfert embryonnaire

- Exploration de la perméabilité cervicale :

Elle est le gage d'un transfert d'embryon atraumatique. Si la perméabilité cervicale est insuffisante, il faudra effectuer une dilatation à la bougie.

- Exploration de l'utérus :

Il est généralement demandé :

- . une hystéroggraphie (appréciation globale de la cavité utérine.)
- . une hystéroplébographie (donne des indications sur l'épaisseur du myomètre et la vascularisation).
- . une hystérocopie (vision directe de la muqueuse utérine nidatoire).

1.4. Examens complémentaires

Il est conseillé d'effectuer les sérologies Clamydiae, HIV, Syphilis, Toxoplasmose, Rubéole.

2. Bilan masculin

Il comporte au minimum 2 éléments.

2.1. La consultation d'andrologie

Elle comprend en particulier un interrogatoire à la recherche de facteurs de stérilité portant sur les antécédents médicaux, les habitudes de vie, la prise éventuelle de médicaments susceptibles d'atteindre la libido ou la spermatogenèse, et un examen permettant de déceler de possibles anomalies cliniques.

2.2. Le spermogramme

Il doit être effectué après 2 ou 3 jours d'abstinence. Il est réalisé par le biologiste qui fera la fécondation in vitro.

- . Le spermogramme est généralement considéré comme normal pour les valeurs suivantes :
 - nombre de spermatozoïdes : 25 à 200 millions/ml
 - mobilité progressive à la première heure :
50-60 %
 - taux de formes anormales : 25-50 %
(spermocytogramme)

Il s'accompagne d'un bilan infectieux en cas de découverte d'une pyospermie.

- . En cas de spermogramme anormal, il est nécessaire d'effectuer des tests reproduisant les conditions de la fécondation in vitro :

- **Test de survie :**

C'est l'étude de la mobilité des spermatozoïdes lavés par centrifugation douce et incubés pendant 18 heures à 37°C dans le milieu de culture utilisé pour la FIV.

Il est négatif dans environ 20 % des cas et conduit alors à diriger ce couple vers l'IAD ou la FIV-D.

- **Hamster test :**

Il évalue la capacité des spermatozoïdes à fertiliser in vitro des ovocytes dépellucidés de hamster.

Ce test est moins fréquemment demandé que le précédent et son interprétation semble incertaine (34). Il est pourtant considéré par certains comme un bon facteur prédictif pour la fécondation in vitro. C'est par exemple l'avis exprimé par A. Acosta lors du dernier congrès FIV de Norfolk (3).

3. Les examens concernant le couple

3.1. Test post-coïtal de Hühner

Il explore l'ascension des spermatozoïdes dans le mucus cervical. Il consiste en des prélèvements de glaire cervicale effectués 8 à 16 h après un rapport sexuel en période pré-ovulatoire.

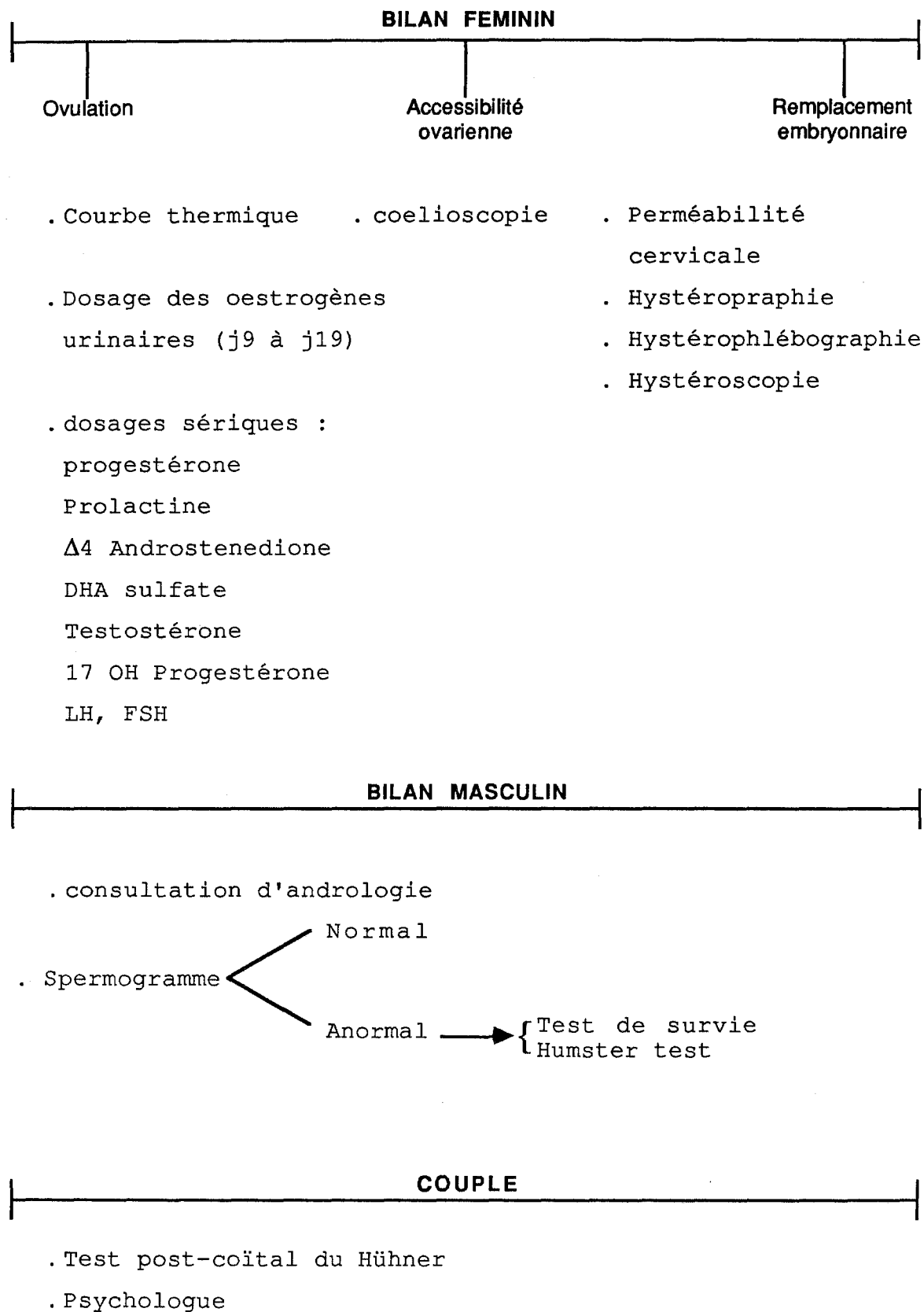


Fig. 12 : SCHEMA RECAPITULATIF DU BILAN PRE-FIV

3.2. Consultation éventuelle d'un psychologue

Elle permet de mieux cerner le profil psychologique du couple, et en particulier d'évaluer leur désir respectif de maternité et de paternité. Elle fera éventuellement évoquer une cause psychogène de stérilité. Mais elle permet aussi de préparer les futurs parents à vivre cette thérapeutique.

Le bilan pré-FIV étant effectué, les caractéristiques particulières du couple sont maintenant bien connues et, en l'absence de contre-indications révélées par ce bilan, le couple va pouvoir entrer dans un protocole de FIV. En passant par plusieurs étapes successives, il atteindra peut-être le but tant espéré.

DEUXIEME PARTIE

LA FIV

I - LES DIFFERENTES ETAPES

1) STIMULATION DE L'OVULATION

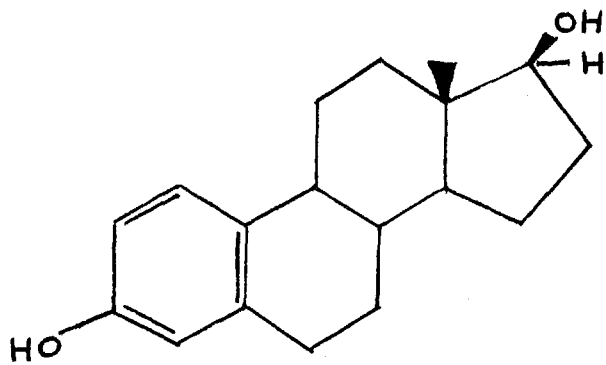
Les premiers succès de la fécondation in vitro furent obtenus à partir de cycles spontanés. On surveillait alors par des dosages plasmatiques ou urinaires l'apparition du pic de LH responsable de la maturation finale de l'ovocyte (transformation de l'ovocyte I en ovocyte II ayant achevé sa 1ère division de meiose. cf 1ère partie chap. I) et annonçant l'ovulation environ 36 h plus tard. Il est en effet indispensable de recueillir l'ovocyte mature pour qu'il puisse être fécondé. Aussi l'utilisation du cycle spontané était-il très contraignant pour l'équipe médicale qui devait effectuer la ponction d'ovocytes à n'importe quelle heure du jour ou de la nuit selon les exigences de l'ovulation. De plus on ne pouvait obtenir de cette façon qu'un seul ovocyte dans le meilleur des cas.

C'est pourquoi la FIV sur cycle spontané a été complètement abandonnée au profit de l'utilisation des inducteurs de l'ovulation.

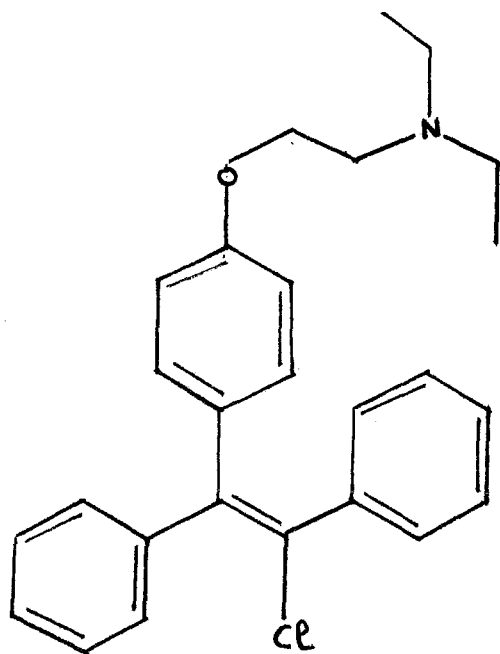
Il s'agit cependant d'un procédé encore récent puisque les premiers essais ont été effectués par l'équipe de Jones à Norfolk en 1981.

Les inducteurs de l'ovulation permettent en effet d'obtenir plusieurs follicules préovulatoires à condition d'être administrés assez tôt au début du cycle, avant que ne s'établisse le phénomène de la dominance.

Lorsque les follicules sont suffisamment développés, le déclenchement de l'ovulation est obtenu par administration d'HCG à une heure choisie pour permettre le recueil ovocytaire 34 à 36 h plus tard pendant la



ESTRADIOL



CLOMIFENE

Fig. 13 : COMPARAISON DES FORMULES DE L'ESTRADIOL ET DU CLOMIFENE

Cependant l'action du citrate de clomifène s'épuise vite et ne conduit en général qu'à l'obtention de 2 ou 3 follicules de grande taille, c'est pourquoi il est actuellement rarement utilisé seul mais le plus souvent en association avec les HMG qui viennent relayer son action.

2. Association citrate de clomifène et HMG

(96) (63) (28) (42)

*** Mode d'action**

Les HMG (Gonadotrophines post-ménopausiques humaines) sont un mélange de gonadotrophines à activité FSH et LH théoriquement à part égale, mais les ampoules actuellement employées présentent un rapport FSH/LH en faveur de FSH, ce qui est particulièrement favorable à la croissance folliculaire. Elles sont extraites à partir de l'urine de femme ménopausée (en effet après la ménopause l'hypophyse se trouve libérée de l'action freinatrice des hormones ovariennes et elle sécrète alors une grande quantité de FSH et LH qui sont éliminées dans l'urine).

Les HMG agissent donc, contrairement au clomifène, directement sur l'ovaire.

*** Conduite du traitement**

Le citrate de clomifène en comprimés est administré à la dose de 100 mg/j pendant 5 j en général à partir du 2ème ou 3ème jour du cycle.

Pour relayer son action, les HMG sont administrées un jour sur deux jusqu'au 8ème ou 9ème jour, soit dès le début du traitement par le clomifène à la dose de

150 UI, soit avec un décalage de quelques jours et à la dose de 225 UI selon les auteurs. (63) (28)

Les HMG se présentent sous forme d'ampoules injectables dosées à 75 UI, ce qui entraîne une plus grande contrainte pour la patiente que la simple prise orale du clomifène. L'infirmière doit donc injecter 2 à 3 ampoules par jour selon les protocoles en intramusculaire (IM).

L'association citrate de clomifène-HMG permet d'obtenir un nombre plus important de follicules de grande taille (en général 3 ou 4), d'où plus d'ovocytes recueillis et une augmentation des chances de fécondation. On observe avec CC-HMG une augmentation du taux de grossesses par rapport au clomifène seul.

C'est un protocole très employé, qui a maintenant fait les preuves de son efficacité et sert souvent de référence dans des études comparatives avec d'autres types de stimulation de l'ovulation.

3. HMG seules (Protocole Jones) (63) (96) (28)

*** Mode d'action**

Ce protocole, conçu par l'équipe de Jones à Norfolk, repose uniquement sur la stimulation directe de l'ovaire par les HMG.

*** Conduite du traitement**

La stimulation débute au 3ème ou 5ème jour du cycle.

L'administration des ampoules d'HMG est quotidienne, à la dose de 150 UI le plus souvent (soit 2 ampoules) en injection IM et se poursuit jusqu'à la décision de déclenchement.

L'emploi des HMG seules constitue également un traitement efficace. Il permet d'obtenir la maturation d'un plus grand nombre de follicules de taille cependant un peu inférieure à celle des follicules stimulés par clomifène-HMG (14-18 mm de diamètre au lieu de 18-20 mm de diamètre), conduisant au recueil de 8 à 10 ovocytes. Le taux de grossesses n'en est pourtant pas augmenté car le nombre d'ovocytes immatures ou atrétiques est plus élevé. Les ovocytes immatures peuvent dans certains cas être maturés *in vitro* et conduire à une fécondation, par contre les ovocytes atrétiques sont définitivement inutilisables.

Pour améliorer ce protocole, l'administration pulsatile des HMG, mieux calquée sur le processus physiologique, a été essayée, mais sans que l'on puisse encore conclure sur son utilité.

Cette stimulation par HMG seules et celle par clomifène associé aux HMG constituent les deux protocoles les plus utilisés à l'heure actuelle.

4. FSH pure (77) (96) (86) (27) (9) (91) (28)*** Mode d'action**

L'utilisation de la FSH pure pour stimuler l'ovulation a été proposée récemment et suscite actuellement beaucoup d'intérêt.

Ce n'est en effet qu'en 1984 que la FSH purifiée est apparue sur le marché des inducteurs de l'ovulation. Elle reçut alors un accueil plein d'espoirs car l'expérimentation animale avait montré que le nombre d'embryons obtenus augmentait avec le rapport FSH/LH, d'où l'idée d'enrichir le traitement d'induction en FSH, et c'est pourquoi on a d'abord utilisé la FSH en association avec les HMG. Le rapport FSH/LH était alors nettement en faveur de la FSH, imitant ainsi mieux le début de la phase folliculaire physiologique. Les premières études sur ce protocole ont été publiées en 1985 par l'équipe de Jones (Norfolk).

Puis un deuxième protocole est apparu, utilisant cette fois la FSH seule, la LH étant apportée en quantité suffisante par la sécrétion endogène.

Il faut en effet rappeler que si la FSH est l'hormone principalement responsable de la croissance folliculaire, la LH est également nécessaire puisqu'elle stimule la sécrétion par la thèque d'androgènes qui seront transformés en oestrogènes, eux mêmes actifs sur le développement des follicules. (cf 1ère partie I-2-b-1.1)

*** Conduite du traitement**

La FSH pure est obtenue par purification des HMG. Elle se présente sous forme d'ampoules injectables contenant 75 UI de FSH et moins de 0,1 UI de LH.

