

Les Jeudis de Fleurus

4 octobre 2007



***LA PROCREATION MEDICALEMENT
ASSISTEE et SURVEILLANCE
BIOLOGIQUE***

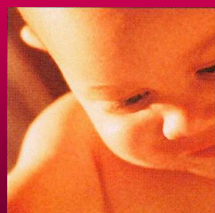
Aspects cliniques

Michel DUBOIS, MD, PhD

Centre de Procréation Médicalement Assistée

Département Gynécologie-Obstétrique

Université de LIEGE



I. Exploration du couple infertile

Infertilité : Définition.

Stérilité:

Impossibilité totale de concevoir pour un homme, une femme ou un couple à un moment donné.

Concerne 2 à 5 % des couples.

Hypofertilité :

Difficulté à concevoir qui se traduit par un allongement du délai de conception.

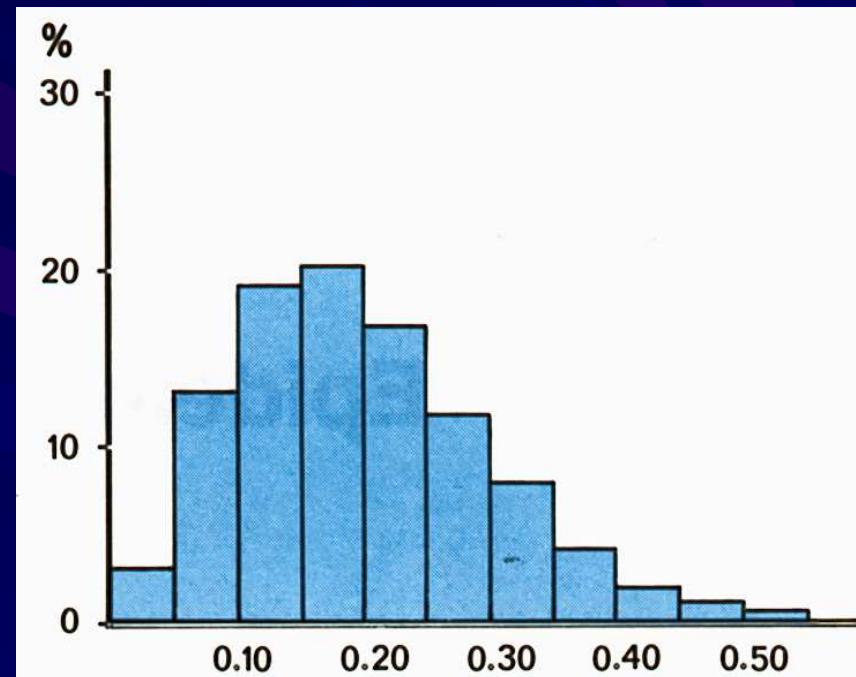
Concerne 15 à 20 % des couples.



Données épidémiologiques.

■ Fécondabilité :

- Probabilité pour un couple donné, pendant une période donnée, de concevoir au cours d'un cycle menstruel, en dehors de toute pratique contraceptive.





Données épidémiologiques.

Evolution des conceptions d'un échantillon de fécondité moyenne initiale de 30%.

Cycle	Proportion de couples ayant conçu (%)	Fécondabilité des couples n'ayant pas encore conçu (%)	Risque de concevoir dans les 12 cycles suivants (%)
0	0	30	93
6	80,1	17,4	81
12	92,6	12,3	71
24	97,9	7,7	56
36	99	5,6	46
48	99,5	4,4	39
60	99,7	3,7	34



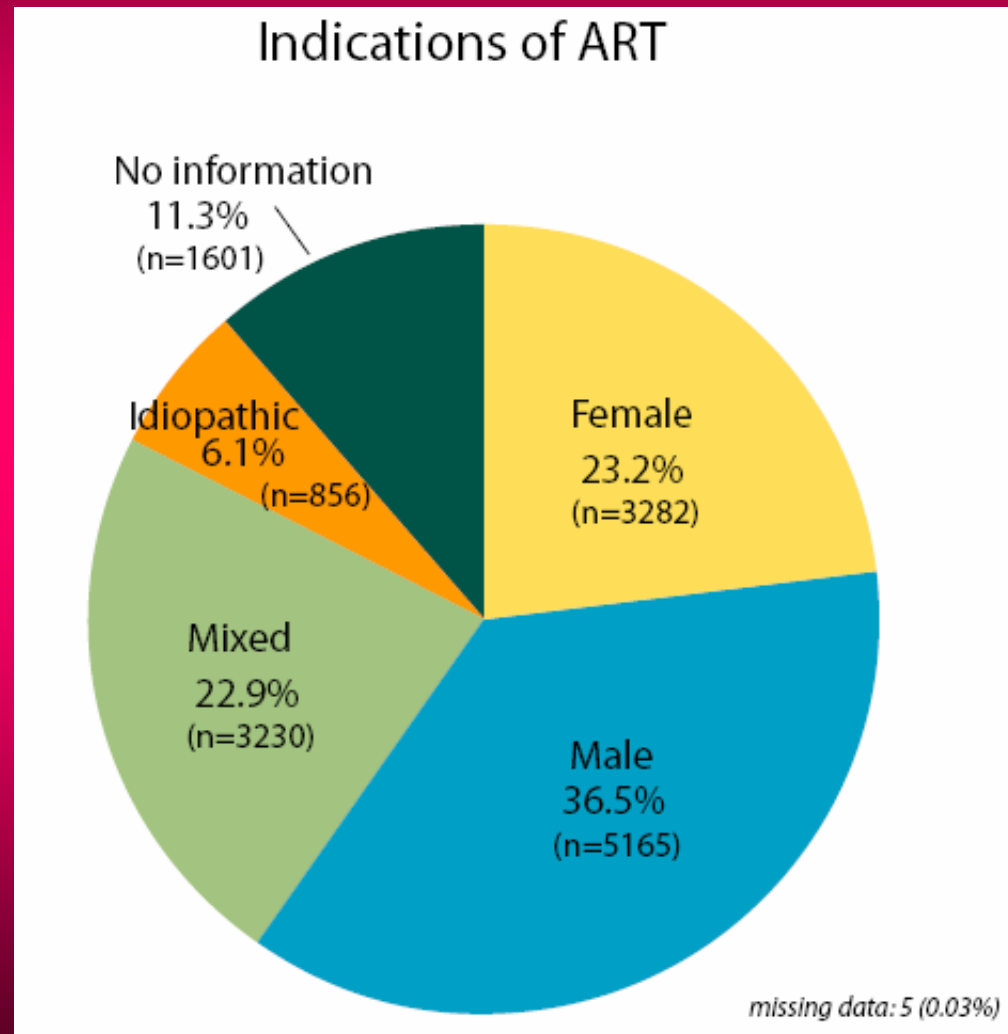
Causes d'infécondité.

Tableau II. – Répartition des causes d'infécondité d'après l'enquête de Thonneau [30].

Causes masculines pures	20 %	Causes féminines pures	33 %
oligoasthénotérazospermie	21 %	troubles de l'ovulation	32 %
asthénospermie	17 %	anomalies tubaires	26 %
oligospermie	2 %	endométriose	4 %
térazospermie	10 %	facteur utérin	4 %
azoospermie sécrétoire	3 %	facteur cervical	4 %
azoospermie excrétoire	6 %	hyperprolactinémie	4 %
immunologique	2 %	idiopathique	8 %
Femme	et	homme associés	39 %



Causes d'infécondité.





Examens complémentaires chez la femme.

- I. Troubles de l'ovulation:
 - Courbe de température (Tests colorimétriques de détection du pic de LH)
 - Dosages hormonaux.
 - Evaluation de la réserve ovocytaire.
- II. Pathologie cervicale:
 - Etude de la glaire cervicale.
 - Test postcoïtal (TPC) ou test de Hühner.
- III. Pathologie utéro-tubaire:
 - Hystérosalpingographie (HSG)
 - Hystérocopie
 - Coelioscopie exploratrice.

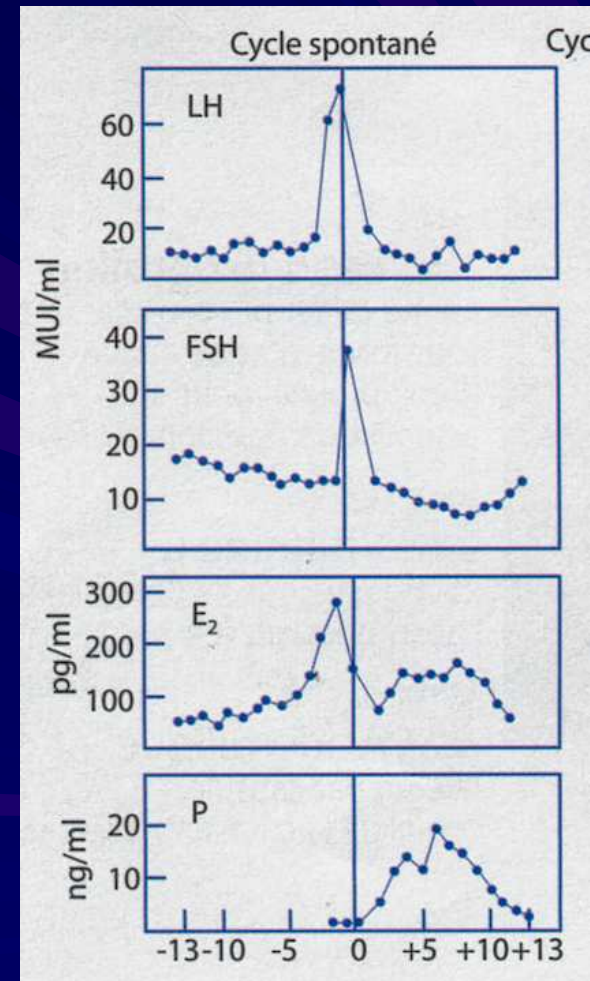


Examens complémentaires chez la femme.

I. Troubles de l'ovulation :

Dosages hormonaux.

