



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI - TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET AGRONOMIQUES

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master en biologie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie et Physiologie de la reproduction

Thème

*Normes et pratiques de l'AMP face à l'infertilité féminine
réalisées au centre HAYET de fertilité CHERAGA*

Réalisé par :

M^{elle} AMMAR KHODJA Cylia

M^{elle} KHODJA Siham

Membres du jury :

Mr KHEDDACHE A	MCB	UMMTO	Président
Mme DAOUDI ZERROUKI N.	Professeur	UMMTO	Promotrice
Dr BAHEDDI M.	Médecin Gynécologue	AMP HAYET Alger	Co-promoteur
Mme AKDADER S.	MCB	UMMTO	Examinatrice
Mme AROUN R.	Doctorante	UMMTO	Examinatrice

Promotion 2020/2021

Remerciements

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de notre stage et qui ont aidé lors de la rédaction de ce mémoire.

A notre promotrice Madame Daoudi Zerrouki N Professeur à l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, pour avoir accepté de diriger ce mémoire, pour vos conseils, votre rigueur, soyez assuré de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A Monsieur Kheddache A Maitre de conférence classe B à l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, vous nous faites l'honneur de présider le jury de ce mémoire, veuillez trouver ici l'expression de notre estime.

A Madame Akdader S Maitre de conférences classe B à l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, vous nous faites l'honneur de siéger au jury de notre mémoire.

A Madame Aroun R Doctorante à l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, pour votre implication et vos conseils. Ce fut un honneur d'avoir pu travailler avec vous.

Au Docteur Baheddi directeur du centre HAYET de fertilité ; médecin gynécologue, pour votre encadrement, et de nous avoir bien accueilli au sein de votre équipe, votre gentillesse et votre dynamisme nous ont également été une source de motivation. Merci infiniment.

Au Docteur Benmouhoub médecin gynécologue au centre de fertilité HAYET, pour votre aide, tant au point de vue personnel que dans notre travail.

A toute L'équipe de professionnels du centre, pour tout le soutien qu'ils ont pu nous accorder et ce qu'ils nous ont transmis durant ce mois de stage, qui a été très enrichissant, ces petits moments qui sont devenus inoubliables grâce à vous.

Dédicaces

Aucune dédicace ne pourra faire témoin de mon immense gratitude à leur égard, mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.

Mes frères et sœurs (Viva, Mimane, Dida et Louza) qui m'ont apporté leur soutien moral et intellectuel, et qui sont mon parfait exemple de courage.

A ma très chère grand-mère Naya et ma chère tante Nounou sans leurs sacrifices, on en serait pas là aujourd'hui.

Mes deux anges Elyas et Abdelnour qui ont semés la joie et la bonne humeur.

Ma tante Ouardia, mon cousin Farid, sa femme Karima et leurs enfants en particulier Djoudjou, pour leur aide et pour m'avoir bien accueilli chez eux durant tout mon stage.

Ma meilleure amie Soussou et chers copines Lydia et Zineb qui ont fait que la cité soit l'un de mes endroits préféré, présentes pour me faire rire ou me consoler.

A ma chère Siham, après nos aventures d'adolescentes, nous voilà binôme durant tout le parcours universitaires, pour nos accomplissements de dernière minute et sa patience ; à son père qui croyait en nous et pour son soutien.

A Faredj, qui n'a pas cessé de m'aider toute cette année et pour son soutien.

A Kouceila et ma cousine Faiza, grâce à qui j'ai pu faire mon stage.

A mes amis d'enfances Sarah, Manel, Nadia, Sarah, Mhend et Aghiles, toujours là pour moi.

A la mémoire de mon grand-père qui a donné sa vie pour nous offrir un monde meilleur.

CYLIA

Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail

A mon cher père «*Saïd*», mon exemple éternel, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir. Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point le remercier comme il se doit.

A ma chère maman «*Lynda*» pour son amour, son soutien et son encouragement durant ces années d'études. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

A mes frères «*Hadjar*» et «*Lyes*», aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que je leurs porte. Je leurs souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

A mes grands parents «*Fatima*» «*Tounsia*» et «*Youcef*» qui m'ont chaleureusement encouragé tout au long de mon parcours. Je leurs souhaite une longue vie.

A la mémoire de mon grand père «*Lounis*», qui est toujours présent dans mon esprit et dans mon cœur, puisse Dieu le tout puissant l'avoir en sa sainte miséricorde

A mon oncle «*Rachid*» qui m'a soutenu et qui a toujours été là pour moi. Je lui serai toujours reconnaissante.

A ma famille, mes tantes et mes oncles, source de joie et de motivation, ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité.

A ma tante «*Thiziri*» et son mari «*Abdelhak*» a qui j'exprime toute ma reconnaissance de m'avoir accueillie chaleureusement durant toute la période de mon stage.

A ma chère amie d'enfance avant d'être binôme «*Cici*», pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de notre parcours. A sa famille, en particulier son père «*Belaid*» qui a toujours été là pour nous.

A mes amis qui m'ont toujours aidée en particulier «*Fifi*». Merci pour votre soutien.

A mes meilleures copines «*Katia*» «*Lamia*» «*Sara*» «*Samia*» «*Zineb*» avec qui j'ai partagé des moments inoubliables.

A tous ceux que j'aime.

Siham

SOMMAIRE

Introduction.....	1
-------------------	---

PARTIE I : Etude bibliographique

CHAPITRE I : Rappels anatomo-histo-fonctionnels de l'appareil génital féminin

1. Organes génitaux internes	2
1.1 .Ovaires... ..	2
1.1.1. Anatomie.....	2
1.1.2. Histologie... ..	3
1.1.3. Physiologie de l'ovaire	4
1.2. Trompes Utérines.....	6
1.2.1. Anatomie.....	6
1.2.2. Structure histologique.....	7
1.2.3. Physiologie des trompes... ..	8
1.3. Utérus.....	10
1.3.1. Anatomie.....	10
1.3.2. Histologie	11
1.3.3. Physiologie de l'utérus	12
1.4. Vagin.....	14
1.4.1. Anatomie.....	14
1.4.2. Histologie.....	14
1.4.3. Physiologie du vagin	15
2. Anatomie et histologie des organes génitaux externes	15
3. Régulation hormonale du cycle menstruel	16
3.1. Hypothalamus.....	16
3.2. L'hypophyse	16

SOMMAIRE

CHAPITRE II: Infertilité chez la femme

1. Epidémiologie et Définitions	18
1.1. Epidémiologie	18
1.2. Définitions	18
2. Etiologie féminine	19
2.1. Dysoovulations d'origine centrale	19
2.1.1. Hypogonadisme-hypogonadotrope congénital	19
2.1.2. Hypogonadisme hypogonadotrope acquis	20
2.2. Dysoovulation d'origine périphérique	21
2.2.1. Ovaires polykystiques	21
2.2.2. Insuffisance ovarienne prématurée (IOP)	23
2.3. Infertilité d'origine cervicale	24
2.4. Endométriose	25
2.5. Anomalies utérines	26
2.5.1. Malformations utérines	26
2.5.2. Fibromes utérins	27
2.5.3. Synéchies utérines	28
2.5.4. Polypes	29
2.6. Anomalies des trompes	29
2.6.1. Pathologie bénigne	29
2.6.2. Pathologie maligne	29
2.7. Hyperprolactinémie	29
3. Facteurs influençant sur la fertilité féminine	30
3.1. Âge maternel	30
3.2. Facteurs hygiéno-diététiques	30
3.3. Traitements médicamenteux	30
3.3.1. AINS	30
3.3.2. Chimiothérapie	30
3.3.3. Antidépresseurs	30
3.3.4. Diéthylstilbestrol (Distilbène®)	30
3.4. Antécédents chirurgicaux	31

SOMMAIRE

3.5. Infection génitale	31
4. Exploration de l'infertilité féminine.....	31
4.1. Interrogatoire	32
4.2. Examen clinique	32
4.3. Examens de première intention	32
4.4. Courbe thermique	32
4.5. Dosages hormonaux.....	33
4.6. Examen de la glaire ou mucus cervical.....	33
4.7. Echographie pelvienne	33
4.8. Examens complémentaires de première intention	34
4.9. Examens complémentaires de deuxième intention.....	34

CHAPITRE III : Procréation médicalement assistée

1. Ethique de l'AMP.....	35
1.1. Cadre légal	35
1.2. Religion.....	35
2. Procréation médicalement assistée	36
2.1. Différentes techniques de la procréation médicalement assistée	36
2.2. Stimulation de la fonction ovarienne.....	42
2.3. Monitoring de l'ovulation.....	45
2.4. Déclenchement de l'ovulation.....	46
2.5. Soutien de la phase lutéale	46
2.6. Complications	46

PARTIE II : Etude et rétrospective

1. Description de l'étude.....	48
2. Objectif de l'étude.....	48
3. Description des lieux	48
4. Recueil de données.....	49
5. Résultats et discussion.....	50

SOMMAIRE

5.1. Nature de l'infertilité.....	50
5.2. Âge des patientes	51
5.3. Répartition des patients selon les origines géographiques	53
5.4. Caractéristiques de l'infertilité	53
5.4.1. Type de l'infertilité.....	53
5.4.2. Durée de l'infertilité	54
5.4.3. Causes de l'infertilité féminine	55
5.4.4. Répartition des patientes selon les antécédents gynéco-obstétricaux.....	57
5.4.5. Répartition des patientes selon les antécédents médicaux et chirurgicaux..	58
5.4.6. Répartition des patientes selon les taux d'FSH, LH et E2	60
5.4.7. Répartition des patientes selon le taux de l'hormone antimüllérienne (AMH).....	61
5.4.8. Répartition des patientes selon le taux de prolactinémie	63
5.4.9. Répartition des patientes selon le nombre de follicules antraux.....	63
5.4.10. Répartition des patientes selon les résultats des explorations radiologiques	64
5.5. Données épidémiologiques générales.....	65
5.6. Protocoles de stimulation	66
5.7. Rang de tentative	68
5.8. Origine des spermatozoïdes.....	68
5.9. Caractéristiques biologiques.....	69
5.9.1. Transfert d'embryons frais.....	69
5.9.2. Transfert d'embryons congelés (TEC).....	71
5.10. Taux de succès.....	72
5.10.1. Taux de grossesse clinique selon la technique	73
5.10.2. Taux de grossesse/ponction selon l'âge de la patiente.....	74
5.10.3. Taux de grossesse/transfert selon l'âge de la patiente.....	76

Liste des figures

Figure 01: Anatomie de l'appareil génital féminin.....	02
Figure 02: Structure histologique de l'ovaire.....	03
Figure 03: Différentes étapes de transformation des follicules ovariens.....	06
Figure 04: La trompe de Fallope. A-Représentation schématique. B-image peropératoire de la trompe de Fallope ressemblant étroitement à la vue schématique. C-coupe histologique de faible puissance de l'ampoule. D-section de l'isthme du tube.....	07
Figure 05: Cycle ovarien et endometrial; de la folliculogenèse à l'implantation; J1 (fécondation) à J6 (implantation).....	09
Figure 06: Représentation schématique de l'utérus.....	10
Figure 07: Histologie de l'utérus et de l'endomètre.....	11
Figure 08 : Superposition des sécrétions hormonales sexuelles et des cycles ovariens et utérins chez la femme.....	13
Figure 09: Régulation hypothalamique et hypophysaire de la sécrétion ovarienne et Feed-Back.....	17
Figure 10: Schéma représentant la physiopathologie du SOPK.....	22
Figure 11: Image échographique d'un ovaire polykystique typique.....	23
Figure 12: Mécanismes de l'insuffisance ovarienne prématurée.....	24
Figure 13: Répartition du tissu endométrial à l'extérieur de l'utérus.....	26
Figure 14: Malformations utérines.....	27
Figure 15: Fibromes utérins.....	28
Figure 16: Utérus sain (à gauche), avec synéchies (à droite).....	28
Figure 17: Courbe de température biphasique normale.....	33
Figure 18: Ponction ovocytaire.....	39
Figure 19: Etapes de FIV classique.....	40
Figure 20: Embryons aux stades deux (A) et quatre (B) cellules.....	41

Liste des figures

Figure 21: Micro injection ovocytaire par ICSI.....	41
Figure 22: La pompe à GnRH Lutrepulse (à gauche) Pod collé sur la peau d'une patiente (à droite).....	42
Figure 23: Protocole agoniste long pour ICSI	44
Figure 24: Protocole antagoniste (doses multiples) et (dose unique) : schémas thérapeutiques	45
Figure 25: Echographie d'une hyperstimulation ovarienne	47
Figure 26: Répartition de la nature de l'infertilité.....	50
Figure 27: Répartition en % des patientes infertiles ayant recours à l'AMP en fonction de l'âge.....	51
Figure 28: Répartition des patientes selon la région.....	53
Figure 29: Types d'infertilité	53
Figure 30: Répartition en % des patientes selon la durée de l'infertilité	54
Figure 31: Evolution des indications tubaires de la fécondation in vitro (FIVNAT 2013)	56
Figure 32: Répartition en % des patientes selon les antécédents gynécos-obstétricaux.....	57
Figure 33: Répartition en % des patientes selon les antécédents médicaux	58
Figure 34: Répartition en % des patientes selon des antécédents chirurgicaux	59
Figure 35: Répartition en % des patientes en fonction du bilan hormonal (FSH, LH, E2)	60
Figure 36: Répartition en % des patientes selon le taux d'AMH.....	62
Figure 37: Répartition en % des patientes selon le taux de prolactine	63
Figure 38: Répartition en % des follicules antraux à l'échographie	63
Figure 39: Répartition en % des patientes selon les explorations radiologiques, HSG : Hystérosalpingographie	65
Figure 40: Pourcentage des techniques utilisées	65

Liste des figures

Figure 41: Protocoles de stimulation ovarienne en ICSI.....	67
Figure 42: Origine des spermatozoïdes.....	68
Figure 43: Taux de grossesse clinique selon la technique d'AMP.....	73
Figure 44: Taux de grossesse/ponction selon l'âge des patientes.....	74
Figure 45: Taux de grossesse/transfert selon l'âge des patientes.....	76

Liste des tableaux et annexes

Tableau 1: Nature de l'infertilité FIVNAT.....	51
Tableau 2: Description de la population.....	52
Tableau 3: Type d'infertilité.....	54
Tableau 4: Différentes causes de l'infertilité féminine.....	55
Tableau 5: Causes de l'infertilité féminine.....	55
Tableau 6: Rang de tentatives.....	68
Tableau 7: Caractéristiques biologiques en ICSI.....	69
Tableau 8: Taux de fécondation en ICSI dans notre série et dans la littérature.....	70
Tableau 9: Distribution du nombre d'embryon transférés par cycle.....	70
Tableau 10: Les caractéristiques biologiques de la FIV/ICSI.....	71
Tableau 11: Caractéristiques du transfert d'embryons congelés.....	71
Tableau 12: Evolution des résultats en FIV.....	73
Tableau 13: Résultats en ICSI selon l'âge des patientes.....	75
Annexe 1: Laboratoire de biologie de reproduction (PMA).	
Annexe 2: Fiche de stimulation.	
Annexe 3: Menopur 75 UI : Gonadotrophine extractive (FSH-LH : Ménotropine).	
Annexe 4: Puregon 600 UI/0,72 ml: Gonadotrophine recombinantes (FSH : Follitropine bêta).	
Annexe 5: Gonal-F 900UI/1,5ml: gonadotrophine recombinantes (FSH : Follitropine alfa).	
Annexe 6: Salle de consultation gynécologique.	
Annexes 7: Bloc opératoire : la ponction ovocytaires, les biopsies testiculaires, les hystérosopies diagnostique et opératoires.	
Annexe 8: Laboratoire d'analyses médicales.	

Liste des abréviations

AMP : Assistance médicale à la procréation

ART: Assisted reproductive technology

AMH: Anti-mullerian hormone

CCO : Complexes cumulo-ovocytaires

CFA : Comptage des follicules antraux

DES : Diéthylstilbestrol

E2 : Œstradiol

FCS : Fausse couche spontanée

FIV: Fécondation in vitro

FIVNAT: Fécondation in vitro nationale

FSH: Hormone folliculo-stimulante

FSH rec: FSH recombinante

GEU: Grossesse extra-utérine

GnRH: Gonadotropin releasing hormone ou Gonadolibérine

HCG: Human chorionic gonadotrophine

HHA: Hypogonadisme hypogonadotrope acquis

HHC: Hypogonadisme hypogonadotrope congénital

hMG: Human menopausal gonadotrophine

HSO: Hyperstimulation ovarienne

HSG: Hystérosalpingographie

HTA : Hypertension artérielle

IA : Insémination artificielle

ICSI : Injection intra cytoplasmique de spermatozoïde

IGF-1: Insulin-like growth factor 1

IIU : Insémination intra utérine

IOP : Insuffisance ovarienne prématurée

LH : Hormone lutéinisante

OATS : Oligo-asthéo-tératospermie sévère

OPK : Ovaire polykystique

PMA : Procréation médicalement assistée

SHBG: Sex Hormon Binding Globuline)

SHO : Syndrome d'hyperstimulation ovarienne

SOPK : Syndrome des Ovaires poly-kystiques

TMS: Test de migration survie

TRH: Thyrotrophin releasing hormone

TSH: Thyroid stimulating hormone

UI : Unité internationale



Introduction

INTRODUCTION

L'infertilité se définit par l'absence de conception pendant au moins un an chez un couple désirant une grossesse et ayant des rapports sexuels réguliers sans l'utilisation de contraceptifs. La moyenne de fécondabilité chez les femmes jeunes est de 25%, c'est-à-dire que le délai nécessaire pour concevoir est en moyenne de 4 cycles. Il est considéré comme pathologique lorsqu'il dépasse 2 ans. Cependant, sa prévalence ne cesse d'augmenter dans la population, ce qui fait que le taux d'infertilité varie d'un pays à l'autre, allant de 5 à 8% dans les pays développés et de 5,8 à 44,2% dans les pays en développement (**Qinqin et al., 2014**). Son origine est à 30 % féminine, 30 % d'origine masculine, 30 % mixte et 10% des étiologies restent inexplicables (idiopathiques) (**Lepage et Epelboin, 2018**). L'infertilité est donc un problème de santé mondial qui doit être abordé. Les techniques d'assistance médicale à la procréation (PMA) représentent aujourd'hui un outil indispensable pour la prise en charge de la stérilité. Le diagnostic basé sur des analyses biologiques et cliniques ainsi que sur l'imagerie permet de déterminer la technique à mettre en œuvre. La performance de l'activité PMA en Algérie, se situe aux normes internationales, avec quelques différences dues au faible échantillon de l'étude. La mise en œuvre de la procréation médicalement assistée est subordonnée à des règles religieuses, éthiques et juridiques. Reste la problématique économique qui limite le recours à cette thérapie et qui nécessite l'implication du pouvoir publics.

Toutefois, les études effectuées auprès d'une population infertile ont le plus souvent été réalisées chez les femmes et sont couramment rétrospectives.

En ce sens, l'objectif de notre travail, abordera en première partie l'anatomie et les éléments fondamentaux de la physiologie du système reproducteur féminin, qui va nous permettre de comprendre son fonctionnement, pourquoi son altération peut entraîner une hypofertilité ou une stérilité.

On entamera ensuite l'étude des principales étiologies de l'infertilité féminine et les moyens de diagnostic pour les détecter et les différencier afin d'appliquer pour chaque couple le traitement le plus adéquat. Enfin, les techniques de procréation médicalement assistée les plus utilisées, à savoir l'insémination intra-utérine et la fécondation in vitro.



Partie I : Etude bibliographique.



***Chapitre I : Rappels anatomo-histo-
fonctionnels de l'appareil génital
féminin***

L'appareil génital féminin regroupe un ensemble d'organes situés dans la cavité pelvienne. Il comprend les organes génitaux internes (Ovaires, Trompes de Fallope, Utérus et Vagin) dans les deux tiers supérieurs, tandis que le tiers inférieur du vagin regroupe les organes génitaux externes : la vulve (vestibule, petites lèvres, grandes lèvres et le clitoris) (**Barilier, 2007**) (**Figure 1**). On retrouve en outre des caractères sexuels extra-génitaux, dits secondaires: les seins (**Goerk, 2004**).

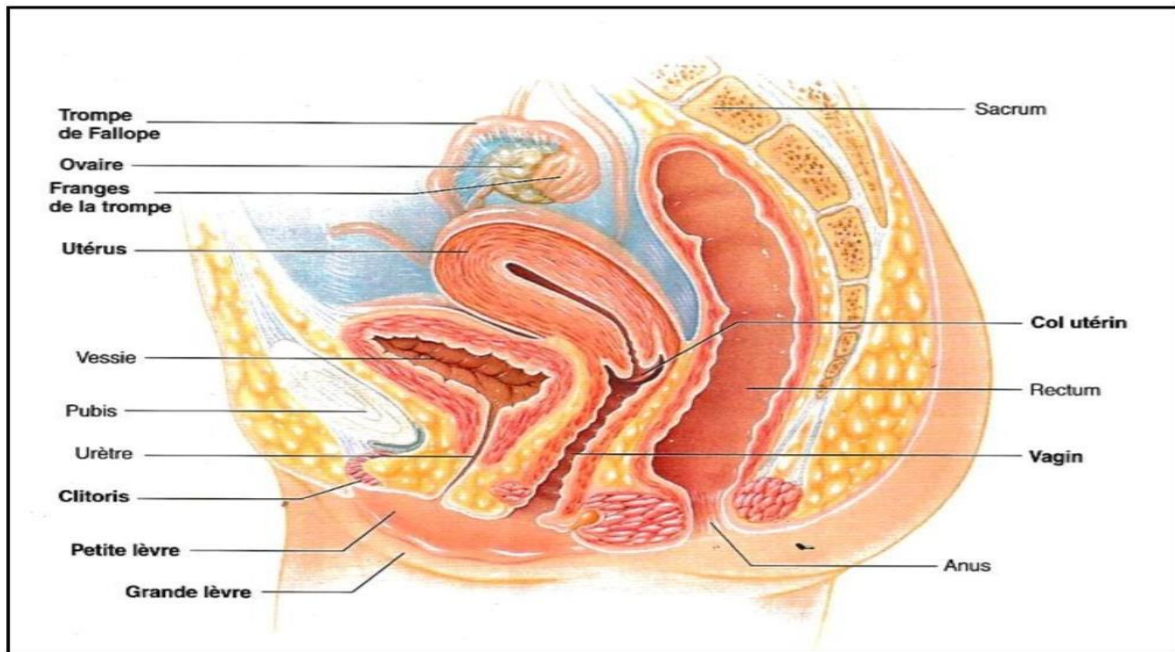


Figure 1 : Anatomie de l'appareil génital féminin (**Sherwood, 2000**).

Cet appareil génital, soumis à des variations cycliques, qui sont sous le contrôle des fluctuations hormonales de l'axe hypothalamo-hypophysaire, assure les principales étapes de la reproduction: Production des gamètes féminins ou ovules, accueil et acheminement des gamètes masculins ou spermatozoïdes, fécondation de l'ovule, transit et implantation de l'œuf fécondé, développement de l'embryon puis du fœtus pendant la grossesse et expulsion de ce dernier lors de l'accouchement (**Barillier, 2007**).

1. Organes génitaux internes

Ovaires

Anatomie

Les ovaires ou gonades féminines sont deux glandes paires, et symétriques. Ils ont chacun la forme d'une amande, à surface mamelonnée (albuginée), d'environ 4 cm de long, 2 cm de large, 1 cm d'épaisseur blanc nacré. À la cœlioscopie, sa teinte tranche vers le blanc nacré. Ils

sont situés de part et d'autre de l'utérus et leur face interne correspond au pavillon de la trompe. Des ligaments les relient aux organes voisins (utérus, trompes). Un ovaire est composé de 2 couches de tissu : au centre, la partie médullaire contient les vaisseaux sanguins assurant l'irrigation ; à la périphérie, la partie corticale, qui occupe les deux tiers de la glande (**Kamina et al., 2003 ; Lassau, 2009**).

Histologie

L'ovaire est tapissé par un épithélium formé d'une seule couche de cellules cubiques simples (permettant le passage des ovules), qui est une prolongation du revêtement épithéliale pavimenteux du mesovarium par lequel l'ovaire est rattaché au ligament large (**Barrilier, 2007**).

L'ovaire est composé d'une zone corticale et d'une zone médullaire:

• **Zone corticale**

• **Zone médullaire**

• **Zone périphérique de la médullaire (Barrilier, 2007) (Figure 2).**

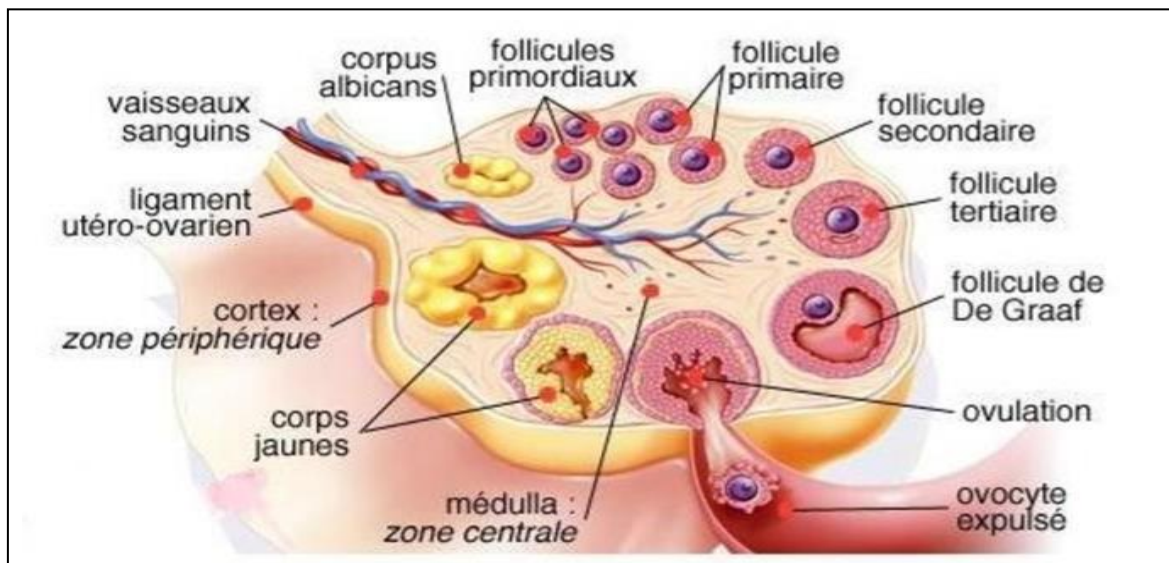


Figure 2: Structure histologique de l'ovaire (**Tortora et Derrickson, 2007**).

Physiologie de l'ovaire

L'ovaire a une double fonction, exocrine (maturation et émission cyclique de l'ovocyte) et endocrine (imprégnation hormonale œstroprogestative de l'appareil génital féminin), qui sont la résultante du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire (**Bazot et al., 2004**).

L'activité ovarienne se manifeste pour la première fois lors de la pleine maturation sexuelle de la puberté par des sécrétions stéroïdiennes principales (**Johnson et Leroy , 2002**). Au cours du cycle elle comporte quatre phases: la phase menstruelle qui marque le début de chaque cycle, la phase folliculaire, la phase ovulatoire et la phase lutéale.

Dans l'ovaire fœtal, le stock folliculaire est d'environ 4 millions, il en reste environ 1 million à la naissance de follicules primordiaux dont beaucoup vont involuer spontanément (**Ardaens et Gougeon, 2017**)

À partir de la puberté, seuls 400 000 ovocytes persistent et 400 d'entre eux environ arrivent à maturation complète. La disparition des follicules primordiaux correspond donc soit à l'entrée en phase de croissance, soit à l'atrésie (**Bazot, 2016 ; Lansac et Cornuau, 2018**).

On distingue trois étapes successives jusqu'à l'ovulation :

- Ovogénèse fœtale (de la mise en place de l'ovaire fœtal à la formation du stock de follicules primordiaux).
- Folliculogénèse basale ou précoce (indépendante des hormones gonadotropes).
- Folliculogénèse antrale ou tardive qui est la croissance terminale et qui marque le début du cycle ovarien, la phase folliculaire (**Bonnet, 2013**).

En effet Chaque vague de croissance folliculaire comprend trois phases: recrutement, sélection et dominance (**Choisi, 2010**).

Folliculogénèse

C'est le processus au cours duquel le follicule ovarien subit sa maturation conjointement à l'ovogénèse. C'est un processus long dans lequel est géré le stock d'ovocytes formé au cours de la vie fœtale (**Choisi, 2010**).

La maturation des follicules commence dès le 3^{ème} mois de vie fœtale. Au 6^{ème} mois, le stock de cellules n'est constitué que d'ovocytes de 1^{er} ordre, bloqués en fin de prophase de 1^{ère}

division méiotique: ce sont des follicules primordiaux qui présente l'unité fonctionnelle de base de l'ovaire (**Martin, 2002 ; Troglia, 2014**).

Elle comprend les stades de follicule primordial, primaire et secondaire, constituant les follicules pré-antraux, puis les stades tertiaires et de De Graaf représentant les follicules antraux (**Hanzen et al., 2000; Monniaux et al., 2009**).

Cycle ovarien

Le cycle ovarien est une série de phénomènes biologiques qui se déroulent à chaque mois dans l'un des deux ovaires et qui a pour résultat la production d'un ovocyte. Il dure environ 28 jours. C'est le schéma récurrent d'événements hormonaux et de modifications associées des tissus reproducteurs, qui régit l'ovulation, la conception et l'implantation zygotique (**Emery, 2017**).

Il comporte 03 phases: La phase folliculaire (Follicule primaire, Follicule en maturation, Follicule mûr), l'ovulation, la phase lutéale (Corps jaune, dégénérescence du corps jaune).

• **Phase pré-ovulatoire (1 à 13 Jours):** L'ovocyte de 1^{er} ordre termine la première partie de sa méiose. Il en résulte un ovocyte de 2^{ème} ordre. À la fin de cette phase, le follicule mature est gonflé et il forme une légère bosse à la surface de l'ovaire.

• **Ovulation (Jour 14):** Où le follicule forme une bosse. La paroi de l'ovaire se déchire et le follicule libère l'ovocyte vers la trompe de Fallope.

• **Phase post ovulatoire (15 à 28 Jours):** Après expulsion de l'ovocyte, les tissus folliculaires se réorganisent pour former le corps jaune. Si l'ovocyte libéré n'est pas fécondé, la dégénérescence du corps jaune commence environ 10 jours après sa formation (**Bénard , 2015**) (**Figure 3**).

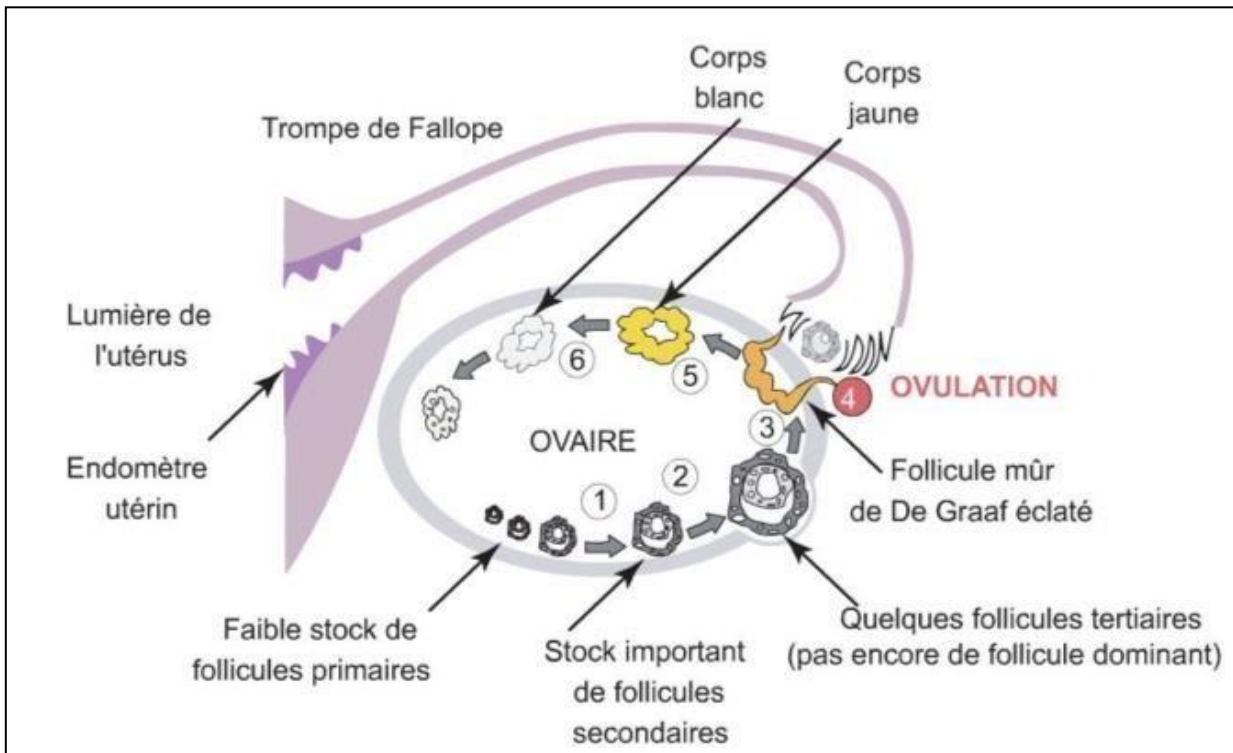


Figure 3: Différentes étapes de transformation des follicules ovariens (Troglia, 2014).