. Protocole FSH-HMG

Ce protocole ne diffère de celui utilisant les HMG seules que par l'enrichissement des HMG par de la FSH pure en début de phase folliculaire.

L'administration des ampoules d'HMG débute au 3ème jour (J3) du cycle (certains auteurs comme J. Belaisch-Allart (9) la commence même au 2ème jour) à raison de 2 ampoules par jour en injection IM, et se poursuit jusqu'au déclenchement de l'ovulation.

Aux HMG s'ajoute à J3 et J4 l'injection IM de 2 ampoules de FSH pure (soit 150 UI). Certains auteurs tel que Salat-Baroux (91) renforcent encore davantage l'apport en FSH en utilisant 4 ampoules/jour de FSH pure à J3 et J4 et 2 ampoules/j à J5 et J6.

Ce protocole reproduit d'assez près la phase folliculaire naturelle qui voit croître le taux de FSH jusque vers J5, puis décroître ensuite.

. Protocole FSH seule

Dans ce cas la FSH purifiée se substitue totalement aux HMG pendant toute la durée de la stimulation.

Le traitement débute au 2ème jour du cycle (J2) à la

posologie de 4 ampoules/jour en injection IM (2 ampoules matin et soir) et ceci jusque vers J8. Ici encore, ce protocole admet de nombreuses variantes selon les auteurs, tant en ce qui concerne la durée du traitement que les doses employées.

*** Les résultats**

De nombreuses études ont été menées après celles de l'équipe Jones sur l'emploi de la FSH purifiée, telles celles de Flamigni et coll. en Italie (27), Salat-Baroux et coll. (91), Belaisch-Allart (9), qui comparent les protocoles utilisant la FSH pure avec ceux plus classiques comme l'association citrate de clomifène-HMG ou les HMG seules. D'autres études portent plus spécifiquement sur l'utilisation de la FSH purifiée dans des cas de mauvaise réponse à la stimulation classique (comme l'étude de Hedon, celle de Zorn ou encore Craft) (91), de dysovulation (comme celle de Belaisch-Allart) (9), ou d'ovaire polykystique (tels les travaux de Salat-Baroux) (91):

. Comparaison des protocoles HMG/FSH-HMG/CC-HMG (Flamigni et coll.)

Les résultats obtenus par Flamigni montrent que le protocole FSH-HMG permet la maturation d'un plus grand nombre de follicules que les deux autres protocoles, conduisant au recueil d'un nombre plus élevé d'ovocytes.

	Nombre moyen de follicules/cycles	Nombre moyen d'ovocytes/recueil
HMG	3,1	1,8
FSH-HMG	9,6	6,1
C.C.-HMG	6,1	4,3

Le taux de grossesses ne semble cependant pas être beaucoup amélioré puisqu'il est de 20,2 % par recueil pour le protocole FSH-HMG contre 17,4 % pour CC-HMG.

. Comparaison des protocoles CC-HMG/HMG/FSH

(Salat-Baroux et coll.)

L'étude de Salat-Baroux fait apparaître un nombre d'ovocytes recueillis nettement supérieur avec la FSH pure à celui obtenu avec les deux autres protocoles. Il est de plus intéressant de noter que le taux d'ovocytes immatures n'est pas augmenté.

On constate finalement un taux de grossesses évolutives significativement plus élevé avec la FSH pure.

	CC-HMG	HMG	FSH pure
Nombre d'ovocytes recueillis/femme	3,8	4,0	5,4
Taux d'ovocytes immatures	9,0 %	13,0 %	9,0 %
Taux de grossesses évolutives/ponction	12,0 %	12,1 %	22,0 %

Comparaison des protocoles CC-HMG/FSH/FSH-HMG

(Belaisch-Allart) Belaisch-Allart observe également un nombre de follicules ponctionnés plus élevé avec FSH ou FSH-HMG qu'avec CC-HMG. Le nombre moyen d'ovocytes fécondables obtenus après ponction est significativement supérieur sous FSH et décroît vers les protocoles FSH-HMG et CC-HMG. Cependant, contrairement à Salat-Baroux, Belaisch-Allart observe un taux de fécondation plus élevé avec CC-HMG qu'avec FSH ou FSH-HMG, de sorte que le nombre d'embryons obtenus et le taux de grossesses évolutives sont quasiment identiques dans les trois protocoles.

	CC-HMG	HMG	FSH pure
Nombre d'ovocytes ponctionnés	-	6,9 *	5,9
Nombre d'ovocytes fécondables	2,37	3,7	-
Taux de fécondation	83,3 %	60,0 %	67,0 %

Il semble toutefois que certaines femmes répondent mieux que d'autres à la FSH, le nombre d'embryons obtenus est alors supérieur à celui observé avec le protocole CC-HMG, même si en moyenne il est identique pour les trois protocoles.

En effet Belaisch-Allart constate que plus de 3 embryons sont obtenus dans 20 % des cas avec FSH, 17 % des cas avec FSH-HMG, et seulement 8 % des cas avec CC-HMG.

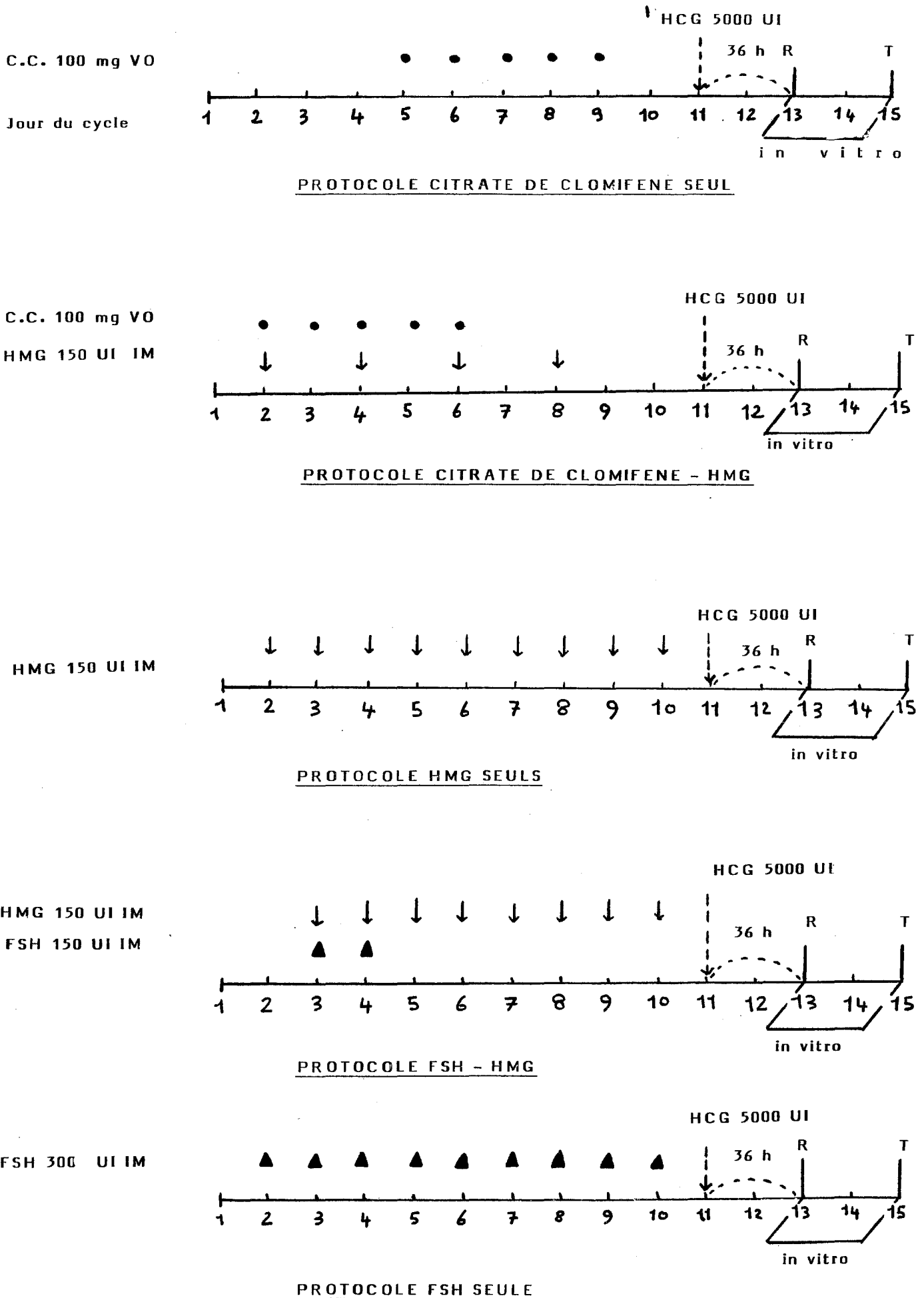
.La FSH dans les cas particuliers de mauvaises répondeuses, dysovulation, ovaires polykystiques :

Diverses études, telles celles de Hedon, Zorn ou Craft ont montré l'intérêt de la FSH pure chez les femmes qui n'ont pas obtenu une stimulation satisfaisante avec les protocoles classiques. Elle permet d'augmenter le nombre d'ovocytes et d'aboutir à un meilleur taux de grossesses.

La FSH purifiée a été également expérimentée chez des femmes présentant une dysovulation (ovulation tardive ou irrégulière, insuffisance lutéale) dans l'espoir d'améliorer les résultats. Elle semble cependant assez décevante dans ce domaine, comme l'étude de Belaisch-Allart le montre puisqu'elle n'a pas permis d'augmenter le taux de grossesses très bas dans ce groupe de patientes malgré un nombre d'ovocytes recueillis nettement plus élevé sous FSH.

Par contre l'utilité de la FSH pure dans les cas d'ovaires polykystiques (PCO) où l'on observe une anovulation a été nettement démontrée. Salat-Baroux a comparé les protocoles CC-HMG, HMG et FSH-HMG dans les PCO. Il obtient de bons résultats avec un nombre d'ovocytes par cycle important sous FSH-HMG (7,8).

Fig. 14 : EXEMPLES DE SCHEMAS D'INDUCTION DE L'OVULATION



R : Recueil ovocytaire

T : Transfert embryonnaire

En conclusion, malgré certaines variations de résultats selon les équipes, on peut dire que :

- Chez les femmes normo-ovulantes, l'utilisation de la FSH pure isolée ou associée aux HMG entraîne indiscutablement le recueil d'un plus grand nombre d'ovocytes. La proportion d'ovocytes immatures ou atrétiques semble cependant notable et le taux de grossesses obtenues est selon les auteurs comparable ou significativement supérieur à celui des autres protocoles.
- Chez les mauvaises répondeuses, la stimulation par la FSH pure paraît très positive.
- Dans les cas de dysovulations, la FSH pure ne semble pas apporter d'amélioration.
- Dans les cas de PCO, l'utilité de la FSH n'est plus à démontrer.

La FSH purifiée apparaît donc tout à fait digne d'intérêt, même si son emploi ne semble pas complètement maîtrisé. On peut toutefois espérer dans l'avenir voir des modifications apportées au mode d'administration de la FSH qui pourrait améliorer son efficacité.

Ainsi Neveu et coll. (77) ont-ils expérimenté l'administration de la FSH par pompe pulsatile de façon à se rapprocher encore davantage du cycle féminin physiologique. Mais l'administration par voie intramusculaire est apparue préférable à cause de problèmes de mauvaise résorption de la FSH dans les

tissus sous-cutanés avec la pompe pulsatile.

Une autre voie de recherche pourrait être constituée par l'administration de la FSH avant les règles, c'est-à-dire dès le début du développement folliculaire qui s'amorce physiologiquement à la fin de chaque cycle sous l'influence de la montée du taux de FSH.

b) REPONSES ATYPIQUES ET EFFETS INDESIRABLES

(79) (90) (32) (59) (3) (28)

La stimulation de l'ovulation n'est pas toujours d'une égale efficacité. Les réponses sont en effet variables selon les femmes et selon les protocoles utilisés, ce qui peut conduire à modifier le programme de FIV (avancer ou reculer la date du recueil ovocytaire par exemple) ou à annuler la tentative (10 à 15 % des patientes stimulées se trouvent dans ce cas et doivent renoncer à la ponction ovocytaire.

1- HYPOSTIMULATION

L'insuffisance de réponse ovarienne représente le cas le plus fréquent de réponse atypique à la thérapeutique gonadotrope. La maturation folliculaire est trop longue et trop faible , faisant prolonger le traitement de stimulation jusqu'à obtention de follicules suffisamment matures pour être ponctionnés.

On observe souvent dans ce cas le développement d'un nombre excessif de follicules, mais avec une maturation folliculaire insuffisante. Ceci pourrait être dû, comme dans les PCO, à une sécrétion androgénique intra-folliculaire trop importante qui inhiberait les

récepteurs à FSH de la granulosa. Ce phénomène semble particulièrement fréquent avec les HMG et proviendrait d'une hypersensibilité de l'ovaire à la LH contenue dans les HMG. Il semble donc logique de substituer la FSH aux HMG, c'est pourquoi l'utilisation de la FSH pure a été proposée chez ces mauvaises répondeuses. (cf a-4)

2 - HYPERSTIMULATION

A l'opposé l'ovaire peut répondre trop fortement au traitement de stimulation. On note alors un taux d'oestrogènes particulièrement élevé et une augmentation du volume ovarien.

L'hyperstimulation peut être grave et s'accompagner dans les cas sévères d'un ascite avec hémococoncentration nécessitant un traitement d'urgence. Les risques d'hyperstimulation sont plus importants avec les HMG ou la FSH qu'avec le citrate de clomifène.

Cependant les syndromes d'hyperstimulation sont rares en FIV puisque les follicules sont évacués par ponction. Il semble toutefois que l'administration d'HCG dans la phase lutéale puisse être responsable de quelques cas d'hyperstimulation récemment décrits.

3 - DECHARGE PREMATUREE DE LH

Il arrive parfois qu'un pic de LH surgisse avant l'administration des HCG, provoquant une ovulation prématurée. Il est dû à la poussée oestrogénique (rétro-contrôle positif) consécutive à la croissance

d'un grand nombre de follicules.

Cette décharge prématurée de LH peut se produire avec tous les inducteurs de l'ovulation mais semble plus fréquente avec le citrate de clomifène. C'est un incident qui arrive assez souvent, comme le montre l'étude de R.FRYDMAN (32) portant sur le protocole CC-HMG puisque la stimulation s'accompagne d'une décharge spontanée de LH dans 11,6 % des cas.

L'apparition de ce pic de LH diminue considérablement les chances de recueillir des ovocytes lors de la ponction. Certains récusent la ponction ovocytaire dans de tels cas, d'autres essaient de calculer le moment de l'ovulation pour programmer le recueil.

4 - EFFETS INDESIRABLES DE LA STIMULATION OVARIENNE

Les conséquences à court et long terme des stimulations ovariennes intensives et répétées en vue d'une FIV sont encore assez mal connues.

Cependant J BELAISCH-ALLART a exposé au dernier congrès mondial sur la FIV de Norfolk (3) les résultats de son étude portant sur 320 cycles. Cette analyse fait apparaître de nombreux effets secondaires qu'il me paraît intéressant de connaître de façon à pouvoir en avertir la patiente.

EFFETS INDESIRABLES	FREQUENCES
Prise de poids	40,7 %
Modifications mammaires	38,2 %
Troubles du cycle	34,9 %
Modification des règles	32,5 %
Kystes ovariens	17,9 %
Asthénie	5,7%
Bouffées de chaleur	3,2%

Il faut d'autre part savoir que le citrate de clomifène est susceptible de provoquer des troubles visuels (vision floue, scotomes scintillants, baisse de l'acuité visuelle) imposant l'arrêt définitif du traitement.

c) LE SUIVI DE LA MATURATION FOLLICULAIRE : LE MONITORAGE (96) (71) (63)

Le développement folliculaire pendant la stimulation de l'ovulation est étroitement surveillé. Ce monitoring comprend la surveillance de trois paramètres essentiels

. Le mucus cervical :

Un examen gynécologique sous spéculum permet

d'observer l'état du mucus cervical. Celui-ci se liquéfie en effet de plus en plus sous l'action des oestrogènes provenant des follicules en croissance et son niveau de filance constitue donc un bon témoin du développement folliculaire.