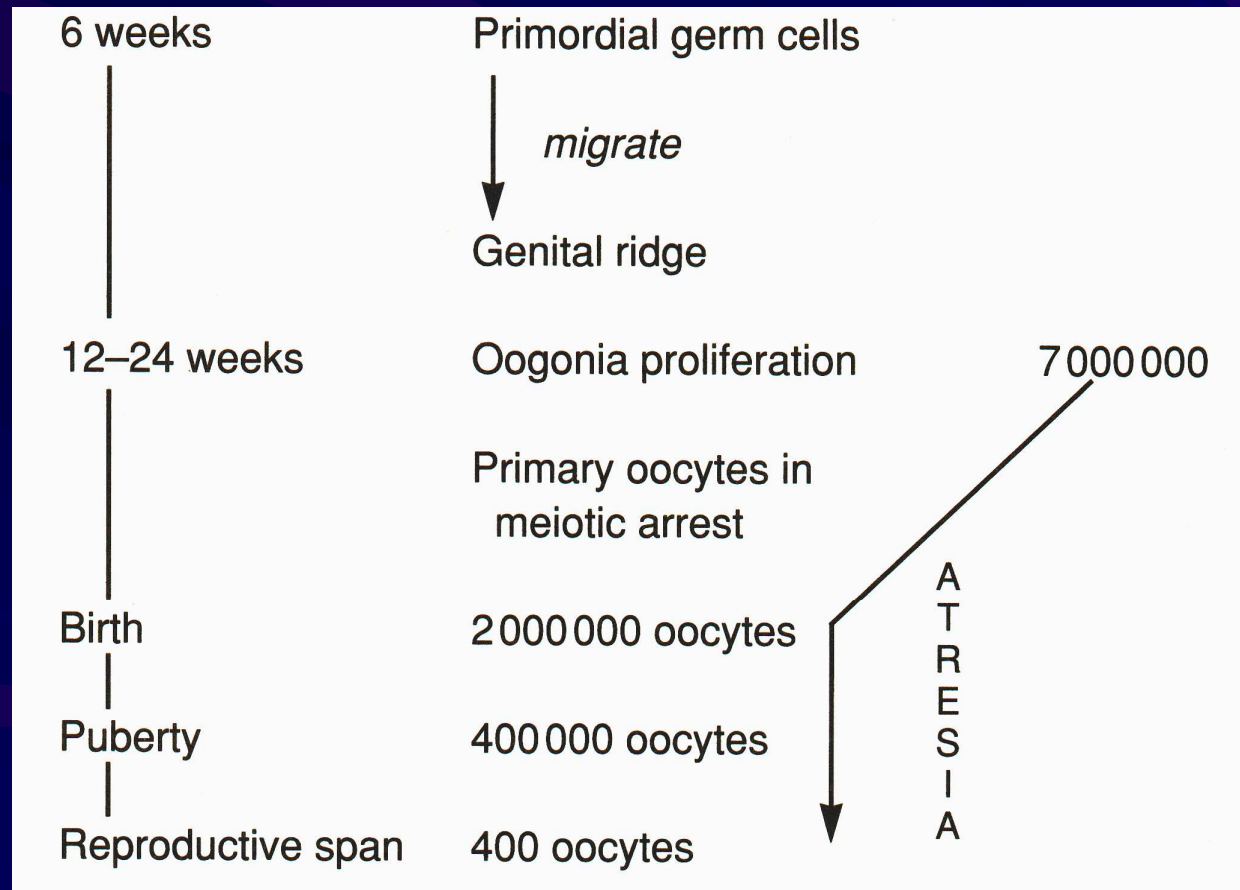
- FSH, LH, PRL.
- Estradiol, Progestérone
- Testostérone, $\Delta 4$ androstène-dione, DHEA, DHEAS, 17-OH progestérone.
- TSH, T4.





Données épidémiologiques.

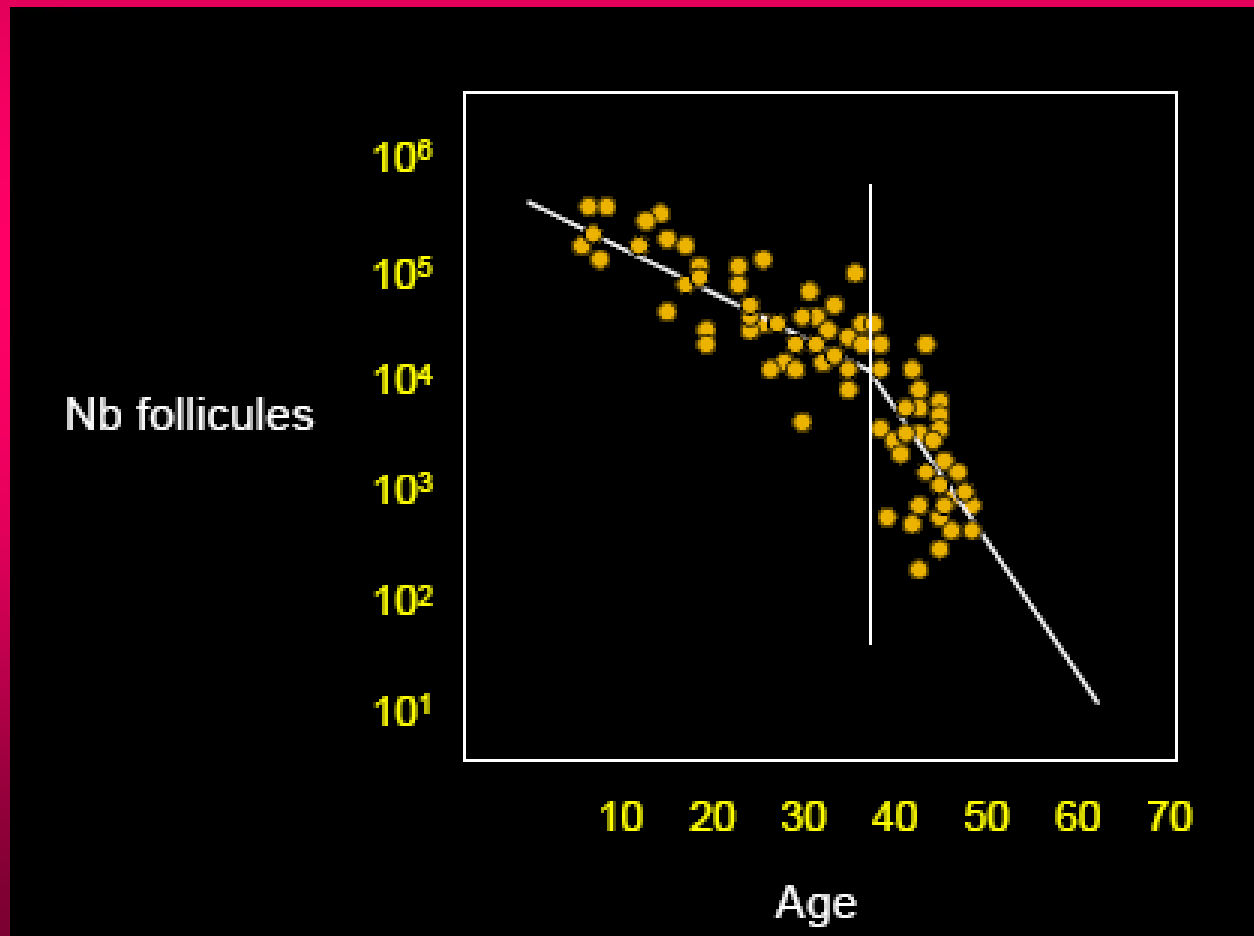
Evolution du capital folliculaire de la vie fœtale à la ménopause.





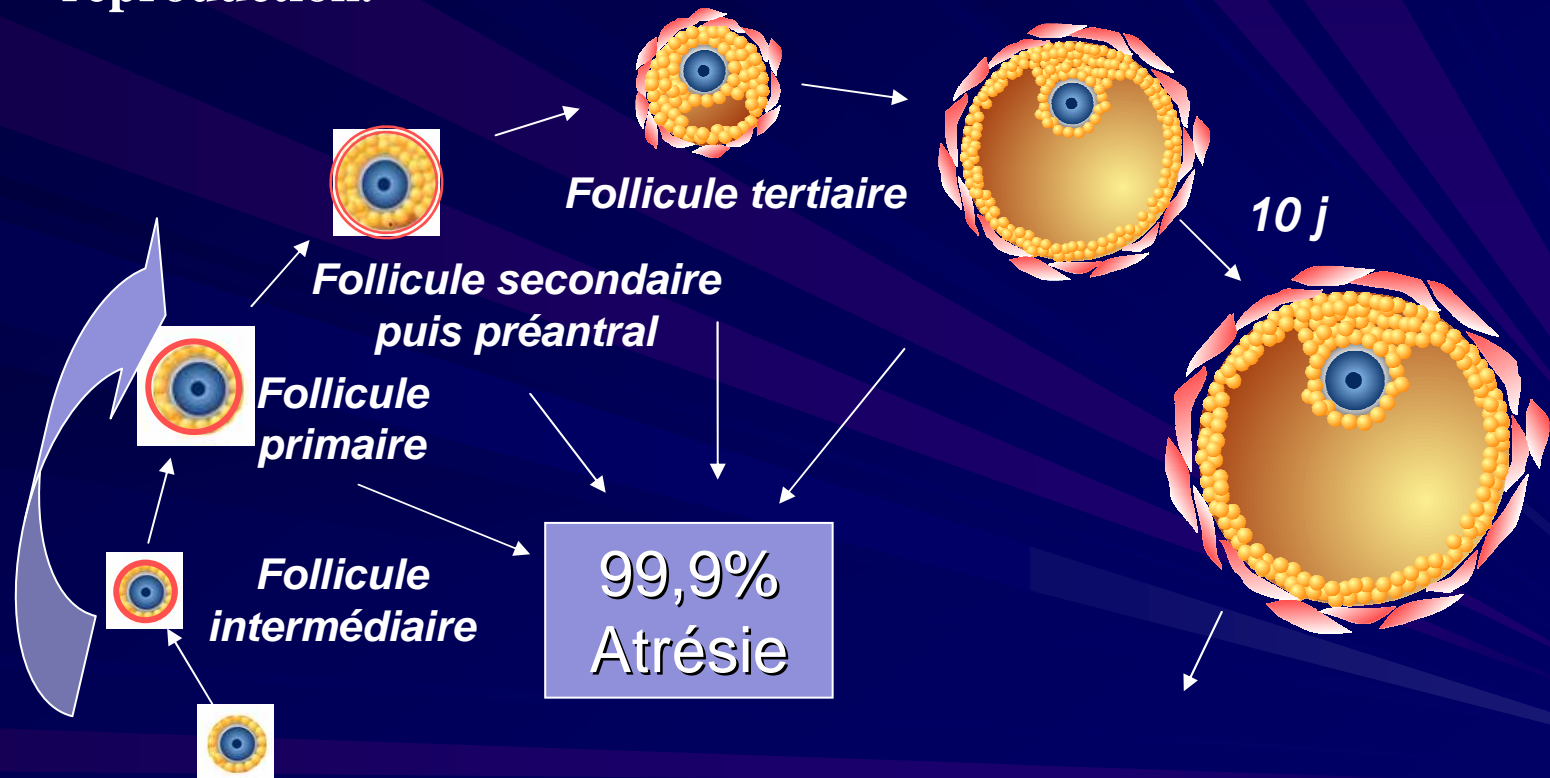
Données épidémiologiques.

Evolution du capital folliculaire au cours de la vie de reproduction.

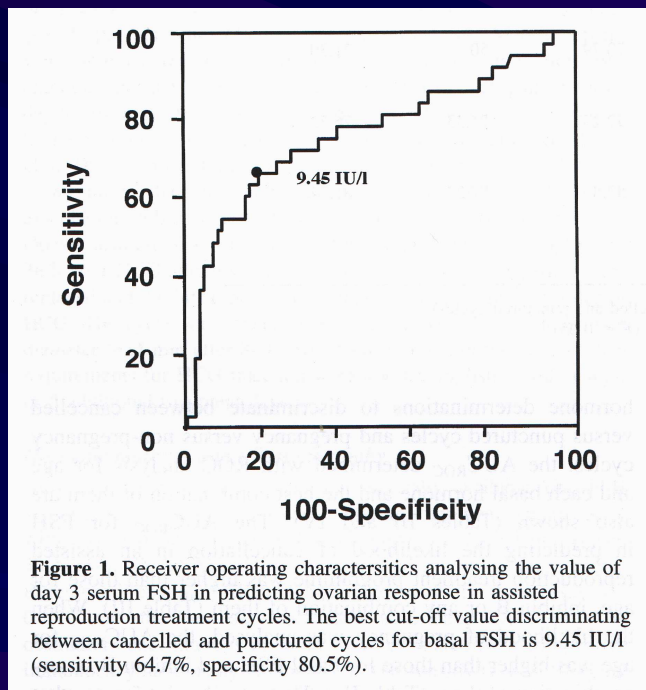


Données épidémiologiques.