Trompes Utérines

Anatomie

La femme possède deux trompes utérines appelées aussi «Salpinx» ou «Trompes de Fallope», dérivent des canaux de Muller, deux formations tubulaires latérales, qui s'étendent de part et d'autre de l'utérus. Une trompe (oviducte) est un conduit mesurant une dizaine de cm de long. (Tortora et Grabowski, 2001).

Chaque trompe est divisée en 04 segments de médiale en latérale:

- **Pavillon:** appelé «infundibulum», présente la portion ouverte en forme d'entonnoir, bordé de projections digitiformes «Franges de la trompe». Il s'ouvre dans la cavité pelvienne par l'orifice du pavillon «l'ostium abdominal»; ce qui explique la possibilité de grossesse extra utérine.
- **Ampoule tubaire:** Segment qui fait suite au pavillon, perpendiculaire à l'isthme, légèrement dilaté. C'est le segment le plus long mesurant 07 cm de long avec un diamètre de 08 mm.
- **Isthme de la trompe:** continue l'ampoule tubaire, segment étroit très rétrécie, qui se termine à l'entrée de la paroi de l'utérus.
- **Segment interstitiel (Utérin):** Fait suite à l'isthme, cette portion est totalement incluse dans l'épaisseur de la paroi utérine qu'elle transperce. Elle s'ouvre ensuite dans la cavité utérine

par un orifice de 1mm de diamètre nommé «Ostium utérin» (Uterinum) (Marieb, 2005) (Figure 4).

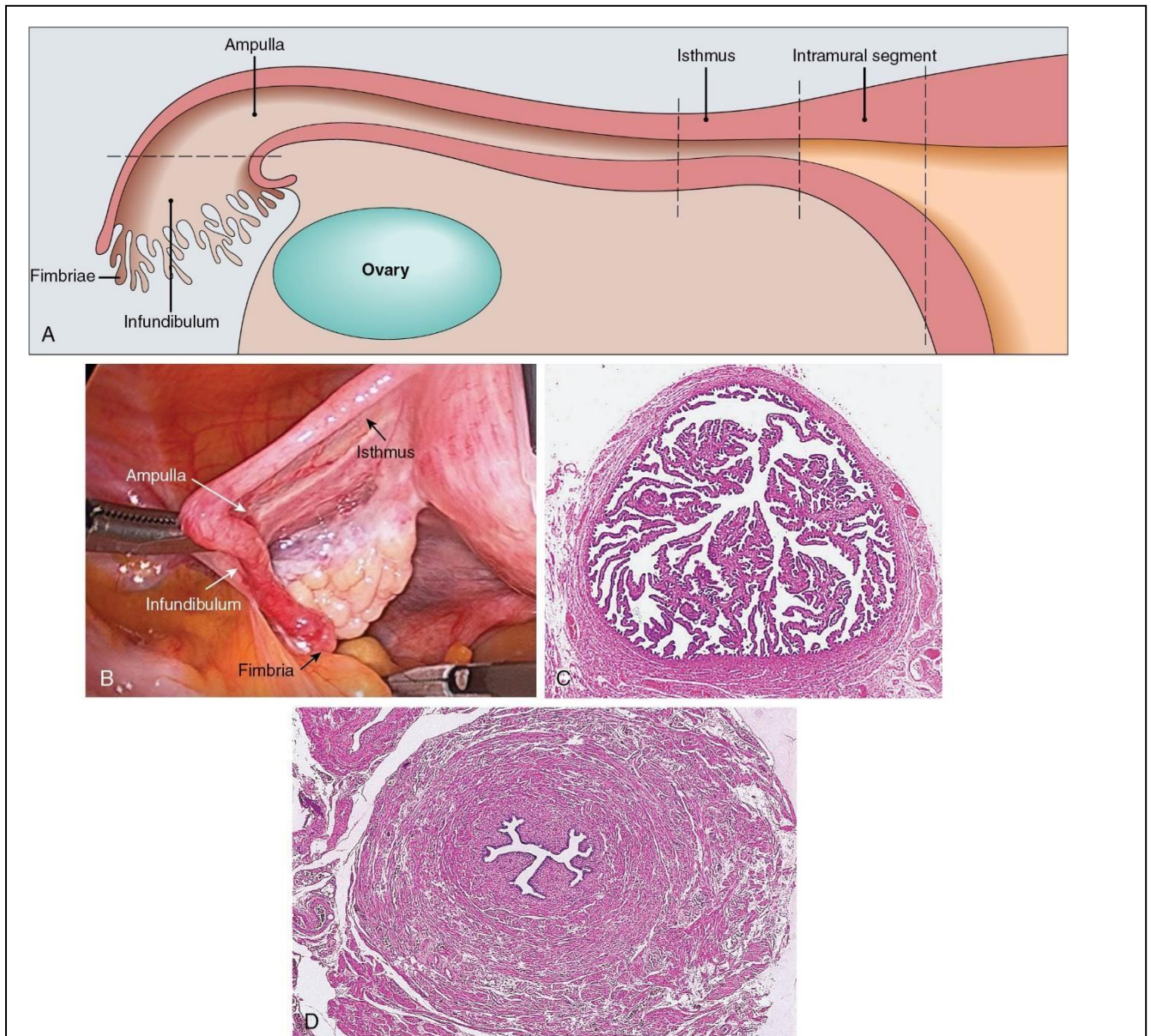


Figure 4: La trompe de Fallope. A-Représentation schématique. B-image peropératoire de la trompe de Fallope ressemblant étroitement à la vue schématique. C-coupe histologique de faible puissance de l'ampoule. D-section de l'isthme du tube. (Nunziato et al., 2021).

Structure histologique

Les trompes utérines sont composées de 03 tuniques, qui sont, de l'intérieur vers l'extérieur, la muqueuse, la musculuse et l'adventice (séreuse).

- **Muqueuse:** avec une lumière irrégulière et découpée, bordée par un épithélium cylindrique simple qui comporte 02 types cellulaires; les cellules ciliées qui sont plus nombreuses pendant la période ovulatoire et les Cellules sécrétrices(Glandulaires).

Sous cet épithélium on retrouve la lame basale puis le chorion formé de tissu conjonctif lâche vascularisé.

Au niveau de l'ampoule, la muqueuse forme de nombreux replis et au niveau de l'isthme, la lumière rétrécie progressivement et les plis de la muqueuse se raréfient.

- **Musculeuse:** composée de deux couches de cellules musculaires lisses; interne circulaire et externe longitudinale. Elle est richement vascularisée et épaisse au niveau de l'isthme.

- **Séreuse:** Tissu conjonctif; vascularisée (**Tachdjian et al., 2016**).

Physiologie des trompes

La trompe utérine; organe de transition entre l'ovaire et la cavité utérine, possède une histologie complexe qui lui permet d'accomplir multiples rôles actifs (**Bonne et al., 2015**). En effet elle assure la captation de l'ovocyte expulsé au moment de l'ovulation grâce aux mouvements des longs cils qui se retrouvent à la surface de nombreuses cellules et qui battent constamment vers l'utérus. Aussi parmi ses fonctions, elle sera le site de la fécondation par la rencontre des deux gamètes mâle et femelle. Ainsi faciliter le mouvement du zygote immobile vers la cavité utérine (**Heffner et Schust, 2014**).

Transport de l'ovocyte

L'activité ciliaire est la composante principale du transport de l'ovocyte dans la trompe. L'ovocyte est d'abord capté par le pavillon tubaire qui, au moment de l'ovulation, vient au contact de l'ovaire et effectue des mouvements d'avant en arrière. Cette action serait commandée par les prostaglandines du liquide folliculaire. Une fois la captation ovocytaire réalisée, l'ovocyte transite dans la trompe jusqu'à la jonction isthmique puis une stagnation au niveau de l'ampoule (**Bonne et al., 2015**).

Transport des spermatozoïdes :

Une fois passés les obstacles cervical et utérin, les spermatozoïdes arrivent au niveau tubaire où leur survie peut aller jusqu'à 85 heures. Leur migration est rapide. Par ailleurs, le mouvement des spermatozoïdes est influencé par le flux de fluide tubaire ainsi que par les mouvements ciliaires. La liaison avec l'épithélium est rompue une fois les spermatozoïdes capotés et hyperactivés. Ils progressent alors vers la jonction ampullo-isthmique par des

mécanismes de contractions du myosalpinx, de chimiotactisme entre l'ampoule et l'isthme (**Bonne et al., 2015**).

1.2.3.3 Fécondation

La fécondation se fait au niveau ampullo-isthmique, puis l'ovocyte fécondé migre vers la cavité utérine. La durée de transit embryonnaire au sein de la trompe est estimée à 72 heures (**Bonne et al., 2015**). En plus de ces fonctions de transport, la trompe fournit également un environnement optimisé pour la fertilisation; il nourrit l'embryon précoce pendant qu'il est transporté dans l'utérus (**Ezzati et al., 2014**). Lorsque les cils sont incapables de bouger, un embryon peut s'implanter de manière inappropriée dans la trompe elle-même (grossesse extra-utérine) (**Heffner et Schust, 2014**) (**Figure 5**).

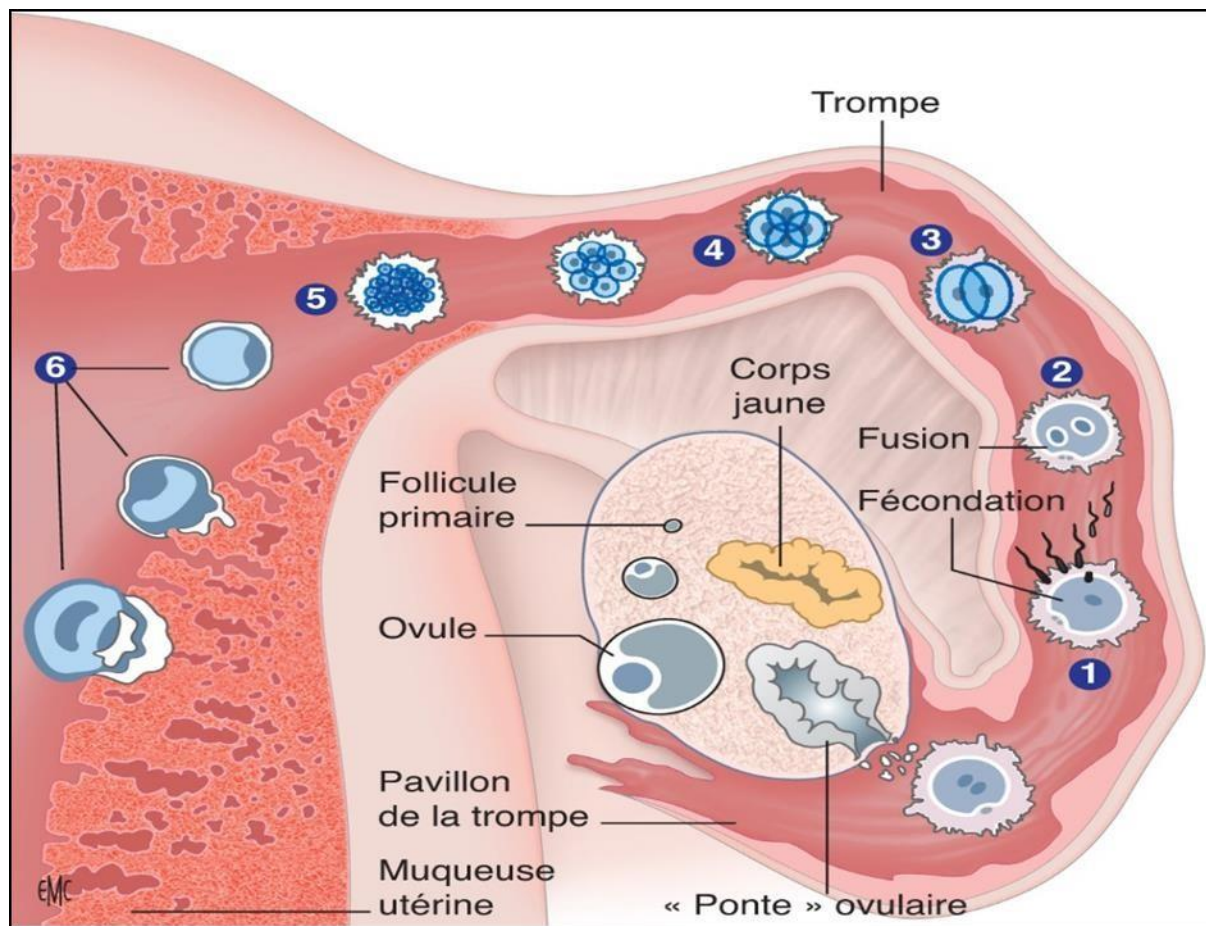


Figure 5: Cycle ovarien et endometrial; de la folliculogénèse à l'implantation; J1 (fécondation) à J6 (implantation) (**Merviel et al., 2020**).

Uterus

Anatomie

Il est situé dans le bassin entre le rectum et la base de la vessie. Il s'agit d'un organe creux, musculaire et impaire mesurant environ 7 cm de long et 4 cm de large, aux parois épaisses, destiné à accueillir, à héberger et à nourrir l'ovule fécondé. Il a à peu près la forme et la grosseur d'une poire renversée (Marieb, 2005).

L'utérus se divise en quatre parties. La partie la plus volumineuse est son corps. La partie arrondie située au-dessus du point d'insertion des trompes est le fundus. La partie légèrement rétréci entre le col et le corps est l'isthme de l'utérus. Le col de l'utérus est plus étroit et il constitue son orifice qui fait saillie dans le vagin. La cavité du col est le canal du col utérin, qui communique avec le vagin par l'orifice externe, et avec le corps de l'utérus par l'orifice interne (Marieb, 2005) (Figure 6).

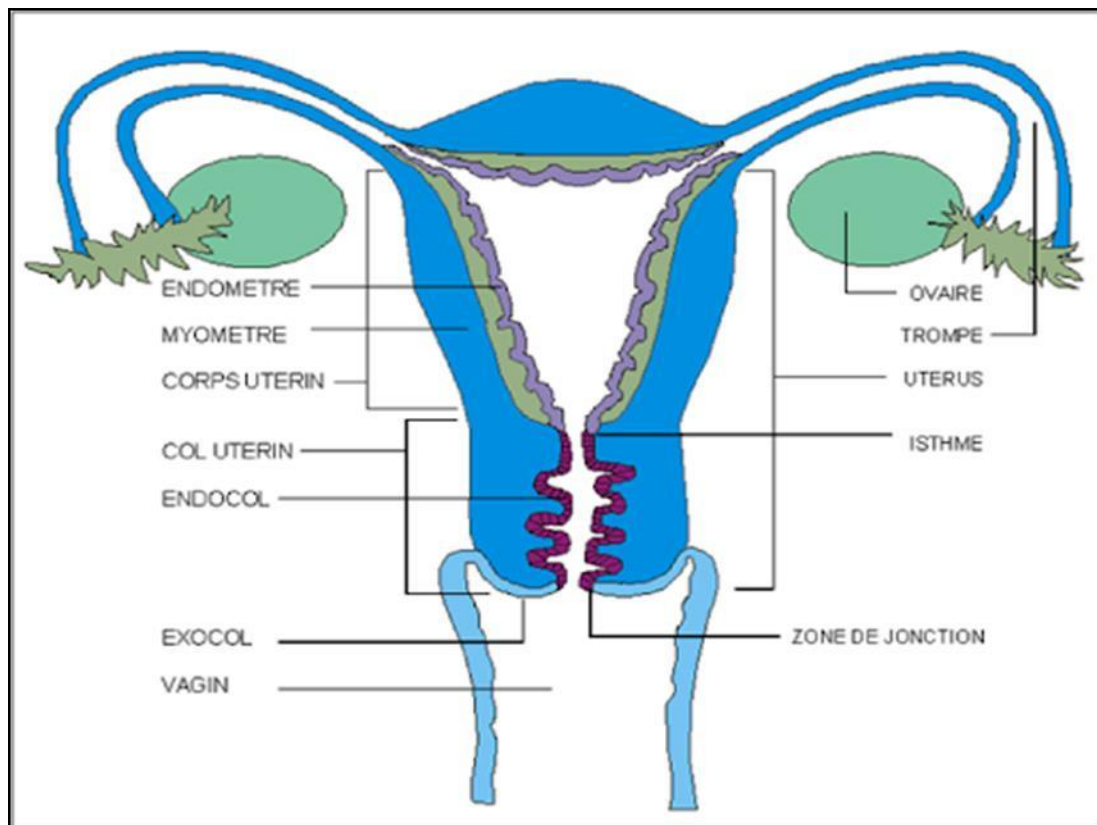


Figure 6: Représentation schématique de l'utérus (Tachdjian et al., 2016).

1.3.2 Histologie

D'un point de vue histologique, le corps de l'utérus se subdivise en 03 parties:

- **Périmetrium;** est une séreuse recouvrant l'utérus et faisant partie du péritoine viscéral.

● **Myomètre;** est composé de trois feuillets de fibres musculaires lisses dont les couches, externe et interne, et la couche moyenne.

● **Endomètre;** est la tunique interne de l'utérus, c'est une muqueuse glandulaire composée d'un épithélium prismatique simple. Il est constitué de deux couches cellulaires: une basale permanente qui élabore une nouvelle couche fonctionnelle après chaque menstruation, et une fonctionnelle qui est directement en contact avec la lumière utérine et elle se desquame au court de la menstruation (**Tortora et Grabowski, 2001**).

L'endocol du corps utérin est composé d'un épithélium prismatique simple, lame basale et un chorion formé d'un tissu conjonctif dense contenant les glandes endocervicales (glandes tubulo-alvéolaires ramifiées). La muqueuse de l'exocol fait suite à l'endocol ou transition brutale au niveau de l'orifice externe du col où l'épithélium devient pavimenteux stratifié non kératinisé (épithélium vaginal). La partie centrale du col est composée d'un tissu conjonctif dense au sein duquel se répartissent des cellules musculaires lisses (**Drake et al., 2006**) (**Figure 07**).

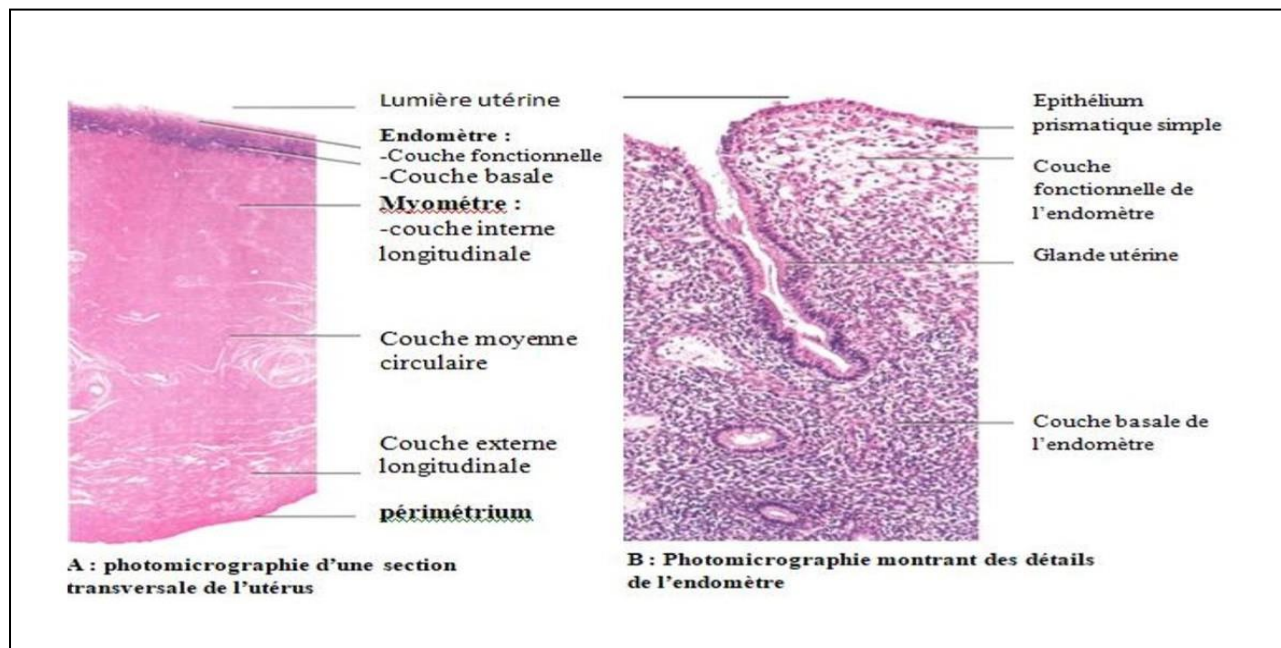


Figure 07: Histologie de l'utérus et de l'endomètre (**Tortora et Derrickson, 2007**).

Physiologie de l'utérus

Les hormones stéroïdes sécrétées par le follicule en cours de maturation agissent à la fois sur l'endomètre et le myomètre pour préparer l'utérus et le rendre capable d'accomplir ces fonctions (**Rihaoui et al., 2007**).

Phase proliférative

Les œstrogènes sécrétés au cours de la phase folliculaire du cycle ont une action utérotrophique(stimulante) sur l'endomètre. En conséquence, les cellules stromales prolifèrent, et l'épithélium superficiel étend sa surface. Les cellules épithéliales activées par les œstrogènes sécrètent un liquide aqueux facilitant la progression des gamètes. En même temps, les artérioles spiralées qui traversent le stroma s'élargissent progressivement. Lors de l'ovulation, l'endomètre atteint 10mm alors qu'il ne mesurait que 2 à 3 mm juste après les menstruations (**Pocock et Christopher, 2004**). De plus, les œstrogènes stimulent l'expression des récepteurs à la progestérone sur les cellules endométriales pour qu'elles soient prêtes à répondre à la progestérone dès le début de la phase sécrétoire (**Merviel et al., 2011**).

Phase sécrétoire

Le corps jaune sécrète la progestérone ce qui favorise la croissance et l'enroulement des glandes utérines, la vascularisation de la couche fonctionnelle de l'endomètre, et l'épaississement de l'endomètre entre 12 et 18mm. Cette phase coïncide avec l'activité sécrétrice des glandes utérine qui commence à sécréter du glycogène. Ces changements préparatoires culminent environ une semaine après l'ovulation; moment qui correspond à l'arrivée possible d'un ovule fécondé (**Tortora et Derrickson, 2007**).

Phase menstruelle

Si aucune fécondation n'a lieu, au début de cette phase, les hormones ovariennes sont à leur plus bas niveau et le taux des gonadotrophines commence à s'élever provoquant ainsi la vasoconstriction intense des vaisseaux sanguins utérins. L'épaisse couche fonctionnelle de l'endomètre se détache de la paroi utérine. Ce processus provoque des saignements qui durent de 3 à 5 jours. Le sang et les tissus qui se détachent passent par le col utérin au vagin d'où ils sortent par l'orifice vaginal. Au 5^{ème} jour, les follicules ovariens commencent à sécréter plus d'œstrogènes (**Marieb, 2005**) (**Figure 8**).

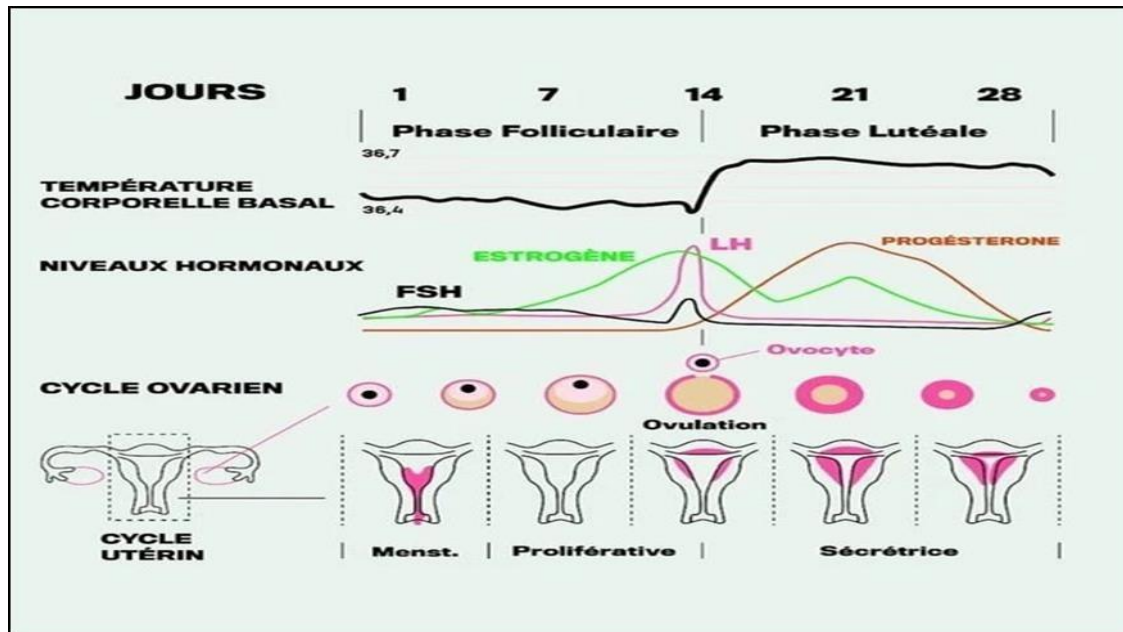


Figure 8: Superposition des secrétions hormonales sexuelles et des cycles ovariens et utérins chez la femme (Troglia, 2014).

Fonctions de la glaire cervicale dans le processus de reproduction

Le mucus cervical est sécrété par l'épithélium de l'endocol. Il est le siège de différentes modifications qui conditionnent la fertilité (Porcu, 2005).

•En dehors de la période ovulatoire

Il permet une aseptisation de la cavité utérine et des voies hautes de l'appareil génital grâce aux leucocytes présents en cette période, à la lactoferrine, la muramidase, peroxydase et lysozyme (Porcu, 2005).

•En période ovulatoire

La glaire cervicale joue un rôle de tampon au pH alcalin favorable à la survie des spermatozoïdes où ils vont:

- Débuter leur ascension et occupent ainsi la glaire très rapidement selon un gradient d'alcalinité.
- Débuter leur capacitation et l'acquisition de leur pouvoir fécondant.
- Progresser jusqu'aux cryptes cervicales, le long des parois du canal cervical en évitant la zone centrale riche en leucocytes.

-Bénéficier d'une pression partielle en oxygène plus élevée, ce qui favorise leur métabolisme.

-Améliorer Leur mobilité.

La filtration discriminante de la glaire cervicale permet enfin de sélectionner les spermatozoïdes les plus féconds (**Porcu, 2005**).

Vagin

Anatomie

Le vagin est un conduit musculo-membraneux impaire et médiane, de 7 à 9 cm de long qui s'étend de l'utérus au vestibule de la vulve, il se termine au niveau postérieur par un cul de sac où seront «déposés» les spermatozoïdes suite à l'éjaculation(**Barillier, 2007**)et vers le bas, il s'ouvre dans la cavité vulvaire par un orifice partiellement obturé chez la fille vierge par un repli muqueux «Hymen» (**Lacombe, 2000**). Il est doté d'une élasticité extrême qui permet le passage du fœtus et de ses annexes lors de l'accouchement et de la délivrance, ainsi que l'extension de sa paroi pendant la copulation. Le vagin permet aussi l'évacuation cyclique des débris de l'endomètre et du sang constituant les menstruations (**Barillier, 2007**).

Histologie

Le vagin est constitué de trois couches histologiques:

- *Couche muqueuse interne* composée d'un épithélium pavimenteux stratifié et chorion papillaire aglandulaire hébergeant habituellement des neutrophiles et des lymphocytes.
- *Couche musculaire intermédiaire* composée d'un muscle lisse circulaire et longitudinale.
- *Couche adventitielle externe* qui, est un tissu conjonctif fibreux riche en fibres élastiques, bien vascularisée (**Barillier, 2007**).

Les glandes utérines et les glandes vestibulaires majeurs ou «glande de Bartholin», sécrètent le mucus qui s'associe à la glaire cervicale pour lubrifier et humidifier la paroi vaginale (**Kierszenbaum, 2002**).

La muqueuse vaginale, tout comme celle de l'exocol, qui est de même nature, subit également des variations cycliques sous l'influence des stéroïdes ovariens (**Barillier, 2007**).

Physiologie du vagin

L'épithélium stratifié, squameux qui tapisse le vagin sert d'indicateur de la phase menstruelle à laquelle l'on se trouve (**Pocock et Christopher, 2004**).

En phase folliculaire

L'œstradiol entraîne une prolifération cellulaire dans les couches basales et parabasales. Le glycogène augmente dans les couches superficielles et intermédiaires, le nombre de leucocytes et de bactéries baisse du fait du pH vaginal acide (Merviel et al., 2020).

1.4.3.2. En phase lutéale

La progestérone entraîne une baisse des mitoses et une différenciation cellulaire avec une moindre cohésion cellulaire. Les bactéries et les leucocytes augmentent, le pH vaginal devient alcalin (Merviel et al., 2020).

2. Anatomie et histologie des organes génitaux externes

Les organes génitaux situés à l'extérieurs du vagin sont appelés organes génitaux externes ou «vulve» qui comprend:

- **Mont du pubis** ou «*mont de venus*», qui est une région adipeuse arrondie qui recouvre la symphyse pubienne. Après la puberté, cette région est recouverte de poils.
- **Grandes lèvres**: ce sont deux replis de peau adipeuse portant également des poils, s'étendent vers l'arrière à partir du mont du pubis.
- **Petites lèvres**: deux replis de peau mince dépourvue de poils.
- **Vestibule**: délimité par les petites lèvres, il contient le méat urétral à l'avant et l'orifice vaginal vers l'arrière.
- **Glandes de Bartholin** ou «*glandes vestibulaires majeurs*»: situées de part et d'autre de l'orifice vaginale. Ces glandes sécrètent dans le vestibule, un mucus qui le humidifie et le lubrifie, ce qui facilite le coït.
- **Clitoris**: il est situé juste devant le vestibule, c'est une petite structure saillante, composée essentiellement de tissu érectile et homologue du pénis.

Les voies urinaires et génitales de la femme sont complètement séparées, et ne passent pas dans le clitoris, contrairement chez l'homme, l'urètre transporte l'urine et le sperme et passe à l'intérieure du pénis (Marieb, 2005).

3. Régulation hormonale du cycle menstruel

Le cycle menstruel regroupe l'ensemble des modifications anatomiques et physiologiques de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien et du tractus génital du début d'une menstruation à la suivante (Merviel et al., 2020).

Hypothalamus

La GnRH (Gonadolibérine) est un décapeptide produite par les cellules neurosécrétrices de l'hypothalamus, c'est le médiateur le plus important de tous les facteurs d'interventions du SNC sur la reproduction. (**Johnson et Leroy, 2002**). Elle est sécrétée de manière pulsatile, modulée par des facteurs endogènes et exogènes ou environnementaux (Ex: stress). La fréquence et l'amplitude de ces pulses sont véhiculer jusqu'à l'antéhypophyse par le système porte hypothalamo-hypophysaire, qui ensuite régule la synthèse et la sécrétion des gonadotrophines LH et FSH (**Merviel et al., 2020**).

Les impulsions de GnRH se produisent toutes les 1 à 1,5h dans la phase folliculaire du cycle et toutes les 2 à 4h dans la phase lutéale du cycle (**Robert et Barbieri, 2014**). Lorsque le taux d'œstradiol atteint un certain seuil, il accélère la pulsativité de la GnRH et déclenche donc un pic de LH par rétrocontrôle positif.

Le système neuroendocrine physiologique essentiel à la régulation des neurones hypothalamique à GnRH reste le système neuronal hypothalamique kisspeptine/neurokinine B (Kp/NkB) régule directement le rétrocontrôle négatif et positif chez la femme exercé par les stéroïdes sexuels (**Bettahar et Pinton, 2019**).

L'hypophyse

Les gonadotrophines hypophysaires, FSH et LH sont des glycoprotéines qui stimulent et contrôlent la sécrétion des hormones sexuelles et la fonction de la reproduction.

- LH stimule la fonction lutéotrope ovarienne.
- FSH assure le développement des cellules de la granulosa dans l'ovaire.

Les gonadotrophines sont sécrétées de façon pulsatile sous l'influence de la GnRH qui agit par l'intermédiaire de ces récepteurs. La sécrétion s'exerce au cours du cycle ovarien par un double rétrocontrôle positif et négatif (**Léger, 2010**).