. L'échographie ovarienne :

Elle permet de déterminer dans chaque ovaire le nombre de follicules en croissance et leur taille respective.

. Les dosages hormonaux :

Deux dosages plasmatiques sont effectués :

. 17β estradiol

Son taux reflète le niveau de développement folliculaire. Le dosage est effectué par méthode radio-immunologique ou immuno-enzymatique.

. LH

Son dosage (radio-immunologique) permet de surveiller la survenue éventuelle d'un pic prématuré.

Certains, comme CHRISTOFARI (17) (18) suggèrent d'associer une échographie de l'endomètre aux trois éléments précédents de façon à s'assurer de la bonne évolution de son épaisseur et de son aspect, et à vérifier que les différents paramètres (oestrogènes, glaire cervicale, follicules, croissance endométriale) sont bien corrélés. Ce contrôle de la qualité de

l'endomètre favoriserait une meilleure implantation embryonnaire.

En pratique, on surveille le développement folliculaire à partir du 10^{ème} jour du cycle environ par un monitoring échographique et hormonal quotidien.

Le taux d'estradiol est rapporté au nombre et à la taille des follicules observés à l'échographie, leurs courbes de croissance devant être parallèles. Toute discordance signe une anomalie dans le processus de maturation.

Les renseignements apportés par ce monitoring pourront conduire à modifier le traitement d'induction en fonction de la réponse ovarienne observée (augmentation ou diminution de la posologie, prolongation ou raccourcissement de la période de stimulation) ou à abandonner le cycle concerné.

d) LE DECLENCHEMENT DE L'OVULATION (63) (43) (71)

Il est important de bien choisir le moment du déclenchement de l'ovulation : trop précoce, il aboutirait à la ponction d'ovocytes immatures, trop tardif, d'ovocytes atrétiques (non fécondables dans les deux cas). C'est pourquoi cette décision s'appuie sur les renseignements fournis par le monitoring.

. Critères de décision

Le déclenchement est donc décidé en intégrant les trois paramètres du monitoring lorsque les

follicules sont jugés suffisamment mûrs.

Les valeurs retenues varient quelque peu selon les équipes. Classiquement le déclenchement a lieu lorsque l'estradiolémie atteint 400 Pg /ml et par follicule d'au moins 17 mm de diamètre vu à l'échographie, et que le score cervical est optimal.

. Le déclenchement

Il est effectué par l'injection IM de 5000 ou 10 000 UI d'HCG (hormone chorionique gonadotrope) (soit 1 à 2 ampoules de gonadotrophine chorionique 5000*) qui possède une activité LH mimant le pic de LH physiologique et assure ainsi la maturation finale des follicules conduisant à l'ovulation environ 36 heures après l'injection.

e) LES PERFECTIONNEMENTS DE LA METHODE

1- LA PROGRAMMATION DE L'OVULATION (33) (89) (15) (3)

Un des inconvénients de la stimulation de l'ovulation est d'être tributaire du cycle menstruel de la patiente (puisque le traitement doit commencer en début de cycle) et donc de devoir pratiquer la ponction ovocytaire un jour imposé par le premier jour du cycle et le délai nécessaire à la maturation folliculaire. C'est pourquoi on a tenté de programmer la date de l'ovulation de manière à éviter en particulier les recueils ovocytaires le week-end.

Cette méthode consiste en un prétraitement visant à

bloquer l'axe hypothalamo-hypophysaire pour pouvoir choisir ensuite le début de la stimulation ovarienne de façon à programmer le jour probable de la ponction en semaine à une date convenant à la patiente et à l'équipe médicale et biologique (le jour du recueil choisi varie légèrement selon le protocole de stimulation employé et l'équipe médicale, mais se situe le plus souvent à J13)

Ce blocage est obtenu par l'utilisation de progestatifs ou d'oestro-progestatifs pendant 15 à 60 jours selon les auteurs.

J.COHEN (15) a par exemple employé une pilule contraceptive oestro-progestative dosée à 2 mg de noréthistérone et à 0,05 mg d'éthinylloestradiol (Gynovlane*) à raison d'un comprimé par jour pendant deux mois à partir du 5^{ème} jour d'un cycle. Le traitement de stimulation est débuté 5 jours après l'arrêt de l'oestro-progestatif.

R.FRYDMAN (33) a utilisé un oestro-progestatif triphasique (Triella*) pendant le cycle précédent celui de l'induction. Il a également réalisé des prétraitements par un progestatif à la dose de 10 mg de noréthistérone par jour (soit 2 comprimés de Norluten*) pendant 12 à 24 jours.

De nombreuses autres études ont été effectuées, telle celle de S. MASHIACH qui emploie une pilule oestro-progestative normodosée pendant 15 à 30 jours ou celle de P.PATTON qui utilise une pilule oestro-progestative minidosée pendant 21 à 30 jours (3).

Toutes ces études concluent en constatant que le

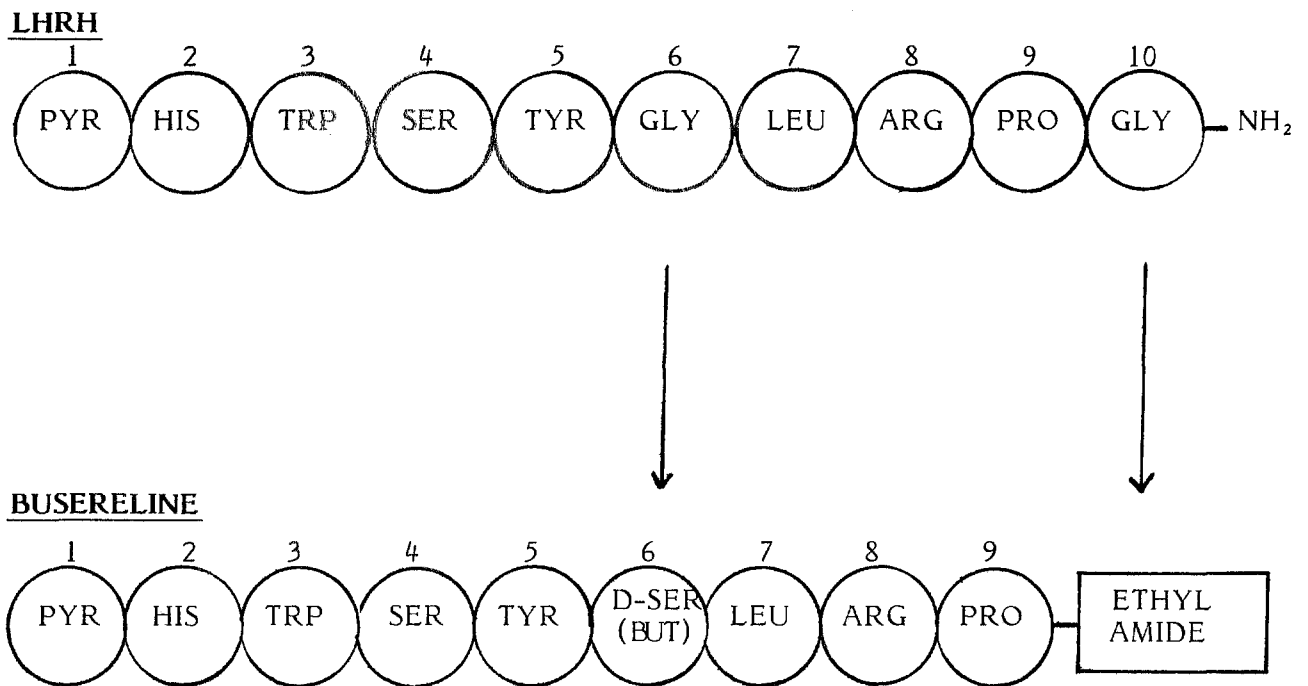


Fig 15 : FORMULES COMPAREES DE LA LHRH ET DE LA BUSERELINE

Les substitutions d'acides aminés sur le décapeptide naturel (LHRH) confère à la buséreléine :

- une demi-vie plus longue
- une puissance supérieure

prétraitement pour programmer l'ovulation ne modifie en rien les résultats et constitue un net progrès pour le confort de la patiente et de l'équipe médicale.

2- LES ANALOGUES DE LA LHRH

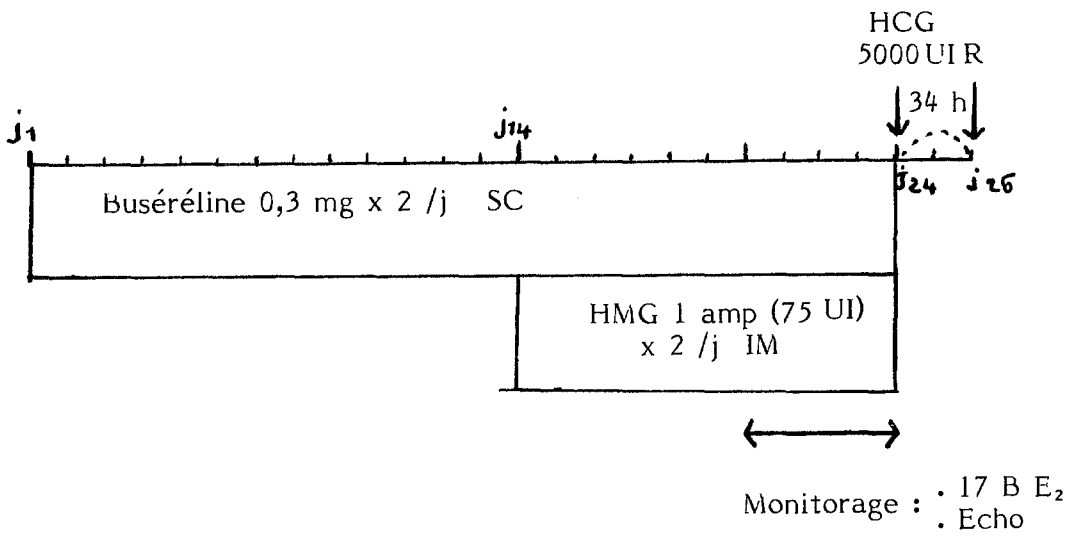
(47) (104) (7) (107) (78) (11) (93) (57) (92) (71) (3)

La LHRH (ou GnRH), hormone hypothalamique, a d'abord été utilisée comme inducteur de l'ovulation dans les aménorrhées primaires d'origine hypothalamique en administration pulsatile à l'aide d'une pompe. En 1984 des analogues de la LHRH ont commencé à être utilisés en FIV, mais ce n'est que depuis 1 an environ qu'ils sont véritablement entrés dans les protocoles de stimulation de l'ovulation.

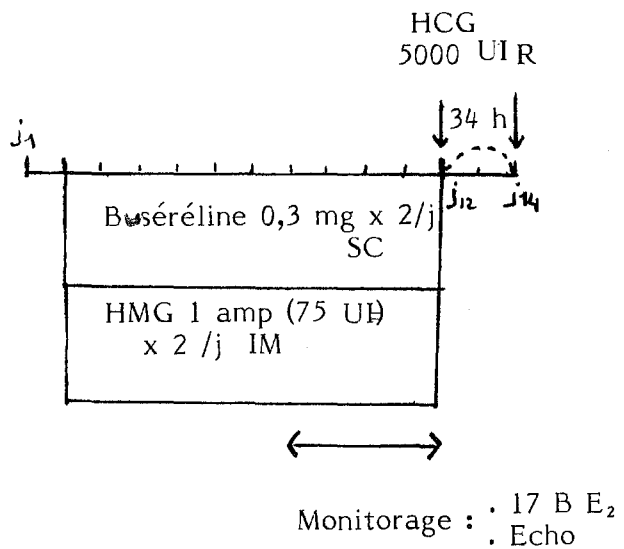
La substitution d'un acide aminé sur le peptide naturel a permis d'allonger la demi-vie et l'administration peut se faire par voie sous-cutanée, intramusculaire (pour les formes retard) ou intranasale en spray.

Ces analogues de la LHRH ont d'abord été destinés au traitement des cancers de la prostate chez l'homme, en permettant d'obtenir un effet de castration par mise au repos de l'axe hypothalamo-hypophysaire, avant de trouver des indications féminines comme l'endométriose, les fibromes utérins, le cancer du sein et la FIV.

Trois analogues de la LHRH sont actuellement disponibles :



PROTOCOLE LONG



PROTOCOLE COURT

Fig. 16 : EXEMPLES D'UTILISATION D'ANALOGUE DE LA LHRH DANS UN PROTOCOLE DE STIMULATION

R : Recueil ovocytaire

- . **La Buséreléline** : Supréfact* (laboratoire HOECHST)
(fig-15)

Elle se présente sous forme de solution injectable pour voie S.C en flacon multidose ou en nébulisateur pour pulvérisations nasales avec pompe doseuse.

- . **La Leuproréline** : Lucrin* (laboratoire ABBOTT)

Elle se présente sous forme de solution injectable pour voie SC en flacon multidose.

- . **La D-Trp-6-LHRH** : Décapeptyl* (laboratoire BEAUFOR)

Elle se présente sous forme de solution injectable pour voie SC ou de microcapsule à effet retard injectables en IM.

2-1 LES PROTOCOLES (Fig. 16)

* PROTOCOLE LONG :

PRINCIPE

Il consiste en l'administration d'un analogue de la LHRH pendant au moins 14 jours avant le début du traitement d'induction et pendant toute la durée de la stimulation de façon à obtenir un blocage hypophysaire.

En effet, l'administration continue des analogues de la LHRH, après un premier temps de stimulation de l'hypophyse, provoque à partir du quatorzième jour de traitement une désensibilisation hypophysaire due à la saturation des récepteurs hypophysaires. L'hypophyse ne répond alors plus aux décharges physiologiques de LHRH,

la sécrétion de FSH et LH est donc inhibée et les ovaires sont mis au repos.

Ceci permet :

- De programmer l'ovulation en choisissant le début de la stimulation
- D'être à l'abri de tout pic prématuré de LH, ce qui rend inutile la surveillance du taux de LH lors du monitoring.

CONDUITE DU TRAITEMENT

L'analogue de la LHRH est administré seul pendant au moins 14 jours. La posologie usuelle est de :

- . 0,3 mg (0,3 ml) matin et soir en injection SC pour la Buséréline.
- . 1,5 mg (0,3 ml) matin et soir en injection SC pour la Leuproréline.
- . 0,1 mg par jour en SC pour la D-Trp-6-LHRH.

Lorsque la désensibilisation hypophysaire est obtenue (ce qui peut être vérifié par une échographie ne montrant pas de développement folliculaire et un dosage urinaire des oestrogènes qui doivent être inférieurs à 10 μ g/g de créatinine), la stimulation de l'ovulation peut débuter. Elle utilise les HMG ou la FSH pure, car le citrate de clomifène est devenu inefficace en l'absence d'imprégnation oestrogénique (le rétro-contrôle hypophysaire est inopérant).

L'administration de l'analogue de la LHRH est poursuivie pendant toute la durée du traitement d'induction jusqu'au déclenchement par HCG.

Dans le cas de la Buséréline, il est possible pendant cette période de stimulation de substituer aux injections SC biquotidiennes une administration par pulvérisations nasales 3 fois par jour, ce qui évite d'ajouter encore des injections à celles d'HMG ou de FSH déjà bien contraignantes pour la femme. Il convient alors d'expliquer à la patiente comment utiliser correctement le nébulisateur et d'insister auprès d'elle sur l'importance de respecter la posologie quotidienne et le caractère continu du traitement qui ne doit pas être interrompu même si elle est enrhumée.

*** PROTOCOLE COURT :**

PRINCIPE

L'administration de l'analogue de la LHRH commence dans ce cas en même temps que le traitement de stimulation de l'ovulation.