Evolution du capital folliculaire au cours de la vie de reproduction.



Evaluation de la réserve ovarienne.



Valeur prédictive du dosage de FSH à J3.

Table III. Diagnostic accuracy of age, basal FSH and inhibin B and all possible combinations to discriminate between cancellation and no cancellation in assisted reproduction treatment cycles using ROC plots

Variable	AUC _{ROC}	95% CI
Age alone	0.68	0.59-0.76
Basal FSH alone ^a	0.76	0.64-0.81
Basal inhibin B alone ^a	0.62	0.52-0.71
Age plus FSH	0.75	0.67-0.84
Age plus inhibin B	0.65	0.61-0.69
FSH plus inhibin B	0.70	0.61-0.79
Age plus FSH plus inhibin B	0.74	0.69-0.81

^aBasal FSH is statistically better than basal inhibin B ($P < 0.05$).

ROC = receiver operating characteristic; AUC = area under curve;

CI = confidence interval.

Valeur prédictive de l'échographie endovaginale ovarienne à J3.

TABLE 1

Comparison of the study groups.

Variable	Low responders	Controls	<i>P</i> value
No. of patients	10	8	
Age (y)	31.1 ± 0.7	29.1 ± 1.0	0.1
Levels of basal FSH (mIU/mL)	7.9 ± 0.5	5.8 ± 0.4	0.048
Levels of basal E ₂ (pg/mL)	51.3 ± 4.6	45.6 ± 3.0	0.3
No. of follicles			
2–5 mm	1.9 ± 0.4	8.3 ± 2.0	0.001
Total	4.4 ± 0.5	13.7 ± 2.2	0.0001
Ovarian volume (mL)	35.1 ± 2.9	41.3 ± 2.6	0.1

Note: All values are means ± SD unless otherwise indicated.

Valeur prédictive de l'AMH à J3.

TABLE 3

Standardized coefficients of regression.

Variable	Standardized β	SE	F	Percentage variance explained	Importance
AMH/MIS	0.48	0.08	35.29	26	0.41
Preceding cycle length	0.37	0.08	21.56	18	0.24
IVF rank order	-0.24	0.08	8.55	8	0.09
FSH	-0.22	0.08	7.16	7	0.08
LH	-0.28	0.08	11.24	10	0.07
Age	-0.22	0.09	6.83	6	0.07
E ₂	0.16	0.08	4.14	4	0.03
Inhibin B	0.06	0.08	0.5	0.5	0.01

Hazout. Serum AMH/MIS: prognostic marker for ART. Fertil Steril 2004.



Examens complémentaires chez la femme.

III. Pathologie Utéro - Tubaire.

■ Etiologies principales des lésions tubaires :

- Séquelles de salpingites.
 - Chlamydia trachomatis.(12-57%)
 - Neisseria gonorrhœæ.(5-65%)
 - Anaérobies.(5-50%)
 - Escherichia coli.(22-32%)
 - Streptocoques.(11-30%)
- Endométriose.
- Séquelles de G.E.U.
- Malformations congénitales. (DES)
- Stérilisation volontaire.

Examens complémentaires chez l'homme.

I. Spermocytogramme.

■ Conditions d'examen:

- masturbation (ou préservatif spécial)
- au laboratoire ou à domicile si l'échantillon peut être amené dans l'heure au laboratoire (transport à température du corps)
- abstinence 2 - 3 jours
- récipient non toxique



Examens complémentaires chez l'homme.

I. Spermocytogramme.

■ Paramètres étudiés : (Après liquéfaction)

Aspect : opalescent \pm opaque

Volume : 2 à 7 ml

< 1,5 ml = hypospermie ; > 7ml = hyperspermie

Viscosité: < 2 cm

pH: 7,2 et 8 (<7,2 = atteinte vésicule séminale;

>8 = atteinte de la prostate)



Examens complémentaires chez l'homme.

I. Spermocytogramme.

■ Paramètres étudiés : (Après liquéfaction)

Numération: $20 \rightarrow 200 \text{ } 10^6 / \text{ml}$

- oligozoospermie $<20 \text{ } 10^6 / \text{ml}$

- polyzoospermie $>200 \text{ } 10^6 / \text{ml}$

Vitalité: $\geq 60 \%$

coloration vitale eosine / nigrosine des noyaux

des SPZ morts. (Si $>50\%$:

Nécrozoospermie)



Examens complémentaires chez l'homme.

I. Spermocytogramme.

■ Paramètres étudiés :

Mobilité : critères OMS.

<u>Catégorie</u>	<u>Mouvement des spermatozoïdes</u>
a	Rapide et progressif
b	Lent et faiblement progressif
c	Mobile sur place, non progressif
d	Immobile

Normale si $a > 25\%$ et si $a + b > 50\%$



Examens complémentaires chez l'homme.

I. Spermocytogramme.

■ Paramètres étudiés :

– **Morphologie** : (Critères de Kruger.)

- Examen de 100 SPZ après fixation et coloration (Papanicolaou) au grossissement 100x.
- Critères morphologiques stricts portant sur la tête, la pièce intermédiaire et le flagelle.

Normale si > 14% de SPZ normaux.



Examens complémentaires chez l'homme.

II. Dosages hormonaux.

■ FSH :

- $> 10\text{mUI/ml}$. Oriente vers une atteinte sécrétoire
- $< 1\text{mUI/ml}$. Oriente vers un trouble hypothalamo-hypophysaire.

■ Testostérone:

- Souvent diminuée en cas de réduction du volume des testicules.

■ PRL:

- Gynécomastie et troubles de la libido.



Examens complémentaires chez l'homme.

III. Caryotype et analyses génétiques.

■ Anomalies chromosomiques :

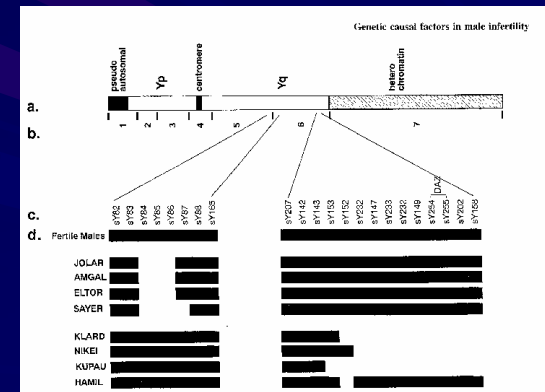
- Gonosomes 4,2% (0,14%)
- Autosomes : 1,5% (0,25%)

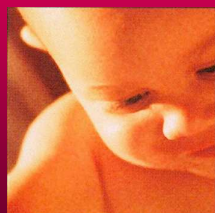
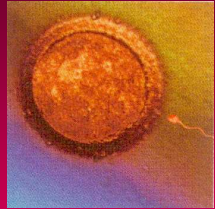
■ Microdélétion du chromosome Y :

- AZF a, b, c. 9 - 12%

■ Mutation du gène CFTR :

- Azoo et OAS sévère 16,8% (1,4 - 4 %)
- CBAVD 66%





II. Stimulation ovarienne en PMA

COMMENT
ON FAIT
LES BÉBÉS
?



C'EST
COMPLIQUÉ



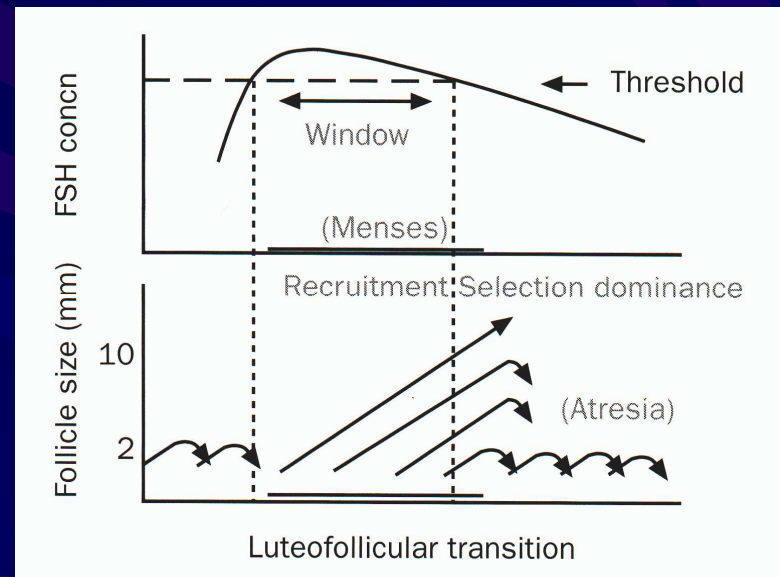
Kroll



INDUCTION DE L'OVULATION en PMA:

I. But.

Le but de la stimulation ovarienne est d'obtenir un recrutement plurifolliculaire afin de multiplier les chances d'obtenir des embryons.



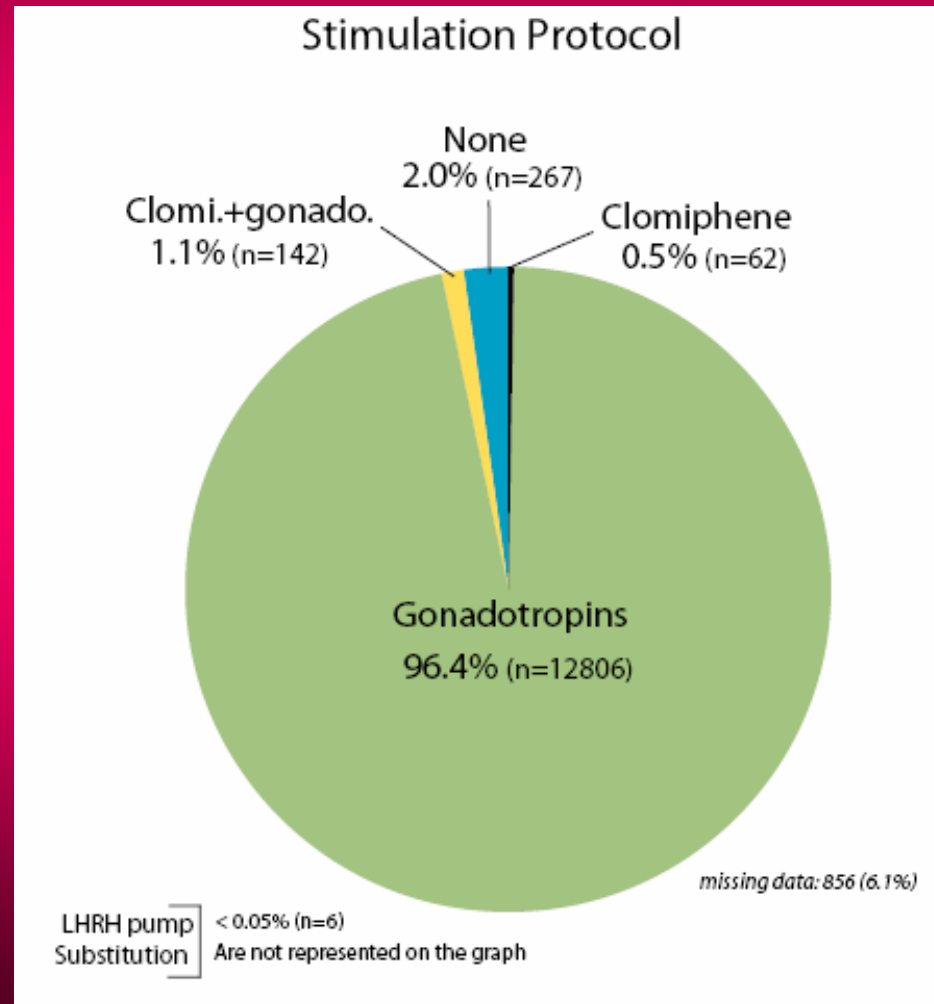
INDUCTION DE L'OVULATION en PMA:

II. Agents pharmacologiques.

- Citrate de clomiphène
- Inhibiteurs de l'aromatase
- **Gonadotrophines**

- Agonistes de la GnRH
- Antagonistes de la GnRH

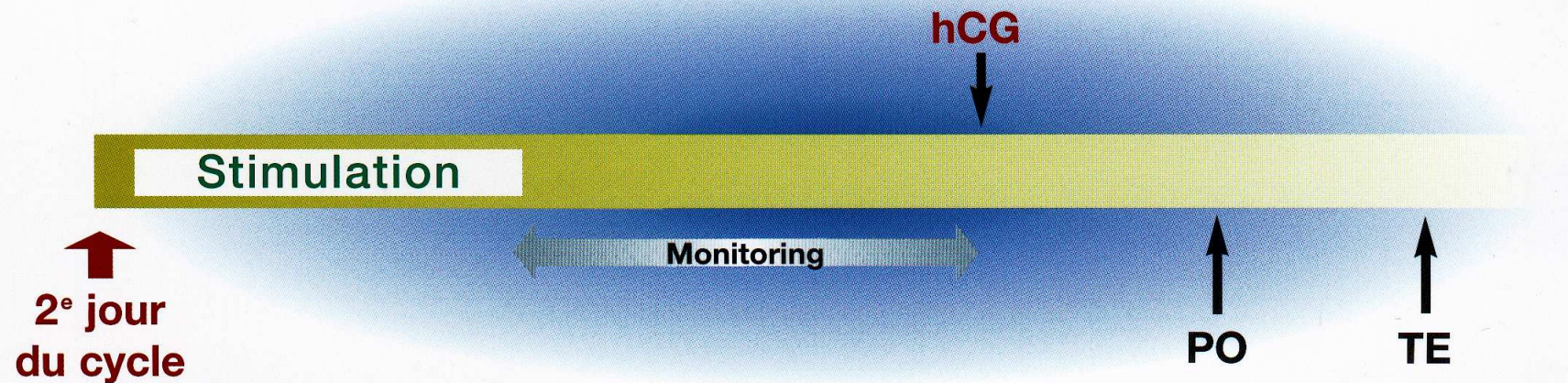
INDUCTION DE L'OVULATION en PMA:



Gonadotrophines.

	Nom déposé	Firme	Présentation	Prix en Euro
hMG-HP	Ménopur®	Ferring	10 x 75 UI.	207.66
FSH rec	Gonal-F®	Serono	1 x 300 UI.	126.53
			1 x 450 UI.	183.78
			1 x 900 UI.	354.14
FSH rec	Puregon® sol.	Organon	1 x 300 UI.	130.31
			1 x 600 UI.	238.86
			1 x 900 UI.	353.38

Jusqu'aux années 80....



Stimulation

- CC (Citrates de Clomiphène) 100 mg de J2 à J6
- hMG ou FSH à partir de J2 (doses et jours variables selon les équipes)