En phase folliculaire

La montée des œstrogènes provoque un pic de FSH et surtout de LH qui entraîne l'ovulation.

En phase lutéale

L'élévation du taux de la progestérone par le corps jaune entraîne une baisse de la FSH et de la LH (**Léger, 2010**) (**Figure 9**).

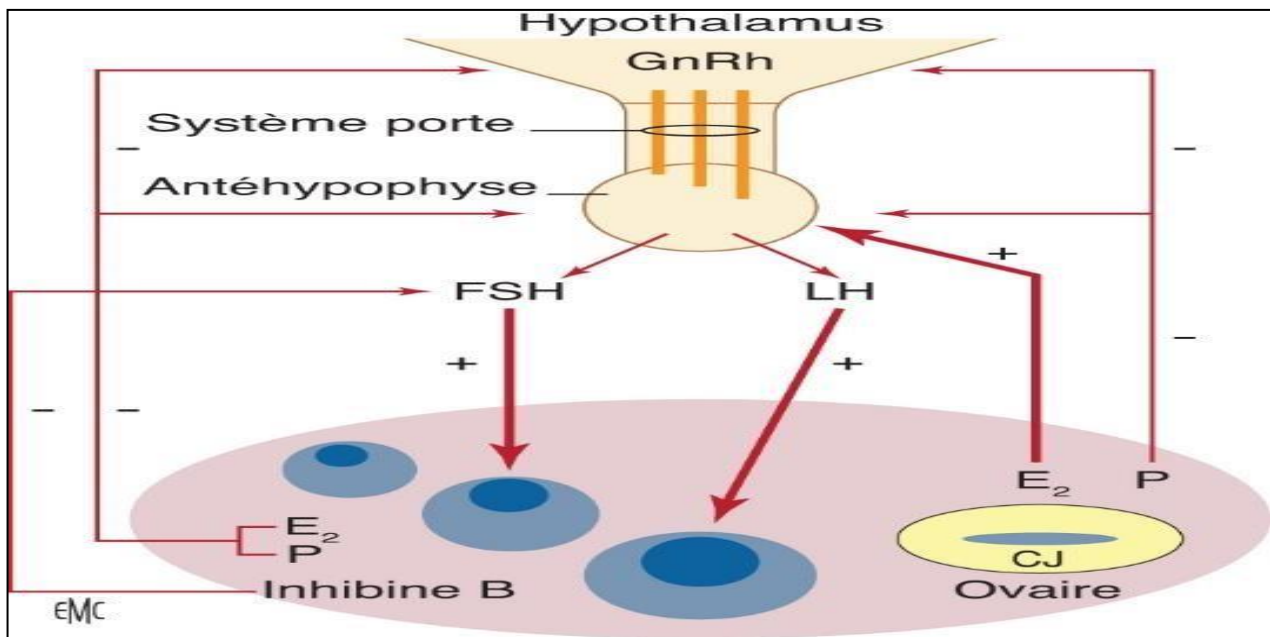


Figure 9: Régulation hypothalamique et hypophysaire de la sécrétion ovarienne et Feed-Back (Merviel et al., 2020).



Chapitre II: Infertilité chez la femme

1. Epidémiologie et Définitions

L'infertilité correspond à une aptitude diminuée à concevoir après une année de rapports sexuels réguliers (**Lepage et Epelboin, 2018**). Elle peut être primaire en absence de grossesse, ou secondaire si la femme a déjà eu une ou plusieurs grossesses (**Lansac et al., 2005**).

Epidémiologie

L'infertilité ne fait pas de discrimination et affecte tous les groupes raciaux et socio-économiques (**Stead, 2012**).

Laprévalence de l'infertilité chez les couples en âge de procréer est comme suit :

•Dans le monde :

L'infertilité concerne plus de 80 millions de personnes dans le monde, un couple sur dix est confronté à une infertilité primaire ou secondaire (**Le Goff et al., 2008**). Les étiologies varient d'un pays à un autre allant de 5% à 8 % dans les pays développés et 5,8% à 44,2% dans les pays en voie de développement (**Qinqin et al., 2014**).

•En Afrique :

L'infertilité est courante en Afrique. Des études épidémiologiques ont montré que les taux peuvent atteindre 30% à 40% et que les causes les plus fréquentes sont les infections et les MST qui sont dues aux mauvaises conditions sanitaires étant un facteur aggravant (**Leke et al., 1993**).

•En Algérie :

20% des couples algériens sont touchés par les trouble de fertilité (**Anonyme, 2021**). Le service de PMA de l'établissement hospitalier universitaire 1^{er} Novembre 1954 d'Oran, depuis son ouverture en 2009, traite, chaque année, plus de 300 cas de couples stériles (**Anonyme, 2017**).

1.2. Définitions

•**La fertilité:** est la potentialité, la capacité à concevoir. C'est la condition indispensable mais non suffisante pour la fécondité. Elle présente des variations physiologiques importantes et peut être modifiée par des causes pathologiques (**Ohannessian et al., 2014**). Tous les degrés de fertilité sont possibles, à titre d'exemple certains couples sont:très fertiles

(hyperfertilité), peu ou très peu fertiles (hypofertilité modérée ou sévère) (**Lansac et al., 2005**).

• **La fécondabilité:** est la probabilité d'obtenir une grossesse à chaque cycle menstruel. La probabilité menstruelle de conception est très variable d'un couple à l'autre, elle est d'environ 25% chez les couples normaux. L'âge de la femme est un facteur majeur de sa diminution. Cette dernière est sensible après l'âge de 35ans, nette après 38 ans et très grande après 40ans (**Delcroix et Gomez, 2005**).

• **Le Délai Nécessaire à Concevoir (DNC):** est le temps qui s'écoule entre l'arrêt de toute contraception et l'obtention d'une grossesse. Il dépend du taux de fécondabilité. Il est exprimé par le rapport $1/\text{fécondabilité}$. À titre d'exemple, si le taux de fécondabilité est de 1%, le DNC dépasse 100 cycles, c'est-à-dire 8ans (**Lansac et al., 2005**).

• **La stérilité:** C'est l'impossibilité absolue de fécondité. Elle concerne environ 6% des couples qui présentent soit une fécondabilité nulle (4% des couples), soit une fécondabilité faible avec un délai de conception dépassant les limites de fertilité (**Ohannessian et al., 2014**).

2. Etiologie féminine

Chez une femme, il existe différents moyens qui permettent de déceler qu'il y a un problème de procréation: pilosité, cycles irréguliers, cytologie vaginale...etc Ces signes vont évoquer différents problèmes à l'origine d'un trouble de la fertilité qui pourra donc avoir différentes origines.

Les troubles de l'ovulation représentent 30% des cas dans les troubles de la fertilité. On distingue soit une dysovulation soit une anovulation c'est-à-dire qu'il existe soit une mauvaise ovulation, soit pas d'ovulation du tout. L'origine des troubles de l'ovulation peut être soit ovarienne (dysovulation ou anovulation primaire), soit centrale (dysovulation ou anovulation secondaire).

2 .1. Dysovulations d'origine centrale

Hypogonadisme-hypogonadotrope congénital

L'initiation et le maintien de la capacité de reproduction chez l'homme dépendent de la sécrétion pulsatile de l'hormone hypothalamique GnRH.

L'hypogonadisme hypogonadotrope congénital (HHC) également appelé déficit gonadotrope, est une maladie rare, défini par des taux plasmatiques bas des stéroïdes sexuels

qui résulte de l'échec de la sécrétion épisodique normale de GnRH associés à des taux bas des gonadotrophines hypophysaires FSH et LH (Dodé, 2015 ; Young et al., 2019).

Ceci se traduit par un impubérisme plus ou moins sévère, se révélant le plus souvent dans l'enfance ou à l'adolescence ainsi l'infertilité chez l'adulte (Brioude et al., 2010).

Le déficit est dit isolé lorsqu'il est restreint à l'axe gonadotrope. Il s'agit d'un déficit combiné lorsque le déficit est observé dans au moins un des autres axes endocriniens, somatotrope, thyroïdienne ou corticotrope.

Un déficit isolé ou combiné est dit syndromique lorsqu'il est associé à des signes cliniques qui ne sont pas endocriniens, dont la forme la plus fréquente est le syndrome de Kallman (KS) qui associe l'HCC à une anosmie (absence d'odorat) qui est due à un défaut de migration des neurones à GnRH (anomalies du développement) au cours de l'embryogénèse. (Roze et al., 2009 ; Dodé, 2015)

Chez la femme, l'HHC est révélée par une aménorrhée primaire dans plus de 90 % des cas. Le développement mammaire est très variable mais absent dans une minorité de cas.. De même, les poils pubiens peuvent être absents. Sous une forme très légère, l'HHC peut être restreinte à une anovulation chronique isolée, alors que la sécrétion d'œstradiol est suffisante pour le développement de l'endomètre et donc associée à l'existence d'une menstruation unique (aménorrhée primaire) (Bry-gaillard et al., 2010).

Hypogonadisme hypogonadotrope acquis

Les HH d'origine acquise sont les plus fréquentes, Il y a d'abord l'HH Fonctionnel (HHF). Ce dernier entraîne une aménorrhée hypothalamique fonctionnelle (AHF) qui d'ailleurs est la cause la plus fréquente d'HHA et représente environ 15 % des aménorrhées secondaires. Elle correspond à une inhibition de la sécrétion hypothalamique de GnRH en rapport avec des troubles alimentaires et/ou une activité physique intensive (Letombe et al., 2012). Le terme fonctionnel implique que la correction ou l'amélioration du facteur causal rétablit une fonction ovarienne normale (Gordon et al., 2017).

Enfin l'HHA peut faire suite à une:

- Tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire
- Craniopharyngiome (gliome du chiasma) ou à un adénome hypophysaire
- Un processus infiltratif ou inflammatoire, ou à une Histiocytose langerhansienne;
- Cause iatrogène comme un traitement par radiothérapie cérébrale;

- Hémochromatose (maladie génétique caractérisée par une hyper absorption intestinale de fer, entraînant des dépôts de fer dans l'organisme, dont l'hypophyse ;
 - Des maladies chroniques (maladie de Crohn, maladie coeliaque, insuffisance respiratoire, rénale terminale ou hépatique ;
 - Au syndrome de Cushing du fait de l'hypercorticisme et de l'hypersomatropisme responsables de l'altération de la pulsatilité de la GnRh.
- Et pour finir il peut faire suite à un déficit gonadotrope acquis médicamenteux (opioïdes, corticoïdes...etc) ou toxique (**Duranteau, 2019**).

2. 2. Dysovulation d'origine périphérique

Ovaires polykystiques

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est un trouble très répandu, représentant le trouble endocrinien-métabolique le plus courant chez les femmes en âge de procréer. Décrit pour la première fois en 1935 par Stein Leventhal. C'est un syndrome qui désigne un ensemble de symptômes, dont l'hyper androgénie, signes cliniques (hirsutisme, acné, alopecie...) ou biochimique (élévation du taux de testostérone ou d'androsténone), l'oligoanovulation et la morphologie des ovaires polykystiques (**Goodarzi et al., 2011**). Tous ceux-ci entraînent une hypofertilité associée à un dysfonctionnement ovulatoire.

Pour ce qui est de la physiopathologie du SOPK est complexe et multifactorielle et reste à l'heure actuelle incomplètement connue et provient probablement d'une association de facteurs génétiques, surpoids ou obésité mais aussi de facteurs environnementaux (**Fournier, 2017**).

A présent la principale caractéristique du SOPK est l'hyper androgénie qui se caractérise biochimiquement par des niveaux de testostérone plus élevés que la moyenne.

Parmi d'autres critères diagnostiques du SOPK, L'oligoaménorrhée, qui peut être causée par une anovulation. L'anovulation est un élément central de la physiopathologie. En effet la concentration sérique de la LH est élevée chez les femmes atteintes, avec une fréquence accrue des pulses de cette hormone. Cette sécrétion est liée à une augmentation de la fréquence de la sécrétion de la GnRH. au même temps, la sécrétion de FSH est insuffisante, et le ratio LH/FSH est augmenté. La LH stimule les cellules de la thèque ce qui induit une production élevée d'androgènes, ceux-ci sont ensuite convertis en estrogènes dans les cellules de la granulosa par l'aromatase sous l'influence de la FSH (**Fournier, 2017**).

L'insulino-résistance mène, chez ces patientes, à une hyper insulinémie, entraînant secondairement une diminution du taux de SHBG (SexHormonBinding Globuline); protéine

de liaison des androgènes, et une hyperandrogénémie qui permet de lier les hormones sexuelles, incluant la testostérone, afin de faciliter leur transport (Crain *et al.*, 1998 ; Azziz, 2003).

L'insuline en excès joue également un rôle sur l'ovaire via son propre récepteur ou via le récepteur à l'IGF-1 et sur les cellules de la thèque et accentue ainsi la production d'androgènes sous l'influence de la LH. L'hyperinsulinisme a ainsi un effet d'amplification du phénotype du syndrome (Fournier, 2017) (Figure 10).

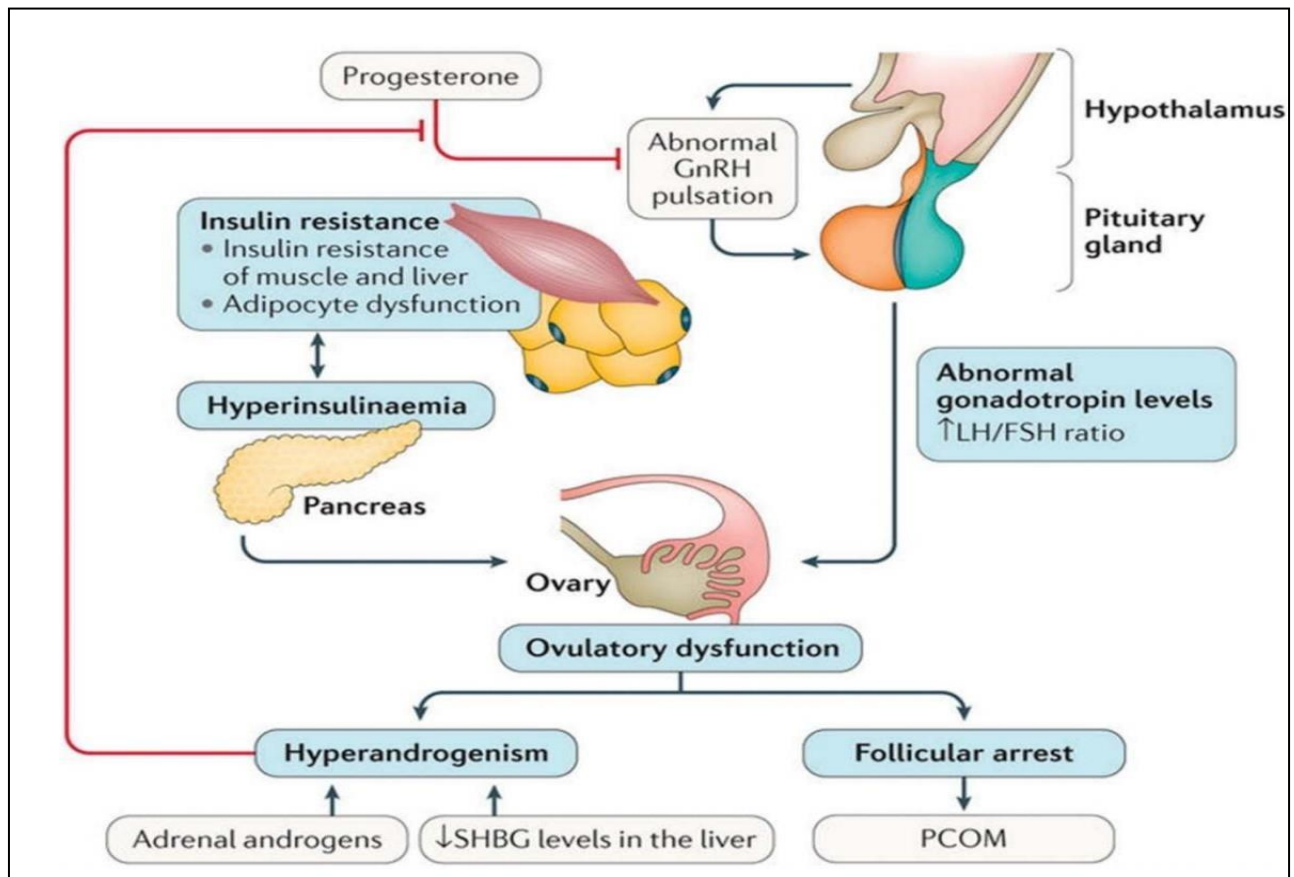


Figure 10 : Schéma représentant la physiopathologie du SOPK (Azziz *et al.*, 2018).

Les ovaires avec aspect polykystique présentent de nombreux petits follicules pré-antraux (Figure 11). Les androgènes intra-ovariens sont responsables d'un excès de follicules en croissance, avec un défaut de sélection du follicule dominant appelé « follicular arrest » (Les follicules des femmes atteintes entrent en phase antrale, mais ne poursuivent pas leur maturation par la suite), lié à une insuffisance relative de la FSH face à l'excès de follicules. La sécrétion d'AMH par ces follicules est donc accrue, responsable d'un effet anti-aromatase en conflit avec la FSH (Bachelot, 2016). L'apoptose ainsi diminuée. Ces phénomènes sont responsables des troubles de l'ovulation constatés dans le SOPK.

Une fois qu'elles conçoivent, les femmes atteintes du SOPK ne semblent pas présenter un grand risque de fausses couches ou de fausses couches précoces, bien qu'elles semblent courir un risque de diverses complications obstétricales, y compris l'hypertension induite par la grossesse, diabète sucré gestationnel et macrosomie (Goodarzi et al., 2011, Azziz, 2018).

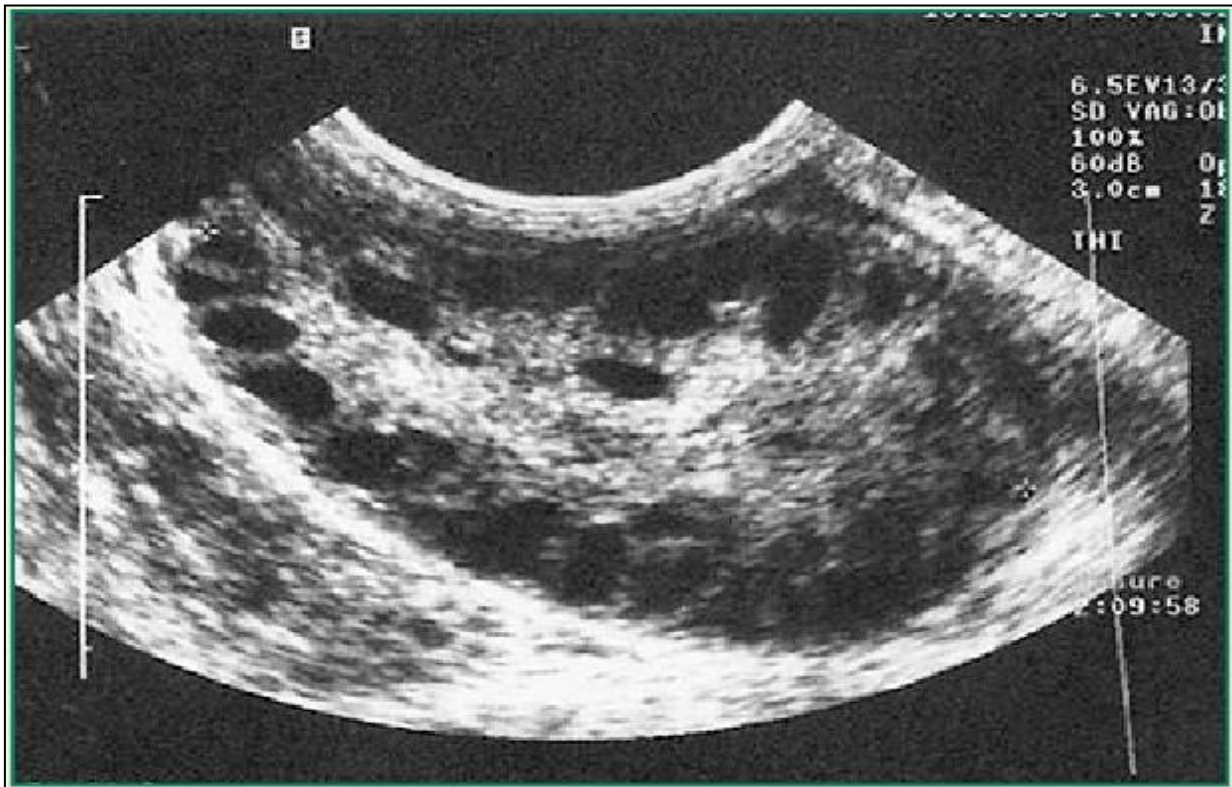


Figure 11 : Image échographique d'un ovaire polykystique typique (Combes et al., 2014).

Insuffisance ovarienne prématurée (IOP)

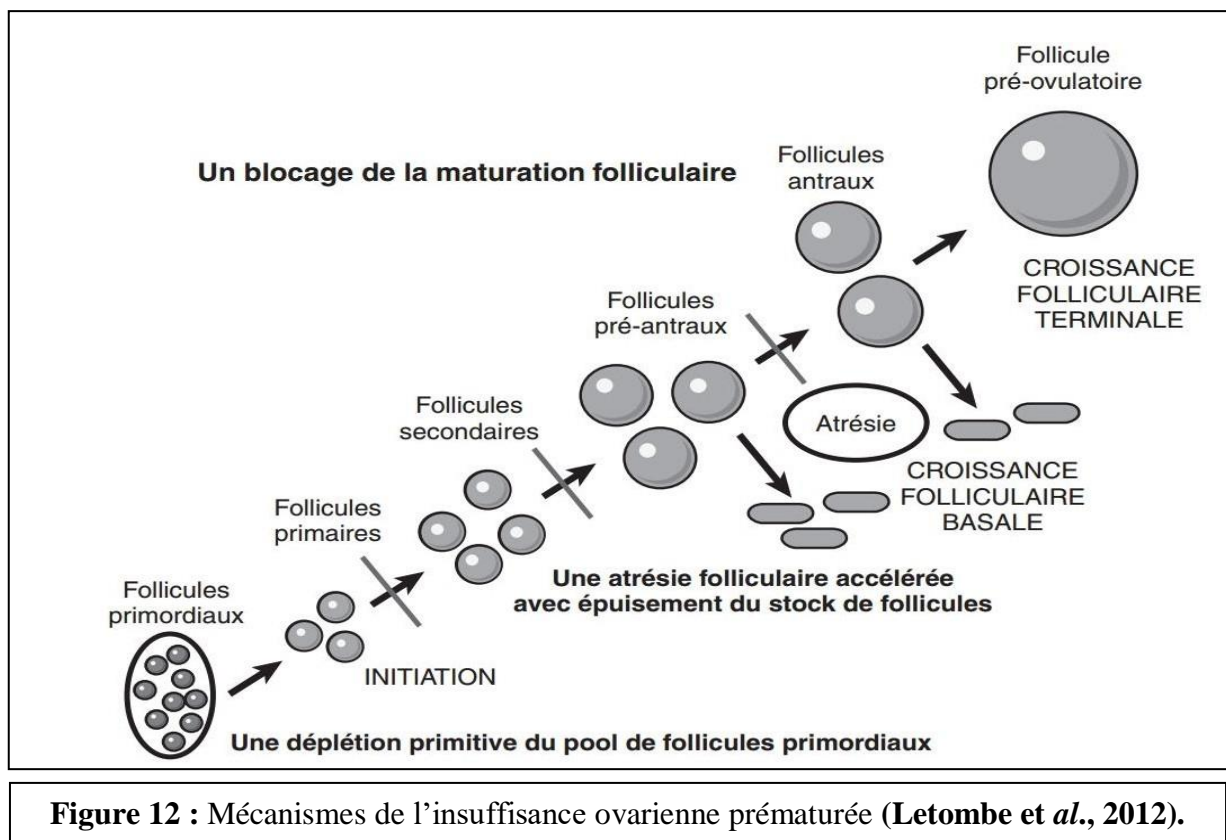
L'insuffisance ovarienne prématurée est définie comme étant une défaillance ovarienne périphérique survenant avant l'âge de 40 ans. Il s'agit d'une aménorrhée primaire ou secondaire de plus de 04 mois associée à un taux de gonadotrophines élevé et à une hypoestrogénie. Le diagnostic est confirmé devant un taux de FSH supérieur à 40 UI/l () reste le plus souvent inexplicée, en dehors du syndrome de Turner (Belaisch-Allart et al., 2008 ; Chrisitn-Maitre et Braham, 2008).

Cependant, certaines hypothèses sont mises en évidence que l'IOP peut être due à trois mécanismes potentiels, une diminution du stock des follicules primordiaux lors de la vie fœtale, une atrophie folliculaire accélérée (disparition totale ou partielle de la capitale folliculaire) ou un blocage de la maturation folliculaire (Cox et Liu, 2014).

Elle peut être en lien avec des pathologies auto-immunes ou des causes iatrogènes liées à une chirurgie (ovariectomie ou kystectomie bilatérale), à une ou à une radiothérapie pelvienne.

Dans la majorité des cas d'IOP, le taux d'AMH est effondré. Cependant, même si la cause de l'IOP est dans la majorité des cas un épuisement folliculaire accéléré, le taux d'AMH n'est pas toujours discriminant. Il ne fait donc pas partie à l'heure actuelle de la définition de l'IOP. Dans d'autres cas le taux sérique d'AMH peut être normal.

Elle peut entraîner une déminéralisation osseuse, un risque accru de maladies cardiovasculaires (Eskenazi et al., 2017) (Figure 12).



Infertilité d'origine cervicale

La glaire cervicale est nécessaire à l'ascension des spermatozoïdes, si elle présente une anomalie, elle peut:

- Rester impénétrable aux spermatozoïdes au moment de l'ovulation,
- Promouvoir la destruction des spermatozoïdes par l'afflux de bactéries vaginales (par exemple, en raison d'une cervicite),

- Contenir des AC anti-spermatozoïdes (rarement), le dépistage de ces anomalies repose sur le test de Hühner qui va permettre de juger la qualité de la glaire, le nombre et la mobilité des spermatozoïdes.

On trouve:

Glaire insuffisante: Cette anomalie peut provenir d'une altération des glandes sécrétrices ou d'un défaut de maturation folliculaire, ou une malformation congénitale (par exemple anomalie de structure du col utérin liée à l'exposition anténatale au DES).

Glaire inadéquate: C'est une glaire visqueuse et non filante. Elle réduit la perméabilité des spermatozoïdes (un déficit en œstrogènes).

Glaire infectée: génère des facteurs nuisibles aux spermatozoïdes comme la modification du PH de la glaire, phagocytose des spermatozoïdes par les macrophages et une sécrétion de substances toxiques.

Glaire acide: le PH de la glaire doit être basique pour protéger les spermatozoïdes de l'acidité du milieu vaginale.

Glaire hostile: présence d'anticorps par immunisation contre les spermatozoïdes, malgré son apparence normale (**Auchatraire, 2000**).

2.4. Endométriose

L'endométriose, une maladie énigmatique caractérisée par le développement de tissu endométrial à l'extérieur de l'utérus (sur les trompes, les ovaires, rarement dans l'abdomen ...etc) (**Ziegler et al., 2010**). Elle est fréquente chez les femmes en âge de procréer et représente 5% des cas de troubles de la fertilité, a un stade léger à modéré voir sévère, peut être responsable d'une stérilité partielle ou d'une hypofertilité soit par diminution de la fréquence des rapports à cause des douleurs, soit à cause des interventions subies qui ont pu laisser des adhérences ou alors par perturbation de la fonction ovarienne. (**Lenglet, 2020**), 90% des femmes endométriosiques ont eu des difficultés à procréer et 48% ont recours à la PMA.

La cause de l'endométriose n'est pas actuellement connue. Le reflux du sang menstruel est considéré comme la cause la plus probable de l'endométriose. Les autres causes possibles incluent les facteurs génétiques, les irrégularités immunitaires, les déséquilibres oestrogéniques et la chirurgie (comme les césariennes et les accouchements ou les chirurgies abdominales) (**Alan et al., 2018**). Des facteurs mécaniques secondaires aux adhérences anormales entre les organes expliquent en partie, l'infertilité: l'anatomie n'est propice ni à une fécondation ni à une nidation. Parmi ces facteurs:

- Phénomènes mécaniques dus aux modifications anatomiques du pelvis entraînant un blocage des ovocytes dans les trompes.
- Altération de folliculogénèse et des anomalies du liquide péritonéal (inflammatoire) qui affecte le développement de l'ovocyte.
- Endométriomes ovariens volumineux, freinant la croissance folliculaire et diminuant la production ovocytaire.
- Causes tubaire tel que l'obstruction tubaire (Leclercq-Legrand, 2018) (Figure 13).

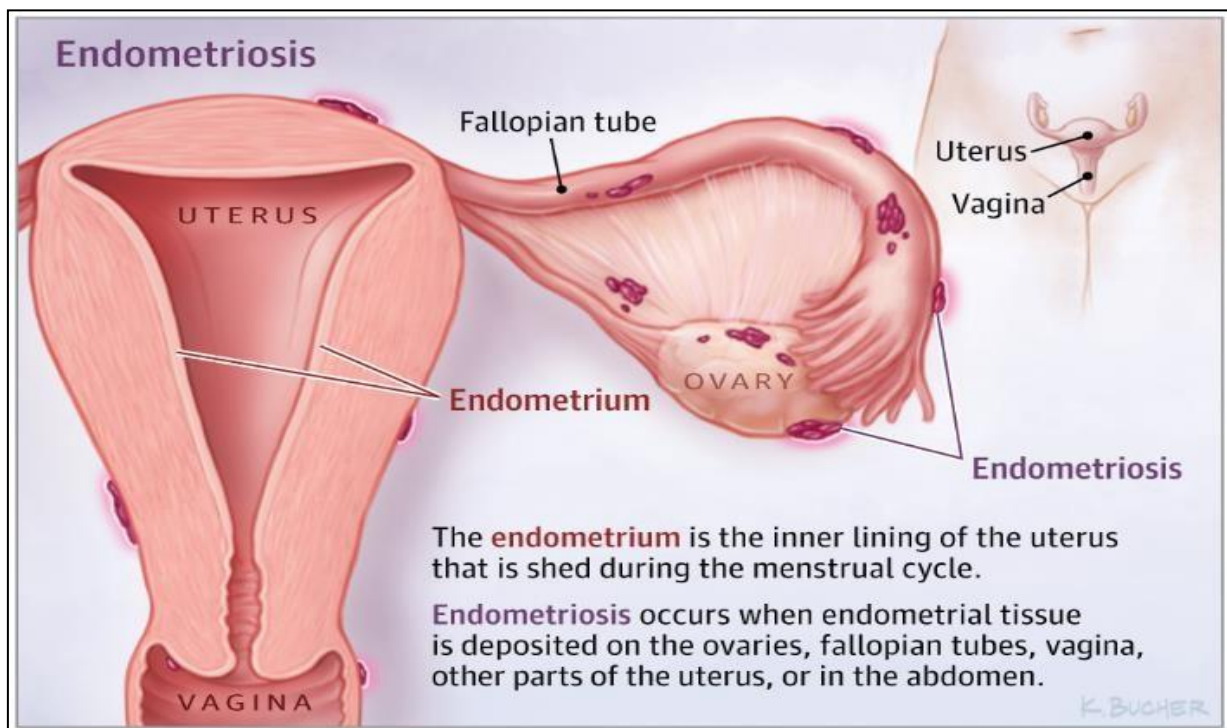


Figure 13 : Répartition du tissu endométrial à l'extérieur de l'utérus in (Alan et al., 2018).