Ceci permet :

- De bénéficier de l'effet stimulant sur l'hypophyse qui a lieu dans un premier temps et qui vient renforcer l'action des gonadotrophines administrées pour induire l'ovulation.
- D'obtenir dans un deuxième temps la désensibilisation hypophysaire, évitant

l'apparition d'un pic prématuré de LH.

Ce protocole ne permet par contre pas de programmer l'ovulation.

CONDUITE DU TRAITEMENT

L'administration de l'analogue de la LHRH commence en début de cycle avec le traitement d'induction et se poursuit pendant toute la durée de la stimulation. Les produits utilisés et la posologie sont identiques à ceux du protocole long. La Buséréline peut également être utilisée en pulvérisation nasale (2 pulvérisations dans chaque narine 3 fois/jour). Certains comme ZORN (3) emploient la D-Trp-6-LHRH sous sa forme retard en une injection unique de 1,8 mg IM.

2-2 LES RESULTATS

Les études sont nombreuses et les résultats très encourageants comme l'attestent par exemple :

. Les travaux de S. NEVEU et COLL (78) qui utilisent la Buséréline en protocole long avec une stimulation par FSH et comparent ce protocole à la stimulation par FSH sans désensibilisation hypophysaire.

Ils notent avec l'agoniste de la LHRH une nette augmentation du nombre d'ovocytes recueillis (en moyenne 8,2 contre 4,8 en l'absence de désensibilisation hypophysaire) et obtiennent six grossesses sur les 10 cycles stimulés avec la Buséréline contre seulement 1 sur 10 cycles sans analogue de la LHRH .

Cette même équipe a également effectué une étude concernant uniquement les mauvaises répondeuses c'est-à-dire les femmes qui par au moins deux fois n'avaient pas obtenu de réponse satisfaisante à la stimulation (décharge prématurée de LH ; faible développement folliculaire...).

Elle utilise la Buséréline en protocole long avec stimulation par HMG. Ce traitement a permis d'améliorer fortement les résultats puisque seulement 3 échecs de stimulation ont été observés sur les 10 patientes et 4 grossesses ont été obtenues.

. Les travaux de J.BELAISCH-ALLART et COLL (11) qui emploient également la Buséréline selon un protocole long avec stimulation par l'association FSH-HMG et comparent ce traitement au protocole classique CC-HMG.

Ils observent aussi une augmentation significative du nombre d'ovocytes et du taux de grossesses, et ceci aussi bien chez les bonnes que chez les mauvaises répondeuses.

. Les travaux de P.BARRIERE, P.LOPES et COLL (7) qui comparent la D-Trp-6-LHRH en un protocole court associée à une stimulation par HMG avec le protocole CC-HMG habituel.

Ils obtiennent ici encore des résultats notablement meilleurs avec l'analogue de la LHRH qui améliore nettement la folliculogénèse avec une augmentation du nombre d'ovocytes matures (en moyenne 4,1 contre 2,26 sous CC-HMG) et permet d'obtenir un taux de grossesses par cycle d'induction de 31,6 % contre 13,9 %.

Cette étude montre également que ce protocole court améliore non seulement les résultats des patientes qui

répondent de façon satisfaisante à la stimulation habituelle, mais aussi ceux des femmes mauvaises répondeuses.

En conclusion, il semble donc que les différents auteurs s'accordent tous à reconnaître le progrès considérable apporté par les analogues de la LHRH à la stimulation ovarienne.

Les résultats des diverses études montrent en effet nettement :

- L'augmentation du nombre d'ovocytes recueillis.
- Un taux de grossesses plus élevé, s'approchant des résultats naturels.

Les analogues de la LHRH semblent particulièrement intéressants chez les mauvaises répondeuses.

L'utilisation des analogues de la LHRH paraît donc extrêmement prometteuse, à tel point que de nombreuses équipes emploient maintenant systématiquement les analogues de la LHRH dans leur protocole de stimulation, malgré leur coût relativement élevé, et que certains se demandent comme J.BELAISCH-ALLART (11) il y a quelques mois "s'il est encore éthique de prescrire un autre mode de stimulation."

Les analogues de la LHRH semblent véritablement constituer une voie d'avenir. Peut-être permettront-ils de dépasser le taux de fécondation naturelle...

2) PONCTION DES OVOCYTES

(63) (43) (3) (10) (103) (38)

La ponction folliculaire doit impérativement avoir lieu 34 à 36 heures après l'injection des HCG. En effet, effectuée trop tôt elle aboutirait au recueil d'ovocytes immatures ; effectuée trop tard, après l'ovulation, elle ne permettrait plus de recueillir les ovocytes déjà expulsés de leur follicule.

La ponction est le plus souvent réalisée par coelioscopie sous anesthésie générale nécessitant une hospitalisation. Elle tend cependant de plus en plus à s'effectuer en ambulatoire grâce en particulier au développement de nouvelles techniques de prélèvement sous contrôle échographique.

a) Recueil ovocytaire par coelioscopie

La coelioscopie permet de voir les ovaires et les follicules préovulatoires. L'aiguille de ponction raccordée à une seringue ou à un dispositif d'aspiration est guidée sous contrôle direct de la vue jusqu'à l'intérieur des follicules. Le liquide folliculaire est aspiré et collecté dans un tube stérile ou directement dans la seringue.

La coelioscopie est habituellement effectuée sous anesthésie générale et demande quelques jours d'hospitalisation.

Certaines équipes la pratiquent cependant en ambulatoire, comme par exemple celle de J.BELAISCH-ALLART (10) à Clamart qui la fait dans le cadre d'une hospitalisation de jour. Trois modes d'anesthésie

peuvent être proposés dans ce cas :

- L'anesthésie locale associée à une neuroleptanalgésie

Une prémédication intramusculaire par anxiolytiques est administrée deux heures avant l'intervention. La neuroleptanalgésie est réalisée par injection intraveineuse de 0,2 mg de Fentanyl (Fentanyl*) et de 5 à 10 mg de Diazépam (Valium*). La région de l'ombilic (point d'introduction des trocarts) est anesthésiée localement par injection de Lidocaïne à 1% (xylocaïne 1 %*).

Cette méthode diminue les risques allergiques liés aux anesthésies générales, son risque essentiel est la dépression respiratoire.

- L'anesthésie péridurale :

C'est une technique peu employée pour le recueil ovocytaire car elle n'évite pas la douleur provoquée par le pneumo-péritoine (insufflation de 3 à 5 litres de CO₂ dans la cavité péritonéale).

- L'anesthésie générale :

Son utilisation en pratique ambulatoire nécessite l'emploi de drogues d'élimination rapide avec peu d'effets secondaires.

b) Recueil ovocytaire sous contrôle échographique

L'échographie fournit une image ultrasonore permettant de localiser les ovaires et les follicules et d'y guider l'aiguille de ponction. Celle-ci peut être introduite par plusieurs voies :

- **Voie transabdominale transvésicale**

Elle est cependant souvent douloureuse et provoque des microtraumatismes de la vessie parfois responsables d'hématuries transitoires.

- **Voie perurétrale transvésicale**

Elle est également douloureuse.

- **Voie transvaginale**

Elle est moins douloureuse que les précédentes et présente l'avantage d'une grande accessibilité des ovaires. C'est certainement la technique la plus utilisée actuellement pour les ponctions sous échographie.

Elle se trouve encore améliorée par l'utilisation d'une sonde échographique endovaginale (au lieu d'abdominale), procédé récent qui augmente la définition de l'image et améliore la visualisation des follicules.

La ponction ovocytaire sous contrôle échographique est à la fois plus simple et plus rapide que la coelioscopie. Elle ne nécessite pas d'anesthésie générale et s'effectue le plus souvent sous neuroleptanalgie, ce qui l'autorise à être pratiquée en ambulatoire. Le développement de cette technique devrait conduire à n'employer la coelioscopie qu'exceptionnellement.

La pratique ambulatoire des recueils d'ovocytes semble devoir se généraliser. Elle offre en effet de multiples avantages : elle permet d'augmenter la rotation des patientes dans les services hospitaliers,

de réduire le coût de l'intervention, et d'améliorer le confort de la patiente qui apprécie de ne pas avoir à subir d'anesthésie générale et de pouvoir rentrer chez elle le soir même. Il faut cependant soigneusement informer la patiente sur la nécessité d'arriver le matin à jeun, d'être accompagnée pour le retour et de n'être pas seule la nuit suivante.

Amino-acides :**Sels et autres composants :**

	mg/l		mg/l
Ac.L. aspartique	13,30	KCl	285
Ac.L. glutamique	14,70	KH ₂ PO ₄	83
L. alanine	8,91	NaCl	7400
L. arginine, Hcl	211,00	NaHCO ₃	1200
L. asparagine, H ₂ O	15,00	Na ₂ HP0 ₄ , 7H ₂ O	290
L. cysteine, Hcl	31,50	CaCl ₂ , 2H ₂ O	44
L. glutamine,	146,20	Cu SO ₄ , 5H ₂ O	0,004
Glycocolle	7,51	Mg SO ₄ , 7H ₂ O	152
L. histidine, Hcl	21,00	Fe SO ₄ , 7H ₂ O	0,834
L. isoleucine	2,60	Zn SO ₄ , 7H ₂ O	0,051
L. leucine	13,10	Ac. lipoique	0,200
L. lysine, Hcl	29,30	Glucose	1100
L. méthionine	4,48	Hypoxanthine	4
L. phénylalanine	4,96	Pyruvate Na	110
L. proline	11,50	Rouge de Phénol	12
L. sérine	10,50	Thymidine	0,727
L. thréonine	3,57		
L. tryptophane	0,60		
L. tyrosine	1,81		
L. valine	3,50		

Vitamines :

Ac. folique	1,320
Biotine	0,024
choline chlorure	0,698
I-inositol	0,541
Niacinamide	0,615
D-Ca-panthoténate	0,715
Pyridoxine, Hcl	0,206
Riboflavine	0,376
Thiamine	1,012
Vitamine B12	1,360

Fig.17 : COMPOSITION DU MILIEU HAMS F10.

3) FECONDATION IN VITRO ET CULTURE DE L'OEUF

(63) (43) (71) (39) (4) (50) (73) (8)

a) Milieu de culture

L'étape " in vitro " se déroule entièrement dans un milieu artificiel approprié, identique pour toutes les phases de la technique : préincubation des ovocytes, préparation des spermatozoïdes, fécondation et développement embryonnaire.

Les milieux les plus utilisés sont le HAMS F10, le EARLE et en France surtout le B2 de MENEZO (fig 17, fig 18). Ils contiennent des sels minéraux, des substrats du métabolisme glucidique (glucose, lactate, pyruvate), des acides aminés et pour certains des vitamines et des macromolécules (sérumalbumine). Le plus souvent ce milieu de culture est additionné de sérum. Sa présence n'est pas indispensable, mais pourrait améliorer les résultats, elle faciliterait en particulier la capacitation du sperme et le développement embryonnaire.

Les autres paramètres sont également bien déterminés, de façon à se rapprocher des conditions physiologiques :

- Température : 37° C
- Pression osmotique : 280-290 m osm/kg
- PH : 7,2 - 7,6 (le milieu est tamponné en bicarbonate).
- Phase gazeuse contenant CO₂ 5 % - O₂ 5 % - N₂ 90 %
- Obscurité
- Stérilité

	mg/100ml		mg/100ml
BSA*	1000	NaCl	525
Glucose	120	NaHCO ₃	250
Rouge de phénol	2	Kcl	80
vitamine C	5	Mg SO ₄ , 7 H ₂ O	20
"Tween 80"	5	Na ₂ HPO ₄ , 12H ₂ O	15,4
cholestérol	12,5	KH ₂ PO ₄	6
Pénicilline	2500 U	Na acétate	5
Streptomycine	4 mg	Ca lactate	50
Taurine	1,25	Pyruvate Na	25
As NH ₂	2,5	Isoleucine	2,5
Thréonine	2,5	Leucine	3
Sérine	1,5	Tyrosine	2,5
Glutamique	2,5	Phénylalanine	2,5
GluNH ₂	15	Ornithine	1,5
Glycine	60	Lysine	3,5
Alanine	6,8	Tryptophane	2,5
Citrulline	3,5	Arginine	5
Valine	7,5	Histidine	2,5
Cysteine	1	Proline	2
Méthionine	1,25	cystine	2

* Sérum Albumine Bovine

Fig.18 : COMPOSITION DU MILIEU B2.

b) Préincubation des ovocytes

Les liquides folliculaires recueillis sont transmis au laboratoire attendant à la salle de ponction ou, s'il est plus éloigné, transportés en chambre isotherme. Le biologiste y recherche sous loupe binoculaire les ovocytes qui sont facilement reconnaissables au sein de leur gros cumulus.

Chaque ovocyte ainsi repéré est transféré dans un milieu de culture où il subira une incubation préalable à l'insémination de 2 à 6 heures, favorisant l'achèvement de sa maturation.

En effet l'ovocyte est prélevé avant l'ovulation donc un peu avant qu'il ne soit totalement mature, de plus les protocoles de stimulation produisent des lots d'ovocytes hétérogènes quant au degré de maturité. L'idéal serait donc de pouvoir adapter le temps de préincubation au niveau de maturité de chaque ovocyte de façon à permettre la maturation éventuelle des ovocytes immatures et à éviter l'altération in vitro des ovocytes matures. Il semble cependant extrêmement difficile d'apprécier le degré de maturité d'un ovocyte et c'est pourquoi la durée de préincubation est généralement fixe.

F.ARNAL et COLL. (4) ont étudié les conséquences sur la fécondation de durées d'incubation variables et estiment qu'il est inutile, et même nuisible pour les ovocytes déjà matures, de prolonger le séjour in vitro des ovocytes au delà de 3 heures.

NaCl	8,000
KCl	0,200
CaCl ₂ anh.	0,200
Mg Cl ₂ , 6H ₂ O	0,100
Na H ₂ Po ₄ , H ₂ O	0,050
Na H CO ₃	1,000
Glucose	1,000
Rouge de Phénol	0,020

Fig. 19 : COMPOSITION DU MILIEU DE TYRODE

De récentes études, exposées lors du congrès de NORFOLK d'avril 1987, (73) proposent d'incuber les ovocytes en présence de cellules de la granulosa. Celles-ci permettraient d'améliorer considérablement la maturation des ovocytes immatures puisque 54 % des ovocytes immatures seront fécondés contre seulement 20% sans ce traitement.

C) PREPARATION DES SPERMATOZOÏDES

Le sperme, recueilli par masturbation, ne peut pas être utilisé tel quel, il devra être soigneusement préparé.

Recueil :

Il est conseillé de recueillir le sperme de manière aussi aseptique que possible (miction préalable, toilette locale par exemple avec du savon puis du Dakin suivie d'un rinçage au soluté salé isotonique, mains propres, matériel stérile), pour réduire les risques de contamination du sperme.

Préparation

Les spermatozoïdes doivent d'abord subir une capacitation. Celle-ci se déroule in vivo dans le tractus génital féminin (cf 1ère partie-I-3). Elle peut s'effectuer in vitro dans le milieu de culture, à condition d'avoir préalablement éliminé toute trace de liquide séminal car il contient des substances inhibitrices de la capacitation.

C'est pourquoi le sperme est soumis à deux lavages par centrifugation douce dans d u milieu de Tyrode (Fig.19).

Une sélection des seuls spermatozoïdes mobiles est alors réalisée par migration dans 1 ml de milieu de culture déposé délicatement sur le dernier culot.

La partie supérieure de ce milieu de migration est ensuite récupérée, les spermatozoïdes sont dénombrés et leur concentration est ajustée à 50 000/ml environ.