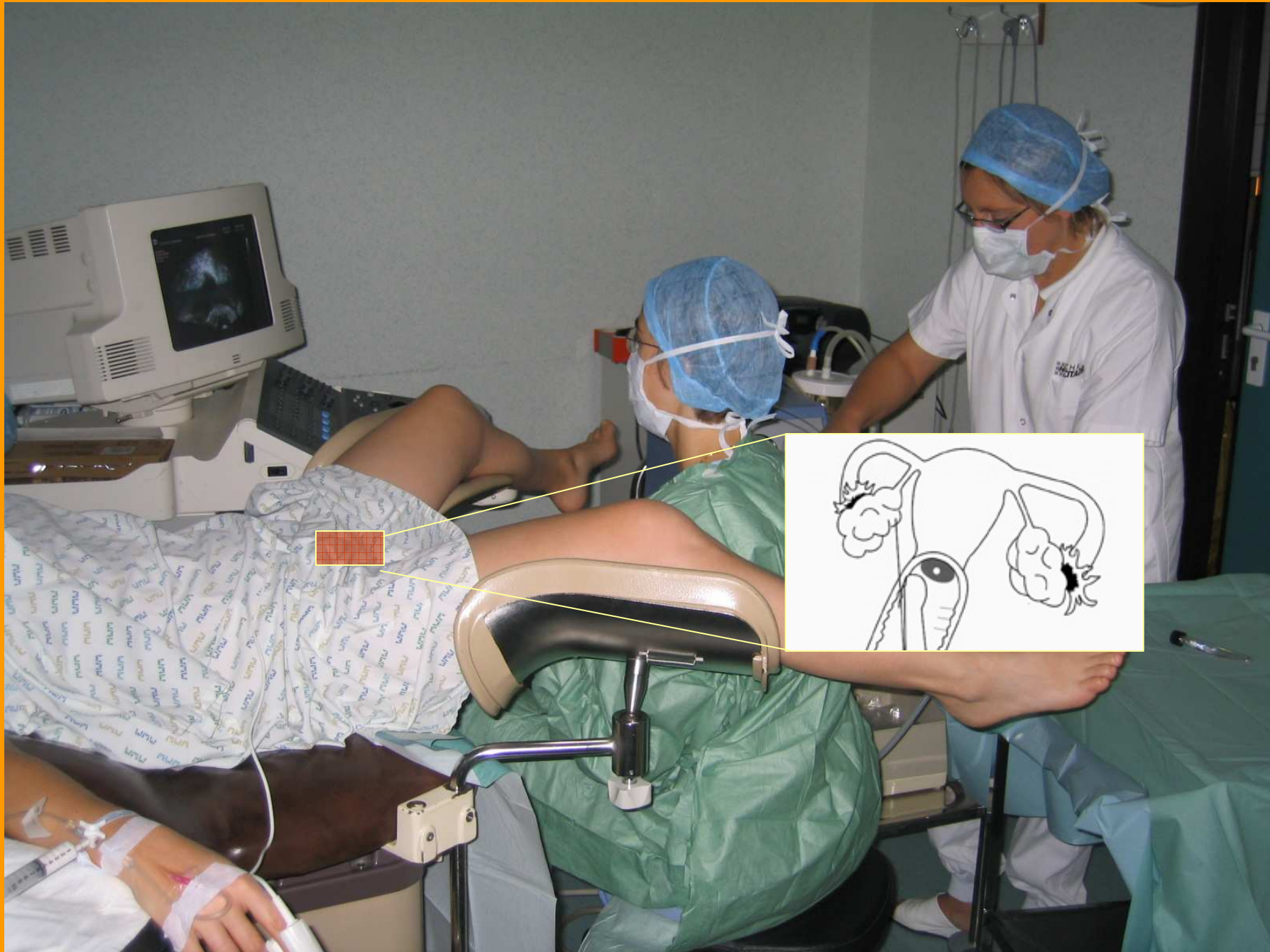
Monitoring

- Dosages hormonaux
- Echographies

PO : Ponction ovarienne

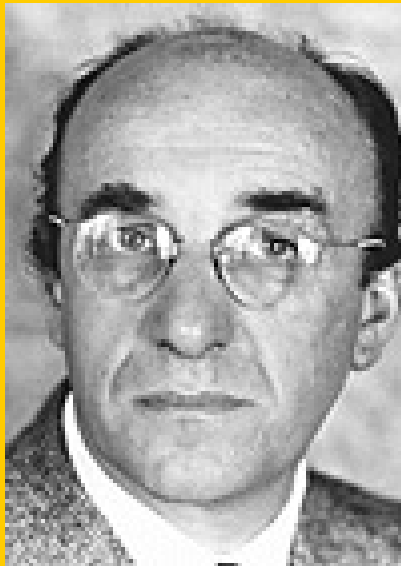
TE : Transfert d'embryons



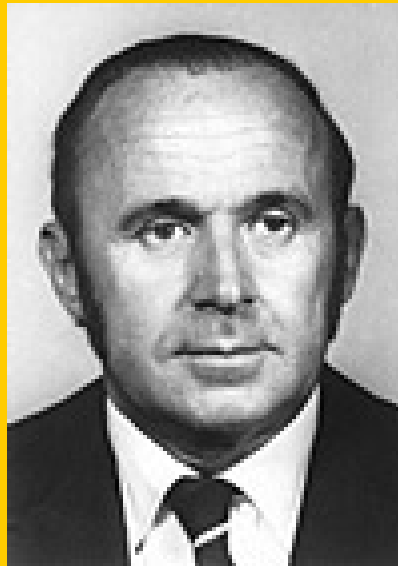




The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1977



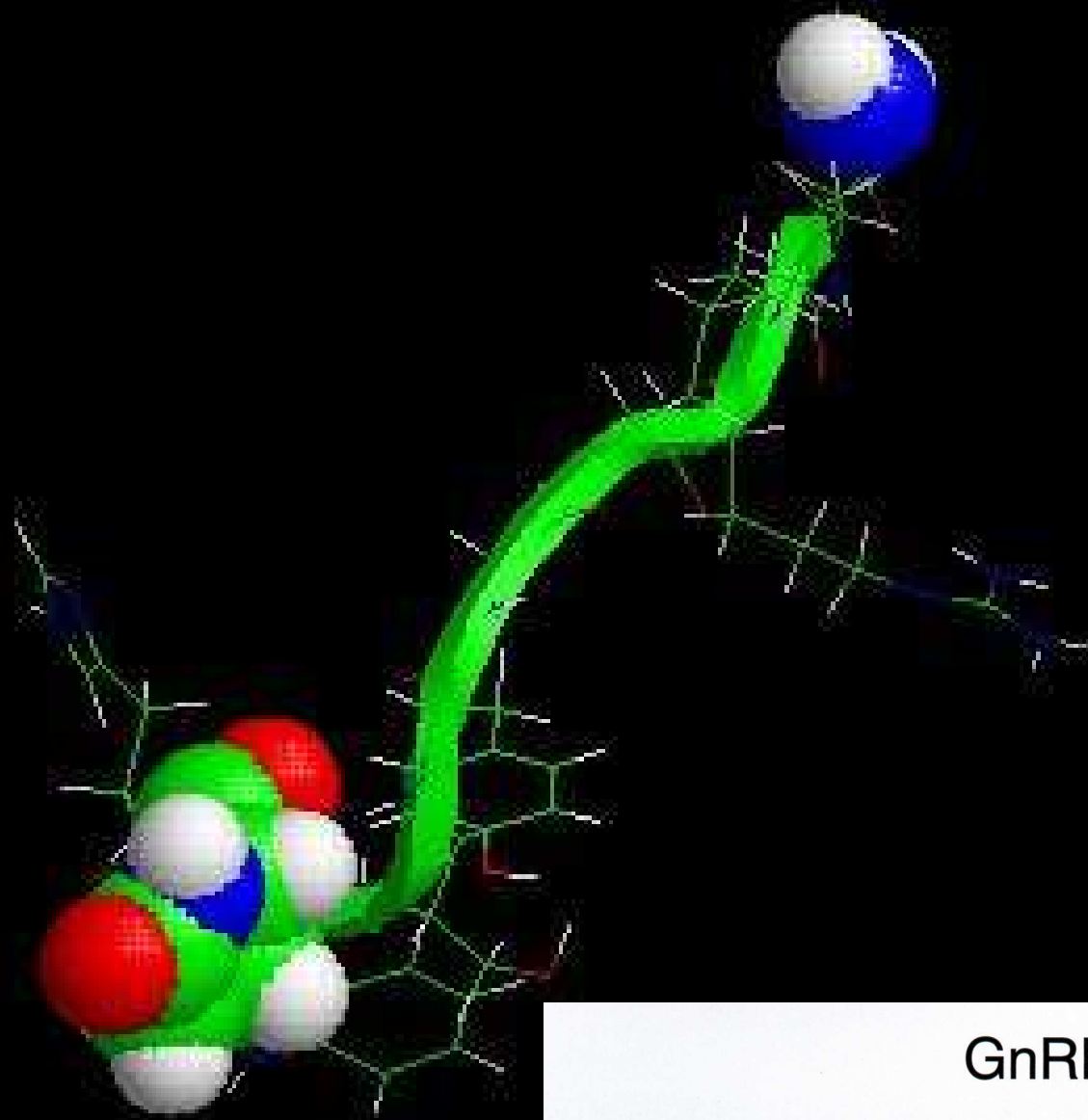
**Roger
GUILLEMIN**
France / USA



**Andrew V
SCHALLY**
POLAND / USA



**Rosalyn
YALOW**
USA



GnRH



INDUCTION DE L'OVULATION en PMA:

II. Agents pharmacologiques.

- Citrate de clomiphène
- Inhibiteurs de l'aromatase
- Gonadotrophines

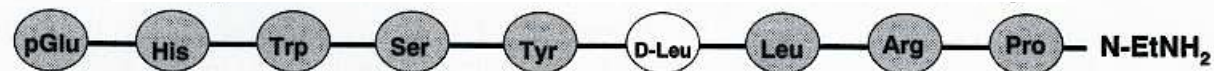
- Agonistes de la GnRH
- Antagonistes de la GnRH

Agonistes de la GnRH : Structure biochimique

GnRH



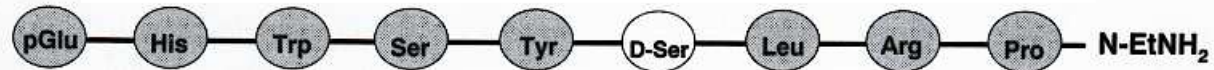
Lucrin® (Leuprolide acétate)



Décapeptyl® (triptoréline pamoate)



Suprefact® - Zoladex® (buserelin-goserelin acetate)



Amino
Acid
Number

1

2

3

4

5

6

7

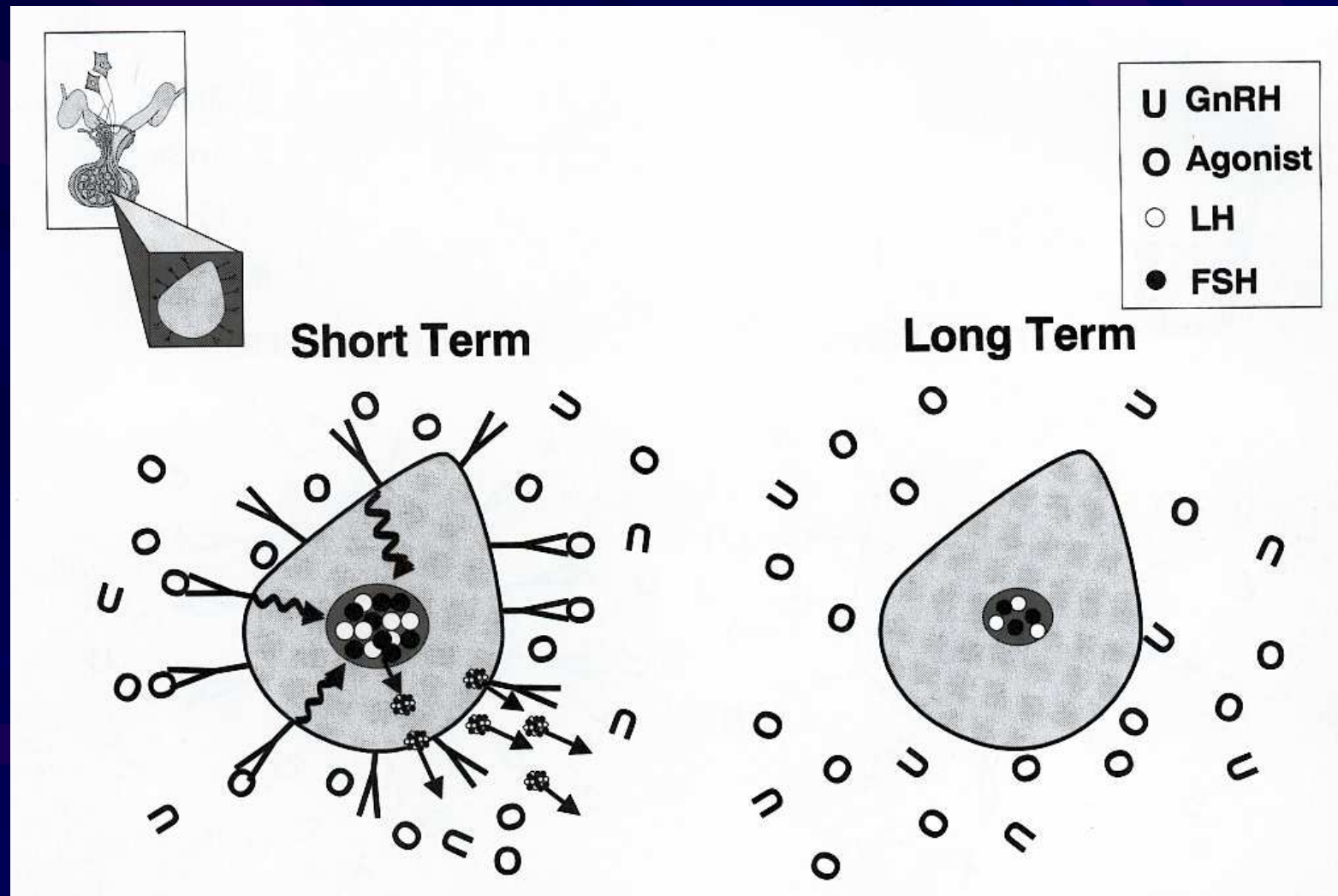
8

9

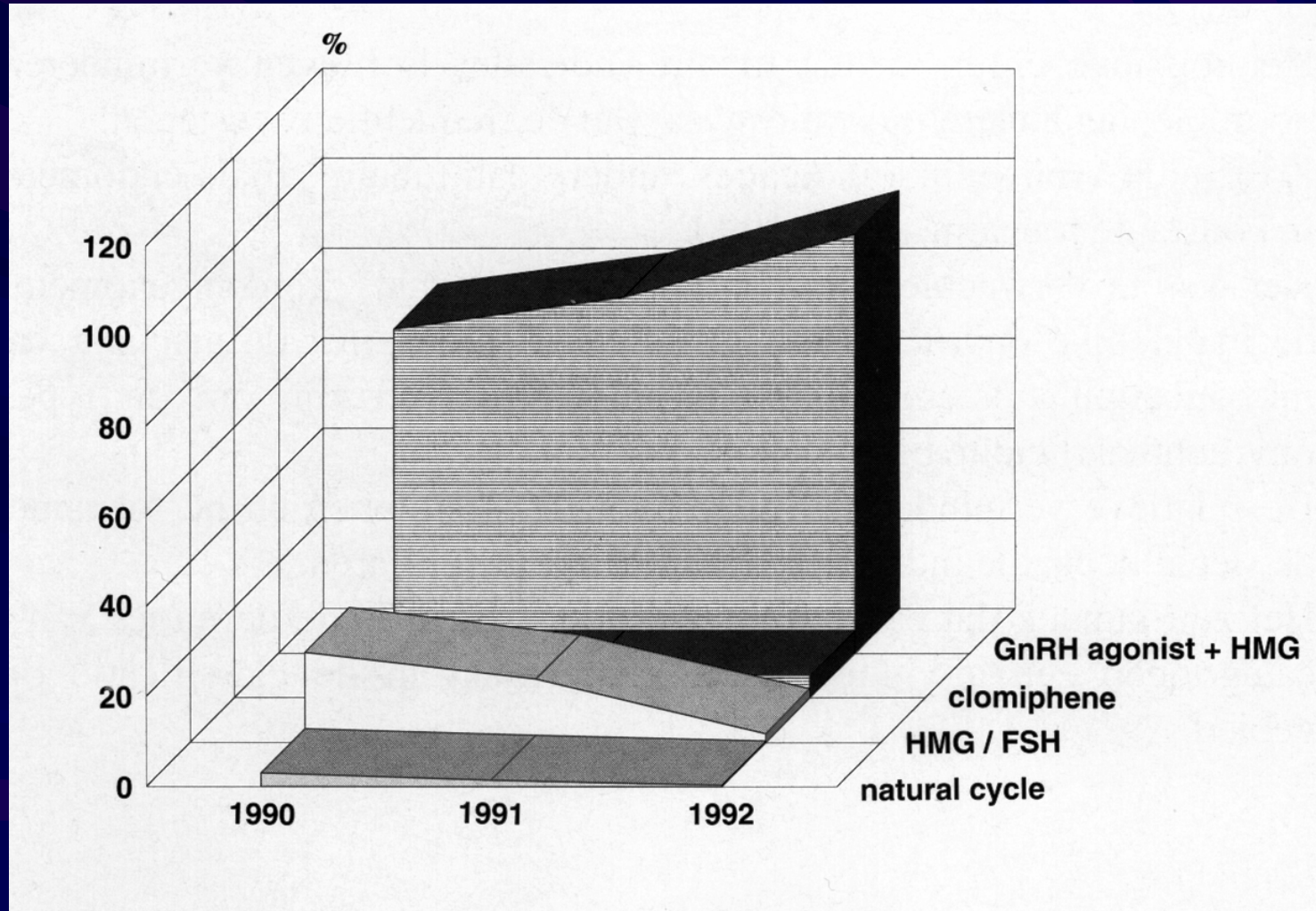
10

(t-butyl) D-Ser

Agonistes de la GnRH : Mode d'action

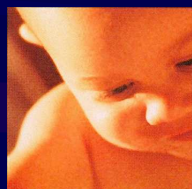
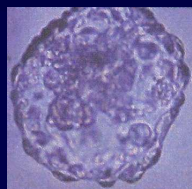


Utilisation des GnRh-a en Belgique (1990-1992)



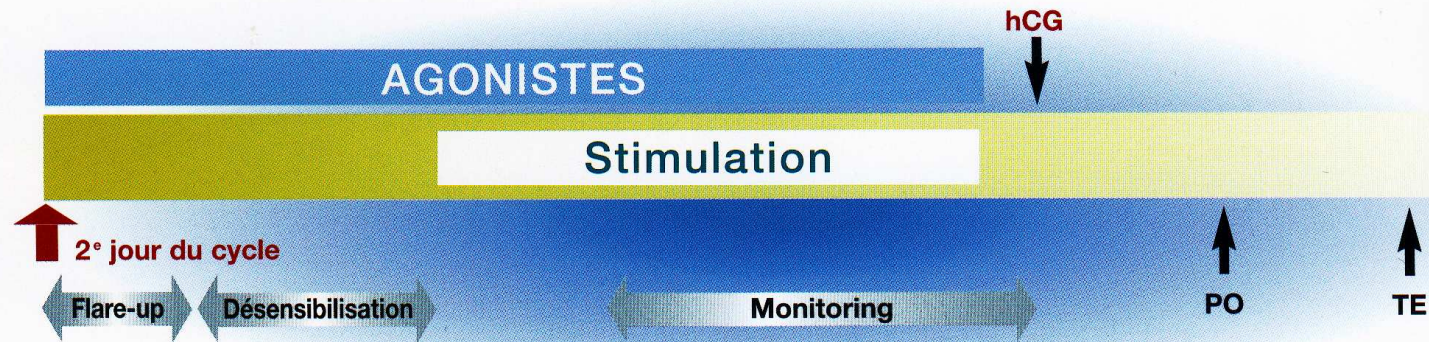
BELRAP 1992

GnRH a.