Anomalies utérines

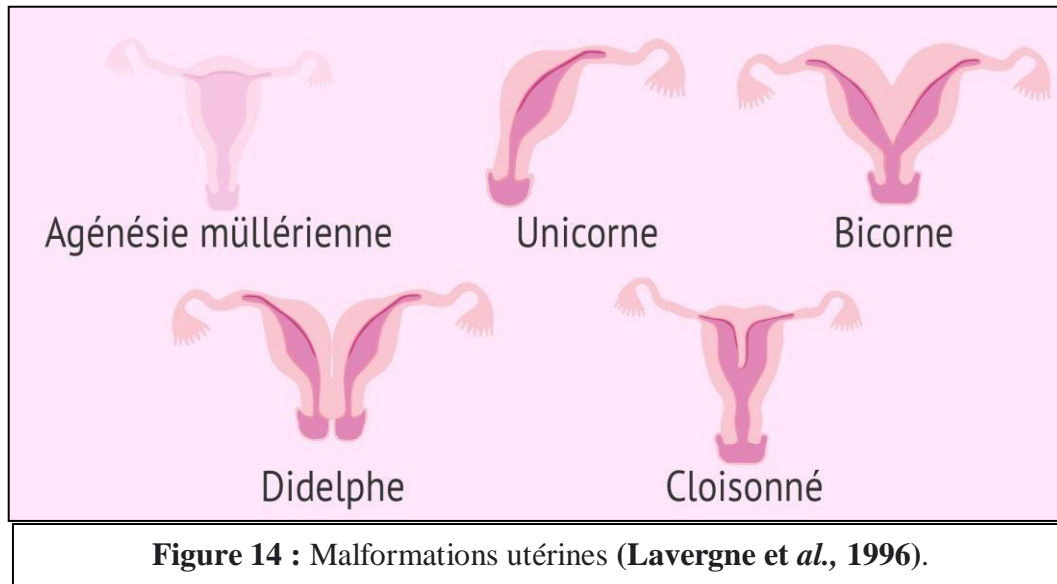
Malformations utérines

Les malformations utérines regroupent plusieurs anomalies congénitales des organes génitaux internes féminins incluant les anomalies Mülleriennes, les hypoplasies utérines et les utérus «DES» (exposition anténatal au diethylstilbestrol). Il existe plusieurs classifications des malformations utérines, établies selon différents critères: embryologiques et morphologiques (Philip et al., 2016). La classification la plus utilisée en Europe reste la classification morphologique de Musset selon laquelle on distingue 4 types de malformations utérines:

- Aplasies bilatérales ou unilatérales;
- Utérus bicornes unicervicaux ou bicervicaux;

- Utérus cloisonnés;
- Utérus communicant (**Porcu et Heckenroth, 2005**).

Les malformations seraient responsables d'infertilité chez 3% des femmes ayant des difficultés à concevoir et sont les plus souvent associées à d'autres pathologies malformatives ou non (**Thibault, 2012**) (**Figure 14**).



Fibromes utérins

Les fibromes utérins (ou myomes ou léiomyomes) sont des tumeurs bénignes mésoenchymateuses monoclonales issues des cellules musculaires lisses organisées au sein d'un myomètre adjacent structurellement normal. Ils sont présents chez 20% à 50% des femmes en âge de procréer (**Bendifallah et al., 2011**). On peut distinguer 3 groupes: les myomes sous-muqueux; les myomes interstitiels et les myomes sous-séreux. Le siège le plus fréquent de leur développement est le corps utérin (96%), au niveau de l'isthme il n'est que de 1% et 3% au niveau du col (**Lansac et al., 2002**) (**Figure 15**).

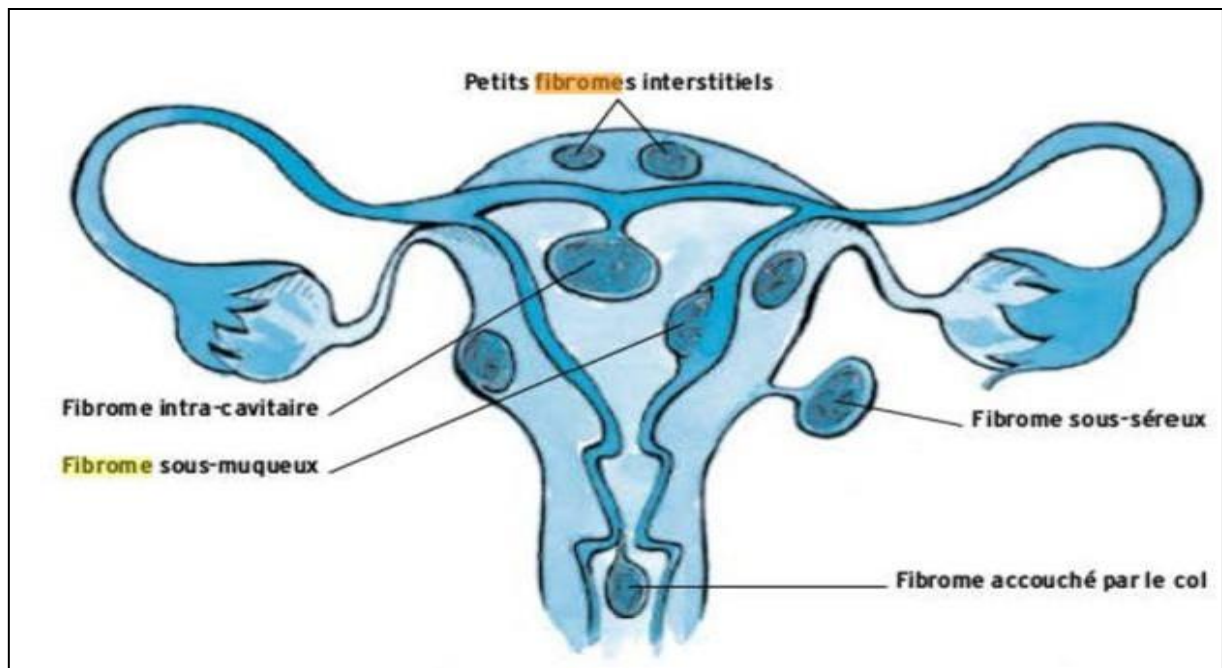


Figure 15 : Fibromes utérins in (Levy-Dutel et al., 2015).

Synéchies utérines

Les synéchies sont des accolements pathologiques des parois utérines (Sroussi et Benifla, 2017) (Figure 16).

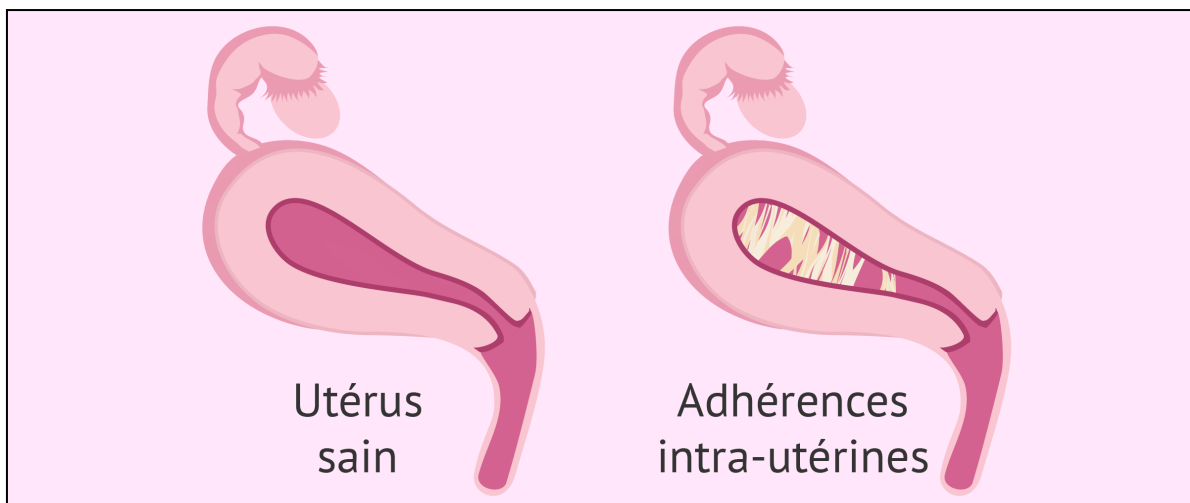


Figure 16 : Utérus sain (à gauche), avec synéchies (à droite) (Malhotra et al., 2012).

Elles sont le plus souvent d'origine post-traumatique, survenant dans 90% des cas dans le post-partum ou le post-abortum. Les autres causes sont dominées par l'étiologie infectieuse, en particulier la tuberculose, il peut également s'agir d'une complication iatrogène survenant après chirurgie intra-utérine.

Les synéchies peuvent empêcher la migration des spermatozoïdes ou empêcher l'implantation de l'embryon ce qui peut expliquer l'origine de l'infertilité (**Koskas et al., 2008**).

Polypes

La localisation des polypes pourrait être plus importante que leur taille pour juger de leur impact sur la fertilité. La fonction de reproduction est plus altérée par ceux qui sont situés à la jonction tubo-utérine alors qu'ils semblent plus fréquents à la face postérieure de l'utérus susceptibles alors de gêner la migration des spermatozoïdes (**Koskas et al., 2008**)

Anomalies des trompes

La pathologie tubaire est très variée, elle peut être :

Pathologie bénigne

Elle est dominée par

2.6.1.1. Pathologie

infectieuse

De nombreux germes sont à l'origine d'infection tubaire, les plus fréquents étant *Chlamydia Trachomatis*, les bacilles à Gram négatif, *le mycoplasme* et *le Gonocoque Neisseria*.

2.6.1.2. Grossesse extra utérine

La localisation la plus fréquente d'implantation ectopique est la trompe, qui n'est pas apte à recevoir une grossesse ce qui provoque sa distension et l'étirement de ses vaisseaux entraînant un hématosalphynx puis un hémato-péritoine.

Pathologie maligne

Elle est dominée par le cancer tubaire que ça soit primitif ou secondaire (**Jalaguier-Coudray et al., 2017**).

Hyperprolactinémie

La prolactine est une hormone synthétisée de manière pulsatile par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. En cas d'aménorrhée, de cycles longs, de galactorrhée ou d'infertilité, un dosage de la PRL plasmatique doit être réalisé car une hyperprolactinémie induit chez la femme une baisse de la pulsatilité de la sécrétion de la GnRH hypothalamique, ainsi un hypogonadisme hypogonadotrophique avec une baisse de FSH, LH et œstradiol (**Paepgaey et al., 2016**). Les deux étiologies de l'hyperprolactinémie sont; la prise de médicaments qui interfèrent avec le système dopaminergique comme les antipsychotiques et les adénomes hypophysaires (**Paepgaey et al., 2016**).

3. Facteurs influençant sur la fertilité féminine

Âge maternel

La diminution de la fécondabilité est sensible après l'âge de 35ans, nette après 38 ans et très grande après 40ans (**Delcroix et Gomez, 2005**).

Facteurs hygiéno-diététiques

Tabac, alcool, caféine, cannabis et malnutrition

Ils ont des conséquences sur la fertilité. Ils sont responsables de modifications hormonales, d'une baisse de la réserve ovarienne, d'anomalies d'implantation et d'une augmentation des avortements spontanés (**Oger et al., 2010 ; Maris et al., 2016**).

Surpoids

La fertilité chez les femmes qui ont un IMC >25 Kg/m² est diminuée, non seulement à cause d'une dysovulation, mais aussi par une atteinte endomertiale et potentiellement des anomalies ovocytaires. Aussi, il a été révélé que la prévalence de nulliparité augmente nettement avec l'IMC (**Sarfati et al., 2010**).

Traitements médicamenteux

AINS:

Ils développent le LUF-syndrome provoquant l'absence d'ovulation (**Micu et al., 2011**).

Chimiothérapie

Elle provoque une atrophie ovarienne avec fibrose et la diminution de la réserve folliculaire par apoptose (**Gauthier et al., 2010**).

Antidépresseurs

Ils augmentent des troubles de la sexualité chez les sujets sous antidépresseurs (troubles de la libido) (**Clayton et al., 2014**).

Diéthylstilbestrol (Distilbène®)

Le Distilbène® est un œstrogène de synthèse non stéroïdien qui provoque chez les enfants exposés in utero de nombreuses anomalies notamment, des anomalies du vagin, de l'utérus, du col de l'utérus, des trompes utérines, en plus du risque de cancer du vagin (**Tournaire et al., 2015**).

Antécédents chirurgicaux

les antécédents chirurgicaux incluant l'appendicectomie multiplient le risque de l'infertilité primaire et secondaire (**Lansac et al., 2005**).

Infection génitale

Elle a un impact direct sur la fertilité féminine en augmentant le risque des MST. Les risques d'obstruction tubaire sont particulièrement liés aux infections génitales à Chlamydia et Gonocoque notamment multipliant le risque de l'infertilité primaire et secondaire (**Lansac et al., 2005**).

4. Exploration de l'infertilité féminine

Le bilan d'infertilité s'impose en l'absence de grossesse après 2 ans de rapports réguliers non protégés. Ce délai mérite d'être raccourci chez la femme «âgée» (1an après 35 ans et 6 mois après 40 ans) et en cas de cause majeur d'infertilité déjà connue (**Antoine, 2010**). Selon **Toledano (2019)**, le bilan de base se déroule lors de la première consultation et repose sur:

Interrogatoire

Il recherche l'ensemble des facteurs de risque (âge, cycle régulier ou non, ATCD, facteurs de risque...).

Vie sexuelle

Correspond à l'ancienneté de l'infertilité et sa nature (primaire ou secondaire) et le début des rapports sexuels non protégés, leur fréquence et leur chronologie durant le cycle.

Antécédents gynécologique

Se base sur la date des premières règles, leur abondance, la régularité des cycles (troubles et longueur); Antécédents de pathologies infectieuses (salpingite, infections basses) et de pathologie gynécologique (kystes, hormonothérapie) ainsi que le type de contraception.

Antécédents obstétricaux

Grossesse antérieure, fausse couche, grossesse extra utérine, interruption volontaire de grossesse.

Antécédents familiaux

Maladies héréditaire, fertilité et histoire obstétricale de la mère.

Antécédents chirurgicaux

Au niveaude l'appareil génital, du petit bassin ou de l'abdomen.

Antécédents médicaux

Maladies cardiaques, pulmonaires, HTA, diabète, cancer, troubles de thyroïdes, exposition in utero au distibène.

Facteurs hygiéno-diététiques et environnementaux

Tabac, alcool, exposition à des produits chimiques.

Examen clinique

Il se base sur la recherche de: surpoids (ou anorexie), signes de l'hyperandrogénie (hirsutisme, acné...), syndrome génétiques en particulier syndrome de Turner (petite taille, cou court, écartement important des mamelons...etc), examen des seins (galactorrhée ou une tumeur mammaire), toucher vaginal qui peut orienter vers une endométriose pelvienne profonde ou vers un utérus polyfibromateux et enfin l'examen au spéculum (recherche d'une malformation vaginale ou cervicale) (**Lepage et Epelboin, 2018**).

Examens de première intention

Ils ont pour objectif d'évaluer la qualité de l'ovulation et l'intégrité fonctionnelle de l'appareil génital féminin (**Levy-Dutel et al., 2015**).

Courbe thermique

Examen qui doit être réalisé sur au moins deux à trois cycles consécutifs, toujours à la même heure et de préférence par voie rectale, pour pouvoir être interprétable. Il fournit des informations intéressantes sur le cycle ovarien. Les variations thermiques observées résultent des modifications de la progestérone:

- **En phase folliculaire**, la progestérone est basse et la température également;
- **En phase ovulatoire**, la progestérone augmente brusquement et la température aussi;
- **En phase lutéale**, la progestérone et la température sont élevées (**Levy-Dutel et al., 2015**) (**Figure 17**).

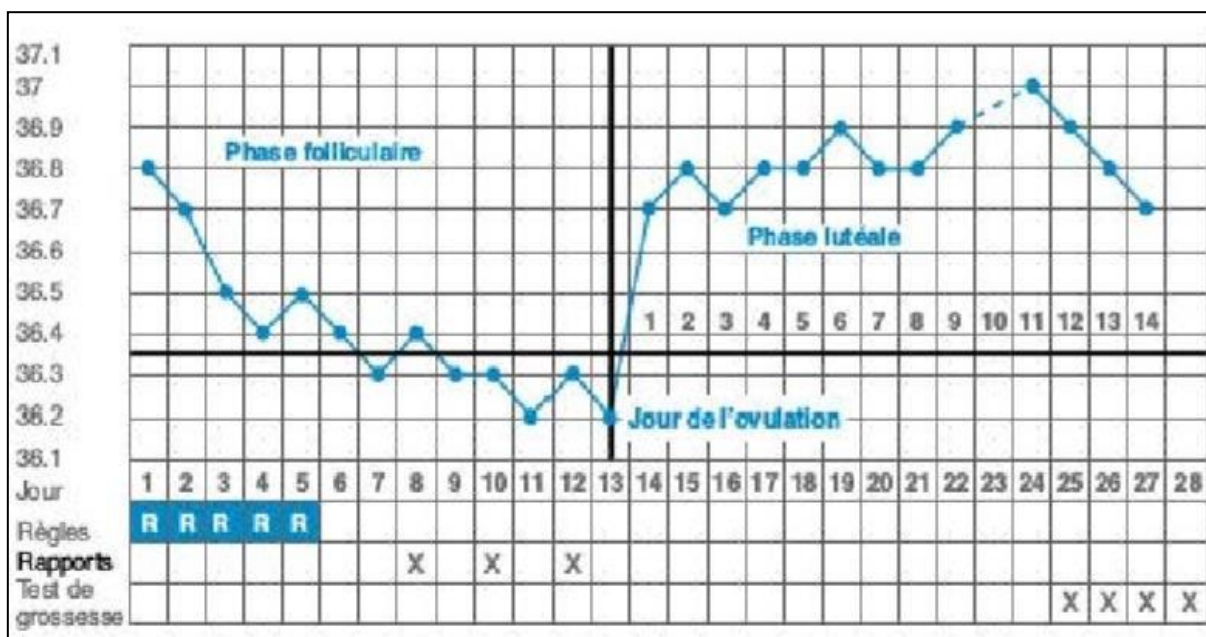


Figure 17 : Courbe de température biphasique normale in (Levy-Dutel et al., 2015).

Dosages hormonaux

Ils s'effectuent vers le troisième jour (J3) du cycle, ils permettent d'évaluer la réserve ovarienne, qualité d'ovulation et l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les principales hormones à doser sont: FSH, LH, E2, AMH, PRL, TSH et la testostérone (Levy-Dutel et al., 2015) et la progestérone qui doit être dosée en fin de cycle (Lansac et al., 2005).

Examen de la glaire ou mucus cervical

Aussi appelé test de Hünher ou test post-coïtal. Il a pour but de définir la qualité du mucus cervical et son pH, ainsi que la survie des spermatozoïdes dans ce mucus. Ce test doit être réalisé en période pré-ovulatoire (Levy-Dutel et al., 2015).

Echographie pelvienne

Réalisée au début du cycle entre J3 et J5 par voie endo-vaginale. Elle a pour but de définir le nombre des follicules antraux au niveau des ovaires et l'intégrité de l'appareil génital féminin (Levy-Dutel et al., 2015). Pendant la phase lutéale, elle permet de voir les processus endocervicales et la présence d'un corps jaune au niveau d'un ovaire atteste l'antécédent d'ovulation (Body et al., 2018).

4 .8. Examens complémentaires de première intention

C'est l'exploration de l'appareil génital;

Hystérosalpingographie

Examen réalisé en première partie du cycle. Il a pour but d'apprécier la cavité utérine et découverte d'une malformation ou d'une pathologie endocervicale acquise ainsi que la perméabilité tubaire qui, est un examen de toutes les portions des trompes, des plis muqueux ampullaires, du passage péritonéale et du brassage du produit de contraste (**Body et al., 2018**).

Hysterosonographie

Examen qui consiste à réaliser une échographie éventuellement 3D tout en instillant du sérum physiologique ou du produit de contraste pour étudier la perméabilité des trompes (**Body et al., 2018**).

Examens complémentaires de deuxième intention

Hysteroscopie

En cas de doute de malformation (ex: cloison) ou un processus endocavitaire (polype, fibrome...)

Cœlioscopie

Réalisée en cas d'anomalies de l'hystérographie ou d'infertilité inexplicquée (**Body et al., 2018**).



***Chapitre III : Procréation
médicalement assistée***

1. Ethique de l'AMP:

Cadre légal :

Le législateur algérien a reconnu l'AMP comme technique médicale moderne de conception après l'Ordonnance n° 05-02 du 27 février 2005 modifiant et complétant la loi n° 84-11 du 9 juin 1984 portant code de la famille, dans laquelle l'article 11 stipule

Elle est destinée à répondre à la demande parentale d'un couple (article 370 de la loi relative à la santé (LRS)).

•Méthodes communément admises :

- L'insémination et la FIV sont autorisées. Article 371 de la LRS : « Il ne doit être recouru qu'aux spermatozoïdes de l'époux et à l'ovule de l'épouse à l'exclusion de toute autre personne. » La technique habituelle doit être pratiquée dans un centre agréé respectant les règles déontologiques (article 372 de la LRS).

-Les établissements pratiquant l'AMP sont soumis au contrôle des services de santé compétents, et sont tenus de transmettre à l'autorité sanitaire concernée un rapport annuel de leurs activités. (Article 373 de la LRS)

•Méthodes non admises :

- Insémination avec donneur : don d'ovocytes et don de spermes.

- Les mères porteuses : la création de banques d'embryons risque d'entraîner une dérive vers le choix du sexe, le clonage, l'eugénisme, etc.

Article 375 de la LRS : « Sont interdites toute reproduction d'organismes vivants génétiquement identiques, concernant l'être humain et toute sélection du sexe» (**JORADP, 2018 ;Zerairia, 2020**)

1.2. Religion

En matière de Bioéthique, l'Islam considère la procréation assistée comme une forme de traitement (physique et psychologique) motivé par le besoin de procréation.

L'Islam autorise toute technique procréative, mais seulement si le couple est hétérosexuel, et dans un cadre intraconjugal, avec les gamètes du conjoint, et s'inscrit contre le recours aux fécondations in vitro avec tiers donneur (le don de sperme ou encore d'ovocytes(**Al-Attrach, 2006 ; Fortier, 2007 ; Mathieu, 2012 ; Lambert Garrel, 2018**)).

2. Procréation médicalement assistée

L'assistance médicale à la procréation est proposée aux couples rencontrant des problèmes d'infertilité, s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, le transfert d'embryons et de l'insémination artificielle ainsi que toute technique d'effet équivalent.

Différentes techniques de la procréation médicalement assistée

Insémination artificielle

L'insémination artificielle est une méthode d'aide à la fécondation « in vivo », l'objectif est de faciliter la rencontre des gamètes mâles avec les gamètes femelles. Elle consiste à introduire au moment de l'ovulation des spermatozoïdes sélectionnés après avoir recueilli et préparer le sperme du conjoint, à l'aide d'un fin cathéter dans de tractus génital (intracervical ou intra-utérin). C'est la technique d'AMP la plus simple, la moins invasive, indolore et la moins coûteuse.

•Indications

L'IIU nécessite au moins qu'une des trompes soit perméable et si les paramètres spermatiques sont compatibles (au moins 1 million de spermatozoïdes mobiles récupérables dans l'éjaculat après le TMS selon **Anonyme (2010)**).

Elle est indiquée :

- Pour les couples présentant une hypofertilité inexplicée soit 2 ans de rapports non protégés et sans grossesse en absence de toute pathologie ovulatoire, spermatique ou tubaire majeure (Sans contraception et sans étiologie évidente) ;
- En cas de dysovulation après échec des stimulations simples. ;
- Présence de facteurs cervicales d'infertilité, majoritairement post-chirurgicales (conisation), notion de glaire hostile, ou l'impossibilité des spermatozoïdes à franchir le canal cervical à cause d'une glaire cervicale inadéquate (**Olivennes et al., 2006 ;Verhulst et al., 2006**) ;
- Pathologies masculines mineures (Troubles de l'érection/ OATS non sévère) ;
- Endométrioses légères ou modérées ;
- Absence de rapports sexuels pour toute raison physique ou psychique (**Peigné et al., 2018**).

•Procédé anté-insémination

Il s'agit de la préparation du sperme et de l'induction de l'ovulation.

Préparation du sperme

La préparation biologique du sperme doit être réalisée le matin de l'insémination afin de séparer les spermatozoïdes du liquide séminal qui peut contenir des molécules responsables de contractions utérines, d'éliminer les débris cellulaires et de sélectionner les spermatozoïdes les plus mobiles de l'éjaculat. Les spermatozoïdes du partenaire sont récupérés par masturbation après 2 à 5 jours d'abstinence comme ils peuvent parfois être issus de paillettes de sperme cryoconservées. Le nombre de spermatozoïdes mobiles progressifs à inséminer doit être compris entre 1M et 10M (**Levy-Dutel et al., 2015**).

Stimulation ovarienne :

La stimulation ovarienne est effectuée par un traitement de stimulation préalable prescrit à la patiente afin de recruter un ou deux follicules matures. Et enfin déclencher l'ovulation au moment opportun (**Frelson, 2014;Haller et al., 2017**).

•Réalisation de l'IU

L'insémination peut être effectuée entre 16 heures et 40 heures après le déclenchement de l'ovulation, La patiente installée en position gynécologique, le col est nettoyé à l'eau stérile puis la préparation de spermatozoïdes est lentement injectée à l'aide d'un fin cathéter dans la cavité utérine. La patiente reste en position allongée pendant 15 à 30 minutes. (**Barillier , 2007 ; Peigné et al., 2018**).

Fécondation in vitro (FIV)

La fécondation in vitro (appelée aussi FIV) consiste à reproduire en laboratoire ce qui se passe naturellement dans les trompes, cependant il existe deux techniques, la FIV classique et la FIV avec ICSI

-La FIV "classique"

Consiste simplement à mettre les ovules prélevés en présence de l'échantillon de sperme préalablement traité, dans un milieu nutritif spécifique. La fécondation se fait selon le processus naturel mais hors de l'organisme

-FIV avec micro-injection (ICSI)

L'injection intra cytoplasmique d'un spermatozoïde (ICSI), est un procédé qui nécessite que le spermatozoïde fécondant possède toutes les qualités requises pour traverser les enveloppes externes de l'ovocyte (cellules péri-ovocytaires et zone pellucide) et une fois dans le cytoplasme ovocyttaire, le processus de fécondation s'active. (**Bonneau et al., 2018 ; Royère, 2011**).

•Indications

•Les principales indications d'une FIV sont :

- Une altération ou obstruction tubaire bilatérale non curable

-L'endométriose sévère,

-Les échecs d'IUI

•L'ICSI est indiquée en cas :

-D'altérations spermatiques, (OATS) sévère ou en cas d'azoospermie excrétoire ou sécrétoire lorsque des spermatozoïdes ont pu être récupérés lors d'une biopsie testiculaire. (**Peigné et al., 2018**).

Les différentes étapes sont :

•*1ère étape : L'induction de l'ovulation*

Il s'agit d'une poly-ovulation afin d'obtenir le maximum d'ovocytes matures et donc le maximum d'embryons (**Barillier, 2007**).

•*2ème étape : La ponction des ovocytes*

La ponction doit se faire avant l'ovulation, 34 à 38 heures après le déclenchement de celle-ci. La ponction s'effectue par voie vaginale sous contrôle échographique, sous anesthésie locale ou générale. La sonde vaginale d'échographie est munie d'un guide qui permet le passage d'une aiguille de prélèvement avec laquelle on aspire les follicules de taille supérieure à 14 mm (**DaasMatmat, 2015**) (**Figure 18**).

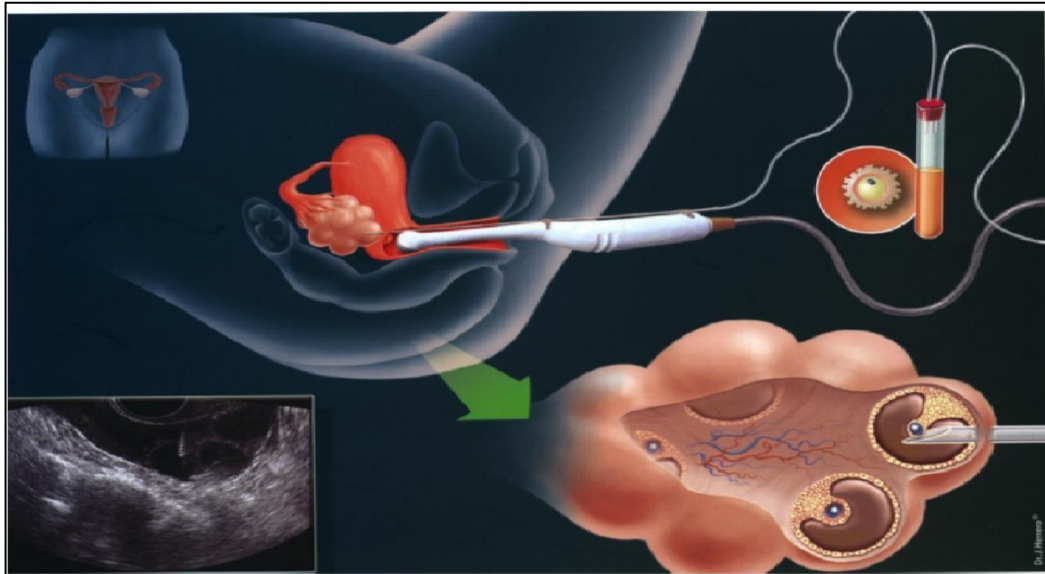


Figure 18 : ponction ovocytaire (DaasMatmat, 2015).

3ème étape : la préparation des gamètes au laboratoire

-Préparation des ovocytes : les liquides folliculaires recueillis sont mis en milieu de culture, puis les complexes cumulo-ovocytaires (CCO) sont récupérés.

•Pour la FIV « classique », ce sont ces CCO qui seront mis en présence des spermatozoïdes sélectionnés sans pouvoir connaître le statut de maturité ovocytaire avant la mise en fécondation.

•Pour l'ICSI, Les cellules du cumulus sont dissociées après incubation des ovocytes et seuls les ovocytes ayant expulsé leur premier globule polaire seront injectés par un spermatozoïde (Bonneau et al.,2018 ; Peigné et al., 2018).

-Préparation du sperme

Dans le cadre de la FIV classique, la préparation du sperme est réalisée le jour de la ponction chez la femme. Les spermatozoïdes à préparer sont soit frais soit congelés. Ils peuvent parvenir d'un éjaculat simple ou même de biopsie testiculaire si nécessaire. La préparation consiste en un gradient de densité. Le sperme est tout d'abord liquéfié puis mit dans un tube rempli d'un milieu visqueux avec gradient de densité croissant. Les spermatozoïdes sont séparés du plasma par centrifugation. Pour obtenir une suspension de spermatozoïdes, il reste à récupérer le culot constitué des spermatozoïdes les plus mobiles, à le recentrifuger et à y ajouter du milieu de culture. Il est estimé nécessaire d'obtenir une solution concentré à 100000 spermatozoïdes pour 1ml (Lauraire, 2017).

Dans le cadre de l'ICSI, la centrifugation n'est donc pas possible. Seul un rinçage est effectué, et une microgoutte est placée dans un milieu visqueux de poly-vinyl-pyrrolidone pour freiner leur mobilité. Leur vitesse étant réduite, il est alors possible de prélever un spermatozoïde à l'aide d'une micropipette (Lauraire, 2017).

o 4ème étape: La mise en fécondation

-FIV classique

Les spermatozoïdes préparés sont simplement déposés au contact des ovocytes dans une boîte de culture contenant un milieu liquide nutritif, les spermatozoïdes mobiles viennent spontanément au contact et un seul fécondera ce dernier. Ce contact dure environ 4 heures (Royère, 2011 ; Bonneau et al., 2018) (Figure 19).

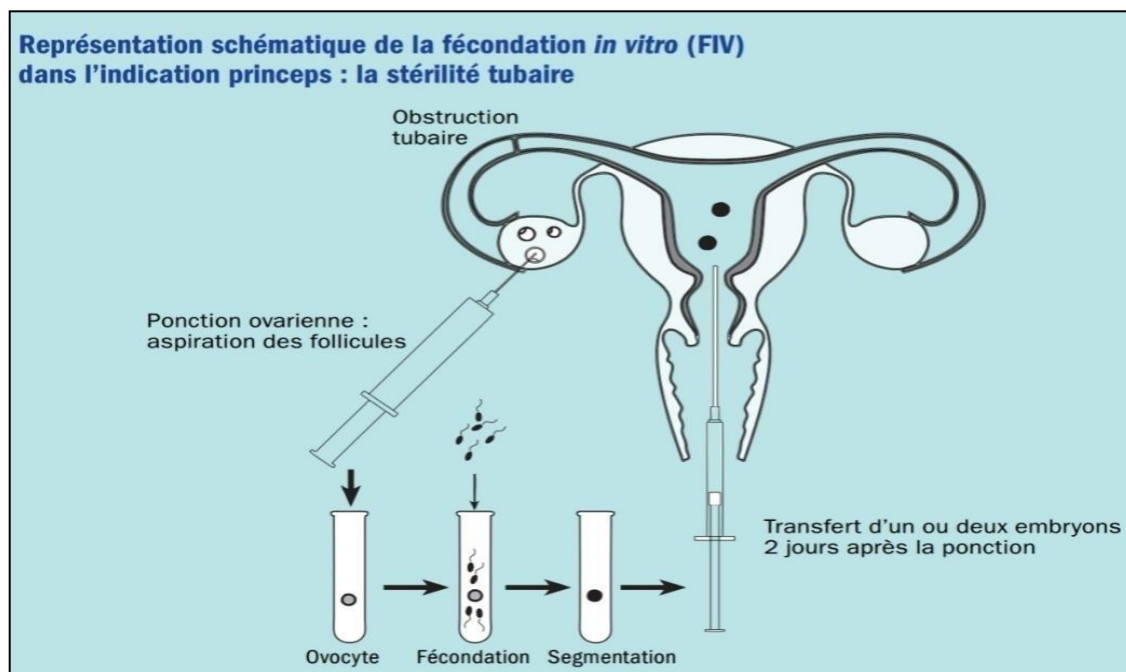


Figure 19 : étapes de FIV classique (Royère, 2011).