Des adaptations de cette technique ont été proposées dans les cas d'indications masculines de F.I.V. En particulier, en présence d'oligo-asthénospermie, la centrifugation sur gradient de Percoll permet une meilleure sélection des spermatozoïdes mobiles. (39).

d) **FECONDATION ET DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE**

La fécondation se déroule en tube ou en boîte de Petri. Les spermatozoïdes, au nombre de 10 000 à 50 000, sont mis en contact avec l'ovocyte pendant 8 à 15 heures. Ce dernier peut être débarrassé de son cumulus enzymatiquement ou mécaniquement, ce qui ne semble pas modifier les taux de fécondation mais facilite l'observation des deux pronuclei et des deux globules polaires témoins d'une fécondation normale et la surveillance ultérieure de l'oeuf.

Tous les ovocytes ne seront pas fécondés, ceux trop immatures ou atrétiques ne peuvent l'être, et dans le meilleur des cas le taux de fécondation atteint 85 %.

Après fécondation, l'oeuf est transféré dans un milieu neuf afin d'éliminer les spermatozoïdes surnuméraires dont la dégénérescence pourrait altérer le milieu de culture.

L'oeuf est ainsi cultivé pendant 24 heures jusqu'au stade 2, 4 ou 8 blastomères. Il semble cependant qu'une

culture prolongée de l'oeuf compromette sa viabilité ultérieure, c'est pourquoi on tend actuellement à replacer les embryons précocement, au stade 4 ou 2 cellules, voire même pronucleus.

La qualité de l'embryon est appréciée sur le rythme de la segmentation et l'aspect morphologique. Ces critères ne préjugent cependant pas réellement de sa capacité à fournir une grossesse (un embryon jugé de médiocre qualité pourra conduire à une grossesse alors qu'un embryon de bonne qualité n'y mènera pas forcément).

4) **LE TRANSFERT EMBRYONNAIRE** (63) (71) (3) (43)

Les embryons ne présentant pas d'anomalies morphologiques sont alors transférés in utero, soit 48 heures après le recueil ovocytaire.

Ce transfert s'effectue par voie transcervicale à l'aide d'un fin cathéter dans lequel sont placés les embryons avec un volume minimal de milieu de culture (10 à 50 μ l). Ils sont déposés chez la patiente en décubitus à 1 cm du fond de l'utérus où on espère qu'ils pourront s'implanter et donner lieu à une grossesse.

Après 2 heures de repos, la femme peut rentrer chez elle sans précautions draconiennes.

Les chances de nidation sont fonction de la qualité de l'embryon et de l'endomètre, mais leur évaluation est difficile.

Plus les embryons replacés sont nombreux, plus les

chances d'implantation et de grossesse augmentent. Leur nombre est cependant généralement limité à 3 ou 4 de façon à réduire les risques de grossesses multiples.

Bien que leur utilité ne soit pas démontrée, il est souvent prescrit aux patientes un utéro-relaxant et de la progestérone naturelle pour soutenir la phase lutéale. Certains administrent des HCG pour stimuler le corps jaune.

5°) LA GROSSESSE (67) (81) (72) (16) (45) (5)

a) Détection

Le diagnostic précoce de la grossesse s'effectue par dosage des β HCG plasmatiques. Les HCG sont en effet sécrétés par le trophoblaste embryonnaire. Le dosage sélectif de la fraction β par méthode Radio-immunologique permet d'éviter l'interférence avec la LH. Un dosage positif (β HCG > 10 m UI/ml) met donc en évidence une grossesse.

Les HCG administrés pour déclencher l'ovulation faussent les dosages jusqu'au 9ème jour après l'injection environ car il est impossible de distinguer HCG endogène et HCG exogène.

Le taux de β HCG endogène ne devient décelable qu'à partir de J12 après la ponction ovocytaire environ, soit 3 jours plus tard qu'une grossesse naturelle (décelable dès J9). Par contre, la courbe de croissance du taux d'HCG est comparable à celle d'une grossesse ordinaire, avec un doublement du taux de β HCG tous les

1,5 jours.

L'évolution de ce taux de β HCG semble avoir une bonne valeur pronostique quant à la poursuite de la grossesse.

b) **Risques et complications**

On aurait pu penser qu'une fois l'implantation réussie la grossesse se déroulerait de façon identique à une grossesse naturelle. Mais en réalité les grossesses obtenues par F.I.V. sont souvent pathologiques et un certain nombre de complications sont à craindre.

1- **Les avortements**

Ils représentent la complication principale. Leur fréquence est élevée puisqu'on estime qu'environ une grossesse sur trois obtenues par F.I.V. s'interrompt prématurément par un avortement spontané. Le risque est surtout important pendant le premier trimestre, passé ce cap, les accidents sont plus rares.

On classe ces avortements en :

- avortement prémenstruel ou grossesse biochimique :
lorsque le taux de β HCG est d'abord positif (2 dosages supérieurs à 10 m UI/ml), puis chute ensuite avant même un retard de règle.
- avortement préclinique :
lorsque le retard de règles est inférieur à 14 jours avec 2 dosages de β HCG supérieur à 10 mUI/ml.

- avortement clinique :

lorsque le retard de règles est supérieur à 14 jours.

Les causes possibles de ces avortements sont nombreuses :

- asynchronisme du développement de l'endomètre
- mauvaise qualité utérine,
- insuffisance lutéale,
- introduction de germes lors du transfert embryonnaire,
- anomalies chromosomiques ...

2. La grossesse extra-utérine (GEU)

L'implantation ectopique de l'embryon n'est pas exceptionnelle. Environ 5 % des grossesses sont extra-utérines, ce qui est bien supérieur au risque de GEU lors de fécondation naturelle (1 à 2 %)

Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer ce phénomène :

- projection de l'embryon dans la trompe au cours du transfert.
- rôle du courant liquidien tubaire qui ferait migrer les embryons vers les trompes pendant le temps où ils flottent librement dans la cavité utérine.
- influence d'un nombre élevé d'embryons transférés.
- rôle du clomifène : certains auteurs ont suggéré un taux plus élevé de GEU avec une stimulation par Clomid*.

La détection précoce d'une GEU est importante compte tenu du risque qu'elle fait courir à la femme (rupture

cataclysmique avec hémopéritoine), et n'est pas toujours aisée dans la mesure où il peut exister une grossesse ectopique associée à une grossesse intra-utérine évolutive.

Le diagnostic s'appuie sur :

- le tableau clinique : saignement, masse latéro-utérine, douleurs abdominales, syncopes,
- les examens complémentaires : dosages des β HCG et échographie.

3. Les accouchements prématurés

Ils sont plus fréquents qu'habituellement (environ 10 % soit près du double de la normale), et la prématurité sera responsable de l'élévation du taux de mortalité néonatale.

Pour diminuer ce risque, en cas de menace d'accouchement prématuré (MAP), on peut pratiquer un cerclage du col (sous neuroleptanalgie) et prescrire un traitement par progestérone (par exemple Utrogestan*) et utéro-relaxant β mimétique (par exemple la Ritodrine : Pré-Par*).

4. Les retards de croissance intra-utérins (RCU)

Leur fréquence (environ 7 %) est également supérieure à la moyenne.

Ainsi on constate que les enfants issus de FIV naissent avec un poids moyen inférieur à la normale, dû soit à la prématurité, soit à un retard de croissance intra-utérin.

5. Les morts in utero

La mort du fœtus in utero n'est pas exceptionnelle non plus puisqu'elle survient dans environ 2 % des cas.

6. Les syndromes vasculo-renaux de la grossesse

La survenue d'une hypertension artérielle pendant la grossesse est ici encore nettement plus fréquente (environ 20 %).

7. Les grossesses multiples

Elles constituent environ 1/4 des grossesses. Si une grossesse gemellaire est souvent un grand bonheur pour le couple qui a tant désiré avoir des enfants, une grossesse triple est par contre souvent moins bien perçue, et représente de plus un haut risque obstétrical. Quand survient une grossesse quadruple ou même quintuple le risque est tel que l'on doit souvent pratiquer une réduction embryonnaire.

La fréquence des grossesses multiples semble en partie responsable de l'augmentation des accouchements prématurés et des RCU.

Les complications sont donc nombreuses puisqu'au total 1/3 des grossesses avorteront, et parmi celles qui dépasseront la 20^e semaine, 54 % seulement évolueront normalement.

Par contre il est à noter que le risque de malformations congénitales ne semble pas accru malgré les multiples manipulations auxquelles sont soumis les embryons.

c) Le suivi de la grossesse

Etant donné la fréquence des grossesses pathologiques et le caractère particulièrement précieux de l'enfant à naître, les grossesses de la FIV doivent être considérées comme des grossesses à haut risque et surveillées comme telles.

La surveillance de la grossesse s'effectue par :

- un examen clinique et une échographie tous les mois jusque vers la 32^e semaine, puis tous les 15 jours.
- une hospitalisation en cas de menace d'accouchement prématuré ou de pré-éclampsie.

L'amniocentèse n'est plus effectuée à titre systématique puisque la FIV n'entraîne pas plus de risque d'anomalies chromosomiques que la fécondation naturelle. Elle est le plus souvent réservée aux femmes à risques (âge supérieur à 35 ans, antécédents familiaux, métrorragies en début de grossesse...).

d) L'accouchement

L'accouchement par voie basse n'est pas toujours possible, et des césariennes sont souvent pratiquées (20 à 55 % selon les équipes).

Les raisons invoquées sont diverses :

- grossesses multiples,
- hypertension,

- souffrance foetale,
- rupture prématurée des membranes,
- retard de croissance intra-utérin,
- présentation du siège,
- primipares âgées

6°) RESULTATS - FACTEURS DE SUCCES ou D'ECHEC

a) BILAN GLOBAL (20) (58)

De façon globale, les résultats obtenus par la FIV peuvent être résumés par ce tableau (d'après le dossier FIVNAT 1986 qui analyse plus de 7000 tentatives de FIV effectuées pas 48 équipes françaises) (20).

	VALEURS MOYENNES
Ponctions positives	93,5 % / tentative
Nombre d'ovocytes recueillis	3,8 % / tentative soit 4,1 % / ponction
Taux de fécondation	53 %
Nombre d'embryons obtenus	2,0 / ponction
Transferts	75,7 % / tentative
Grossesses débutantes	15,4 % / tentative 21,7 % / transfert
Grossesses évolutives et accouchements *	10,8 % / tentative 15,2 % / transfert

* Extrapolation sur la base de 30 % d'avortements



Une autre étude effectuée à l'occasion des 2èmes journées de périconceptologie en mars 1987, (58) et qui analyse également un grand nombre de tentatives (plus de 1100 cycles) effectuées par 55 équipes françaises en 1986, présente des résultats tout à fait comparables.

b) FACTEURS DE SUCCES OU D'ECHEC

(63) (45) (20) (1) (70) (106) (85) (98) (61)

Les paramètres susceptibles d'influencer les résultats sont nombreux, parmi les plus importants on peut citer :

1. L'indication

Les résultats de la FIV varient en fonction du type de stérilité. On peut en particulier noter qu'ils sont très diminués en cas de facteur masculin associé.

INDICATION	Taux de grossesse débutante	
	Par ponction	Par transfert
Tubaire	17,5	22,0
Masculine *	11,0	25,1
Azoospermie	17,4	23,9
Immunologique	15,4	23,5
Tubaire + masculine *	9,3	16,0
Tubaire + azoospermie	15,8	25,0
Multiples	10,9	18,0
Idiopathiques	15,7	23,3

* sauf azoospermie

(D'après le dossier FIVNAT (20))



2. L'âge maternel

On constate une diminution progressive du taux de grossesses avec l'âge, particulièrement importante après 40 ans.

Jusqu'à 24 ans le taux de grossesses par tentative est proche de 20 % alors qu'à partir de 40 ans, il tombe à 9 %. Ceci correspond sans doute à la baisse de la fertilité habituelle à cette période de la vie.

3. Le type de stimulation - la qualité du monitoring

Les divers protocoles d'induction ne stimulent pas tous l'ovulation de la même façon (cf chapitre 1), mais semblent tous conduire à des taux de grossesses assez comparables, excepté les agonistes de la LHRH qui donnent des taux de grossesses significativement supérieurs.

STIMULATION	Taux de Grossesses	
	Par tentative	Par transfert
CC - HMG	14,2	20,2
HMG	16,0	21,9
FSH - HMG	18,6	24,6
FSH	15,4	20,3
Agonistes LHRH	24,3	32,5

(D'après le dossier FIVNAT (20))

Quel que soit le type de stimulation choisi, la qualité du monitoring est très importante, elle va conditionner la qualité des ovocytes recueillis.

En particulier, le profil de croissance de l'oestradiolémie au cours de la phase folliculaire semble représenter un bon critère prédictif de succès.

4. La qualité et le nombre d'ovocytes recueillis

La qualité de la réponse ovarienne influencera directement les résultats. En effet, plus le nombre d'ovocytes obtenus est élevé et plus ces ovocytes sont matures, plus les chances de succès augmentent. Ainsi la bonne qualité de l'ovulation spontanée serait un gage de bonne qualité ovocytaire après stimulation, alors que la présence d'adhérences péri-ovariennes par exemple gênant la maturation folliculaire serait défavorable.

5. la qualité et le nombre d'embryons transférés.

La qualité de l'embryon est bien sûr indispensable pour qu'il puisse s'implanter et donner une grossesse évolutive. De plus le taux de grossesses augmente progressivement avec le nombre d'embryons transférés.

Ainsi, il est de 12,5 % pour un seul embryon transféré, alors qu'il atteint près de 34 % si l'on replace 4 embryons.

6. La qualité de la phase lutéale

La qualité de l'endomètre et de l'environnement hormonal (oestrogènes et progestérone) vont fortement influencer le cours de la grossesse. Par exemple une

hypotrophie endométriale, comme cela semble parfois se produire avec le clomifène, rend la nidation aléatoire.

7. Le rang de la tentative

On constate que les chances d'obtenir une grossesse par FIV chutent fortement à partir de la 5ème tentative.

8. L'activité des centres.

Le taux de grossesses est en effet nettement corrélé à l'importance de l'activité des centres, ceux pratiquant le plus de FIV obtenant de meilleurs résultats.

On observe ainsi que le taux de grossesses par tentative passe de 11,6 % pour les centres effectuant moins de 100 tentatives annuelles à 16,9 % pour ceux qui dépassent les 500 tentatives.

II - LES NOUVELLES TECHNIQUES

1°) LA CONGELATION

(63) (95) (14) (25) (99) (65) (101) (100)

a) CONGELATION D'EMBRYONS

Elle est réalisée avec succès chez l'animal (rate, souris, lapine, chèvre, brebis, vache) depuis une quinzaine d'années, mais sa pratique sur des embryons humains est beaucoup plus récente et moins facile.

1 - INTERETS

Les avantages de la congélation embryonnaire sont nombreux et le développement de cette technique ouvre de nouveaux horizons à la FIV. Elle permet en effet :

. d'éviter la destruction des embryons "surnuméraires" (c'est-à-dire des embryons non transférés in utero, le nombre d'embryons transférés étant limité pour diminuer le risque de grossesses multiples).

. d'effectuer plusieurs tentatives successives à partir d'un même cycle de stimulation, ce qui permet d'améliorer les résultats de la FIV. Les embryons congelés peuvent être utilisés après échec d'une tentative de FIV ou, en cas de succès, pour obtenir une deuxième grossesse.

. de choisir le cycle du transfert embryonnaire. Celui-ci pourra se faire dans un cycle naturel dont la qualité de la phase lutéale (qui n'aura en particulier pas été altérée par le traitement de stimulation) sera favorable à l'implantation embryonnaire.

. de conserver des embryons avant d'entreprendre un traitement stérilisant.

2- PRINCIPE

Les embryons, contenus dans une paillette, sont congelés dans l'azote liquide à -196°C

Les conditions de la congélation sont bien déterminées de façon à éviter l'altération de l'embryon dont les cellules sont fragiles.