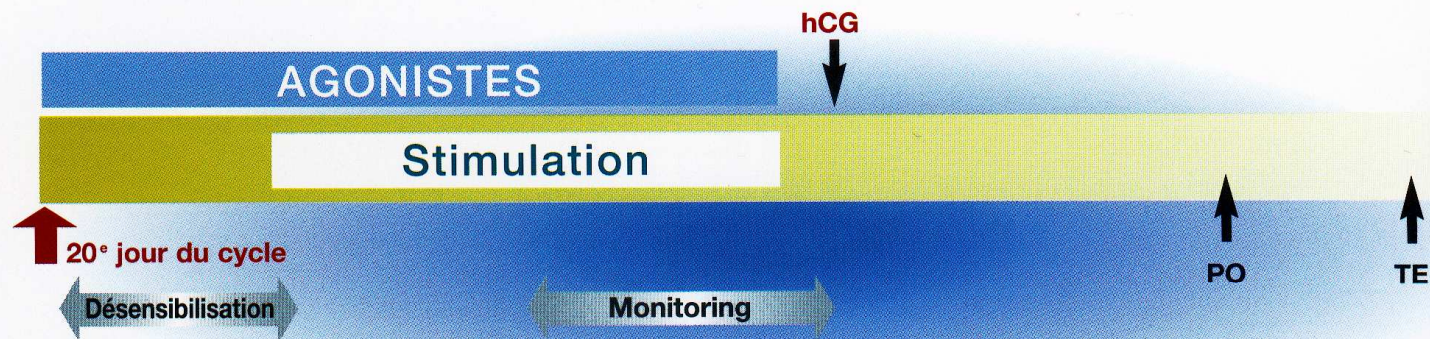


	Nom déposé	Firme	Présentation	Prix en Euro
<u>AGONISTE</u>				
Buséréline	Supréfact® spray	Aventis	1 x 100 doses 4 x 100 doses	44.56 149.78
Goséréline	Zoladex®	AstraZeneca	1 x 3.6 mg	176.97
Leuproréline	Lucrin®	Abbott	1 x 3.75 mg	176.97
Triptoréline	Décapeptyl®	Ipsen	7 x 0.1 mg 1 x 3.75 mg	42.14 176.97

- en phase folliculaire précoce du cycle considéré (à partir de J1 ou J2)



- en phase lutéale du cycle précédent (J21, J22 ou J23)



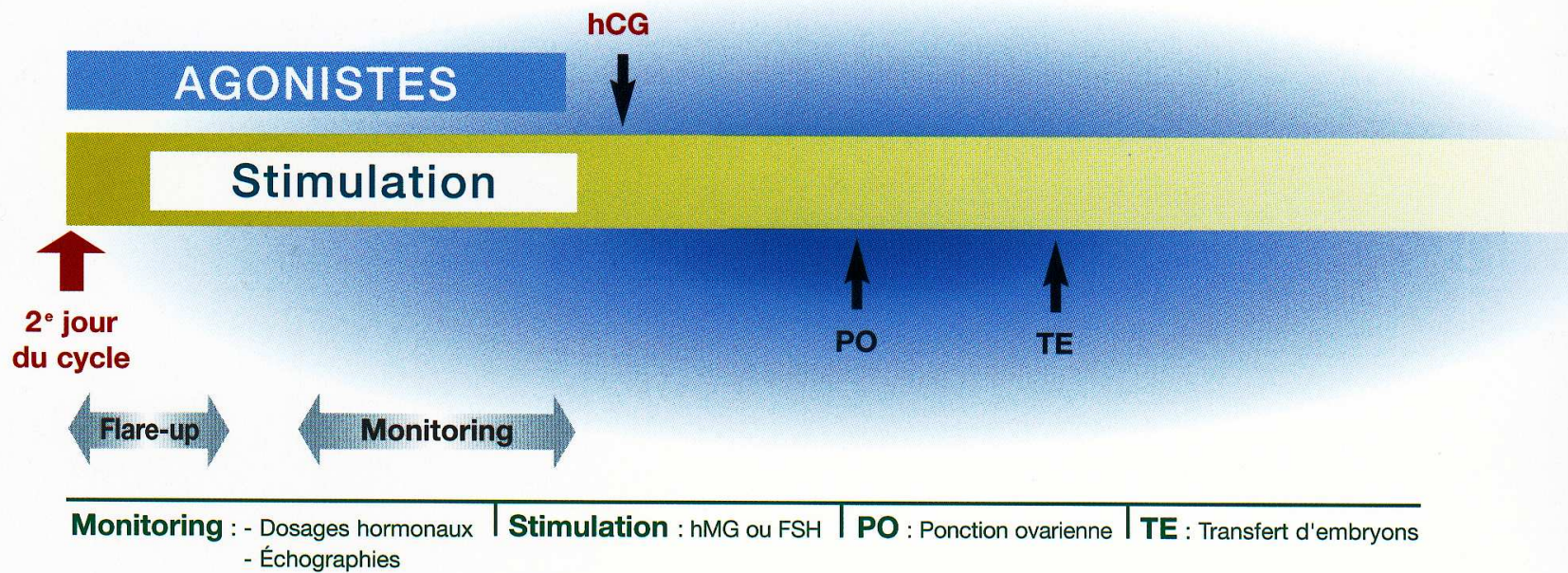
Agonistes : Forme RETARD
ou forme QUOTIDIENNE

Monitoring : - Dosages hormonaux
- Échographies

Stimulation : hMG ou FSH

PO : Ponction ovarienne

TE : Transfert d'embryons



INDUCTION DE L'OVULATION en PMA:

II. Agents pharmacologiques.

- Citrate de clomiphène
- Inhibiteurs de l'aromatase
- Gonadotrophines

- Agonistes de la GnRH
- Antagonistes de la GnRH

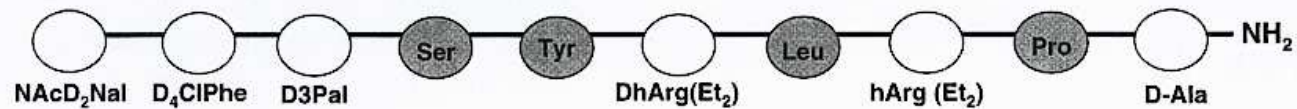
Antagonistes de la GnRH :

Structure biochimique

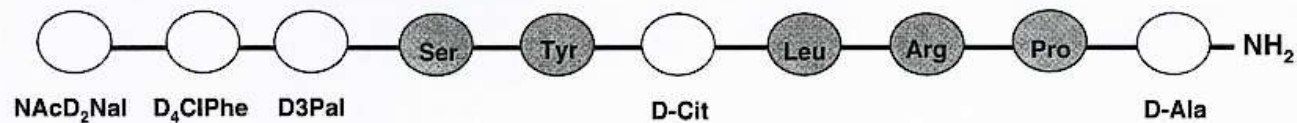
GnRH



Orgalutran® (ganirelix acetate)



Cetrotide® (cetrorelix acetate)



Amino
Acid
Number

1

2

3

4

5

6

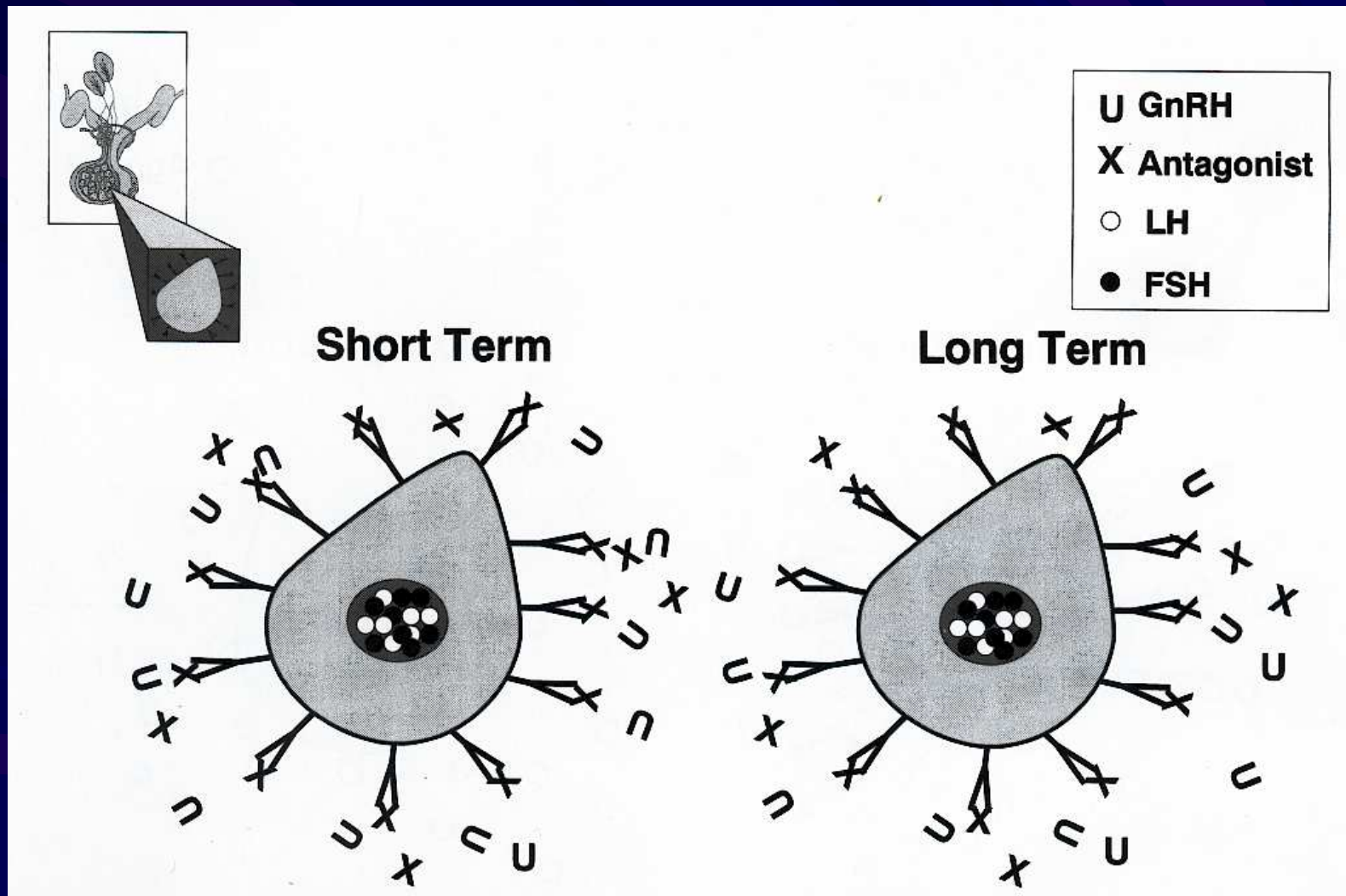
7

8

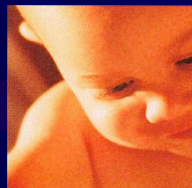
9

10

Antagonistes de la GnRH : Mode d'action



GnRH antagoniste.