-ICSI :

Une micropipette d'injection va contenir le spermatozoïde qui est ensuite guidée par des micromanipulateurs et doucement introduite dans le cytoplasme de l'ovocyte maintenu par une micropipette de contention et placé dans le champ optique du microscope. Les ovocytes micro injectés sont remis en milieu de culture à 37 °C dans un incubateur tri-gaz (Royère, 2011 ;Bonneau et al., 2018).

o 5ème étape : le développement embryonnaire

Il s'agit de maintenir en culture l'embryon jusqu'au stade blastocyste, où il acquiert la capacité de s'implanter dans l'utérus (J5 ou J6 dans les conditions naturelles) (Rivron, 2014) (Figure 20).



Figure 20 : Embryons aux stades deux (A) et quatre (B) cellules (Bonneau et al,2018).

o 6ème étape : transfert de l'embryon

Le transfert est un geste médical rapide et indolore réalisé sans anesthésie. Il suffit d'introduire à travers le col de l'utérus, le cathéter contenant les embryons en suspension dans une goutte de milieu de culture. La patiente reste au repos pendant 15 min à 2h, après le transfert (Rivron, 2014) (Figure 21).



Figure 21: Micro injection ovocytaire par ICSI (Bonneau et al, 2018).

Stimulation de la fonction ovarienne

La stimulation ovarienne thérapeutique a pour objectif d'obtenir un ou plusieurs follicules mûres contenant un ovocyte fécondable. Selon la technique d'AMP programmée, le nombre de follicules souhaités et en fonction de la patiente, de son âge, de sa réserve ovarienne et de son type d'infertilité, deux méthodes peuvent être envisagées : stimulation paucifolliculaire et polyfolliculaire (Bouillis, 2016 ; Belaich-Allart et Buxeraud, 2017).

La stimulation paucifolliculaire : Cette méthode permet le recrutement de un à deux follicules mûrs.

•**Indication :** Elle est indiquée lors de grossesse spontanée, d'insémination intra-utérine, de rapports programmés ou de transfert d'embryons congelés (Anonyme, 2011). En général, c'est la technique utilisée hors FIV pour éviter une hyperstimulation et le risque de grossesse multiple (Zorn et al., 2005).

•**Protocole :** le protocole suivi doit permettre de reproduire au mieux le cycle spontané physiologique qui est par nature mono-ovulant (Anonyme, 2011).

-**Pompe à GnRH :** elle s'adresse aux patientes présentant un trouble de l'ovulation lié à un défaut de sécrétion ou d'action de la GnRH. L'administration pulsatile de la GnRH est donc le traitement de première intention d'induction de l'ovulation en cas d'aménorrhée hypothalamique associées ou non à des OPK échographiques ou en cas d'atteinte hypophysaire associée (Gronier et al., 2014) (Figure 22).



Figure 22 : La pompe à GnRH Lutrepulse (à gauche) Pod collé sur la peau d'une patiente (à droite) (Gronier et al., 2014).

- **Les anti-œstrogènes:** le citrate de clomifène est considéré comme le premier agent thérapeutique à recommander dans l'induction de l'ovulation pour des patientes eugonadotropes mais dysovulantes (en particulier les patientes présentant un SOPK). Le CC s'utilise sous la forme d'une brève séquence de 5 jours qui doit être initié dès J1 ou J2 des règles spontanées ou provoquées (**Pellerin et Rongieres, 2019**)

- **Les Gonadotrophines :** elles sont de trois types :

D'origine humaine : extraites des urines des femmes ménopausées (HMG) contenant de la FSH et de la LH en taux équivalents (ménotropine) et purifié, contenant de la FSH et moins d'une unité de LH (urofollitropine), elles contiennent aussi de l'hCG et des protéines urinaires non spécifiques.

Les hormones recombinantes RH-FSH, follitropine alpha ou bêta : Ces molécules sont utilisées pour les anovulations avec dystrophies ovariennes polykystiques, dans les cas d'une insuffisance hypothalamo-hypophysaire avec spanioménorrhée ou aménorrhée ainsi pour la stimulation de la croissance folliculaire. La stimulation se fait après les règles spontanées ou provoquées en début de cycle (**Zorn et al., 2005 ; Pellerin et Rongieres, 2019**).

La stimulation poly-folliculaire : l'objectif est d'obtenir une dizaine de follicules matures.

•**Indication :** elle est indiquée lors de la FIV avec ou sans micro-injection en utilisant de fortes posologies de gonadotrophines humaines, afin de permettre une hyperstimulation contrôlée. L'utilisation d'un analogue de la GnRH (agoniste ou antagoniste) est systématique (**Anonyme, 2011**).

•**Protocole avec agoniste de la GnRH :**

Les agonistes entraînent un effet flare up (relargage massif transitoire du contenu de l'hypophyse en LH et FSH) les premiers jours après leur administration, suivi d'une extinction de sécrétion hypophysaire obtenue en 15 à 18 jours. Il existe deux types de protocoles :

-**Le protocole long :** Il consiste à administrer l'agoniste en phase folliculaire : protocole long folliculaire (les premiers jours des règles pendant 18 jours) ou en phase lutéale : protocole long lutéinique (à partir du vingtième jour du cycle), soit en une injection unique «dépôt» pour 3 semaines, soit en une dose quotidienne. Ce protocole consiste à bloquer l'hypophyse

avant de commencer la stimulation qui n'est envisagée que lorsque l'hypogonadisme est complet (Frydman, 2005 ; Anonyme, 2011) (Figure 23).

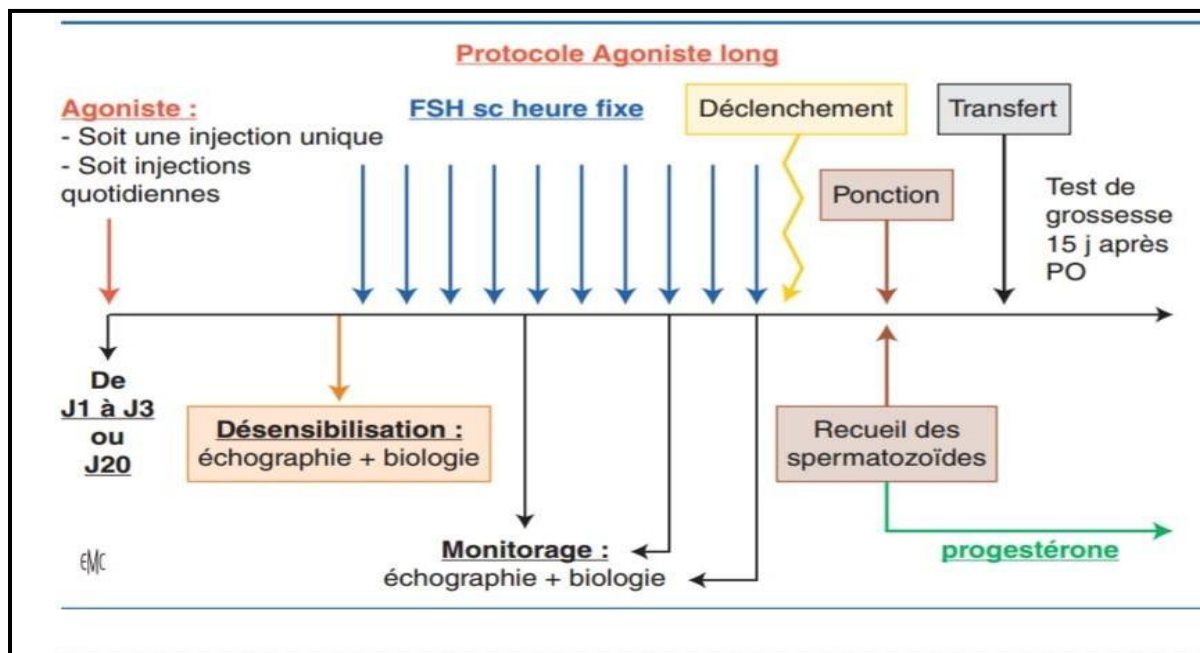


Figure 23 : Protocole agoniste long pour ICSI (Bonneau et al., 2018)

-Le protocole court :

Il consiste à administrer de façon concomitante l'agoniste au deuxième ou troisième jour du cycle, et les gonadotrophines 2 à 3 jours plus tard. Ce protocole favorise le recrutement folliculaire chez les mauvaises répondeuses et il diminue la consommation de gonadotrophine et la durée du cycle, mais le nombre d'ovules recueillis est légèrement inférieur (Anonyme 2011 ; Pellerin et Rongieres, 2019)

•Protocole avec antagoniste de la GnRH :

Les antagonistes agissent en continu sur les récepteurs de la GnRH, ce qui a pour effet d'entraîner une chute des taux de FSH et de LH dès la première injection aussi ils sont capables d'interrompre un pic prématuré de LH. Deux protocoles sont possibles :

- Soit des petites doses journalières d'antagoniste du J6 au J11 pour bloquer la sécrétion de LH ;
- Soit une injection unique le J8 d'une dose plus forte active pendant 3 ou 4 jours (Frydman, 2005 ; Pellerin et Rongières, 2019)(Figure 24).

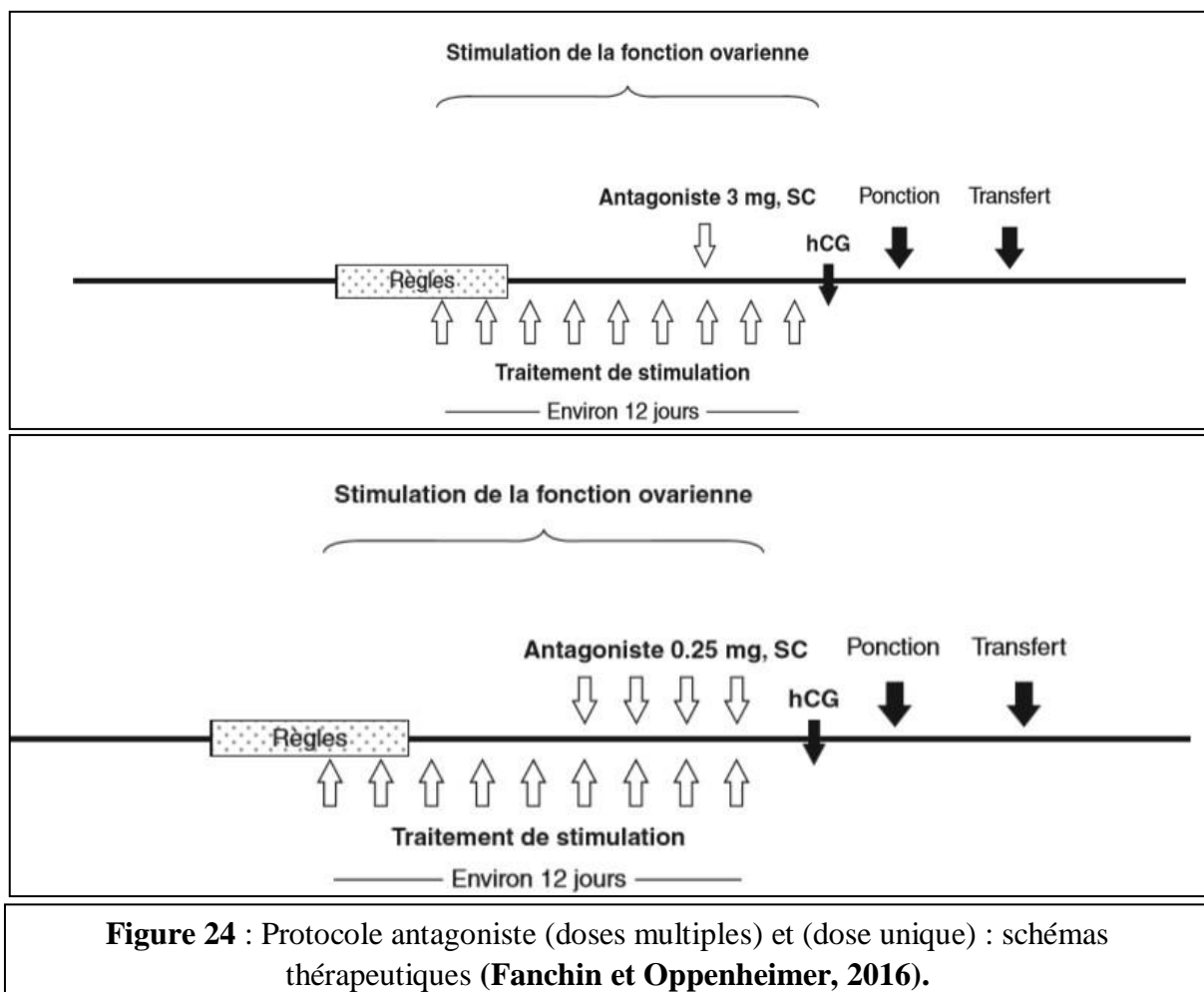


Figure 24 : Protocole antagoniste (doses multiples) et (dose unique) : schémas thérapeutiques (Fanchin et Oppenheimer, 2016).

Monitoring de l'ovulation

Le monitoring est nécessaire pour évaluer la réponse ovarienne à la stimulation en utilisant 2 outils : l'échographie et/ou les dosages hormonaux.

•**Dosages hormonaux** : 03 hormones peuvent être dosées :

Estradiol (E2) : sécrétée par les follicules ayant franchi le seuil de «dominance» (150 à 250 pg/ml par follicule). Son dosage permet d'éviter l'hyperstimulation lorsque son taux dépasse 3000 pg/ml voir 4500 pg/ml.

LH : l'élévation de son taux permet de détecter un pic ovulatoire prématuré dans le cycle sans blocage.

Progestérone : la détection d'une élévation de la progestérone (> 1,5 ng/ml) atteste la lutéinisation des follicules traduisant une ovulation (Salama et al., 2011).

•**Echographie endovaginale** : permet d'évaluer :

-Le nombre(environ 10 en cas de stimulation multifolliculaire) et la taille (> 18 mm) des follicules ;

-L'aspect et l'épaisseur de l'endomètre (> 6mm) (**Salama et al., 2011**).

Déclenchement de l'ovulation

Une fois le monitoring a permis de détecter les critères de déclenchement de l'ovulation, cette dernière est provoquée par l'injection d'hCG recombinante ou urinaire qui mime le pic de LH et permet l'ovulation qui se produit 36 à 40 h après cette injection avec une dose de 5000 UI (pour la stimulation paucifolliculaire), et 10000 UI (pour la stimulation multifolliculaire). L'injection est sous cutanée et se fait en soirée en général entre 21h00 et 23h00 (**Pellerin et Rongières, 2019**).

Dans le cadre d'une stimulation sous antagoniste, le déclenchement se fait par injection d'agoniste de la GnRH (à la dose de 0,2 de Décapeptyl® par exemple) (**Pellerin et Rongieres, 2019**).

Soutien de la phase lutéale

La supplémentation en progestérone peut être nécessaire en cas de FIV avec réponse multifolliculaire pour améliorer l'implantation et le taux de grossesse qui est corrélé à une concentration de progestérone plus élevée en milieu de phase lutéale soit 7jours après la ponction folliculaire. Cette supplémentation en progestérone peut se faire par :

-Soit de la progestérone et les génériques de la progestérone (voies per os, vaginale ou intramusculaire) ;

-Soit un produit ayant un effet LH-Like à savoir l'hCG (**Fanchin et Oppenheimer, 2016**).

Complications

Les complications principales sont :

• SHO :

C'est une complication iatrogène de la stimulation ovarienne se manifestant par l'augmentation anormale du volume ovarien et par la formation de multiples corps jaunes intra ovariens et la constitution d'un troisième secteur (ascite, épanchement pleural...etc) survenant au cours de la phase lutéale ou au début de la grossesse (**Le Gouez et al., 2011**) (**Figure 25**).

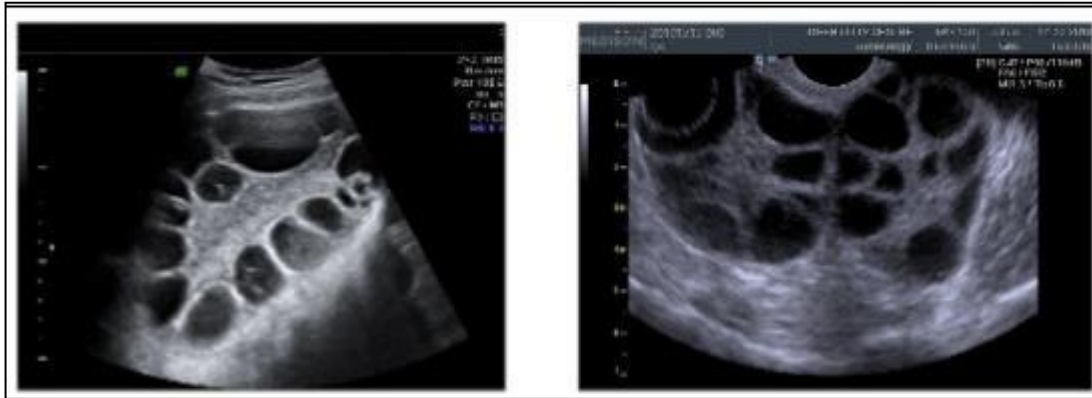


Figure 25 : Echographie d'une hyperstimulation ovarienne (Le Mercier, 2019).

•Complications thromboemboliques

Les événements thromboemboliques représentent la complication la plus redoutable des SHO car elle peut entraîner le décès de la patiente malgré un traitement approprié (Lamazou et al., 2011).

•Complications obstétricales

-**Les grossesses multiples** : c'est le résultat indésirable le plus important avec les méthodes actuelles de traitement de l'infertilité augmentant ainsi le risque de prématurité (Ombelet et al., 2005).

-**Avortements spontanés** : représentent une complication fréquente de l'AMP. Ils sont guère différents de ceux qui surviennent lors des grossesses normales. Leur fréquence est principalement en rapport avec les facteurs de risque de la patiente, et notamment son âge (Hedon et al., 2016 ; Belaisch-Allart, 2020).

-**Grossesses extra utérine** : elles sont un peu un comble de la FIV et sont probablement dues aux :

- Transfert inopiné dans la trompe plutôt que dans la cavité utérine ;
- Flux du liquide qui accompagne l'embryon lors de son injection dans la cavité utérine ;
- Mauvais état des trompes (Hedon et al., 2016).

•Autres complications

Les anomalies chromosomiques, malformations congénitales, les cancers...etc (Lévy-Dutel et al., 2005).



Partie II : Etude rétrospective

1. Description de l'étude

Notre étude rétrospective a été réalisée sur 107 dossiers de couples infertiles à une prise en charge au centre de fertilité HAYET d'Alger et ce pendant une période d'un mois.

2. Objectif de l'étude

Le but de notre étude rétrospective était de mieux connaître les principales causes de l'infertilité féminine au sein de la population algérienne, la recherche des causes et la performance des techniques utilisées pour le traitement des couples infertiles.

3. Description des lieux

Le centre HAYET de fertilité Cheraga, Alger, est composé de quatre étages pour répondre à tous les besoins des patients. Une structure spacieuse qui s'étale sur une surface totale de 1000 m².

Sous la direction du médecin gynécologue Dr BEHEDDI Mustafa, l'équipe de professionnels assure une prise en charge complète (clinique, biologique et endoscopique) et thérapeutique (Insémination, FIV, ICSI, biopsie testiculaire, congélation...).





4. Recueil de données

Les données ont été recueillies à partir de deux sources : le dossier informatisé et le dossier médical papier (anonymisées)

Les données recensées dans les dossiers retenus pour cette étude sont les suivantes :

- Âge de la patiente au moment de la tentative,
- Indication de l'ICSI ou l'IIU, féminine (tubaire relative ou absolue, endométriose, dysovulatoire), mixte, inexplicée ou virale.
- Bilan hormonal en début de cycle (J2-J4) incluant la FSH, l'AMH et une échographie pelvienne (J2-J5) avec compte des follicules antraux,
- Présence d'antécédents
- Nombre d'ovocytes obtenus
- Rang de la tentative
- Les données ont été saisies sur un fichier Excel puis analysées, les moyennes sont calculées et comparées à l'aide du logiciel Excel.

5. Résultats et discussion

5.1. Nature d'infertilité

L'origine de l'infertilité est masculine dans 31,77 % des cas, féminine dans 33,65 % des cas et mixte dans 33,65 % des cas, inexplicée dans 0,93 % des cas (**Figure 26**).

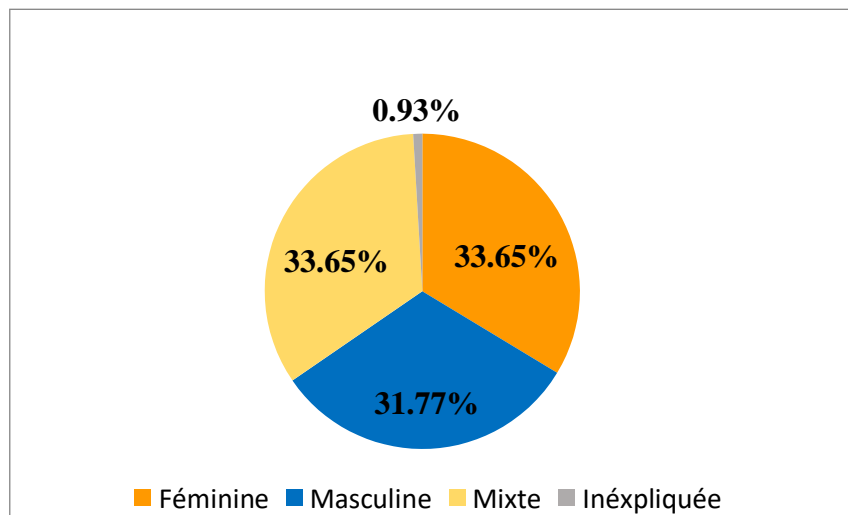


Figure 26: Répartition de la nature d'infertilité

Selon le rapport de la FIVNAT (2012), la principale indication de l'ICSI durant ces dernières années est représentée par l'infertilité masculine avec un taux de plus de 50 %.

En revanche, l'infertilité féminine d'après le dernier rapport de L'ART USA 2011 est plus dominante avec une fréquence de 55 %.

Les résultats obtenus dans une étude réalisée au Maroc en 2015 où l'infertilité féminine représentait 47,5 % des cas contre 20 % représenté par les indications masculines (**Hachmane, 2015**)

Une étude réalisée en 2017 dans la clinique TIZIRI en Algérie a démontré que l'origine de l'infertilité est masculine dans 52 % des cas, féminine dans 26% des cas et mixte dans 11% des cas, inexplicée dans 11 % des cas (**Kheddache-Moulai, 2017**).

Comparant aux résultats de notre série où l'infertilité féminine représente 33,65 % des cas contre 31,77 % des cas à infertilité masculine (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Nature d'infertilité (Hachmane, 2015 ; Kheddache-Moulai, 2017)

	USA 2011	Europe 2012	Maroc 2015	Clinique TIZIRI 2017	Notre série 2021
Infertilité féminine	84%	26,8 %	47,5 %	26 %	33,65 %
Infertilité masculine	34%	70,8 %	20 %	52 %	31,77 %
Infertilité mixte	18%	/	/	11 %	33,65 %
Infertilité inexplicée	10%	18,4 %	/	11 %	0,93 %

5.2. Âge des patientes

La population féminine décrite à été répartie selon 4 tranches d'âge représentées sur la (Figure 27).

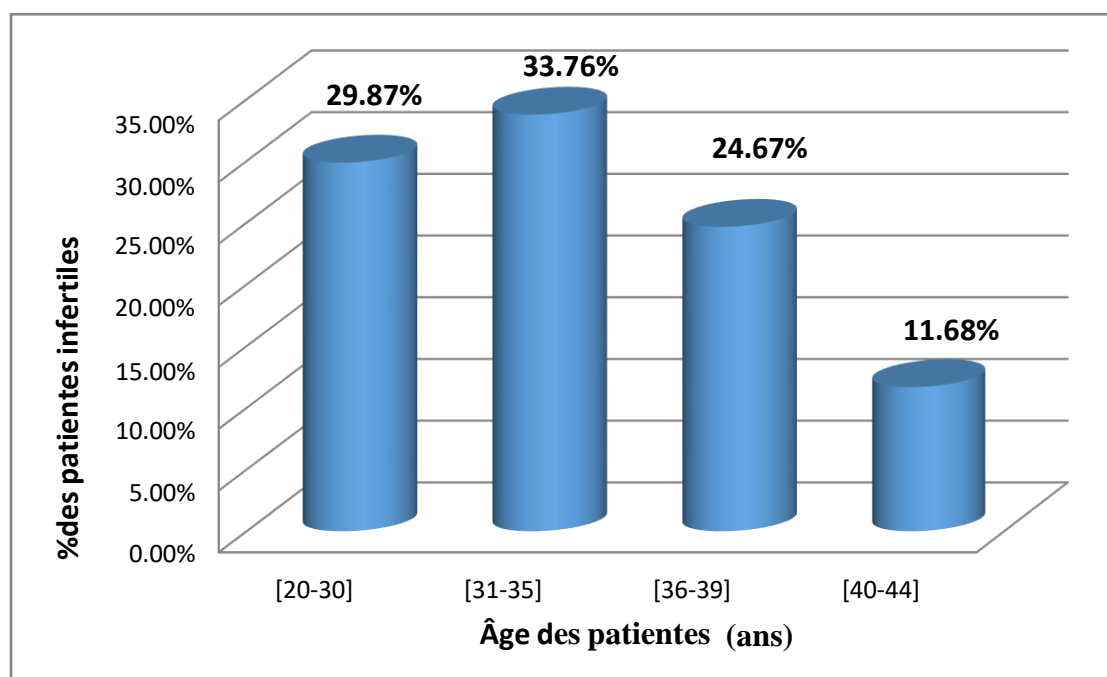


Figure 27 : Répartition en % des patientes infertiles ayant recours à l'AMP en fonction de l'âge

Les résultats de notre étude ont montré que l'âge moyen des patientes dans notre série était de 36,01 ans avec des extrêmes allant de 20 à 44 ans. Ce résultat se rapproche de celui rapporté par la FIVNAT (2013) qui est de 36,3.

La fourchette d'âges est plus réduite dans notre pays ; les patientes ne dépassant pas les 44 ans, par rapport à celle d'Europe et des USA allant jusqu'à plus de 45 ans, cela pourrait s'expliquer par le développement technologique chez eux.

Le pourcentage des femmes dont l'âge est > 35ans dépasse les 50 % selon le rapport FIVNAT (2013). Ce pourcentage est de 36% dans notre série.

Par contre, dans notre série, le pourcentage des femmes avec un âge < 35ans est de 64%, il est plus élevé par rapport à celui rapporté par la FIVNAT qui ne dépasse pas les 42%.

Selon une étude réalisée au maroc en 2020, l'âge moyen des femmes infertiles était de 30 ans (Akkassisse, 2020).

Cette différence peut s'expliquer par l'influence des facteurs environnementaux et les habitudes alimentaires (Tableau2).

Tableau 2: Description de la population (Akassisse, 2020).

Caractéristiques	ART USA (2012)	FIVNAT (2013)	Maroc (2020)	Notre série (2021)
Moyenne d'âge des femmes (ans)	/	36,3	30	36,01
<30 (%)	29,8	8,5	63	29,87
30-34 (%)		29,1		33,76
35-39 (%)	28,8	40,4	25	24,67
40-44 (%)	40,1	19,7	12	11,68
> 45 (%)	1,3	2,3	0	0
% d'Âge > 35 ans	70,2	62,4	37	36

5.3. Répartition des patients selon les origines géographiques

Nous avons constaté que les origines des patients qui viennent consulté pour cause d'infertilité se classent en 04 catégories. La première catégorie appartient à celle du centre avec un pourcentage de 72 %, tandis que pour la deuxième catégorie est celle de l'Est soit 15 %, pour la troisième catégorie est celle de l'Ouest soit 7 %. Enfin la dernière appartient aux patients prévenant du sud avec 6 % (**Figure 28**).

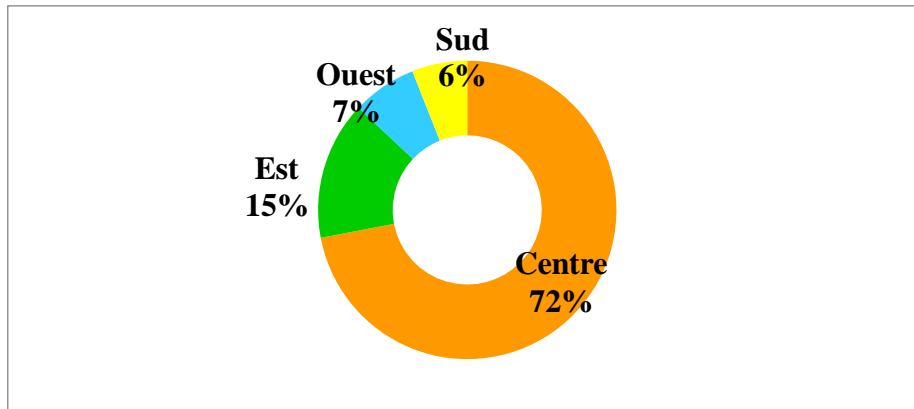


Figure 28 : Répartition des patientes selon la région

5.4. Caractéristiques de l'infertilité

5.4.1. Types d'infertilité

Parmi les couples infertiles, 65,42 % présentaient une infertilité primaire et 34,58 % une infertilité secondaire (**Figure 29**).

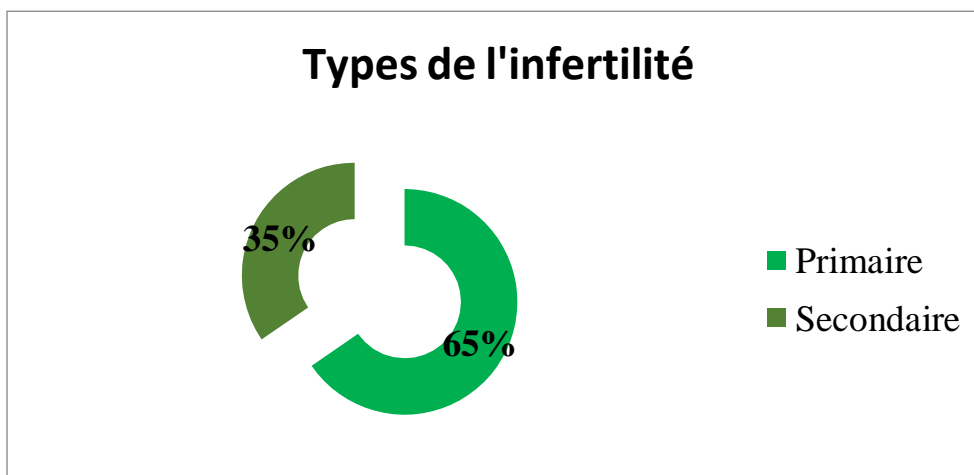


Figure 29 : Répartition des types d'infertilité

Nous distinguons deux types d'infertilité : l'infertilité primaire et l'infertilité secondaire. Elle est dite secondaire si la femme a eu déjà une ou plusieurs grossesses et quelle qu'en soit l'issue (fausse couche, GEU). Pour cela la parité de la patiente doit être précisée, car l'existence dans les antécédents d'une grossesse constitue un facteur pronostic de la réussite en AMP (**Lansac et Cornuau, 2018**).

L'infertilité primaire représente le type d'infertilité le plus éminent. En effet, son taux varie entre 70% et 73% chez les couples européens selon le dernier rapport de la FIVNAT (2012). En comparant à notre série, 65,42 % des cas d'infertilité sont de type primaire et 34,58 % de cas sont de type secondaire (**Tableau3**).

Tableau 3: Types d'infertilité (FIVNAT 2012).

	2010	2011	2012	Notre série (2021)
Infertilité primaire	73,1 %	72,2 %	70,8 %	65,45 %
Infertilité secondaire	26,4 %	27,6 %	29,0 %	34,58 %

5.4.2. Durée de l'infertilité

La durée moyenne de l'infertilité dans notre échantillon est de 5ans et demi, avec des extrêmes allant de 6mois à 18ans. 65% des couples infertiles ont une durée d'infertilité allant de 6mois à 5ans contre 23% pour une durée allant de 6ans à 10ans et 11% pour une durée supérieure à 10ans (**Figure 30**). Ces résultats montrent que la majorité des couples consultent tôt.