La vitesse de congélation est particulièrement importante. En effet, si la congélation est trop rapide, l'eau intra-cellulaire n'a pas le temps de passer dans l'espace extra-cellulaire et il se forme des cristaux de glace dans la cellule entraînant l'apparition de canaux à l'intérieur desquels l'osmolarité du milieu est augmentée, ce qui provoque un choc osmotique risquant de détruire la cellule. Il faut donc effectuer une congélation suffisamment lente pour permettre la déshydratation de la cellule (passage de l'eau intra-cellulaire dans le secteur extra-cellulaire). Cependant, dans le cas d'une congélation lente, il se forme des cristaux de glace dans le compartiment extra-cellulaire, ce qui augmente la concentration du soluté restant et risque d'altérer la membrane cellulaire.

Pour prévenir les effets néfastes de la congélation, on utilise des cryoprotecteurs : ce sont des molécules non électrolytiques de faible poids moléculaire qui doivent être exemptes de toxicité, comme le glycérol, le propanediol, ou le diméthylsulfoxyde (DMSO).

La décongélation est au contraire rapide et l'embryon séjourne brièvement dans des bains successifs à concentration décroissante de cryoprotecteur pour permettre son expulsion des cellules tandis qu'elles se réhydratent.

3- STRATEGIE DE LA CONGELATION DES EMBRYONS

La plupart des équipes ont opté pour le transfert immédiat de 3 embryons et la congélation des embryons supplémentaires éventuels.

Etant donné les difficultés de l'embryon à sortir indemne de la congélation, il semblerait préférable de réserver pour la congélation les embryons les plus aptes et de transférer immédiatement les autres embryons qui, bien que viables, risqueraient de ne pas survivre aux traumatismes de la congélation. Cette sélection, d'après l'étude menée par J.TESTARD (99) n'altérerait pas les chances d'obtenir une grossesse lors du transfert immédiat.

De plus, J.TESTARD et COLL.(101) montrent que le taux de survie embryonnaire paraît meilleur si les embryons congelés sont jeunes (1 ou 2 jours) et si les cellules sont en interphase plutôt qu'en cours de mitose.

4- RESULTATS

Tous les embryons ne survivront pas à l'épreuve de la congélation. Dans le meilleur des cas le taux de survie après décongélation atteint 70 à 80 %, malgré les grandes facultés d'adaptation de l'embryon qui est

capable de reprendre une segmentation normale à condition que 50 % au moins de ses blastomères soient intacts.

Cependant, le transfert des embryons survivants permet d'obtenir des grossesses supplémentaires. Une étude de J.TESTARD (99) estime à 28,5 % le taux global de grossesses dans les cycles où est pratiquée la congélation contre 15,7% dans ces mêmes cycles si l'on avait effectué un transfert immédiat (limité à 3 embryons) sans congélation.

L'intérêt d'introduire la congélation embryonnaire dans les programmes de FIV dès lors que 4 embryons au moins sont disponibles semble donc évident, et il est probable que dans l'avenir le perfectionnement de cette technique fera faire un grand bond aux résultats de la FIV.

b) CONGELATION D'OVOCYTES (3) (63) (62)

1- INTERET

La congélation des ovocytes est plus difficile à réaliser que celle des embryons, elle représente pourtant un intérêt potentiel considérable en offrant une alternative à la congélation d'embryons.

De plus, elle pose moins de problèmes éthiques que la congélation d'embryons.

2- PRINCIPE

La technique de congélation est assez semblable à celle utilisée pour les embryons.

Cependant elle pose des problèmes du fait de la

taille de l'ovocyte qui est une très grande cellule et des risques de lésions du fuseau meiotique qui pourraient induire des anomalies chromosomiques pour l'oeuf fécondé.

Dans le but de réduire ce risque, J.MANDELBAUM et COLL. (62) ont essayé de congeler l'ovocyte immature, mais cela ne semble pas une bonne solution car sa capacité à reprendre la meiose après décongélation est réduite.

3 - RESULTATS

Ils sont encore très modestes puisque le taux de survie après décongélation n'est que de 30 à 40 %, le taux de fécondation des ovocytes survivants d'environ 50 %, le taux de grossesses par transfert d'environ 14% (soit à peine 2 % de grossesses par ovocyte décongelé).

Cependant une équipe, celle de CHEN aux USA, (3) (62) obtient des résultats exceptionnels (76 % de survie, 71 % de taux de fécondation et 29 % de grossesses par transfert), donnant de grands espoirs quant à l'avenir de la congélation d'ovocytes.

Elle devra cependant encore faire la preuve de son innocuité et de ses résultats avant de prendre réellement sa place au sein des programmes de FIV. Peut être verrons-nous apparaître d'ici peu de véritables "banques d'ovocytes", répliques des banques de spermes.

2) LES MICROMANIPULATIONS (63) (3) (73)

Bien qu'encore au stade expérimental, les micromanipulations qui peuvent intéresser l'ovocyte ou l'embryon ouvrent de nouvelles perspectives.

a) **L'HEMISECTION**

L'hémisection des morula et des blastocystes, déjà réalisée avec succès chez l'animal pour l'obtention de vrais jumeaux, pourrait permettre de déterminer le sexe et le caryotype de l'embryon. On pourrait en particulier détecter une anomalie chromosomique et donc ne transférer que les embryons non porteurs de l'anomalie génétique. Ce qui représenterait une amélioration par rapport au diagnostic anténatal et à l'avortement thérapeutique.

b) **LES MANIPULATIONS GENETIQUES**

Il est en effet possible de modifier le génome de l'oeuf (substitution d'un pronucleus par un autre noyau, injection d'ADN étranger). En dehors de l'intérêt pour la recherche fondamentale, ces manipulations pourraient trouver des applications dans la prévention des maladies héréditaires, même si certains craignent de voir dépasser les limites du raisonnable.

c) **LES MICRO-INJECTIONS DE SPERMATOZOIDES**

Cette technique permet d'injecter un spermatozoïde directement dans le cytoplasme ou l'espace périvitellin de l'ovocyte à travers la zone pellucide, après avoir dissocié le cumulus enzymatiquement.

Ces micro-injections pourraient dans un proche avenir être proposées dans le traitement de certaines infertilités masculines sévères (asthénospermie, oligospermie), après avoir contrôlé la normalité chromosomique de tels embryons.

3) LES DONN D'EMBRYONS ET D'OVOCYTES (63) (88) (3)

Parallèlement au développement de la FIV, la pratique de dons d'embryons ou d'ovocytes est apparue.

Ces techniques s'adressent essentiellement à des receveuses ne disposant pas ou plus d'un capital folliculaire utilisable (dysgénésie gonadique, castration chirurgicale ou radiothérapique, ménopause précoce), mais aussi à celles dont les ovaires sont inaccessibles et aux femmes présentant des risques d'anomalies génétiques graves dans la descendance.

a). DONN D'EMBRYONS

Les premiers dons d'embryons nécessitaient de synchroniser les cycles de la donneuse et de la receveuse. Une grossesse a par exemple été obtenue de cette façon chez une jeune femme de 24 ans présentant une ménopause précoce en associant une thérapie hormonale substitutive (88).

Avec l'apparition de la congélation embryonnaire, le contexte des dons d'embryons s'est modifié. En effet, lorsqu'il reste des embryons congelés après obtention d'une grossesse, le couple choisit parfois d'en faire don à un autre couple stérile, il ne devient donc donneur que secondairement.

De plus, la congélation facilite grandement le transfert de l'embryon chez la receveuse puisqu'il n'est plus nécessaire de synchroniser son cycle avec celui de la donneuse.

Les dons d'embryons sont cependant limités par les problèmes éthiques qu'ils soulèvent.

b) . DONS D'OVOCYTES

Les dons d'ovocytes semblent présenter plusieurs avantages par rapport aux dons d'embryons.

Ils permettent en effet à ces femmes de porter l'enfant de leur conjoint et d'une donneuse d'ovule (qui actuellement est le plus souvent une amie ou parente de la receveuse).

De plus cette méthode, qui s'apparente au don de sperme, heurte moins l'éthique que les dons d'embryons qui constituent une véritable adoption par transfert de l'oeuf dans l'utérus.

Récemment, en Septembre 1987, une petite fille, Samantha, est née en France d'une mère sans ovaire grâce à un don d'ovocytes et aux efforts de l'équipe J.SALAT-BAROUX, M.PLACHOT et J.MANDELBAUM. Il s'agissait d'une jeune femme de 30 ans atteinte d'un syndrome de TURNER. Les ovocytes ont été prélevés chez la soeur de la future mère et fécondés par le sperme du mari de la receveuse. Un traitement hormonal substitutif par voie percutanée et trans-vaginale a permis de créer un environnement favorable à la grossesse.

Les dons d'ovocytes paraissent devoir se développer dans l'avenir, surtout avec le perfectionnement des techniques de congélation des ovocytes qui facilitera beaucoup cette pratique.

4) **LES NOUVELLES TECHNIQUES DE PROCREATION ASSISTEE**
(3) (21) (40) (105)

Depuis peu sont apparues de nouvelles techniques de procréation assistée, dérivées de celle de la FIV.

Elles offrent une alternative à la FIV en permettant une fécondation in vivo. Leur objectif est en effet de mettre les spermatozoïdes préparés au contact des ovocytes en les plaçant dans l'ampoule tubaire ou au voisinage, ce qui nécessite des trompes saines.

Parmi ces techniques, on peut citer le GIFT, le POST, l'insémination intrapéritonéale et l'insémination intra-utérine après capacitation du sperme in vitro.

a) **LE GIFT**

Le GIFT (Gamete Intra Fallopian Transfer) ou transfert intra-tubaire des gamètes est certainement la plus utilisée parmi ces nouvelles techniques. Elle a été réalisée avec succès pour la première fois en 1984 par R.ASH.

Cette technique consiste à prélever les ovocytes par ponction ovarienne, après un traitement de stimulation semblable à celui effectué pour la FIV, puis à transférer directement dans chaque trompe saine les ovocytes sélectionnés avec les spermatozoïdes préalablement recueillis et préparés comme pour la FIV.

En général le nombre d'ovocytes transférés est limité à 4, (ce qui semble donner les meilleurs résultats), soit 2 ovocytes par trompe, et le nombre de spermatozoïdes est le plus souvent de 100 000 par trompe.

Pour éviter de détruire les ovocytes surnuméraires, leur fécondation in vitro et leur congélation ont été proposées. Le couplage GIFT-FIV permet, en cas d'échec du GIFT, un remplacement ultérieur des embryons obtenus.

Le GIFT s'adresse essentiellement aux stérilités inexplicables, aux stérilités avec endométriose et aux stérilités masculines.

Les résultats obtenus sont très encourageants puisqu'une étude sur 87 centres français pratiquant le GIFT (40) fait état d'un taux de grossesses de 19 % avec 26,6 % de fausses couches et 6,3 % de GEU (soit environ 13 % de grossesses évolutives).

Les résultats mondiaux présentés au congrès de Norfolk incitent à encore plus d'optimisme, avec 34,4% de grossesses et 25 % de grossesses évolutives.

Cependant le GIFT présente certains inconvénients en comparaison avec la FIV.

En effet, il nécessite toujours une coelioscopie sous anesthésie générale (souvent longue : 45-60 mm), alors que la FIV tend à s'effectuer de plus en plus en ambulatoire grâce à la ponction sous contrôle échographique.

De plus le GIFT ne permet pas d'analyser l'étape de la fécondation, source de nombreuses informations.

b) LE POST

Le POST (Peritoneal Oocyte and Sperm Transfer) consiste à transférer les ovocytes sélectionnés (en général 4 au maximum) avec les spermatozoïdes dans le Douglas à l'aide d'une aiguille sous échoguidage.

Comme pour la FIV le cycle est stimulé, le prélèvement ovocytaire peut se faire sous contrôle échographique et le sperme doit être préparé.

Le POST pourrait s'appliquer aux stérilités inexplicées, mais aussi aux stérilités cervicales et aux stérilités immunologiques.

L'avantage de cette technique réside dans sa simplicité dans la mesure où l'acte thérapeutique est réalisé en une seule fois, sans anesthésie générale.

c) L'INSEMINATION INTRA-PERITONEALE

Cette technique utilise une stimulation de l'ovulation et une préparation du sperme semblables à ce qui se pratique en FIV, mais les ovocytes ne sont pas ponctionnés et le sperme est injecté dans le Douglas 35 heures après l'administration d'HCG.

C'est une méthode simple qui est proposée en cas de stérilité inexplicée ou de stérilité cervicale.

d) L'INSEMINATION INTRA-UTERINE APRES CAPACITATION DU SPERME IN VITRO

Elle consiste, après une stimulation ovarienne et une préparation du sperme ici aussi semblables à celles de la FIV, à replacer le sperme dans la cavité utérine 32 à 72 heures après le déclenchement par HCG.

Les indications proposées sont les stérilités cervicales, les stérilités masculines et les stérilités inexplicées.

Ces dernières techniques demandent encore à confirmer leur efficacité et des études comparatives avec la FIV semblent nécessaires.

**III - ASPECTS ETHIQUES ET
REGLEMENTAIRES**

1) . LES PROBLEMES ETHIQUES

(46) (23) (31) (97) (52) (54) (3)

La FIV peut sans aucun doute être considérée comme un grand progrès dans la lutte contre la stérilité. Mais elle a aussi engendré des problèmes nouveaux bousculant l'éthique médicale et nous invitant à une réflexion en profondeur sur le sens de la procréation, les limites à ne pas dépasser et les règles à établir. Pour guider l'équipe médicale dans cette démarche, un Comité Consultatif National d'Ethique a été créé en France en 1982.

Le principe même de la FIV, après avoir été contesté et avoir suscité de vives inquiétudes au début, est actuellement très largement accepté par tous. Une question demeure cependant posée : celle de la dissociation entre la relation amoureuse et la procréation. En effet, la FIV perturbe les bases traditionnelles de la conception en permettant de créer un enfant en dehors du cadre affectif dans lequel il s'insère normalement.

La seule réponse qui puisse être apportée à cette interrogation se trouve dans l'expression du désir profond d'enfant de la part du couple. Comme l'écrit B.HEDON, (46) " c'est l'existence réelle, vivante, aimante de ce couple, homme et femme, qui, exprimant un désir et devant l'impossibilité de le réaliser selon les méthodes habituelles de la Nature, vient demander l'aide de la science, qui constitue la base de toute éthique des techniques d'Aide Médicale à la Procréation".

L'extension des indications de la FIV a soulevé de nouvelles questions.

Certaines indications ne sont-elles pas éthiquement discutables ? On craint en effet qu'un trop grand enthousiasme ne conduise à proposer une FIV sans avoir suffisamment étudié le cas et les chances de succès de la FIV. Les indications devront être précisées pour éviter un tel dérapage.

Se trouve alors posé le problème du "droit au traitement". Qui peut solliciter une FIV ? Le médecin peut-il sélectionner les patients ? Sur ce point on ne peut certainement pas apporter de réponse ferme et définitive.

Le cas des indications masculines de la FIV soulève des questions particulières. On peut en effet se demander s'il est acceptable de devoir intervenir chez la femme (et donc de lui faire courir un risque) pour traiter un facteur masculin. Mais peut-être devrait-on plutôt considérer le couple dans son ensemble, en tant qu'entité composée de deux membres consentants et exprimant un désir commun ?

La congélation des embryons a également fait surgir de nombreuses questions, mais son principe est maintenant admis (ne serait-ce que parce que cette technique permet d'augmenter considérablement l'efficacité de la FIV), par contre ses modalités sont discutées.

En effet la congélation embryonnaire met le temps entre parenthèses, elle place l'embryon en hibernation hors du temps humain vécu. Ceci conduit à s'interroger sur la durée acceptable de conservation de l'embryon. Il paraît effectivement important qu'elle soit aussi courte que possible pour garder une certaine humanité à

l'embryon. C'est pourquoi le Comité d'Ethique conseille d'utiliser les embryons dans un délai de 6 mois après échec d'une première tentative, 9 mois après la naissance d'un premier bébé.