	Nom déposé	Firme	Présentation	Prix en Euro
<u><i>ANTAGONISTE</i></u>				
Cérorélix	Cétrotide®	Serono	1 x 0.25 mg 7 x 0.25 mg	53.55 259.49
Ganirelix	Orgalutran®	Organon	5 x 0.25 mg	188.23



Antagonistes : Doses multiples (0,5 et 0,25 mg)

Stimulation : hMG ou FSH

Monitoring : - Dosages hormonaux
- Échographies

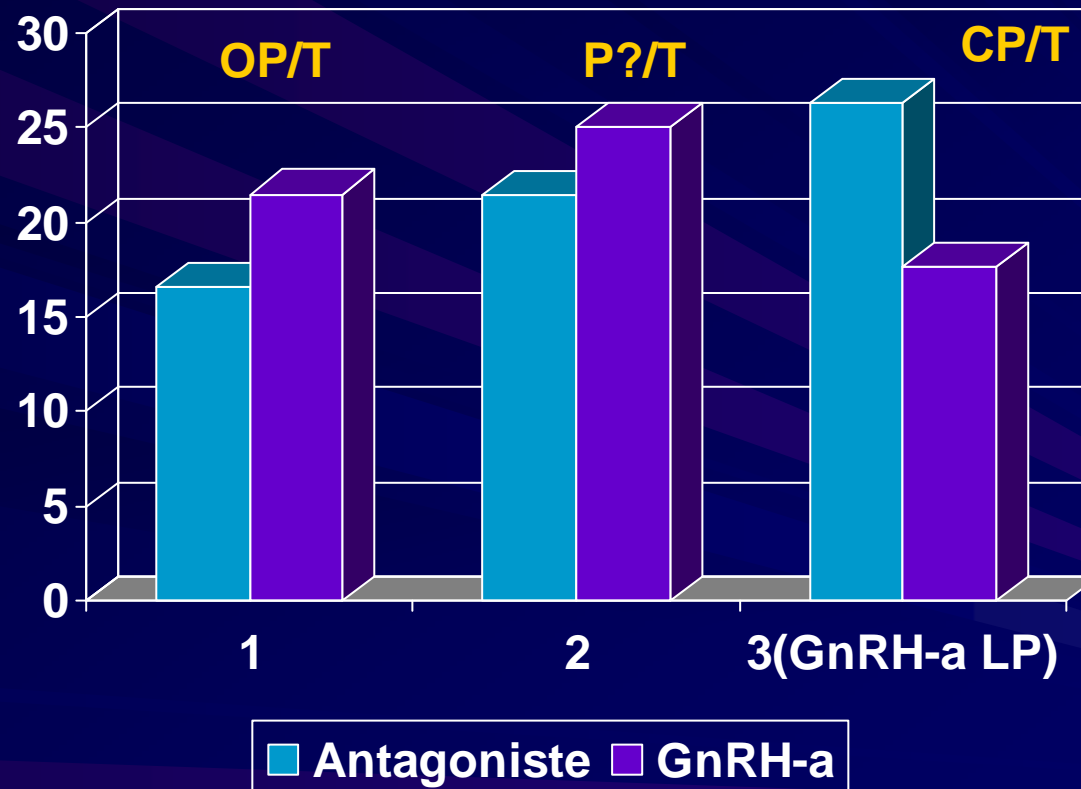
PO : Ponction ovarienne

TE : Transfert d'embryons

Différences-clef entre antagoniste de la GnRH et GnRH-agoniste

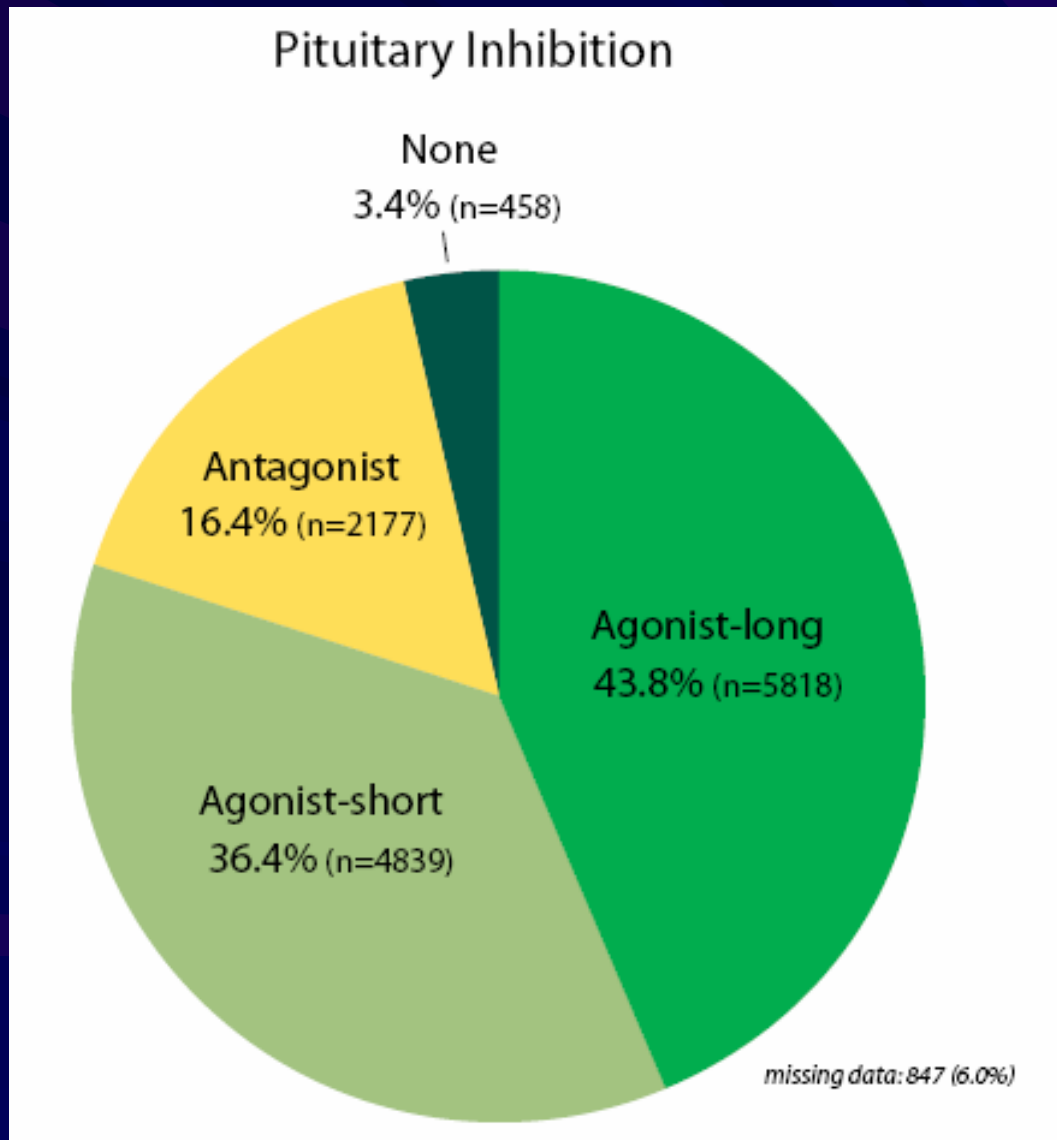
- Pas d'effet flare-up initial.
- Pas de symptôme de privation estrogénique.
- Phase de stimulation plus courte.
- Réduction du nombre d'unités de gonadotrophine.
- Réversibilité rapide.
- Plus grande flexibilité.

Poor Responders : GnRH antagoniste versus GnRH-agoniste

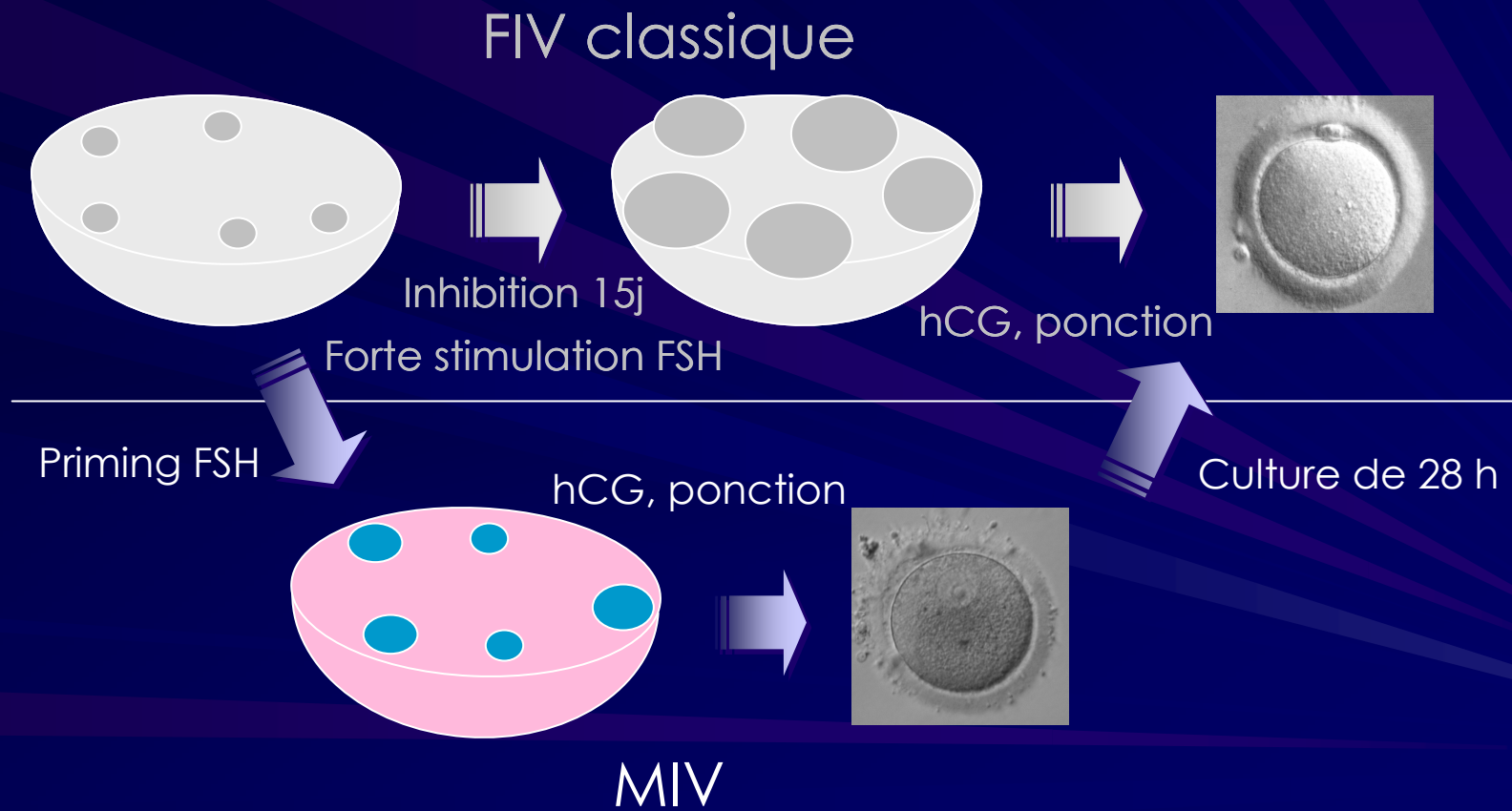


1. Akman M. et al.,2001, Hum Reprod.,16,5.
2. Malmusi S. et al.,2005, Fertil Steril.,84,2
3. Cheuhg L., et al,2005, Hum Reprod., 20,3