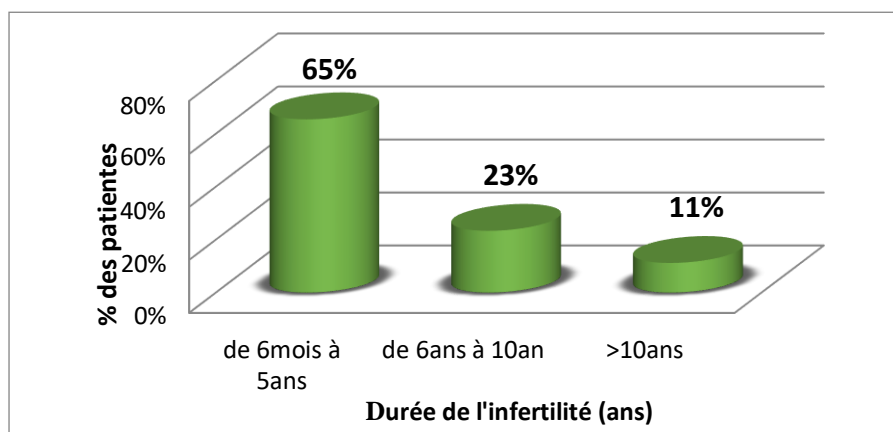


Figure 30 : Répartition en % des Patientes selon la durée de l'infertilité

En 2009, **Fourati et al** ont réalisés une étude en Tunisie, dans le centre de PMA de l'hôpital Aziza Othmana Tunis sur un échantillon de 269 couples a objectivé que parmi les couples infertiles, 45% présentaient une infertilité datant de 1 à 5 ans, 37% une infertilité de 6 à 10 ans et 18% une infertilité de 11 ans et plus.

5.4.3. Causes de l'infertilité féminine

Dans notre échantillon, la cause dominante est le SOPK qui représente un taux de 36,11% suivi par les pathologies tubaires et l'IOP avec une fréquence de 25% pour chacune, l'endométriose présente un taux de 13,88% et les indications utérines avec un pourcentage de 9,72% comme le montre le **Tableau 4**.

Tableau4: Différentes causes de l'infertilité féminine.

Causes de l'infertilité	Taux (%)
SOPK	36,11
IOP	25
Pathologies tubaires	25
Endométriose	13,88
Utérines	9,72
Hypogonadisme-Hypogonadotrope	1,86
Hyperprolactinémie	1,38
Hypoprolactinémie	1,38

La somme des pourcentages des causes peut être supérieure à 100% vu que plus d'une cause peut être signalé pour une patiente.

Comparé au dernier rapport de la littérature qui concerne les USA en 2012, les causes tubaires représentent 14% suivie par l'IOP avec un taux de 9%, l'endométriose et le dysfonctionnement ovarien représentent un pourcentage de 6% pour chacune (**Tableau 5**).

Tableau 5: Causes de l'infertilité féminine (**Hachmane, 2015**).

Indication	ART USA 2012	Notre série 2021
Tubaire	13%	25%
Dysfonction ovulatoire	6%	36,11%
Diminution de la réserve ovarienne	9%	25%
Endométriose	6%	13,66%
Utérine	1%	9,72%

•Quelques données de la littérature sur les principales causes de l'infertilité féminine

-Indications tubaires

Selon les rapports annuels de la FIVNAT (2013), le taux des indications tubaires a connu une diminution au cours de ces dernières années (**Figure31**).

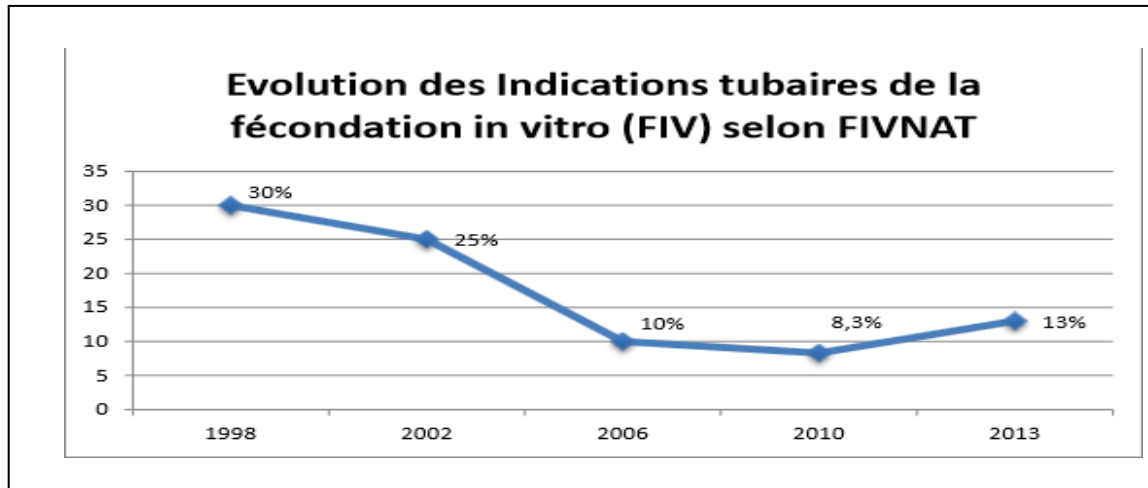


Figure 31: Evolution des indications tubaires de la fécondation in vitro (FIVNAT, 2013).

La cause la plus fréquente de l'infertilité féminine rapportée par **Roupa et al. (2009)** était des problèmes dans les trompes de Fallope.

Selon **Hoffman et al. (2008)**, les problèmes tubaires comptent pour 15 à 30% de l'infertilité chez toutes les femmes dans les pays en voie de développement.

-Dysfonction ovulatoire

La cause la plus commune de l'infertilité anovulatoire chez la jeune femme (plus de 5 % des femmes en âge de procréer) est le syndrome des ovaires polykystiques représentant environ (75%) des cas (**Adams et al., 1986 ; Saad, 2009**).

Les femmes avec un SOPK ont un risque accru d'infertilité par le biais de l'oligo-anovulation (50% des femmes avec un SOPK ont une infertilité primaire et 25% ont une infertilité secondaire dans les études populationnelles) (**Mavromati et Philippe, 2015**).

-Diminution de la réserve ovarienne

La prévalence de l'IOP est de l'ordre de 1 % à 2 % de la population féminine. L'étude Study of Women's Health Across the Nation (SWAN), aux États-Unis, portant sur 11 652 femmes, met en évidence une prévalence moindre chez les Japonaises (0,1 %) et les Chinoises (0,5 %) par rapport aux Caucasiennes (1%) et aux Africaines (1,4 %).

L'étude de La Progetto Menopausa Italia Study Group a montré que la prévalence de l'IOP était de 1,8% (**Hugon-Rodin et Christin-Maitre, 2012**).

Une étude algérienne réalisée au CHU Mustapha Alger, a révélé que 24 % des femmes ménopausées avaient moins de 45 ans 9,6 % entre 18 et 39 ans ; 14,5 % entre 40 et 45 ans) (**Sadi et al., 2010**).

-Endométriose

L'incidence de l'endométriose chez les femmes en période d'activité génitale est de 5% à 15%. Sa prévalence chez les femmes infertiles varie de 20 à 68 % contre 2,5 % à 3 % dans la population générale. En cas d'endométriose, la fécondité est diminuée et varie entre 2% à 10% (**Silvente-Fernandez, 2018**).

5.4.4. Répartition des patientes selon les antécédents gynéco-obstétricaux

Sur 21 patientes nous avons noté des antécédents gynéco-obstétricaux en particulier les grossesses antérieures et leur issue (15 cas de fausse couche spontanée (71 %), 05 cas de grossesse extra-utérine ou GEU (24%), et un cas d'accouchement (5 %) (**Figure 32**).

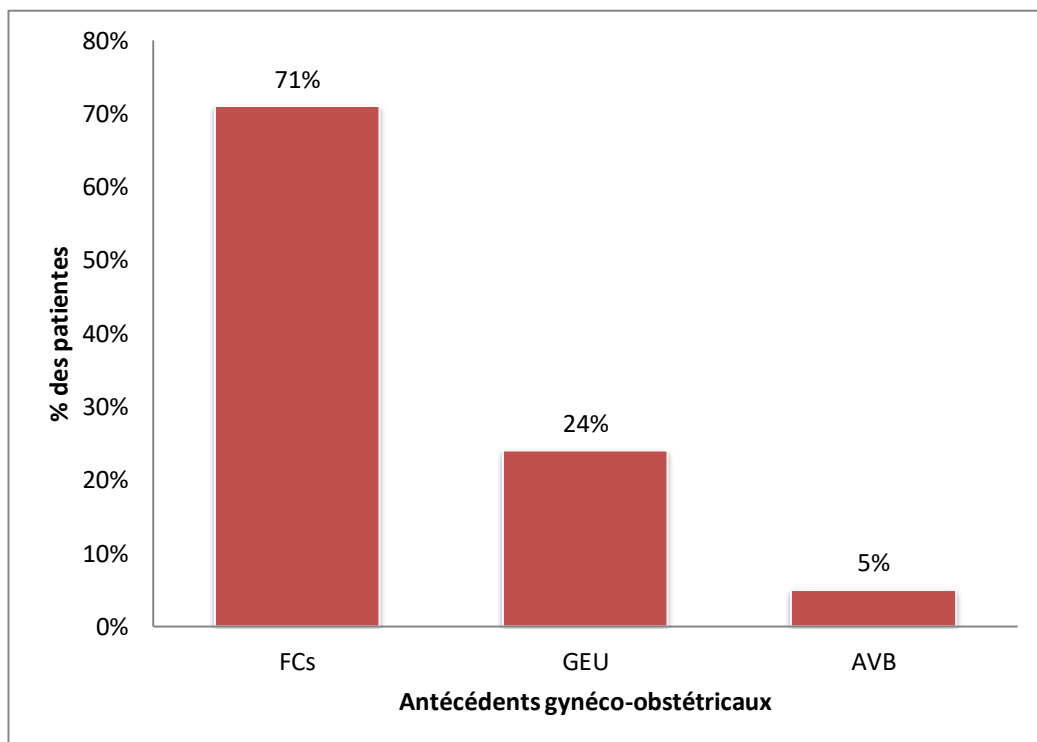


Figure 32: Répartition en % des patientes selon les antécédents gynéco-obstétricaux

5.4.5. Répartition des patientes selon les antécédents médicaux et chirurgicaux

Dans notre échantillon 49 patientes avaient des antécédents médico-chirurgicaux. 27 patientes présentaient des antécédents médicaux avec 10 cas d'hypothyroïdies soit 37%, 04 cas d'hyperthyroïdie soit 14,8 %, 1 cas de diabète soit 3,7 %, 03 cas d'asthme soit 11,1% et 04 cas avaient des antécédents d'allergies soit 14,8 % (rhinite allergique, Allergie primperan...etc.), 05 autres cas présentaient d'autres maladies soit 18.5 % (HTA, épilepsie, anémie, hypovitaminose D ...etc.) (**Figure 33**).

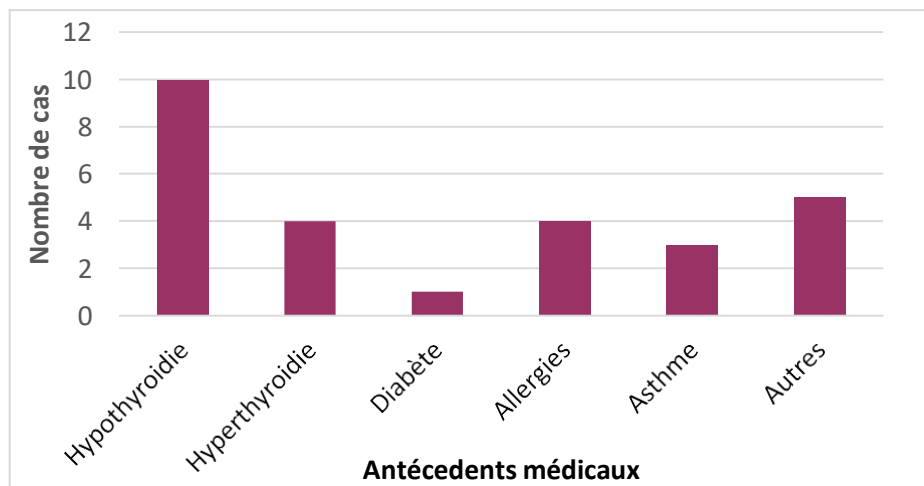


Figure 33 : Répartition en % des patientes selon les antécédents médicaux

L'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie peuvent entraîner des irrégularités menstruelles et des cycles anovulatoires, affectant ainsi la fertilité. Il existe un taux élevé de prolactine significatif (>20 ng/ml) chez les femmes infertiles souffrant d'hypothyroïdie par rapport aux patientes euthyroïdiens.

L'hypothyroïdie est une pathologie fréquente dont la prévalence augmente avec l'âge. Elle touche environ 2 à 4 % des femmes en âge de procréer. En effet l'augmentation de la TRH (> 25 ng/ml) entraîne une augmentation de la sécrétion d'hormone thyroïdienne et de PRL par l'hypophyse, conduisant à l'infertilité et à la galactorrhée (**Gronier et al., 2015 ; Koyada et Orsu, 2020**).

Nous avons noté aussi des antécédents d'interventions chirurgicales chez 32 dont 59,4 % (19 cas) ont subi des interventions au niveau de l'utérus, 15,6 % (5 cas) au niveau des trompes, 9,4% (3 cas) au niveau des ovaires, et 15,6 % (5 cas) dans d'autres organes à l'extérieur de l'appareil reproducteur. 10 cas ont présenté des antécédents médicaux et chirurgicaux à la fois.

La répartition des antécédents chirurgicaux selon la localisation et le type de l'intervention est représentée dans la **Figure 34**.

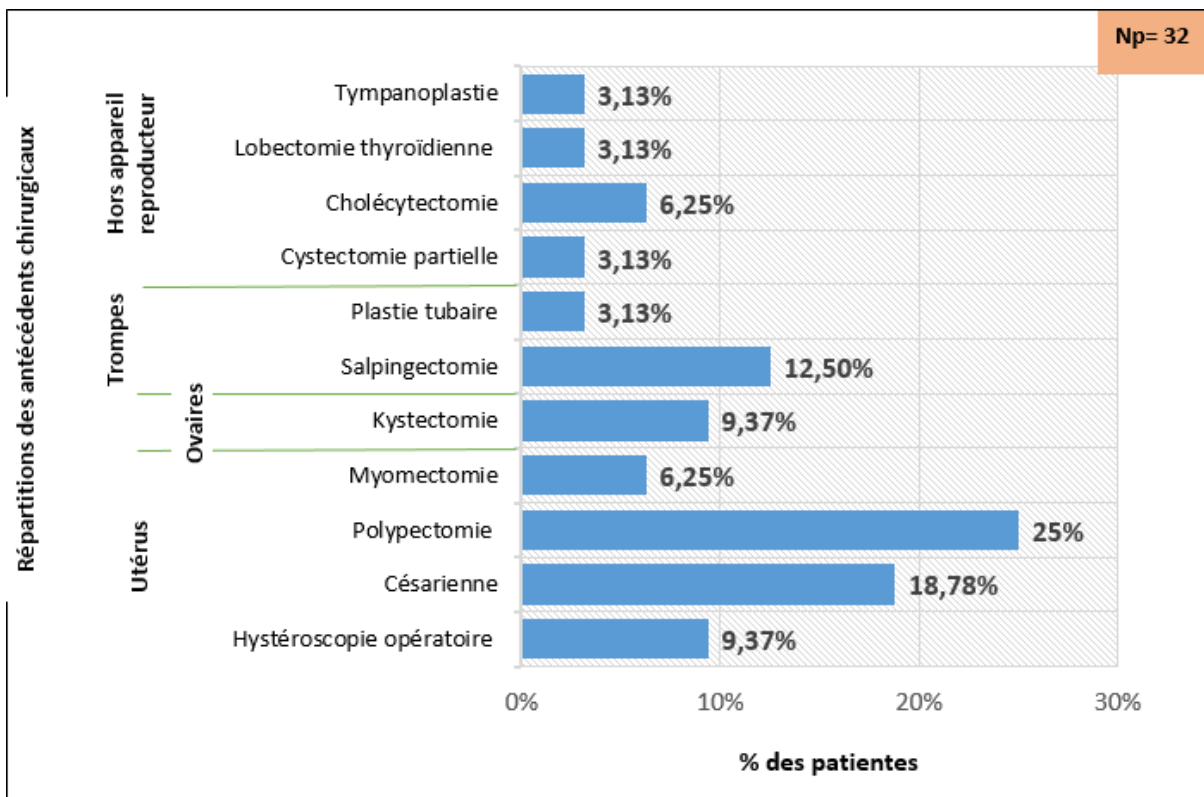


Figure 34 : Répartition en % des patientes selon la répartition des antécédents chirurgicaux

Pour les femmes porteuses de myomes ayant nécessité une intervention chirurgicale, l'analyse de plusieurs études montre l'existence d'un excès de risque d'infertilité. **Rubin (1958)** retrouve 40 % d'infertilité sur une série rétrospective de patientes opérées pour myome utérin. **Buttram et al. (1981)** dans leur méta-analyse portant sur 1698 patientes opérées, retrouvent 27 % d'infertilité. L'influence des myomes sur la fertilité est confirmée par la méta-analyse de **Pritts et al. (2009)** qui regroupe 23 séries et qui retrouve une diminution significative du taux de grossesse, du taux d'implantation et un taux plus important de fausse couche précoce (FCP) en présence de myome. Une éventuelle myomectomie peut retarder un projet de grossesse, notamment en raison du délai de cicatrisation recommandé après myomectomie par voie ouverte (laparotomie ou cœlioscopie) (**Debras et al., 2020**).

5.4.6. Répartition des patientes selon les taux de FSH, LH et E2:

Nous avons réparti les 107 cas selon les résultats des bilans hormonaux, notamment, FSH, LH et œstradiol (E2) (**Figure 35**).

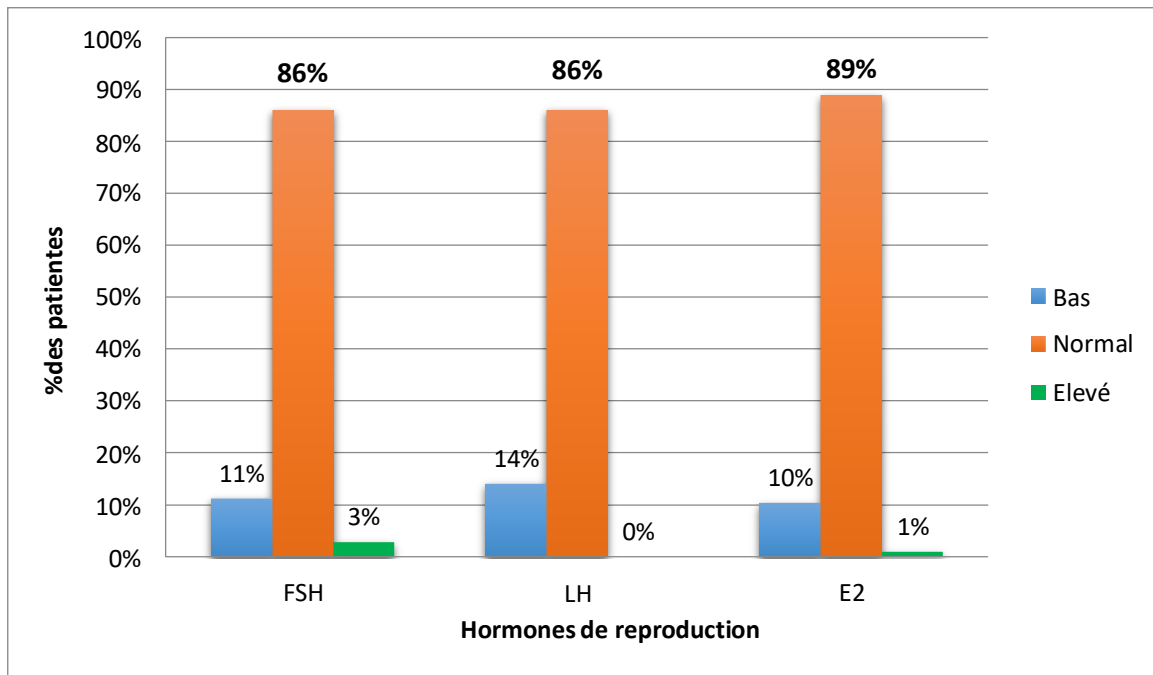


Figure 35 : Répartition en % des patientes en fonction du bilan hormonal (FSH, LH, E2).

La valeur usuelle de la concentration plasmatique de la FSH chez la femme adulte normalement réglée pendant la phase folliculaire est entre 2,5-10,2 (mUI/ml). Dans notre étude, nous avons trouvé 11 % avec une FSH basse, 86 % avec une FSH normale, et 3 % avec une FSH élevée. Ces taux s'approche de ce qui a été rapporté dans l'analyse de (**Odiba et al., 2014**) par rapport à des niveaux de FSH chez 150 femmes infertiles, 92 % des patientes avaient des taux normaux 6 % avaient des niveaux élevés et 2 % avaient des niveaux réduits.

Le taux de la LH chez la femme adulte normalement réglée doit être compris entre 1,9 et 12,5 (mUI/ml) pendant la phase folliculaire. Dans notre étude, nous avons relevé 14 % avec un taux de LH bas, 86% avec un taux normal et 0% avec une LH élevée.

Des niveaux en dessous des limites normales pour la FSH et la LH au cours de la phase folliculaire indiquent que les facteurs provoquant l'infertilité peuvent être des défauts dans la glande pituitaire, la GnRH ou l'hypothalamus (**Nussey et Whitehead, 2001**).

D'autre part, les valeurs de FSH et de LH en dessus des limites normales suggèrent un problème découlant d'autres composants du système reproducteur, probablement défaut de régulation du mécanisme de la rétroaction négative dans le système hypothalamo-hypophysaire par les œstrogènes et la progestérone (**Abbott et al., 2006**).

Dans le cas où les taux sériques de FSH et de LH se situent dans les limites normales, la cause de l'infertilité peut être due à d'autres facteurs tels que des dommages au niveau de l'ovaire, une infection virale, une chimiothérapie, des médicaments ainsi qu'une origine inexplicée pourraient être en cause (**Roupa et al., 2009**).

Quant à l'œstradiol, le taux normal pendant la première semaine de la phase folliculaire se situe entre (20-94 pg/ml), dans notre échantillon, nous avons relevé 10% avec une estradiolémie basse, 89% avec un taux d'E2 normale, 1% avec un taux élevé. L'estradiolémie est diminuée dans le cas de l'insuffisance ovarienne, l'insuffisance hypothalamo-hypophysaire, les cycles courts (phase lutéale moins de dix jours), le syndrome des ovaires polykystiques et l'aménorrhée. Elle peut être augmentée dans le cas des tumeurs ovariennes ou surrénaliennes aussi dans les traitements contraceptifs ou les traitements substitutifs de la ménopause. Les taux sériques d'œstrogène et de progestérone doivent être étudiés pour déterminer l'état de la rétro-inhibition de la production de GnRH chez les femmes infertiles (**Taieb et Lachgar-Keltoum, 2011 ; Odiba et al., 2014**).

5.4.7. Répartition des patientes selon le taux de l'hormone antimüllérienne (AMH)

L'AMH est un bon marqueur pour évaluer la réserve ovarienne, son dosage a été fait chez les 107 patientes. Comme les valeurs de référence diffèrent d'un laboratoire à un autre, nous avons pris comme référence la fourchette allant de 2,45 et 5,95 ng/ml entre J2 et J4. Les résultats obtenus sont illustrés dans la **Figure 36**. Nous avons constaté une diminution du taux d'AMH chez la majorité des patientes.

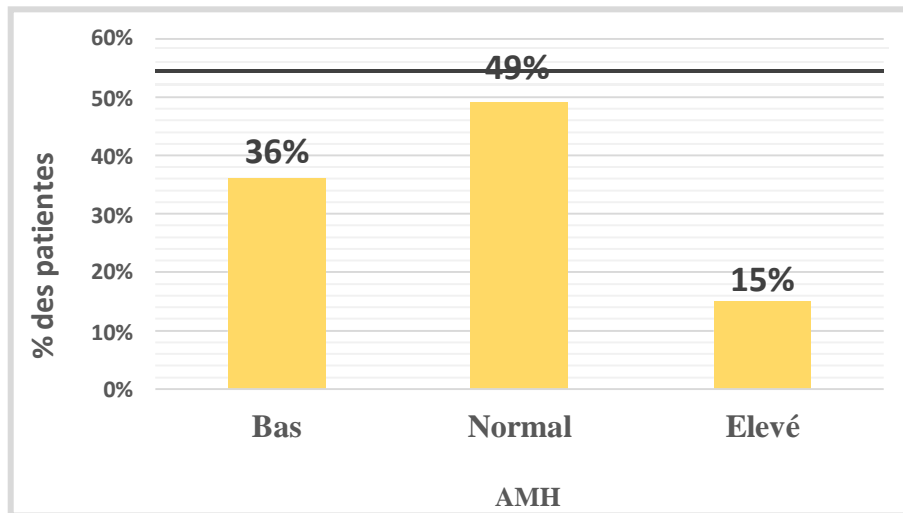


Figure 36 : Répartition en % des patientes selon le taux d'AMH

L'hormone anti-mullérienne (AMH) est une glycoprotéine d'origine gonadique, produite par les cellules de la granulosa ovarienne, bon marqueur du statut folliculaire ovarien. En pratique clinique son dosage fait partie des bilans de fertilité chez la femme comme paramètre d'inclusion dans les programmes d'AMP, il reflète l'âge ovarien à la fois sur le plan quantitatif et sur le plan qualitatif (**Guibourdenche et Taieb, 2009**).

En 2002, **Rosen et al.** ont mis en évidence la relation entre les marqueurs FSH, CFA, l'AMH et l'âge. Il a été constaté que les deux seuls marqueurs qui suivent le modèle de la déplétion ovocytaire sont le CFA et l'AMH.

Une étude réalisée par **Moolhuijsen et Visser (2020)**, a suggéré que les femmes atteintes de diabète de type 1 (DT1) ont un âge plus précoce à la ménopause. Chez les femmes atteintes âgées de plus de 33 ans, des taux d'AMH faibles ont été observés

En revanche, des concentrations d'AMH plus faibles ont été également observées dans une large cohorte de population communautaire de femmes atteintes de DT1, âgées de moins de 35 ans.

L'AMH est retrouvée très élevée dans le syndrome des ovaires polykystiques (**Fellat et al., 1997 ; Pigny et al., 2003 ; Laven et al., 2004**). L'augmentation d'AMH dans le SOPK est le reflet de l'excès folliculaire mais serait aussi due à une production accrue par follicule. En effet, **Pellat et al. (2007)** ont retrouvé une production quatre fois supérieure d'AMH dans les milieux de culture de cellules de la granulosa issues de femmes avec SOPK anovulatoires comparés à des femmes normo-ovulantes.

5.4.8. Répartition des patientes selon le taux de prolactinémie

Le dosage de prolactine est réalisé chez 98 patientes, sa répartition est représentée dans la **Figure 37**. Les valeurs indicatives sont considérées comme normales entre 5 et 20 ng/ml.

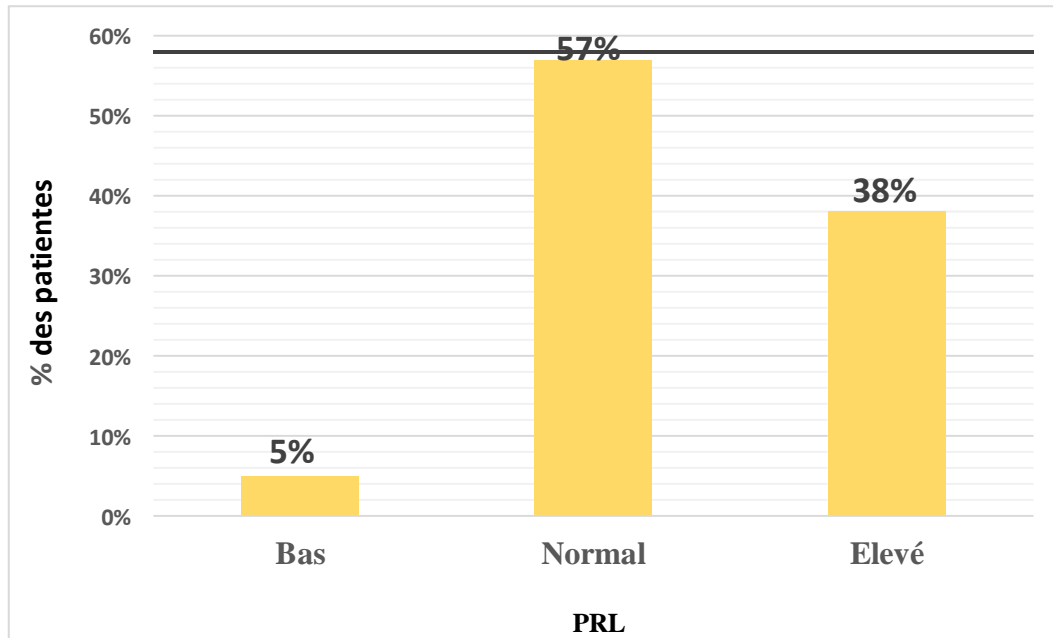


Figure 37: Répartition en % des patientes selon le taux de prolactine

5.4.9. Répartition des patientes selon le nombre de follicules antraux

La répartition des patientes selon le nombre de follicules antraux à l'échographie est représentée dans la **Figure 38**.

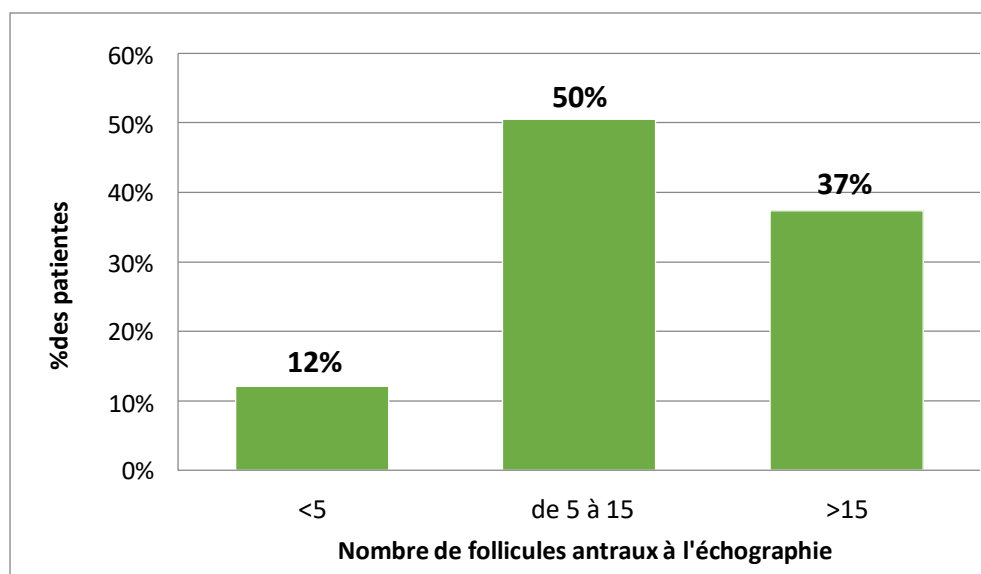


Figure 38 : Répartition en % des follicules antraux à l'échographie

Le nombre de follicules antraux au début de la phase folliculaire doit être compris entre 5 et 15 follicules de moins de 10mm, pour avoir une bonne réponse à la stimulation ovarienne, un bon taux de grossesse et un faible risque d'hyperstimulation ovarienne (HSO).

Les résultats obtenus dans notre étude sont comme suit : chez (12%) des patientes, le nombre de follicules antraux est < 5, chez (50%), le nombre est compris entre 5 et 15 et chez (37%) le nombre est > 15.

Le compte des follicules antraux (CFA) est considéré comme un bon marqueur de la réserve ovarienne, et le meilleur pour prédire une mauvaise réponse à la stimulation (**Merviel et al., 2009**). En effet, les bonnes répondeuses ont en moyenne $10,1 \pm 3,0$ follicules antraux contre $5,7 \pm 1,0$ pour les mauvaises (**Elgindy et al., 2007**). Selon **Gougeon (1996)**, 85 % des follicules comptés représentent de véritables follicules antraux susceptibles de répondre à la stimulation, alors que les 15 % restants sont des follicules atrétiques qui ne répondront pas.

En fonction du CFA, il peut être utile d'adapter le protocole de stimulation et la dose de départ (**Salama et al., 2011**).

Ebrard-Charra et al. (2005) ont montré la bonne valeur prédictive du nombre de follicules antraux, évalué en début de cycle ou en période de désensibilisation, sur la réponse ovarienne en FIV. L'échographie à J3 qui semble être un moyen performant de prédire l'issue d'un cycle de stimulation, est un examen facile, peu coûteux et reproductible. Elle permet d'apprécier les chances de grossesse ou d'avertir du mauvais pronostic.

5.4.10. Répartition des patientes selon les résultats des explorations radiologiques

Nous avons reparti les 58 patientes qui ont réalisé l'hystérosalpingographie des trompes et de l'utérus, pour les trompes les résultats étaient comme suit : pour 79 % (46 cas) l'examen est sans particularités, 02 % (1 cas) présentait un mauvais passage intrapéritonéal du produit de contraste, 10 % (6 cas) avaient une obstruction tubaire unilatérale, 7 % (04 cas) une obstruction tubaire bilatérale, et 2 % (1 cas) un hydrosalpinx.