Un deuxième problème apparaît alors : Passés ces délais, que faire des embryons surnuméraires ? Doit-on les détruire, les employer pour la recherche, en faire don ? L'utilisation des embryons pour la recherche fait craindre par certains des manipulations dans un intérêt non purement médical. Dans tous les cas, la réponse doit appartenir au couple lui-même, c'est aux deux mêmes êtres qui en ont été à l'origine de décider du devenir de l'embryon.

Les dons d'ovocytes et d'embryons suscitent également de nouvelles interrogations.

En France, les dons d'embryons sont déconseillés par le Comité d'Ethique, par contre les dons d'ovocytes qui s'apparentent au dons de sperme sont mieux acceptés .

Il semble en tout cas indispensable de respecter des conditions d'anonymat et de gratuité. On peut cependant se demander comme R.FRYDMAN (31) si la règle de l'anonymat ne devrait pas admettre quelques exceptions lorsque des liens affectifs très forts unissent donneuse et receveuse (don entre soeurs ou amies), bien qu'il soit tentant de se retrancher derrière " le rideau de sécurité que représente l'anonymat à tout prix. "

Les questions éthiques sont donc multiples, et les avis divergent souvent d'un pays à l'autre (pour les Anglais l'embryon est un simple amas de cellules, les Allemands refusent la congélation embryonnaire, les

Autrichiens réalisent déjà des micro-manipulations de spermatozoïdes).

Ainsi les réponses à ces problèmes apparaissent-elles difficiles, mais peut-être est-il aussi important de mener cette réflexion que d'en dégager des solutions. S'il paraît indispensable de poser des garde-fous pour éviter les dérapages, il n'est peut-être pas toujours souhaitable d'imposer une conduite trop rigide.

2) LA POSITION DE L'EGLISE (6)

L'Eglise se montre nettement opposée à la pratique de la FIV.

Le 22 février 1987, la Congrégation pour la doctrine de la foi, placée sous l'autorité du cardinal Joseph RATZINGER, mettait à l'index les banques d'embryons et la fécondation in vitro, même entre époux.

Récemment elle vient de durcir sa position en interdisant la poursuite des FIV à l'hôpital catholique Notre-Dame-de-Bon-Secours à Paris.

Les médecins ne semblent cependant pas disposés à accepter sans réagir les injonctions du Vatican et ont démissionné, estimant que "l'Eglise n'a pas à interdire une technique médicale mise au service de l'amour humain et approuvée par l'Ordre national des médecins".

3) LA REGLEMENTATION

(74) (56) (24)

Mme Michèle BARZACH, ministre délégué chargé de la santé et de la famille, a annoncé récemment (en Décembre 1987) son intention de réglementer la procréation assistée et le diagnostic prénatal (une loi n'étant pas envisagée dans l'immédiat).

La FIV va donc pour la première fois faire l'objet d'une réglementation. Son objectif est de subordonner l'activité des centres de FIV à l'obtention d'un agrément, de façon à limiter la prolifération de ces centres, à sélectionner les plus performants et à répartir les centres de manière homogène sur le territoire.

Mme BARZACH estime à une quarantaine le nombre de centres de FIV nécessaires, alors qu'il en existe actuellement plus de cent. Un certain nombre d'entre eux devront donc cesser leur activité.

Ce dispositif réglementaire passe par la création d'une commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction (composée de représentants de l'administration et de professionnels). Cette commission, qui devra se prononcer sur la qualification des équipes et sur le respect des principes éthiques, donnera un avis sur les demandes d'agrément.

Après avis de cette commission, le ministre chargé de la santé décidera d'accorder ou non l'autorisation qui sera alors nécessaire au centre pour pratiquer la FIV.

De plus ces centres agréés seront contrôlés et ils devront fournir un rapport annuel d'activité.

Cette réglementation ne confère cependant aucun statut officiel aux CECOS (Centre d'Etude et de Conservation des Oeufs et du Sperme).

Les CECOS, associations loi 1901 à but non lucratif, fonctionnent en effet depuis 15 ans sans être officiellement reconnus et sont aujourd'hui menacés d'asphyxie financière.

CONCLUSION

La FIV est actuellement en pleine évolution. De nouvelles voies, très prometteuses pour l'avenir, se sont en effet ouvertes récemment avec en particulier l'arrivée de la FSH pure et des analogues de la LHRH dans la stimulation ovarienne, les techniques de ponction échoguidée, la congélation des embryons et celles des ovocytes, et les applications probables des micromanipulations.

La FIV reste cependant d'un coût relativement élevé, bien que dix à vingt fois inférieur à ce qu'il était lors des premières tentatives. Une FIV revient en effet à environ 6000 francs (pris en charge en totalité dans les centres publics ; à l'exception des actes biologiques, soit environ 3000 francs, dans les centres privés). Si l'on tient compte des échecs de la FIV, chaque enfant né " revient " en moyenne à 24 000 francs. Ceci peut sembler peu en regard de l'incalculable bonheur que représente la naissance d'un bébé.

Les "miracles" de la FIV ne doivent pourtant pas faire passer au second plan toute l'importance de la prévention des stérilités, et en particulier la lutte contre les maladies sexuellement transmissibles, responsables d'une forte proportion des stérilités tubaires.

En cela le pharmacien d'officine peut jouer un rôle actif en informant et en conseillant.

L'avenir devrait de plus réserver une place grandissante au pharmacien d'officine qui se trouvera de plus en plus associé à la réalisation de la FIV avec l'extension de cette technique et l'évolution vers une pratique ambulatoire de la FIV.

BIBLIOGRAPHIE

1. **ACHARD B., BLACKER C., COHEN J., MANDELBAUM J.,
PLACHOT A.M.**
"Influence de l'âge sur les résultats des FIVETE.
Comparaison avant et après 40 ans".
Contr. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (4) : 387 - 391.
2. **ALEXANDRE C.**
"Stérilités masculines"
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Paris, Gynécologie,
740 A 10-3, 1981.
3. **ANTOINE J.M., AUBRIOT F.X., DUBUISSON J.B.,
FOULOT H., LAFAY-PILLET M.C., RANOUX C.**
"Vè congrès mondial sur la Fécondation in vitro et le
transfert d'embryons".
La Lettre du gynécologue 1987 ; 65 : 1-40.
4. **ARNAL F., HUMEAU C., CHINCHOLLE J.M. NEVEU S.,
HEDON B.**
"Maturation in vitro des ovocytes humains"
Contr. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (7-8) : 781-782.
5. **AUDEBERT A.J.M.**
"La fécondation in vitro : l'heure des bilans
obstétricaux".
Contr. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (7-8) : 752-754.
6. **BADOU G.**
"Quand Rome fait la loi".
L'Express 1987 ; 1904 : 17.

7. **BARRIERE P., LOPES P., SAGOT P. , L'HERMITE A., DUBIN M.F., DUBOURDIEU S., BOIFFARD J.P., POUSSET C. QUENTIN M., TALMANT C., YVINEC M., LERAT M.F., CHARBONNEL B.**
"Utilisation des analogues de la gonadoréline selon un protocole court pour la FIV"
Contr. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (7-8) ;: 768-770.
8. **BATTIN D., VARGYAS J.M., SATO F., BROWN J., MARRS R.P.**
"The correlation between in vitro fertilization of human oocytes and semen profile".
Fertil. Steril. 1985 ; 44 : 835-838.
9. **BELAISCH - ALLART J.**
"Utilisation de la FSH dans un programme de fécondation in vitro".
Les Actualités gynécologiques 17è série 1986 : 45-49.
10. **BELAISCH - ALLART J., CLAQUIN C., SAMII K., FERNANDEZ H., FRYDMAN R.**
"Pratique ambulatoire de la FIV et des coelioscopies de bilan".
Cont. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (4) : 405-407.
11. **BELAISCH - ALLART J., FRIES N., HAZOUT A., FORMAN R., TESTART J., FRYDMAN R.**
"Nouvelles méthodes d'induction de l'ovulation".
Cont. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (7-8) : 778-780.
12. **BERCOVICI J.P., BOOG G.**
"Physiologie ovarienne et régulation neuro-endocrinienne du cycle menstruel".
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Paris, Gynécologie, 30 A 10-4, 1986.

13. **BUVAT J., MARCOLIN G., BUVAT - HERBAUT M.**
"Nouvelles indications féminines de la fécondation in vitro".
Cont. Fertil. Sex. 1986 ; 14 (9) : 795-802.
14. **CHEN C.**
"Pregnancy after human oocyte cryopreservation".
Lancet 1986 : april 19 ; 1 : 884-886.
15. **COHEN J., DEBACHE C., SOLAL P., SERKINE A.M.,
ACHARD B., BOUJENAH A., PEZ J.P. ROBERT J.,
LOFFREDO V.**
"Résultats de la programmation de la FIV avec pré-administration d'une pilule oestroprogestative".
Contr. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (7-8) : 764-767.
16. **COHEN H., MAYAUX M.J.**
"Grossesses ectopiques après fécondation in vitro et transfert d'embryons".
Contr. Fertil. Sex. 1986 ; 14 (11) : 999-1001.
17. **CRISTOFARI J., FAVRE-ELOFF G., DAUMEN J., BERDAH
N., TOURAME P., VALETTE C.**
"Echographie de l'endomètre et monitoring d'un cycle de FIV".
J. Gyn. Obst. Biol. Rep. 1986 ; 15 (N° suppl.) : 52.
18. **CRISTOFARI J., TOURAME P., BERDAH-HABID N.,
FAVRE-ELOFF G., AMAR-ROSSIN B., CHINCHOLLE M.,
VALETTE C.**
"Apport de l'échographie de l'endomètre dans le monitoring de l'ovulation".
J. Gyn. Obst. Biol. Rep. 1986 ; 15 (N°supl.) : 52

19. **DAVID G., HAEGEL P.**
"Embryologie".
Masson Ed. Paris 1982, 1 : 2-17.
20. **DE MOUZON J., BELAISCH-ALLART J., DUBUISSON J.B.,
MONTAGUT J., TESTART J., BACHELOT A., PIETTE C.**
"Dossier FIVNAT : Analyse des résultats 1986"
Contr. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (7-8) : 740-746.
21. **DUBUISSON J.B., AUBRIOT F.X.**
"Compte rendu du Vè congrès de FIV et transfert
d'embryons de Norfolk sur les nouvelles techniques de
procréation assistée".
Contr. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (7-8) : 747 - 751.
22. **DUBUISSON J.B., BARBOT J.**
"Stérilité tubaire"
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Paris, Gynécologie,
750 A 10 - 750 B 10, 1981.
23. **EMPERAIRE J.C.**
"Indications de la fécondation in vitro et éthique
médicale".
Contr. Fertil. Sex. 1986 ; 14 (12) : 1153 - 1155.
24. **ESCOFFIER - LAMBIOTTE**
"Pratique de la procréatique".
Le Monde 2 dec. 1987 : 20.
25. **FEHILLY C.B, COHEN J., SIMON R.F., FISHEL S.B.,
EDWARDS R.G.**
"Cryopreservation of cleaving embryos and expanded
blastocysts in the human".
Fertil. Steril. 1985 ; 44 : 638-644.

26. **FERIN M.**
"Contrôle neuro-endocrinien de la fonction gonadotrope".
Medecine de la reproduction, Flammarion médecine-
sciences Ed. Paris 1986 : 1-16.
27. **FLAMIGNI C., VENTUROLI S., FERRARETTI A.P., PORCU
E., PARADISI R.**
"L'emploi de la FSH purifiée en différentes situations
cliniques".
Les Actualités gynécologiques 17^e série 1986 : 35-44.
28. **FRYDMAN R.**
"Stimulation de l'ovulation en vue de fécondation in
vitro".
Induction et stimulation de l'ovulation, Doin Ed. Paris
1986 : 233-243.
29. **FRYDMAN R.**
"Les grossesses surprises de la FIV"
Contr. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (4) : 417-419.
30. **FRYDMAN R.**
"La place de la FIV dans le traitement de la stérilité".
J. Gyn. Obst. Biol. Rep. 1986 ; 15 (n^osuppl.) : 50-51.
31. **FRYDMAN R.**
"Problèmes éthiques posés par les développements de la
FIV : réflexion sur les dons d'ovocytes et la
congélation des embryons".
Contr. Fertil. Sex. 1986 ; 14 (12) : 1155-1157.

32. **FRYDMAN R.**
"Décharge spontanée de LH au cours des cycles stimulés en vue d'une fécondation in vitro".
Les Actualités gynécologiques 17è série 1986 : 261-265.
33. **FRYDMAN R., FORMAN R.G., BELAISCH-ALLART J., HAZOUT A., RAINHORN J.D., TESTART J.**
"FIV et programmation de l'ovulation".
Contr. Fertil. Sex 1987 ; 15 (7-8) : 758-760.
34. **GAYRAL M.N.**
"Stérilité conjugale".
Médecine de la reproduction, Flammarion médecine-sciences Ed. Paris 1986 : 504-520.
35. **GIORGETTI C.**
"Spermogramme et chances de succès de la fécondation in vitro".
Contr. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (7-8) : 703.
36. **GIRARD L., MARTIN J. NOARS P., TEYSSIER F., THOMAS R.**
"L'appareil génital".
Biologie Term.c, Fernand Nathan Ed. Paris 1980 : 23-26.
37. **GOMPEL A.**
"Inducteurs de l'ovulation"
Médecine de la reproduction, Flammarion médecine-sciences Ed. Paris 1986 : 641-653.

38. **GRIOT J.P., NACHURY L.P., NICOLLET B., BREMOND A., ROCHET Y., GUERIN J.F., LORNAGE J., MATHIEU C., PINATEL M.C., CEYBA J.C.**
"Ponction folliculaire sous contrôle échographique transabdominale transvésicale pour recueil d'ovocytes".
J.Gyn. Obst. Biol. Rep. 1986 ; 15 (n° suppl.) : 53.
39. **GUERIN J.F., MATHIEU C., PINATEL M.C., LORNAGE J., BOULIEU D.**
"Indications masculines de la FIV : Intérêt du traitement du sperme par centrifugation sur gradient de Percoll".
Contr. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (7-8) : 704-705.
40. **GUICHARD A.**
"Bilan actuel du GIFT en France".
Contr. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (7-8) : 796-797.
41. **GUILLET-ROSSO F., FORMAN R., FARI A., FRYDMAN R., TESTART J.**
"La présence de germes dans le sperme ne réduit pas le taux de fécondation des ovocytes in vitro".
J.Gyn. Obst. Biol. Rep. 1986 ; 15 (n° suppl.) : 54.
42. **HEDON B.**
"Induction et stimulation de l'ovulation".
La Pratique médicale 1987 ; 14 : 40-42.
43. **HEDON B., ARNAL F., HUMEAU C., NEVEU S.**
"La fécondation in vitro : Principe et réalisation"
La Pratique médicale 1987 ; 30 : 9-16.

44. **HEDON B., ARNAL F., HUMEAU C., NEVEU S.**
"Le "Bilan" avant la fécondation in vitro"
La Pratique médicale 1987 ; 30 : 17-19.
45. **HEDON B., ARNAL F., HUMEAU C., NEVEU S.**
"Résultats et indications de la fécondation in vitro".
La Pratique médicale 1987 ; 30 : 24-27.
46. **HEDON B., MARES P., CHINCHOLLE J.M., NEVEU S.**
"Ethique et fécondation in vitro".
Contr. Fertil. Sex. 1986 ; 14 (2) : 1151-1152.
47. **HEDON B., NEVEU S., BRINGER J., ARNAL F.,
CHINCHOLLE J.M., HUMEAU C., CRISTOL P., DIAFOUKA
F., GIBERT F., MARES P., LAFFARGUE F., VIALA J.L.**
"L'inhibition de LH au cours de la stimulation de
l'ovulation pour fécondation in vitro".
Horm. Reprod. Metab. 1986 ; 3 (3) : 173-177.
48. **HERMAN H., CIER J.F.**
"Précis de physiologie".
Masson Ed. Paris 1976 ; 4 : 221-442.
49. **HUMEAU C., ARNAL F., CHINCHOLLE J.M., NEVEU S.,
HEDON B.**
"Indications masculines de la FIV : Expérience de
Montpellier".
Contr. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (7-8) : 701-702.
50. **JACQUES L., AUROUX M., MATHIEU D., AUER J.**
"Infection et contamination des spermés pour FIV".
Contr. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (7-8) : 732-734.