Stimulation ovarienne en FIV : BELRAP 2004



Maturation In Vitro



Maturation In Vitro

Avantages

Allègement du traitement :

	FIV	MIV
Durée totale traitement (post pill)	27 j	10 j
Dose gonadotrophines	2500-3000 IU	600 IU
Nombre injections	10-15	4
Nombre de contrôles US+PS	4-5	2

→ Diminution durée, coût, inconfort et effets secondaires

Inconvénient

Taux de grossesse inférieur à la FIV (12-15 % vs 35 %)

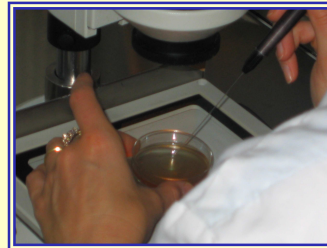
→ Nécessité de bien poser les indications

Fécondation in vitro et culture d'embryon

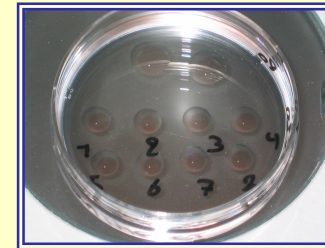
Examen du FF



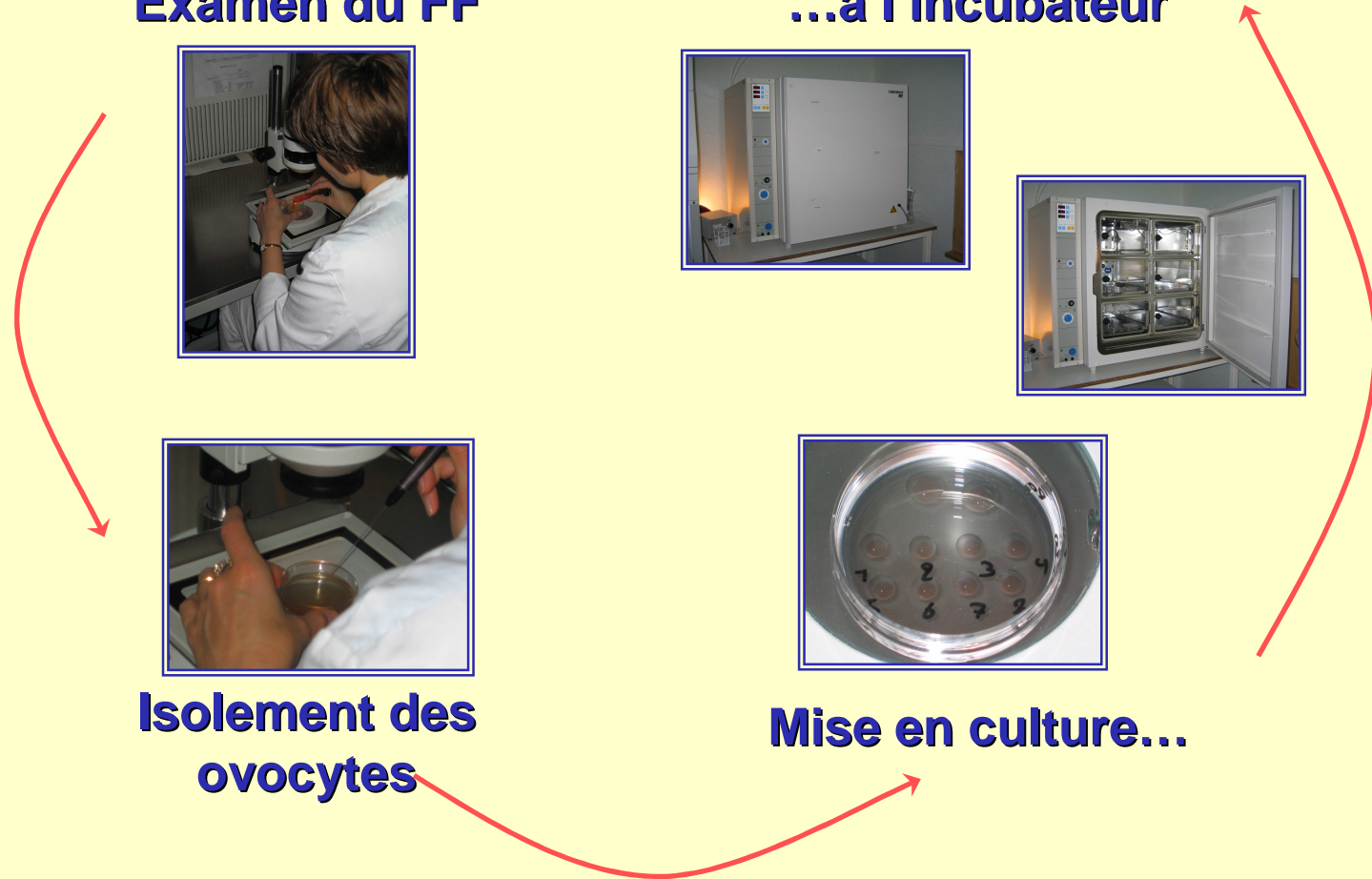
...à l'incubateur



Isolement des ovocytes



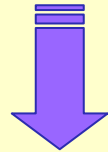
Mise en culture...



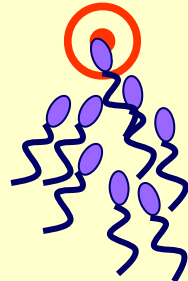
Fécondation in vitro et culture d'embryon

Qualité sperme

Bonne



FIV :
fécondation
spontanée

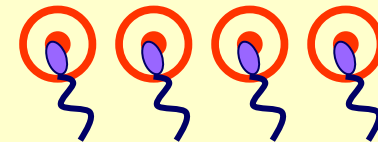


6000 sp/ovocyte mature

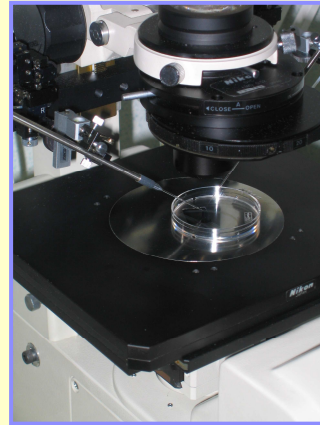
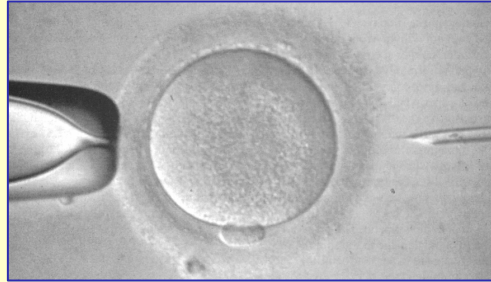
Moins bonne



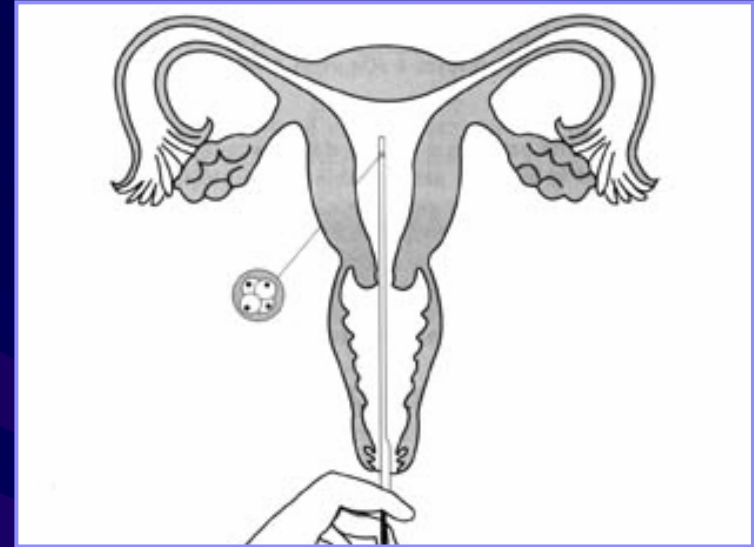
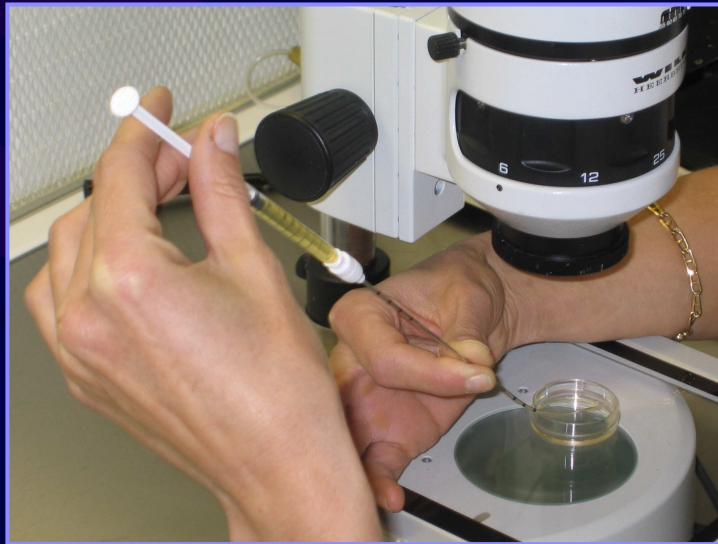
ICSI :
injection d'un
spermatozoïde



ICSI



Le transfert embryonnaire



Transfert embryonnaire

Réglementation belge pour la PMA depuis le 1^{er} juillet 2003
(Moniteur 16 juin 2003)

A. Embryons frais

Moins de 36 ans :

1^{er} cycle
2^{ème} cycle

3^{ème} – 6^{ème} cycle

1 seul embryon (quelle que soit sa qualité)
1 seul embryon si grade A
2 embryons si grade B ou C
2 embryons maximum

36 à < de 40 ans

1^{er} et 2^{ème} cycles
3^{ème} – 6^{ème} cycle

2 embryons maximum
3 embryons maximum

40 à < 43 ans

1^{er} – 6^{ème} cycle

Pas de limite au nombre d'embryons transférés.