Pour l'utérus, il est sans anomalies chez 71 % (41 cas), il présente des malformations chez 10 % (06 cas), des polypes et/ou fibromes chez 17% (10 cas), des léiomyomes chez 2 % (1 cas) (**Figure 39**).

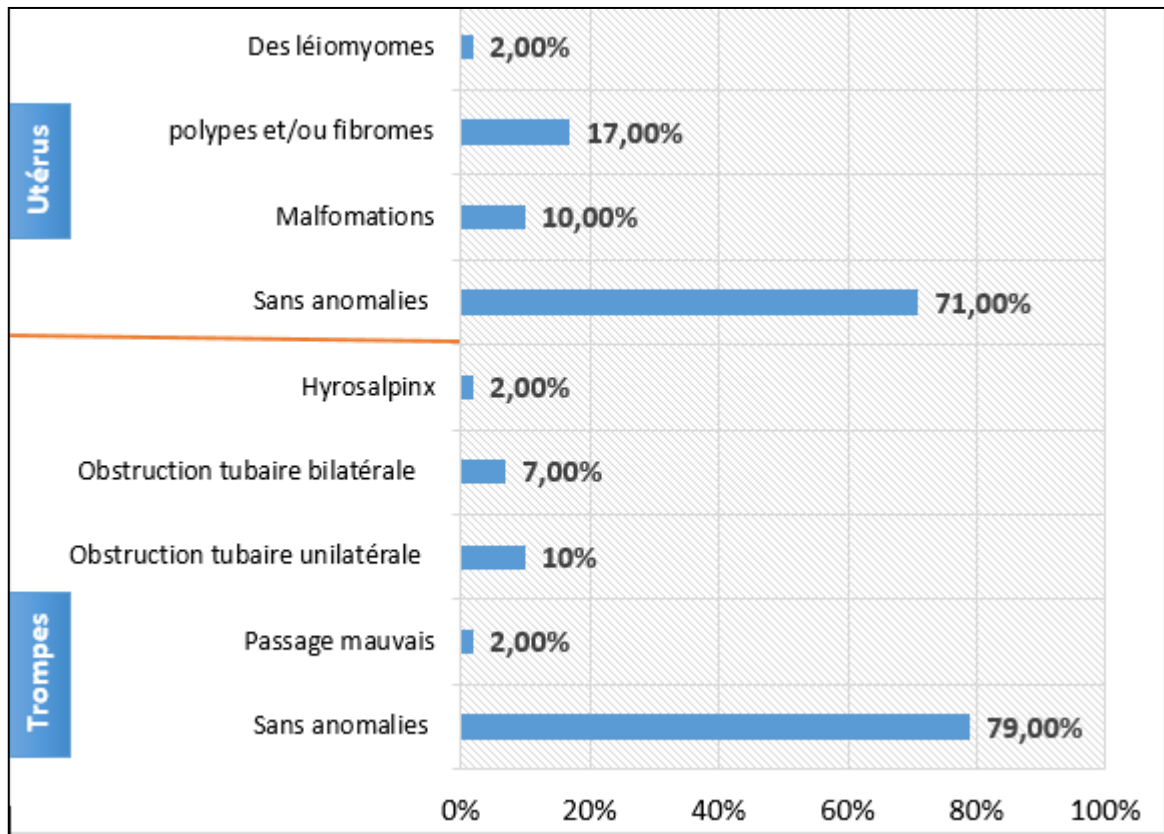


Figure 39 : Répartition en % des patientes selon les explorations radiologiques, HSG : Hystérosalpingographie.

5.5. Données épidémiologiques générales

Les cycles entretenus ont adopté dans 94% l'injection intra cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) comme technique et dans 6 % une insémination intra utérine (IIU) (**Figure 40**).

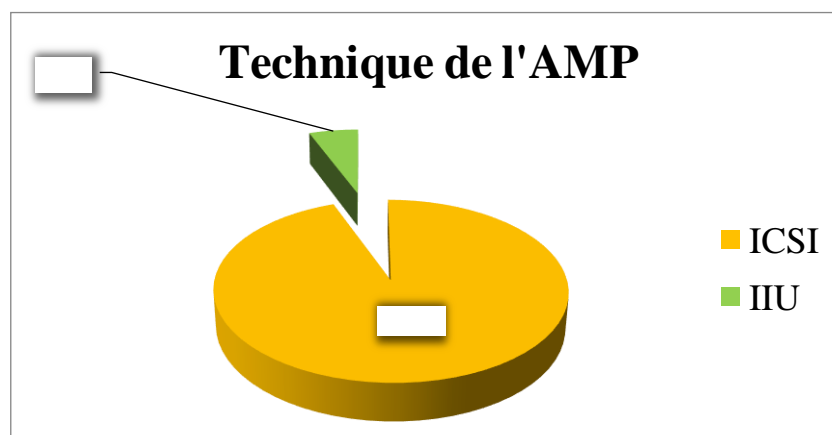


Figure 40 : Répartition des techniques utilisées

Un rapport de l'Agence de Biomédecine communiqué en juin 2011 rapporte un taux d'utilisation de 41,77 % de la technique de l'insémination artificielle et d'un taux similaire de 43,68 % en FIV/ICSI sur l'année 2011 en France

Depuis quelques années, de nombreuses études ont porté sur la comparaison IIU–FIV d'un point de vue coût–efficacité et pour certaines populations. L'âge de la femme est un facteur déterminant à considérer pour orienter la prise en charge. Des études se sont intéressées aux femmes de plus de 35 ans et montrent que, même si les chances de réussite sont plus faibles, la FIV permet d'obtenir de meilleurs résultats que les IIU (**Kupka et al., 2014**).

On peut constater donc que dans certaines situations, il peut être discuté la possibilité de bénéficier directement d'une FIV plutôt que de tenter les IIU : durée d'infertilité élevée, bilan de réserve ovarienne perturbé, âge féminin élevé, altération des paramètres spermatiques.

5.6. Protocoles de stimulation

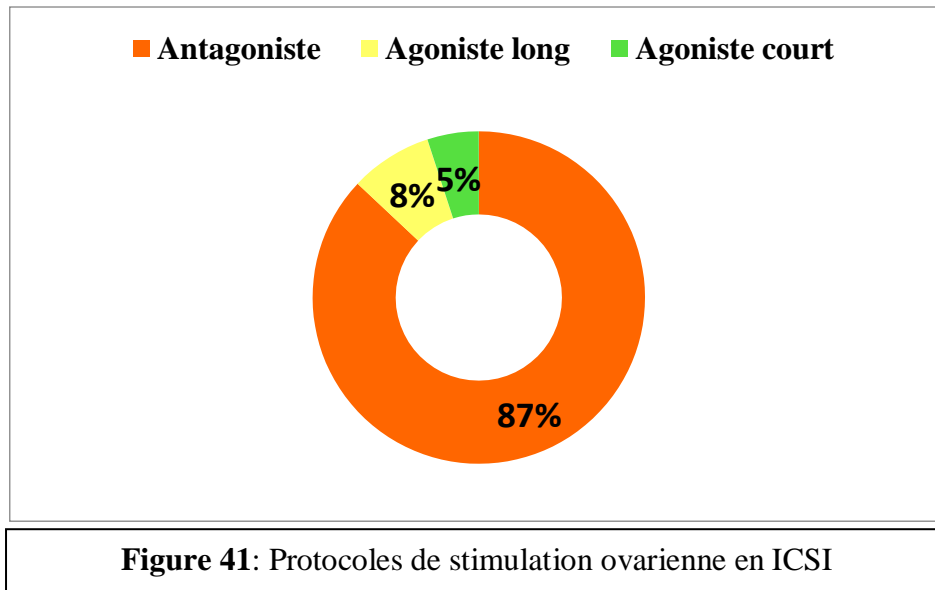
Les protocoles de stimulation ovarienne utilisant les antagonistes étaient prédominants avec 87 % des cycles.

Les agonistes ont été utilisés dans 8 % des tentatives en protocole agoniste long et 5 % en protocole court (**Figure 41**).

La durée moyenne de la stimulation dans notre étude était de 10 jours (10,07), et les hormones utilisées sont: la gonadotrophine exogène, humaine ménopausique (HMG) constituée d'un mélange d'hormones, (la FSH, la LH et de HCG), ou bien de la FSH recombinante associant une antagoniste de la GnRH.

Le monitoring de l'ovulation a lieu en même temps que la stimulation ovarienne, cette surveillance permet d'ajuster la dose et la durée du traitement pour chaque patiente de façon précise (répétés tous les 1 à 3 jours).

Le déclenchement de l'ovulation est réalisé dès l'obtention de trois follicules au minimum dont le diamètre est supérieur à 17mm, par l'injection d'une HCG ou d'une agoniste de la GnRH.



Une étude prospective, comparative réalisée au département d'obstétrique-gynécologie à l'université de Milan en Italie a démontré un effet favorable des antagonistes de la GnRH dans la réduction de l'incidence du syndrome de l'hyper stimulation ovarienne. Ainsi l'administration d'antagonistes de la GnRH et de gonadotrophine pourrait également augmenter le pourcentage de prélèvements d'ovocytes et de transferts d'embryons dans ce groupe de patients à haut risque (**Ragni et al., 2005**).

Une autre étude réalisée à la faculté de médecine de l'université de Shantou en Chine afin d'évaluer l'innocuité du protocole antagoniste et du protocole long agoniste chez les patientes ayant une réserve ovarienne normale et cette méta-analyse a révélé que le protocole antagoniste a diminué l'incidence du SHO sans influencer le taux de grossesse et le taux de naissances vivantes par rapport au protocole long agoniste (**Wang et al., 2017**).

Selon une étude faite au centre médical universitaire d'Amsterdam au Pays-Bas où l'objectif était de comparer les protocoles antagonistes par rapport aux protocoles agonistes longs chez les couples subissant une FIV ou une ICSI, les antagonistes de la GnRH sont associés à des taux de grossesse inférieurs par rapport aux agonistes de protocole long, mais également à des taux de SHO inférieurs. Chez les femmes atteintes de SOPK et peu répondeuses, l'utilisation de l'antagoniste de la GnRH comme premier choix semble meilleur. L'utilisation du protocole agoniste long reste supérieure concernant l'efficacité d'obtention de taux de grossesse (**Lambalk et al., 2017**).

5.7. Rang de tentative

C'est le nombre de tentative que chaque patiente a pu faire afin de concevoir. Dans notre série, une seule tentative a été réalisée dans 74 % des cas, 16 % des patientes ont bénéficié d'une 2ème tentative et 10 % des patientes ont eu recours à plus de 3 tentatives (**Tableau 6**).

Tableau 6: Rang de tentatives

Tentative	Effectif	Pourcentage %
01 tentative	79	74 %
02 tentatives	17	16 %
>03 tentatives	11	10 %
Total	107	100 %

5.8. Origine des spermatozoïdes

Les spermatozoïdes utilisés, dans 94% des cas sont issus de sperme frais, et dans 6% des cas sont issus de biopsie testiculaire (**Figure 42**).

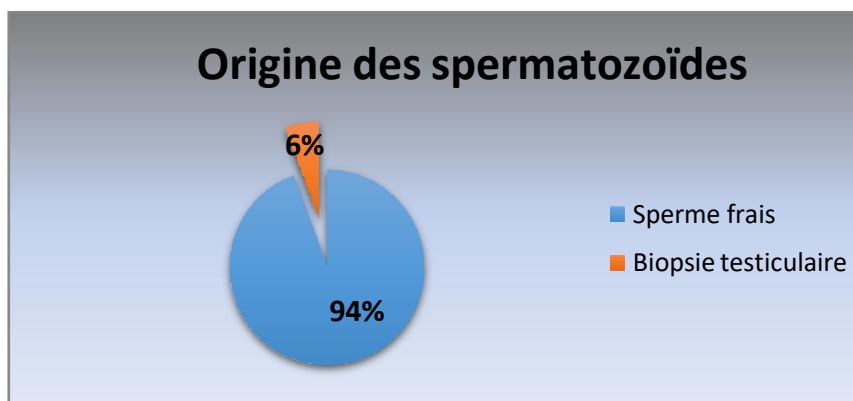


Figure 42 : Origine des spermatozoïdes

En AMP, il a été bien montré que les meilleurs résultats sont obtenus avec le sperme épидидymaire, avec une chance de grossesse augmentée d'un facteur 1,1 à 1,2. Avec le sperme testiculaire, les résultats sont plus bas avec des chances de grossesse de 0,8 par rapport à du sperme éjaculé (**Pouly et al., 2016**).

Une analyse de 337 cycles d'ICSI réalisée avec du sperme prélevé le jour (ou la veille) du recueil ovocytaire et du sperme décongelé chez des patients porteurs d'une ANO ou d'une AO ne met pas en évidence de différence significative entre les deux groupes en termes de taux de fertilisation, de nombre d'embryons obtenus et transférés, de taux d'implantation, de fausses couches et de grossesses avec naissance d'un enfant vivant (**Karacan et al., 2013**).

5.9. Caractéristiques biologiques

5.9.1. Transfert d'embryons frais

Pour les différents paramètres, les valeurs enregistrées sont présentées dans le **Tableau 7**

Tableau 7 : Caractéristiques biologiques en ICSI

Nombre de ponctions	101
Nombre de ponctions blanches	2 (1,98)
Nombre d'ovocytes recueillis	949 (9,4/ponction)
Nombre d'ovocytes en MII	730 (7,2/ponction)
Nombre d'ovocyte en MI	75
Nombre de follicules atrétiques	34
Nombre de vésicules germinales	110
Nombre d'ovocytes micro-injectés	774 (7,6/ponction)
Nombre d'embryons obtenus	573 (5,7/ponction)
Nombre de transfert	68
Nombre d'embryons transférés	134 (1,3)
	J2= 45
	J3= 89

- **Taux de fécondation**

Le taux de fécondation moyen dans notre étude de 74 % (embryons obtenus/ovocytes micro-injectés). Ce taux est proche de celui rapporté par les différentes séries publiées et qui varie entre 60 % et 70 % (**Tableau 8**).

Tableau 8 : Taux de fécondation en ICSI dans notre série et dans la littérature.

	Nombre de ponctions	Taux de fécondation (%)
Notre série (2021)	101	74
Palermo et al. (1996)	756	71,5
Mansour et al. (1996)	650	61
Hopital Aziza Othmana Tunis (2006)	339	62
FIVNAT (2013)	78100	54
ART USA (2013)	99656	68

Le nombre d'embryons transféré était de 1,32 en moyenne dans notre série avec un taux de transfert par ponction de 67,32%. L'enquête FIVNAT de 2013 rapporte un nombre d'embryons transférés de 2,0, ce taux est en diminution continue du fait de la nouvelle législation française en matière de PMA qui limite le nombre d'embryon replacés à 2. (**Noyes et al., 2009**) (**Tableau 9 et 10**).

Tableau 9: Distribution du nombre d'embryon transférés par cycle (**FIVNAT, 2013**)

	FIVNAT (2013)	Notre série (2021)
1 embryon	26,7%	9,7%
2 embryons	60,7%	83,58%
3 embryons	12,2%	6,7%
4 embryons	0,2%	0%
Inconnu	0,2%	0%

Tableau10: Les caractéristiques biologiques de la FIV/ICSI (FIVNAT, 2013)

Caractéristiques	2009	2010	2011	2012	Notre série (2021)
Ponctions (nombre)	20673	21588	21339	20995	101
Ovocytes recueillis / ponction	8,5	8,5	8,6	8,7	9,4
Embryons obtenus	100398	107931	106329	107106	573
Embryons transférés	31165	32541	31085	29312	134
Embryons congelés	23041	24658	24300	22665	169
% Embryons obtenus/ovocytes	59,9	61,9	60,5	61,5	60,37
% Embryons congelés/embryons	22,9	22,8	22,9	21,2	29,5
Embryons transférés par transferts	1,83	1,82	1,77	1,72	1,9

5.9.2. Le transfert d'embryons congelés (TEC)

- 27 couples ont eu des freeze-all avec une moyenne de 6,2 embryons par couple, ils n'ont pas eu de transfert pour divers raisons, soit pour un taux de progestérone élevée, endomètre épais ou fin, fibromes ...etc.
- Sur les 27 couples ayant eu le freeze-all, 15 ont eu un transfert d'embryons congelé, allant d'une à plusieurs tentatives.
- 42 couples ont opté pour la congélation de leurs embryons surnuméraires qui restaient après avoir déjà fait un transfert avec une moyenne de 03 embryons par couple (**Tableau 11**).

Tableau 11 : Caractéristiques du transfert d'embryons congelés

Vitrification de tous les embryons	169 embryons/27 ponctions
J3	139
J5	30
Vitrification des embryons surnuméraires	125 embryons/ 42 ponctions
J 3	118
J5	07
Nombre de TEC	32
J3	57
J5	04

Les travaux de **Gordts (1990)** sur un nouveau protocole de cryopréservation embryonnaire ont présenté la vitrification comme une méthode de congélation innovante.

La vitrification est une procédure de congélation permettant de transformer un liquide en phase non cristalline, dite vitreuse, par une exposition à de fortes concentrations en cryoprotecteurs associée à une vitesse de refroidissement extrêmement rapide.

Saragusty et Arav (2011) ont mis en évidence l'effet bénéfique d'une augmentation significative de la vitesse de refroidissement sur la survie embryonnaire

Pour la décongélation des embryons vitrifiés se réalise par réchauffement rapide et réhydratation en immergeant les embryons dans des solutions de concentrations décroissantes en sucrose.

Selon le rapport de l'Agence de Biomédecine française de 2014, 1 enfant sur 34 était issu de l'AMP (2,9 % des naissances dans la population générale). Parmi ces enfants, 16 % étaient issus d'une congélation embryonnaire.

Depuis 2010, le nombre de tentatives de transfert d'embryons congelés en France est en augmentation (19 616 TEC en 2010 et 22 829 TEC en 2013).

Différents facteurs peuvent influencer les résultats des transferts d'embryons congelés. Certains sont communs aux cycles frais (l'âge de la femme, le nombre d'embryons transférés, la qualité embryonnaire, les étiologies de l'infertilité) et d'autres sont plus spécifiques aux cycles de TEC (le choix du stade de congélation embryonnaire) (**Berniere, 2016**).

5.10. Taux de succès

Le taux de grossesse clinique par ponction constaté dans notre étude était de 40,6 %. Le bilan 2013 de FIVNAT rapporte des chiffres un peu moins élevés : 20 %. L'évolution des taux de grossesse dans les rapports FIVNAT est presque constante durant les années.

Ce taux de grossesse clinique est réalisé avec un taux de transfert /ponction égal dans notre étude : 67,32 % que ce qui est rapporté par FIVNAT : 78 % (**Tableau 12**).

Tableau12 : Evolution des résultats en FIV (FIVNAT, 2012)

Caractéristiques	2009	2010	2011	2012	Notre série (2021)
% Transfert/ponction	82,5	83	82,2	81,1	67,32
Taux de grossesse /ponction	23,8	24,1	23	23,8	40,6

Mouzon et al. (2010) rapporte dans le 4ème bilan annuel d'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) auquel ont participé 569 centres de PMA, des taux de grossesses cliniques par ponction de 26,6 %.

5.10.1. Taux de grossesse clinique selon la technique

Dans notre étude, le taux de grossesse avec la méthode de l'ICSI était de 93 % et de 7 % pour l'IIU (**Figure 43**)

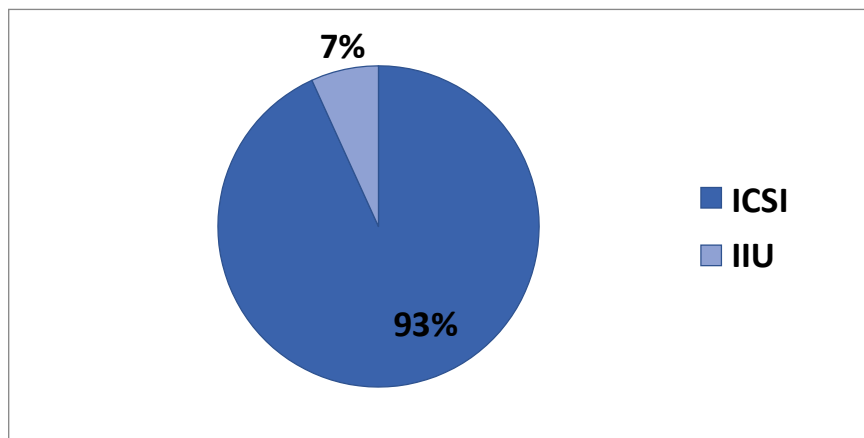


Figure 43 : Taux de grossesse clinique selon la technique

Dans le dernier rapport de l'Agence de biomédecine française, les résultats des taux de réussite sont estimés à 22 % pour la FIV-ICSI, 20 % FIV classique, 14 % transfert d'embryons congelés (TEC) et 10 % pour l'IIU.

Un cycle de FIV permet d'obtenir un meilleur taux cumulé de naissances vivantes que deux cycles d'IIU (39,2 % *versus* 27,6 % respectivement) (**Chambers et al., 2010**).

Les données européennes montrent des taux d'accouchements en FIV de 8,8 % chez les 40 ans et plus *versus* 3,7 % en IUI (Kupka et al., 2014).

Des études révèlent que l'IUI est responsable de nombreuses grossesses gémellaires, facteur qui peut être contrôlé plus facilement en FIV avec transfert d'un seul embryon (Van Rumst et al., 2008 ; Custers et al., 2011).

5.10.2. Taux de grossesse/ponction selon l'âge de la patiente

Les taux de grossesse /ponction selon l'âge de la patiente était de 33 % pour les femmes qui sont âgées de moins de 35 ans, 5 % pour celles qui sont âgées entre 36 et 39 ans et 3 % pour les femmes qui sont âgées de 40 ans et plus (Figure 44).

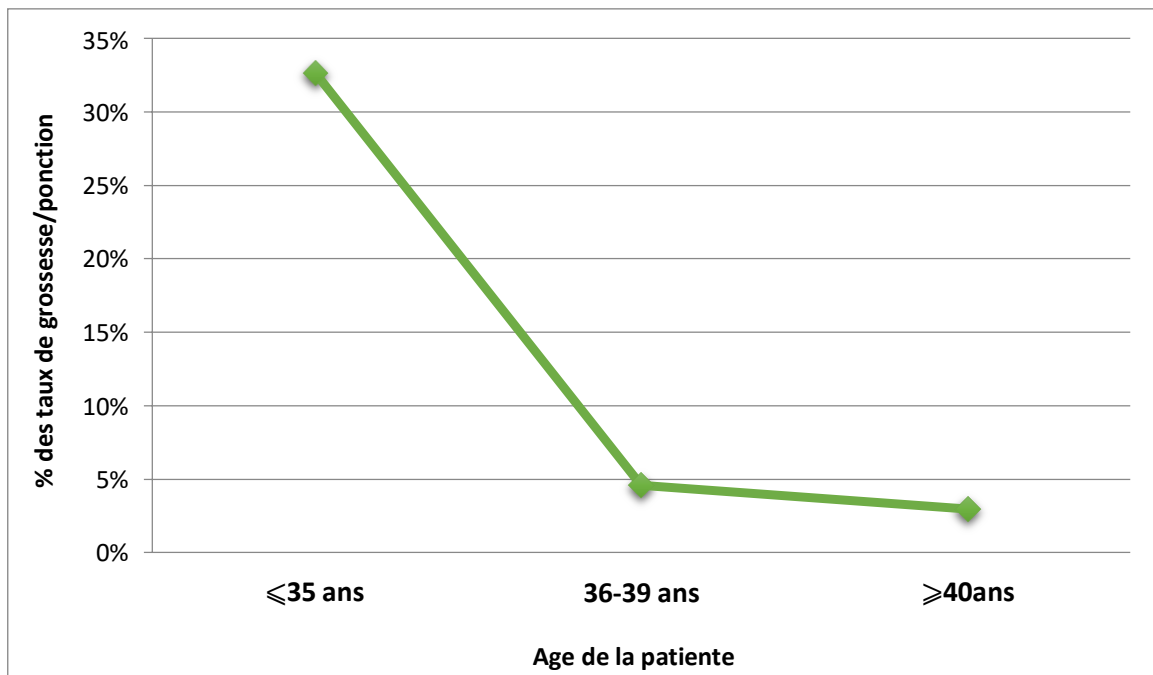


Figure 44 : Répartition des taux de grossesse/ponction selon l'âge des patientes

Nos résultats montrent que le taux de grossesse clinique / ponction diminue de façon significative avec l'âge passant de 33 % chez les femmes qui sont âgées de moins de 35 ans à 3 % chez les femmes âgées de plus de 40 ans.

Ces résultats sont similaires à ceux rapportés par la FIVNAT en 2002, qui trouve une diminution des taux de grossesse clinique/ponction en fonction de l'âge des femmes, passant de 27 % avant 30 ans à moins de 10 % au-delà de 40 ans (**Tableau 13**).

Tableau 13: Résultats de l'ICSI selon l'âge des patientes (**FIVNAT, 2002**).

Age patiente(ans)	Taux de grossesses cliniques par ponction et par an					Total		
	1998	1999	2000	2001	2002	Grossesse/ponction	Accouchement/grossesse	Accouchement / ponction
≤ 24	21,3	29,0	31,5	26,9	27,8	27,4	79,0	21,5
25 - 29	26,9	27,8	28,2	25,7	28,3	27,4	82,5	22,6
30 - 34	25,7	27,7	26,4	25,5	26,2	26,3	84,2	22,1
35 - 37	23,4	25,7	23,0	23,1	23,0	23,6	78,9	18,6
38 - 39	18,9	21,3	18,7	18,2	20,0	19,3	74,1	14,4
40 - 41	15,3	16,4	16,5	15,2	13,9	15,6	67,0	10,3
42 - 44	8,3	13,9	10,2	7,8	8,9	9,8	57,4	5,6
≥ 45 (n=)	5,0 (60)	8,1 (62)	2,1 (48)	0,0 (29)	4,8 (42)	5,0	66,7	3,3

Cet effet de l'âge peut être expliqué par: une réponse à la stimulation moindre, des ovocytes de mauvaise qualité, un taux d'implantation réduit, un risques de grossesse biologique ou de fausses couches très augmentés (surtout après 40 ans). Ce phénomène de vieillissement est génétiquement programmé.

5.10.3. Taux de grossesse/transfert selon l'âge de la patiente

Les résultats montrent que le taux de grossesse chez les femmes qui sont âgées de moins de 35 ans est de 49 %, 7 % chez les femmes âgées entre 36 et 39 ans et 4 % chez celles qui sont âgées de 40ans et plus (**Figure 45**).

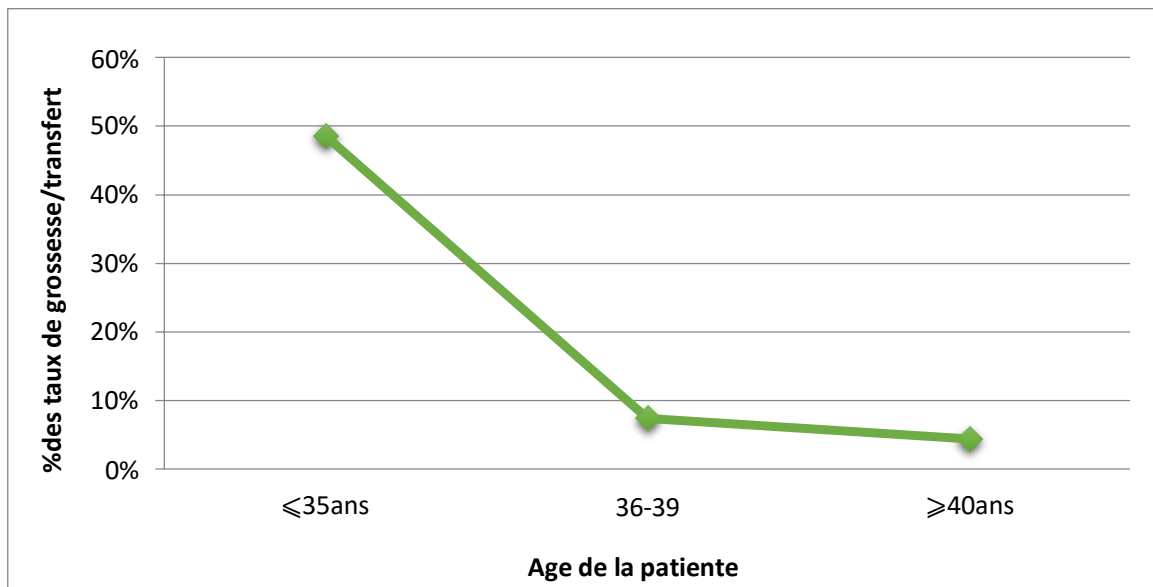


Figure 45 : Répartition des taux de grossesse/transfert selon l'âge des patientes

Meriah (2006) dans une étude sur la population tunisienne a montré les mêmes résultats : Taux de grossesse/transfert de (38 %) entre 31 et 35 ans passe à (24 %) entre 36 et 40 ans. Par ailleurs, **Nedir (2006)** a aussi mis le point sur l'importance de procréer avant la période de pré-ménopause ; il a signalé que même si le développement des techniques de PMA a permis d'obtenir des résultats importants suivant la même règle de diminution avec l'âge : (28 à 30 %) de grossesse à 36 ans ; (13 %) entre 40 et 41 ans et (10 %) entre 42 et 43 ans. On peut donc déduire que l'âge avancé de la femme a un effet sur le taux de grossesse clinique en PMA et aussi sur l'évolutivité des grossesses puisqu'il augmente le taux de fausses couches.



Conclusion

Conclusion

L'AMP est une spécialité médicale de haute pointe, encore récente mais qui a déjà fait ses preuves, permettant à de nombreux couples d'obtenir une grossesse évolutive.

Au terme de cette étude rétrospective sur l'infertilité en Algérie, et l'utilisation des techniques d'AMP au niveau du centre de fertilité HAYET à Cheraga, Il en ressort que :

- L'âge moyen des patientes était de 36,01 ans.
- Les causes de l'infertilité sont multifactorielles, la plus importante est le SOPK.
- Les critères d'admissibilité à l'ICSI actuellement utilisés sont valides et efficaces. Certains critères semblent avoir plus d'impact que d'autres sur les taux de grossesses cliniques : l'âge, l'AMH, le faible nombre d'ovocytes ponctionnés.
- Le protocole de stimulation ovarienne antagoniste est le plus utilisé avec un taux de 87%.
- Le taux de fécondation de la clinique est de 74% et le taux de grossesse de 48 %
- Le taux de grossesse est plus élevé chez les patientes âgées de moins de 35 ans.

Cette constatation nous a aidées à mieux comprendre l'ampleur de la situation difficile à laquelle sont confrontés les couples infertiles, il faut donc adopter une approche holistique :

-Des consultations psychologiques, si nécessaire pour les couples.

-Améliorer la nutrition et l'hygiène de vie.

-Développer la pratique, l'éducation et la recherche dans le domaine de la santé reproductive.

-Etendre cette approche à tous les centres de fertilité du pays.

Le nombre de centre de PMA existants en Algérie reste insuffisant pour la prise en charge de cette pathologie reproductive qui est l'infertilité, dont le taux augmente d'année en année dans notre pays.



Références bibliographiques

Abbott D-H ; Padmanabhan V ; Dumesic D-A. (2006). Contributions of androgen and estrogen to fetal programming of ovarian dysfunction. *Reproductive Biology and Endocrinology*, Volume 4, pp. 14-17.

Adams J ; Polson DW ; Franks S. (1986). Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 293:(6543) (355-359).

Agence de Biomedecine. Suivre et évaluer l'activité d'AMP. *adsp*; 75:42–7.

Agence de biomédecine, les différentes techniques d'AMP consulté sur www.procreation-medicale.fr le 19/11/21.

Akassisse M. (2020). Profil épidémiologique des couples infertiles pris en charge par le centre de FIV de CHU Mohamed VI de Marrakech. Université Cadi Ayyad Marrakech.

Alan N ; Chaljub E; Medlock D. (2018). Endometriosis. *JAMA*. Volume 320, Number 24.

Al-Attrach M. (2006). La procréation assistée et la recherche connexe : point de vue islamique .143-183.

Anonyme (2011). "L'assistancemédicaleàlaprocréation".Le moniteur des pharmaciens, cahier II Formation, n°2908.

Anonyme (2017) .Santé Maghreb.Service de procréation assisté de l'EHU : plus de 300 couples infertiles pris en charge chaque année disponible sur :<http://www.santemaghreb.com>. Consulté le 23/10/2021.

Anonyme (2021).Algérie 360 Algérie : 1 couple sur 5 souffre de troubles de la fertilité disponible sur <https://www.algerie360.com>.consulté le 23/10/2021

Antoine J-M. (2010). Du bilan standard aux examens spécialisés chez la femme infertile. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* ; 38: 3-5.