51. **JANECEK P., PEXIEDER T., BOILAT E.**
"Problèmes posés par l'utilisaton des gonadotrophines dans la FIVETE".
J. Gyn. Obst. Biol. Rep. 1986 ; 15 (n° suppl.) : 53.
52. **JOUANNET P.**
"Questions éthiques liées aux fécondations in vitro réalisées sur indication masculine".
Contr. Fertil. Sex. 1986 ; 14 (12) : 1158-1159.
53. **KNOBIL E.**
"La sécrétion pulsatile gonadotrope et sa signification physiologique".
Les Actualités gynécologiques 16è série 1985 : 149-153.
54. **KOUCHNER A.**
"Des orphelins in vitro"
L'Express 1987 ; 1898 : 58-59.
55. **LABRIE F.**
"Hypophyse gonadotrope féminine"
Médecine de la reproduction, Flammarion médecine-sciences Ed. Paris 1986 : 31-40.
56. **LANSAC J.**
"CECOS à l'abandon"
Le Monde 2 Déc. 1987 : 19.
57. **LOPES P., BARRIERE P., GUILLON**
"Intérêt de l'utilisation brève d'un analogue de la gonadolibérine (DTRP-6-GnRh) dans un programme de fécondation in vitro".
La Lettre du gynécologue 1986 ; 57 : 26.

58. **LUCIANI J.M., HUMEAU C.**
"Analyse des résultats actualisés des groupes FIVETE au 31 Mars 1987".
Contr. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (7-8) : 735-739.
59. **LUNENFELD B.**
"Réponses atypiques à la thérapeutique gonadotrope"
Les Actualités gynécologiques 17è série 1986 : 267-269.
60. **LUNENFELD B., BLANKSTEIN J., SHADMI A.**
"FSH : Biosynthèse et physiologie".
Les Actualités gynécologiques 17è série 1986 : 7-19
61. **MAC GAUGHEY R., NEMIRO J.**
"Correlation of estrogen levels with oocytes aspirated and with pregnancy in a program of clinical tubal transfert".
Fertil. Steril. 1987 ; 48 (1) : 98-106.
62. **MANDELBAUM J., JUNCA A.M., TIBI C., PLACHOT M., ALNOT M.O., RIM H., SALAT-BAROUX J., COHEN J.**
"La congélation de l'ovocyte".
Contr. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (7-8) ; 792-795.
63. **MANDELBAUM J., PLACHOT M., JUNCA A.M.**
"Fécondation in vitro"
Médecine de la reproduction, Flammarion médecine-sciences Ed. Paris 1986 : 618-630.
64. **MANDELBAUM J., THIBAUT C.**
"Folliculogénèse"
Médecine de la reproduction, Flammarion médecine-sciences Ed. Paris 1986 : 73-92.

65. **MARRS R.P., BROWN J., SATO F., OGAWA T., YEE B., PAULSON R., SERAFINI P., VARGYAS J.M.**
"Successful pregnancies from cryopreserved embryos produced by in vitro fertilization".
Am. J. Obstet. Gynecol. 1987 ; 156 (6) : 1503-1508.
66. **MARTIKAINEN H., RONNBERG L., RUOKONEN A., KAUPPILA A.**
"Anterior pituitary dysfunction during the luteal phase following ovarian hyperstimulation".
Fertil. Steril. 1987 ; 47 (3) : 446-449.
67. **MARTINEZ F., TROUNSON A.**
"An analysis of factors associated with ectopic pregnancy in a human in vitro fertilization program".
Fertil. Steril. 1986 ; 45 : 79-87.
68. **MARTINI L., MOTTA M., PIVA F.**
"Symposium sur la FSH : Aspects biochimiques et régulation neuro-endocrinienne".
Les Actualités gynécologiques 17è série 1986 ; 1-6.
69. **MATTEI A., Fédération française des CECOS.**
"La fécondation in vitro avec sperme de donneur (FIVD) : Bilan de l'activité des CECOS durant l'année 1986".
Contr. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (7-8) : 706-708.
70. **MOLLOY D., MARTIN M., SPEIRS A., LOPATA A., CLARKE G., MAC BAIN J., NGU A., JOHNSTON I.H.**
"Performance of patients with a "frozen pelvis" in an in vitro fertilization program".
Fertil. Steril. 1987 ; 47 (3) : 450-455.

71. **"Fécondation in vitro et transfert d'embryons"**
Le Moniteur des pharmacies et des laboratoires, 1987 ;
1174 : 62-63
72. **MONNIER J.C.**
"Le suivi des grossesses après fécondation in vitro"
Contr. Fertil. Sex. 1986 ; 14 (11) : 993-997
73. **MONTAGUT J.**
"Norfolk : Quelques actualités biologiques"
Contr. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (7-8) : 755-757
74. **NAU J.Y., NOUCHI F.**
"La réglementation de la procréation artificielle"
Le Monde 2 décembre 1987 : 19
75. **NETTER A.**
"Conduite à tenir devant une stérilité conjugale"
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Paris, Gynécologie,
739 A 10-3, 1981.
76. **NETTER A.P., BLACKER C., SCHOLLER R., WAHL P.,
QUEREUX C., GABRIEL R.**
"Action physiologique de la FSH pure sur l'ovaire après
désensibilisation hypophysaire par DTrp 6 LHRH".
Les Actualités gynécologiques 17^e série 1986 : 21-26.
77. **NEUVEU S., HEDON B., BRINGER J., GILBERT TF.,
ARNAL F., DESCHAMPS F., CRISTOL P., CHABAB A.,
DIAFOUKA F., MARES P., HUMEAU C., VIALA J.L.**
"Stimulation de l'ovulation par la FSH pure en vue de
FIV : Etude de la voie d'administration".
J.Gyn. Obst. Biol. Rep. 1986 ; 15 (6) : 799-803.

78. **NEUVEU S., HEDON B., MARES P., BRINGER J., ARNAL F., DESCHAMPS F., CRISTOL P., HUMEAU C.**
"Expérience en FIV d'un agoniste du GnRH : la Buséréline".
Contr. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (7-8) : 774-777.
79. **PEXIEDER T., JANECEK P., BOILLAT E.**
"Pic endogène de LH dans les stimulations par gonadotrophines pour la FIVETE".
J. Gyn. Obst. Biol. Rep. 1986 ; 15 (n° suppl.) : 53.
80. **PLACHOT M.**
"Les indications masculines de la FIV : Enquête nationale".
Contr. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (7-8) : 699-700.
81. **PLACHOT M., DE GROUCHY J., JUNCA A.M., MANDELBAUM J., SALAT-BAROUX J., COHEN J.**
"Analyse chromosomique des ovocytes et embryons humains obtenus après FIV".
Contr. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (7-8) : 783-785.
82. **QUERLEU D., BOUTTEVILLE C., HEDON B., THOMAS-DESROUSSEAUX P.**
"Stérilités tubaires. Essais de confrontation coût-efficacité de la FIV et de la chirurgie".
J. Gyn. Obst. Biol. Rep. 1987 ; 16 : 237-245.
83. **RAOUL-DUVAL A.**
"Etude psychologique des enfants nés après fécondation in vitro. Evolution des relations parents-enfants".
Contr. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (6) : 635-638.

84. **ROCHEFORT H., BORGNA J.L.**
"Antiœstrogènes".
Médecine de la reproduction, Flammarion médecine-sciences
Ed. Paris 1986 : 631-640.
85. **ROMEU A., MUASHER S.J., ACOSTA A.A., VEECK L.L.,
DIAZ J., JONES G.S., JONES H.W., ROSENWAKS Z.**
"Results of in vitro fertilization attempts in women 40
years of age and older : the Norfolk experience".
Fertil. Steril. 1987 ; 47 (1) : 130-136.
86. **ROZENBAUM H.**
"Stimulation ovarienne par les FSH pures".
Les Actualités gynécologiques 17^e série 1986 : 27-34.
87. **SAIRAM M.R.**
"Hormones gonadotropes de l'hypophyse humaine (FSH, LH
et prolactine) : Structure et mécanisme d'action".
Médecine de la reproduction, Flammarion médecine-
sciences Ed. Paris 1986 : 41-57.
88. **SALAT-BAROUX J.**
"La fécondation in vitro : Perspectives d'avenir".
Les Actualités gynécologiques 16^e série 1985 : 163-172.
89. **SALAT-BAROUX J., ANTOINE J.M., ALVAREZ S., CORNET
D., TIBI C., MANDELBAUM J., PLACHOT M., JUNCA
A.M.**
"Semi-programmation de l'induction de l'ovulation en vue
de fécondation in vitro : Progestatifs ou agonistes de
la LHRH ?".
Contr. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (7-8) : 761-763.

90. **SALAT-BAROUX J., ANTOINE J.M., UZAN S., CORNET D., ALVAREZ S., TIBI C., ALFIERI L.**
"Réponses atypiques à l'induction de l'ovulation par les gonadotrophines".
Les Actualités gynécologiques 17^e série 1986 : 253-260.
91. **SALAT-BAROUX J., CORNET D., UZAN S., ALVAREZ S., ALFIERI L.**
"Utilisation de la FSH purifiée dans la fécondation in vitro".
Les Actualités gynécologiques 17^e série 1986 : 51-56.
92. **SCHAISSON G.**
"Utilisations thérapeutiques de la LHRH et de ses analogues".
Médecine de la reproduction, Flammarion médecine-sciences
Ed. Paris 1986 : 602-617.
93. **SHAW R.W., NDUKWE G., IMOEDEMHE D.A.G., BERNARD A., BURFORD G., BENTICK B.**
"Endocrine changes following pituitary desensitization with LHRH agonist and administration of purified FSH to induce follicular maturation".
British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1987 ; 94
: 682-686.
94. **SOUTOUL J.H., KAMINA P., BERTRAND J.**
"Anatomie médico-chirurgicale de l'appareil génital féminin".
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Paris, Gynécologie,
10-A10 - 4 - 4 - 11

95. **STEPHEN P., BOYERS M.D., ALAN H., DECHERNEY M.D.**
"Humain in vitro fertilization and embryo transfer"
Year book of obstetrics and gynecology 1987 : 413-459
96. **TARDIVEL - RAIMONDEAU P.**
"Journée sur l'induction de l'ovulation"
La Lettre du gynécologue 1986 ; 57 : 5-22
97. **TESTART J.**
"Réflexions sur la congélation d'oeufs humains"
Contr. Fertil. Sex. 1986 ; 14 (12) : 1157-1158
98. **TESTART J., GOUGEON A.**
"Développement folliculaire induit et FIVETE"
Les Actualités gynécologiques 16è série 1985 : 155-161
99. **TESTART J., LASSALLE B., BELAISCH-ALLART J.**
HAZOUT A., FRYDMAN R.
"Stratégie de congélation des embryons"
Contr. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (7-8) : 789-791
100. **TESTART J., LASSALLE B., FORMAN R., GAZENGEL A.,**
BELAISCH-ALLART J., HAZOUT A., RAINHORN J.D.,
FRYDMAN R.
"Factors influencing the succes rate of human embryo
freezing in an in vitro fertilization and embryo
transfer program"
Fertil. Steril. 1987 ; 48 (1) : 107-112

101. **TESTART J., LASSALLE B., VOLONTE M.,
GAZENDEL A., BERTHE V., BELAISCH-ALLART J.,
HAZOUT A., RAINHORN J.D., FRYDMAN R.**
"Grossesses après congélation d'oeufs humains âgés de 1
à 2 jours"
Contr. Fertil. Sex. 1986 ; 14 (11) : 983-986
102. **THALABARD J.C., PRUD'HOMME J.F., MAUVAIS-JARVIS
P.**
"Cycle menstruel humain"
Médecine de la reproduction, Flammarion médecine-
sciences Ed. Paris 1986 : 166-184
103. **TOURAME P., PASCAL A., CHINCHOLLE J.M., AMAR B.,
CRISTOFARI J., VALETTE C.**
"Recueil d'ovocytes par voie basse échoguidé"
J. Gyn. Obst. Biol. Rep. 1986 ; 15 (N° suppl.) : 52
104. **VIAUD P.**
"FIV : Grâce aux analogues de la LHRH le taux de
réussites peut être doublé"
Le Quotidien du médecin 1987 ; 3799
105. **WATRELOT A., PILIKIAN S., JOSEPH L., DREYFUS J.M.**
"Fécondation in vitro par la technique du GIFT"
Contr. Fertil. Sex. 1987 ; 15 (5) : 495-497
106. **ZARUTSKIE P.W., KUZAN F.B., DIXON L., SOULES M.R.**
"Endocrine changes in the late-follicular and
postovulatory intervals as determinants of the in vitro
fertilization pregnancy rate".
Fertil. Steril. 1987 ; 47 (1) : 137-143

107. ZORN J.R.

"Les analogues de la LHRH et les nouvelles techniques d'induction de l'ovulation pour la fécondation in vitro et le transfert intratubaire des gamètes"

Contr. Fertil. Sex 1987 ; 15 (7-8) : 771-773

108. ZORN J.R.R., AKBAR-ZADEH G., SAVALE M., NATHAN C., BRAMI C., PAPAGEORGIOU G., QUANTIN P., EPELBOIN S., BOYER P., GUICHARD A., CEDARD L.

"Programmation en semaine de la FIV"

J. Gyn. Obst. Biol. Rep. 1986 ; 15 (n° suppl.) : 54



A U T O R I S A T I O N D ' I M P R E S S I O N

de la Thèse dont l'intitulé est : La FECONDATION IN VITRO : SITUATION ACTUELLE
1987 ET PERSPECTIVES

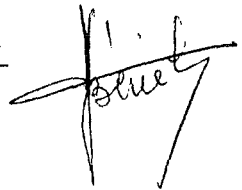
candidat : Mademoiselle Sylvie MANCEAU

VU

GRENOBLE, le 15 février 1988

Le Président du Jury

Professeur Hélène BERIEL



VU

GRENOBLE, le

23.02.1988

Le Président de l'Université

Université Joseph FOUTIER



J.J. PAYAN

Nom : **MANCEAU**

Prénom : **Sylvie**

Titre de thèse : **LA FECONDATION IN VITRO
SITUATION ACTUELLE en 1987 et PERSPECTIVE**

Thèse de Docteur en Pharmacie - Diplôme d'Etat, Grenoble 1988

Résumé : La gamétogenèse et la fécondation sont des mécanismes complexes, sources de multiples causes de stérilité.

La fécondation in vitro (FIV) a rendu espoir à de nombreux couples confrontés à ce problème. Elle a connu un développement considérable ces dernières années, lui conférant une place de choix parmi les traitements de la stérilité.

Les indications se sont étendues à beaucoup d'autres stérilités que les causes tubaires. Les différentes étapes de la technique (stimulation de l'ovulation, recueil des ovocytes, fécondation in vitro et culture de l'oeuf, transfert de l'embryon) tendent à la fois à se simplifier et à se perfectionner. En particulier, l'arrivée de la FSH pure et des analogues de la LHRH dans la stimulation de l'ovulation, la ponction sous contrôle échographique, la congélation embryonnaire, les micromanipulations, semblent ouvrir de nouvelles voies prometteuses, pour l'avenir.

Les résultats obtenus par la FIV approchent désormais de ceux de la fécondation naturelle.

Persistent cependant de nombreux problèmes éthiques, appelant à la réflexion collective.

Mots-clés : Fécondation in vitro (FIV)
Stérilité
Inducteurs de l'ovulation
Analogues de la LHRH

Jury : Madame le Professeur H. BERIEL
Madame M. BOITARD, Maître de conférences
Mademoiselle N. DROUSSENT, Pharmacien

Date de soutenance : le 21 mars 1988