Ardaens Y et Gougeon A. (2017). Échographie et imagerie pelvienne en pratique gynécologique, Chapitre 5, 129-147.

ART USA. (2012). American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report. Atlanta(GA): US Dept of Health and Human Services.

Auchatraire A. (2000). Stérilité féminine d'origine hormonale : Place des inducteurs de l'ovulation dans la stimulation monofolliculaire.Thèse de doctorat. Université de Limoges.

Azziz R. (2018). Polycystic Ovary Syndrome. *Reproductive Endocrinology and Infertility: Clinical Expert Series*.Vol 132, Number 2. 322-328.

Bachelot A. (2016). Le syndrome des ovaires polykystiques : diagnostic clinique et biologique Polycysticovarian syndrome: clinical and biological diagnosis. *Ann BiolClin* ; 74 (6): 661-7.

Barillier H. (2007). La stérilité féminine Prise en charge actuelle en France. *Sciences pharmaceutiques. Université de Caen. Français. NNT: 2007CAEN4023.*

Belaich-Allart J ; Mayenga M ; Grefenstete I ; Mokdad A ; Moumin H. (2008). L'insuffisance ovarienne prématurée : quelle alternative ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* ; 36 : 882-885.

Belaich-Allart J et Buxeraud J. (2017). Assistance médicale à la procréation, techniques et protocoles. *Actualités pharmaceutiques* • n° 570. 29-36 © Elsevier Masson SAS..

Belaisch-Allart J. (2020). Grossesses et enfants de l'assistance médicale à la procréation. *EMC Obstétrique/Gynécologie* ; 43 (3):1-11 [Article 5-016-B-20].

Bénard J et Grynberg M. (2016). Physiologie ovarienne. *EMC – Gynécologie*; 11(1):1-9[Article 30-A-05].

Bendifallah S ; Levailant J-M ; Fernandez H. (2011). Fibrome et fertilité. *EMC (Elsevier MassonSAS, Paris), Gynécologie*, 739-A-21.

Berniere D. (2016). Evaluation des criteres de non admissibilite a une prise en charge par fecondation in vitro. *U.F.R. des sciences medicales. 3064*

Body G ; Deffieux X ; Deruelle P ; Graesslin O ; Huissoud C ; Riethmuller D ; Robin G. (2018). Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *Gynécologie Obstétrique. 4e édition*© Elsevier Masson SAS.

Bonne S ; Pouget O ; Rongieres C. (2015). Physiologie de la trompe. *EMC - Gynécologie*;10(4):1-7 [Article 31-A-10].

Bonneau M ; Hedon B ; Hamamah S ; Torre A. (2018). Fécondation in vitro et injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde. *EMC - Gynécologie*;13(3):1-20 [Article 755-A-10].

Bonnet A. (2013). Etude de l'expression des gènes au cours des stades précoces de la folliculogénèse ovarienne chez les mammifères. *Biologie, santé, biotechnologies. Université de Toulouse.*

Bouillis P. (2016). Impact des traitements de stimulation ovarienne contrôlée en cycle FIV/ICSI sur la qualité de vie des patientes: développement d'outils pour le pharmacien d'officine, personne ressource pour l'observance du traitement. *Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. dumas-01758733.*

Brioude F, Bouvattier C, Lombès M . (2010). Hypogonadotropichypogonadism: new aspects in the regulation of hypothalamic-pituitary-gonadal axis.. *Annales d'Endocrinologie* ; 71 : 33-41.

Chambers GM ; Sullivan EA ; Shanahan M ; Maria T Ho ; Prester K ; Chapman MG. (2010) .Is in vitro fertilisation more effective than stimulated intrauterine insemination as a first-line therapy for subfertility ? A cohort analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* ; 50 :280–8.

Clayton Anita H ; El Haddad S ; Iluonakhamhe J-P ; Caridad P-M ; Alexandra E- S. (2014). Sexual dysfunction associated with major depressive disorder and antidepressant treatment. *Expert Opin. Drug Saf.* 13(10).

Couturaud B et Fitoussi A. (2010). Chirurgie du cancer du sein. Traitement conservateur, oncoplastie et reconstruction © Elsevier Masson: p 312.

Christin-Maitre S et Braham R. (2008). Mécanismes généraux de l'insuffisance ovarienne précoce et bilan clinique. *Gynecologie Obstetrique & Fertilité* ; 36 : 857–861.

Cox L et Liu J. (2014). Primary ovarian insufficiency: an update. *Int J Womens Health*; 6: 235- 43.

Custers I-M ; König T-E ; Broekmans F-J ; et al. (2011). Couples with unexplained subfertility and unfavorable prognosis : a randomized pilot trial comparing the effectiveness of in vitro fertilization with elective single embryo transfer versus intrauterine insemination with controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*; 96 : 1107–11.

DaasMatmat S. (2015). L'assistance médicale à la procréation : aspects médicaux, juridiques et éthiques. Sciences pharmaceutiques. UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER. <2015/TOU3/2052>

Delcroix M et Gomez C. (2005). Soins en gynécologie obstétrique. Editions Maloine.

Dodé-Cochin C. (2015). Association Des Praticiens De Génétique Moléculaire, Référence : ANPGM_125.

Drake RL ; Vogl W ; Mitchell W-M. (2006). Gray's anatomie pour les étudiants, 2ème édition Elsevier masson ISBN 978-2-84299-774-8.

Duranteau L. (2019). Chapitre 4 : Retard pubertaire chez la fille. In *Endocrinologie en gynécologie et obstétrique* (2eme édition), 41-55.

Ebrard-Charra S ; Reyftmann L ; Hédon B ; Déchaud H.(2005). Facteurs échographiques prédictifs de la réponse ovarienne en fécondation in vitro. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* ; 33: 762–767.

Elgindy EA ; El-Haieg D-O ; El-Sebaey A. (2007). Anti-Müllerian hormone: correlation of early follicular, ovulatory and midluteal levels with ovarian response and cycle outcome in intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril*; 89:1670-6.

Eskenazi S; Bernard V; Christin-Maitre S. (2017). *Médecine de la Reproduction. Insuffisance ovarienne prématurée : les traitements hormonaux substitutifs* Volume 19, numéro 1.

Fanchin R et Oppenheimer A. (2016). Chapitre 18 : La stimulation ovarienne pour fécondation in vitro. In: *Infertilité: Prise en charge globale et thérapeutique.* Elsevier Masson. p121-132.

Fellat M-E ; Siow Y ; Marra M ; Cook C ; Carrillo A. (1997). Mullerian-inhibiting substance in follicular fluid and serum: a comparison of patients with tubal factor infertility, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. *Fertil Steril*; 67(5): 962–5.

FIVNAT : Les statistiques de la fécondation in vitro en France <http://perso.orange.fr/fivnat.fr/>

FIVNAT-CH (2012) : Société Suisse de Médecine de la Reproduction Annual report 2012.

FIVNAT-CH (2014) : Société Suisse de Médecine de la Reproduction Annual report 2013, Version 17.

Fortier C. (2019). Procréations médicalement assistées, sexualité et religions. Circulation sexuelle des gamètes en islam et dans les autres monothéismes. *Laboratoire d'ethnologie et de sociologie comparative.*

Fourati S ; Chaker A ; Fadhlaoui A ; Ben Hamida A ; Kacem O ; Merdassi Ghaya ; Kdous M ; Ferchiou M ; Zhioua F ; Meriah S ; Zhioua A. (2009). A retrospective study of 339 ICSI cycles : assesment of the two first years of activity of the assisted reproductive technology's center of AZIZA Othmana's hospital. *La tunisie Medicale*; Vol 87 (n°03) : 173 – 179.

Fournier A. (2017). L'ADN libre intra-folliculaire: biomarqueur non invasif de la qualité embryonnaire chez les patientes avec syndrome des ovaires polykystiques. Thèse de doctorat. Université Aix Marseille.

Freslon C. (2014). La grossesse multiple en assistance médicale à la procréation : fécondation in vitro et injection intra cytoplasmique de spermatozoïde versus insémination intra utérine. *Gynécologie obstétrique.* <dumas-01095246>.

Frydman René (2005). Agonistes de la GnRH versus antagonistes dans la fécondation in vitro. *Annales d'urologie* ; 39 : 51-55. © Elsevier SAS.

Gaillard H ; Trabado S ; Bouligand J ; Sarfati J ; Francou B ; Salenaves S ; Chanson P ; Brailly-Tabard S. (2010). Congenital hypogonadotropic hypogonadism in females: clinical spectrum, evaluation and genetics. *Ann Endocrinol (Paris)*; 71(3): 62-158..

Gauthier T ; Piver P ; Durand L-M ; Donadel L ; Pech J-C ; Roux C ; Aubard Y. (2010). Chimiothérapie et préservation de la fertilité féminine. *Cancérologie/Gynécologie-Obstétrique. Presse Med*; 39: 786-793 © Elsevier Masson SAS.

Goerke Kay. (2004). Atlas de poche d'obstétrique. © Flammarion Médecine. p310.

Goodarzi M; Dumesic D; Chazenbal G; Azziz R.(2011). Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 7, 219–231 (2011).

Gordon C-M ; Ackerman K-E; Berga S-L; Kaplan J-R; Mastorakos G ; Misra M; Murad M-H; Santoro N-F; Warren M-P.(2017). Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 102 (5). 1413–1439.

Gordts S; Roziars P; Campo R; Noto V.(1990).. Survival and pregnancy outcome after ultrarapid freezing of human embryos. *FertilSteril*; 53 (3). 469–72.

Gougeon A.(1996). Regulation of ovarian follicular development in primates : facts and hypotheses. *Endocr Rev*; 17 : 121–55.

Gronier H ; Sonigo C ; Jacquesson L. (2015). Impact du fonctionnement thyroïdien sur la fertilité du couple. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*.

Gronier H ; Peigné M ; Catteau-Jonard S ; Dewailly D ; Robin G. (2014). Induction de l'ovulation par administration pulsatile de GnRH en 2014 : revue de la littérature et synthèse des pratiques courantes. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* ; 42 : 732–740. ©Elsevier Masson SAS.

Guibourdenche J et Taieb J. (2009). Hormone anti-mullérienne. EMC (Elsevier MassonSAS, Paris), Biologie clinique, 90-10-0532.

Hachmane N. (2015). Fécondation in vitro (FIV) expérience du service de gynécologie obstétrique du CHU Mohammed VI de Marrakech. Université Cadi Ayyad Marrakech.

Haller L; Severac F; Rongieres C; Bettahar K; Lichtblau I; Pirrello O. (2017). Intra-uterine insemination at either 24 or 48hours after ovulation induction: Pregnancy and birth rates. *Gynecol Obstet Fertil Senol*; 45(4):210-214.

Hédon B ; Torre A ; Rayssiguier R ; Deutsch-Bringer S. (2016). Chapitre 32: La stimulation ovarienne pour fécondation in vitro. In: *Infertilité : Prise en charge globale et thérapeutique.* Elsevier Masson. 225-230.

Heffner L-J et Schust D-J. (2014). The Reproductive System at a Glance. Fourth Edition © by John Wiley & Sons, Ltd.

Hoffman L ; Chan K ; Smith B. & Okolo S. (2005). The value of saline salpingography as a surrogate test of tubal patency in low-resource setting. *Int. J. Fertil. Womens Med* ; 50(3) : 135-139.

Hugon-Rodin J et Christin-Maitre S. (2012). Insuffisance ovarienne prématurée. *EMC Endocrinologie-Nutrition*; 9 (2):1-14 [Article 10-027-C-20].

Jalaguier-Coudray A ; Delarbre B ; Perrot N ; Villard-Mahjoub R. (2017). Pathologie tubaire. *EMC Radiologie et imagerie médicale génito-urinaire- gynéco-obstétricale-mammaire*;12 (4):1-10 [Article 34-610-A-10].

Kamina P ; Demondion X ; Richer J-P ; Scépi M ; Faure J-P. (2003). Anatomie clinique de l'appareil génital féminin. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Gynécologie, 10-A-10. P 28.*

Karacan M ; Alwaeely F ; Erkan S ; Çebi Z ; Berberoğlugil M ; Batukan M ; Uluğ M ; Arvas A ; Çamlıbel T. (2013). Outcome of intracytoplasmic sperm injection cycles with fresh testicular spermatozoa obtained on the day of or the day before oocyte collection and with cryopreserved testicular sperm in patients with azoospermia. *Fertil Steril* ; 100 : 975–80.

Kheddach-Moulai Y. (2017). Etude rétrospective des résultats de FIV durant trois mois au niveau du centre d'AMP TIZIRI Alger. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.

Kierszenbaum A-L. (2002). Histology and cell biology 9eme edition Elsevier science ISBN 2-80414910-2.

Koskas M ; Chanelles O ; Mergui J-L.(2008). Place de l'hystérocopie dans l'exploration de l'infertilité Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale – Volume 2008.

Koyyada A et Orsu P. (2020). Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: Clinical insights. *32(4): 312-317.*

Kuczyński W ; Dhont M; Grygoruk C; Grochowski D; Wolczyński S; Szamatowicz M. (2001). The outcome of intracytoplasmic injection of fresh and cryopreserved ejaculated spermatozoa--a prospective randomized study. *Hum Reprod*;16(10): 2109-13.

Kupka MS ; Ferraretti A-P ; de Mouzon J ; et al. (2014). Assisted reproductive technology in Europe, 2010 : results generated from European registers by ESHRE supplementary data. *Hum Reprod Oxf Engl*; 29 : 2099–113.

Lacombe M. (2000). Précis d'anatomie et de physiologie humaine ; edited by LAMARRE:p157-159.

Lamazou F ; Legouez A ; Letouzey V ; Grynberg M ; Deffieux X ; Trichot C ; Fernandez H ; Frydman R. (2011). Le syndrome de l'hyperstimulation ovarienne : physiopathologie, facteurs de risque, prévention et prise en charge. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* ; 40: 593-611 ©Elsevier SAS.

Lambalk C-B ; Banga F ; Huirne J ; Toftager M ; Pinborg A ; Homburg R ; Van Der Veen F ; Van Wely M. (2017). GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: asystematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Human Reproduction*, p.1-20.

Lambert-Garrel L. (2018). L'influence de la religion sur l'assistance médicale à la procréation en France. *Medecine and public health*. Vol 5. Pages 69-85

Lansac J ; Lecompte P ; Marret H. (2002). *Gynécologie*. 6e édition© Masson, Paris.

Lansac J. ; Guérif F ; Barrière P ; Bouchot O. (2005). AMP: L'assistance médicale à la procréation en pratique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.

Lassau F. (2009). Les maladies sexuellement transmissibles © 2009 Elsevier SAS., 1, 1-11.

Lauraire C. (2017). LA procréation médicalement assistée et sa prise en charge à l'officine. Université de Lille 2. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille. p 106.

Laven J-S ; Mulders A-G ; Visser J-A ; Themmen A-P ; De Jong F-H ; Fauser B-C. (2004). Anti- Mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin EndocrinolMetab*; 89(1): 318–23.

Lavergne N ; Aristizabal J ; Zatzka V ; Erny R ; Hedon B. (1996). Uterine anomalies and in vitro fertilization: what are the results? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 68: 29–34.

Leclercq Legrand A. (2018). Endométriose : physiopathologie, prise en charge et conseils en officine. Faculté de pharmacie. Université de Lille.

Léger J. (2010). Hypophyse. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-107-D-10.

Le Goff S ; Lédée N ; Bader G. (2008). Obésité et reproduction : revue de la littérature. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* ; 36: 543-550. Elsevier Masson.

Le Gouez A ; Naudin B ; Grynberg M ; Mercier F-J. (2011). Le syndrome de l'hyper stimulation ovarienne. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* ; 30 :353-362 © Elsevier SAS.

Leke Robert J. 1 ; Oduma Jemimah A ; Bassol-Mayagoitia Susana ; Bacha Angela Maria ; Kenneth M-Grigor. (1993). Regional and Geographical Variations in Infertility: Effects of Environmental, Cultural, and Socioeconomic Factors. *Environmental Health Perspectives Supplements* 101 (Suppl. 2): 73-80.

Le Mercier M. (2019). Les traitements de l'infertilité féminine et l'optimisation de leur délivrance à l'officine. Université de Lille. Faculté de Pharmacie de Lille. p126.

Lenglet E. (2020). La stimulation ovarienne : contexte clinique, spécialités et prise en charge à l'officine. Faculté de pharmacie. Université de Lille.

Lepage J et Epelboin S. (2018). Première consultation du couple infertile et le bilan d'infertilité. EMC Traité de Médecine Akos;13(3):1-7 [Article 3-1310].

Letombe B ; Catteau-Jonard S ; Robin.G.(2012). Les autres causes d'hypogonadisme hypogonadotrophique acquis. In Endocrinologie en gynécologie et obstétrique .Lille, France : Elsevier Masson, Page 119

Lévy-Dutel L ; Berthaut I ; Brunet L ; Dudkiewicz-Sibony C ; Minker C ; Pfeffer J. (2015). Le grand livre de la fertilité. Eyrolles.

Malhotra N ; Anupama B ; Mani K ; Suneeta M. (2012). Changes in endometrial receptivity in women with Asherman's syndrome undergoing hysteroscopic adhesiolysis Arch Gynecol Obstet; 286:525–530.

Marieb E. (2005). Principe d'anatomie et physiologie humaine. Paris : Pearson Education. 1288 p.

Maris E ; Huberlant S ; Torre A. (2016). Tabac et fertilité. EMC Obstétrique/Gynécologie; 11(4):1-5 [Article 5-048-M-30].

Mathieu S. (2012). Religion et assistance médicale à la procréation. N°3, vol.3 ; 267- 281.

Mavromati M et Philippe J. (2015). Syndrome des ovaires polykystiques : quoi de neuf ? Revue Médicale Suisse; 11: 1242-5.

Meriah M. (2006). Bilan d'activité d'un centre d'assistance médicale à la procréation de l'hôpital Aziza Othmana de Tunis Thèse de médecine N°141. Rabat

Merviel P ; Lourdel E ; Cabry R ; Temstet R ; Jacques A ; Claeys C., Oliéric M-F., Brasseur F., Copin H., Devaux A. (2009). L'exploration de la réserve ovarienne dans le bilan de l'infertilité. La Lettre du Gynécologue • n° 343.

Merviel P ; Cabry R ; Brzakowski M ; Dupond S ; Boulard V ; Lourdel E ; Sevestre H. (2011). Cycle menstruel. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie, 30-A-10.

Merviel P ; Bouée S ; Rincé C ; Jacq C ; Le Martelot M.T; Chabaud J.J ; Roche S ; Drapier H ; Beauvillard D ; Sevestre H.(2020). Cycle menstruel. EMC Gynécologie; 35(1):116 [Article 30-A-10].

Micu M-C ; Micu, R ; Ostensen M. (2011). Luteinized unruptured follicle syndrome increased by inactive disease and selective cyclooxygenase 2 inhibitors in women with inflammatory arthropathies , *Arthritis Care Res (Hoboken)*, vol. 63 : 1334-1338.

Nedir C. (2006). Deuxièmes journées scientifiques de la clinique Fériel : Assistance médicale à la procréation. *Journal El Watan*.

Noyes N et Porcu E. (2009). Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online*;18(6):76976.

Nunziato J-D et Fidel A-V. (2021). Reproductive Anatomy Gross and Microscopic ClinicalCorrelations. *Comprehensive Gynecology*, 3 :47-75.

Nussey S et Whitehead S. (2001). *Endocrinology: An Integrated Approach*. s.l.:Oxford: BIOS Scientific Publishers.

Odiba A ; Joshua P ; Ukegbu C ; Onosakponome I. (2014). A Comparative Study of the Serum Levels of Follicle Stimulating Hormone (FSH) and Luteinizing Hormone (LH).

Oger P ; Nicollet B ; Wainer B ; De Crécy M-A. (2010). Informations à donner au couple infécond. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* ; 39: 100–112.

Ohannessian A ;Gamerre M ; Agostini A. (2014). Épidémiologie de la fertilité. *EMC Gynécologie*; 9(2):1-7 [Article 738-C-10].

Olivennes F ; Hazout A ; Frydman R. (2006). *Assistance médicale à la procréation*. Elsevier Masson.

Ombelet ; Martens G ; De Sutter P, Gerris J ; Bosmans E ; Ruysinck G ; Defoort P ; Molenberghs G and Gyselaers W. (2006). Perinatal outcome of 12 021 singleton and 3108 twin births after non-IVF-assisted reproduction: a cohort study. *Human Reproduction*. Vol.21, No 4: 1025–1032.

Paepegaey A-C ; Veron L ; Wimmer M-C ; Christin-Maitre S. (2016). Pièges diagnostiques des hyperprolactinémies chez la femme. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. ©Elsevier Masson SAS, France.

Palomba S et Clin J. (2015). *Endocrinol Metab* ; 100(5):1742–1747.

Pellatt L ; Hanna L ; Brincat M ; Galea R ; Brain H ; Whitehead S ; Mason H. (2007). Granulosa Cell Production of Anti-Mullerian Hormone Is Increased in Polycystic Ovaries. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92(1):240 –245

Pellerin M et Rongières C. (2019). Stimulation ovarienne et déclenchement de l'ovulation. *EMC Gynécologie*;14(4):1-14 [Article 87-A-40].

Peigné M et Epelboin S. (2018). *Assistance médicale à la procréation*. EMC - *Traité de Médecine Akos*;13(3):1-11 [Article 3-1362].

Philip CA ; Rudigoz R-C ; Huissoud C.(2016). Retentissement obstétrical des malformations utérines. EMC -Obstétrique;11(4):1-14 [Article 5-061-A-10].

Pigny P ; Merlen E ; Robert Y ; Cortet-Rudelli C ; Decanter C ; Jonard S ; Dewailly D. (2003). Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. J Clin Endocrinol Metab; 88(12): 5957–62

Pocock Gillian et Christopher D.Richards. (2004). Physiologie humaine : les fondements de la médecine. © Masson, Paris. P 460-462.

Porcu G. (2005). Conséquences iatrogènes des techniques de traitement cervical. EMC-Gynécologie Obstétrique ; 2:181–184.

Porcu G et Heckenroth H. (2005). Malformations utérines et infertilité. EMC-Gynécologie Obstétrique ; 2 :185–197.

Pouly J-L ; Chauffour C ; Janny L ; Brugnion F ; Dejou-Bouillet L ; Gremeau A-S ; Mestres S. (2016). Chapitre 15 : Comment établir un pronostic sur les chances de grossesse du couple infertile ? In: Infertilité : Prise en charge globale et thérapeutique. © Elsevier Masson. P 99-106.

Qinqin M; Aiguo R ; Le Z ; Jufen L ; Zhiwen L ; Yan Y ; Rong L ; Le M. (2014). Incidence of infertility and risk factors of impaired fecundity among newly married couples in a Chinese population, Reproductive BioMedicine Online, doi: 10.1016/j.rbmo.10.002.

Ragni G ; Somigliana E ; Benedetti F ; Paffoni A ; Vegetti W ; Restelli L ; Crosignani P-G. (2005). Damage to ovarian reserve associated with laparoscopic excision of endometriomas: a quantitative rather than a qualitative injury. Am J Obstet Gynecol; 193:1908-1914.

Rihaoui.S ; Bessueille.E; Anahory.T ; Reyftmann ; Dechaud.H ; Hamamah.S. (2007). Menstruation normale. Gynécologie [35-A-10] - Doi : 10.1016/S0246-1064(07)43084-5 ©Elsevier Masson SAS.

Roupa Z ; Polikandrioti ; Sotiropoulou P ; Faros E ; Koulouri A ; Wozniak G ; Gourni M.(2009). Causes of infertility in women at reproductive age. health science journal, 3(2) : 80-87.

Royère D. (2011). L'assistance médicale à la procréation. Direction médicale et scientifique, Agence de la biomédecine. adsp n° 75.10-67.

Roze C ; Touraine P ; Leger J ; de Roux N. (2009). Hypogonadisme hypogonadotrope congénital. Encyclopédie Orphanet. Annales d'Endocrinologie ; 70 : 2-13.

Saad A. (2009). Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management of related infertility. Obstetrics-gynaecology-journal ; 19(10) : 263-270.

Sadi Z ; Benhadid R ; Haddoum A ; Boussadia D ; Hachelaf N ; Addad B. (2010). Quelques données épidémiologiques au niveau d'une consultation de ménopause. Clinique de Gynécologie Obstétrique CHU Mustapha Alger. 8^{ème} congrès national de la SAERM 28-29.

Salama S ; Muratorio C ; Torre A ; Paillusson B ; Wainer R. (2011). Exploration du couple infertile. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 3-1310

Salama S ; Torre A ; Paillusson B ; Thomin A ; Ben Brahim F ; Muratorio C ; Bailly M ; Wainer R. (2011). Le monitoring de l'ovulation : passé, présent et perspectives. Gynécologie Obstétrique & Fertilité ; 39 :245-254. ©Elsevier SAS.

Sarfati J ; Young J ; Christin-Maitre S. (2010). Obésité et fertilité de la femme. Annales d'Endocrinologie ; 71 : 49-53.

Sherwood L. (2000). Physiologie humaine. De Boeck université. ISBN 274450046, 978-2744500466. P 674.

Silvente-Fernandez F. (2018). Prise en charge chirurgicale de l'infertilité tubo-peritoniale au CHU de CAEN entre 2005 et 2014. Université de CAEN NORMANDE. Faculté de médecine.

Sroussi J et Benifla JL. (2017). Synéchies utérines. EMC -Gynécologie; 12(3):1-13 [Article158-A-10].

Stead J. (2012). E-mediated communication: effects on satisfaction and anxiety. California State University: s.n.

Tachdjian G ; Brisset S ; Courtot A-M ; Schoëvaërt D ; Tosca L. (2016). Embryologie et histologie humaines. © Elsevier Masson SAS. ISBN : 978-2-294-73779-4.

Thibault N. (2012). L'assistance médicale à la procréation chez la femme : le rôle du pharmacien d'officine. Diplôme d'État de docteur en pharmacie. Université Angers. <2012ANGE005P>.

Toledano D. (2019). Médicaments et infertilité féminine : étude descriptive à partir de la base de données « vigibase ». Diplôme d'Etat en pharmacie. Université Toulouse III Paul Sabatier. Faculté des sciences pharmaceutiques. Thèse 2019 /TOU3 / 2030.

Tortora Gerard J ; Grabowski S-R.(2001). Principes d'anatomie et de physiologie. De Boeck Université. ISBN 2804137929, 9782804137922. P102.

Tortora et Derrickson. (2007). Principe d'Anatomie et de Physiologie. ©Edition De Boeck.P1376.

Tournaire M ; Devouche E ; Espié M ; Asselain B ; Levadou A ; Cabau A ; Dunbavand A ; Grosclaude P ; Epelboin S. (2015). Cancer risk in women exposed to diethylstilbestrol in utero. © Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique; 70 (5): 433–441.

Trogia P. (2014). 150 fiches visuelles de biologie .DUNOD ; p53-64.

Van Rumste MME ; Custers I-M ; Van Der Veen F et al. (2008). The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation : a meta- analysis. Hum Reprod Update; 14 : 563–70.

Van Zonneveld P ; Scheffer G-J ; Broekmans F-J ; Blankenstein M-A ; de Jong F-H ; Looman C-W ; Habbema J-D ; Velde E-R. (2003). Do cycle disturbances explain the age-related decline of female fertility? Cycle characteristics of women aged over 40 years compared with a reference population of young women. Human Reproduction Vol.18, No.3 :495-501.

Veltman M-S; Verhulst B; Cohlen J; Hughes E; Heineman J. (2006). Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews: 1-62.

Wang R; Lin S; Wang Y; Qian W. (2017). Comparisons of GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with normal ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. Reproductive Medical Center, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen, China.

Young J; Cheng Xu; Papadakis E; Acierno J; Maione L; Hietamäki J; Taneliraivio T; Pitteloud N.(2019). Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism. Endocrine reviews, 2019, 40(2):669-710.

Ziegler D; Borghese B; Chapron C. (2010). Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. Lancet; 376: 730–38

Zorn J-R et Savale M. (2005). Stérilité du couple. 2^{ème} édition © Elsevier Masson, 2005. P 352.



Annexes

Annexes



Annexe 1 : Laboratoire de biologie de reproduction (PMA).

Annexes

CENTRE HAYET DE FERTILITÉ
CYCLE DE SURVEILLANCE FIV - ICSI

Rang : /
Médecin : Dr.

CFA (D/G)
FSH/E2
AMH 3,75
SP 52

SEZ: Ejaculat (NS)
Urines
Décongélation
Biopsie testiculaire

Déca dès 121 (07/02/2023)
FSH 2,06 FSH:
LH 3,70 LH:
E2 10,68 E2:
PRG 10,25 PRG:

Remarques:
Endométriose

Anesthésie: Bilan
Consultation

Protocole LUNG AGONITE
DDR 18/01/2021

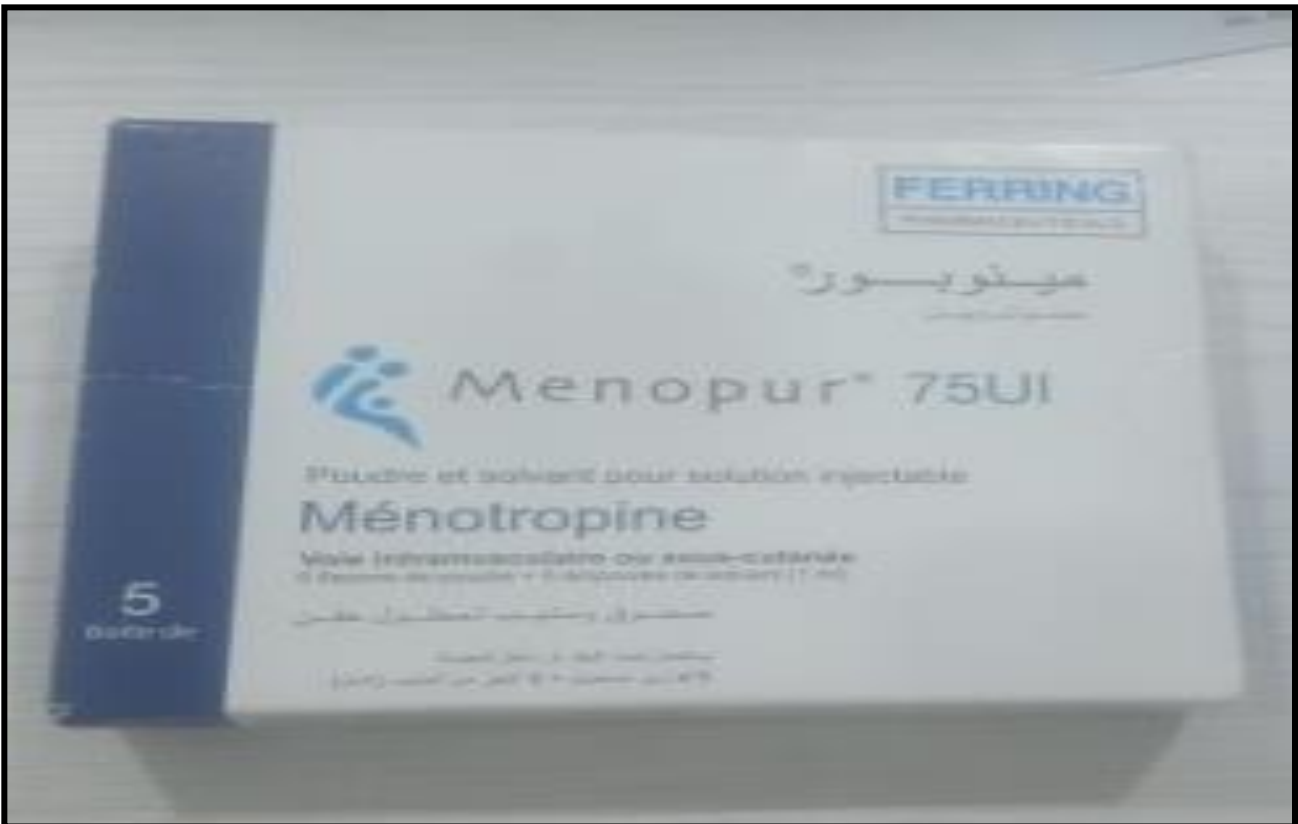
jour du mois
jour de stin
Gonal-pou
Décap LP

	20	21	22	23	24	25	26	27	28	01	02	03	04	05	06	07	08
Taux d'estradiol					333	167,21	340,48	730,00	618,164	0	112						
Taux de LH					2,44	3,24	0,32	0,74	0,57								
Taux de Prog					0,30	0,25	0,44	0,84	1,46								
Follicules:					14	11	15	17	22								
OVAIRE DROIT					10	10	14	12	19								
					10	10	14	12	19								
OVAIRE GAUCHE					10	10	14	12	19								
					10	10	14	12	19								
Endomètre					7	6	16	16	16								
Déclenchement/ponction					7	10	6	6	6								

jour déco 24
jour mois / / 2023

entoll 90h ↑

Annexe 2 : Fiche de stimulation

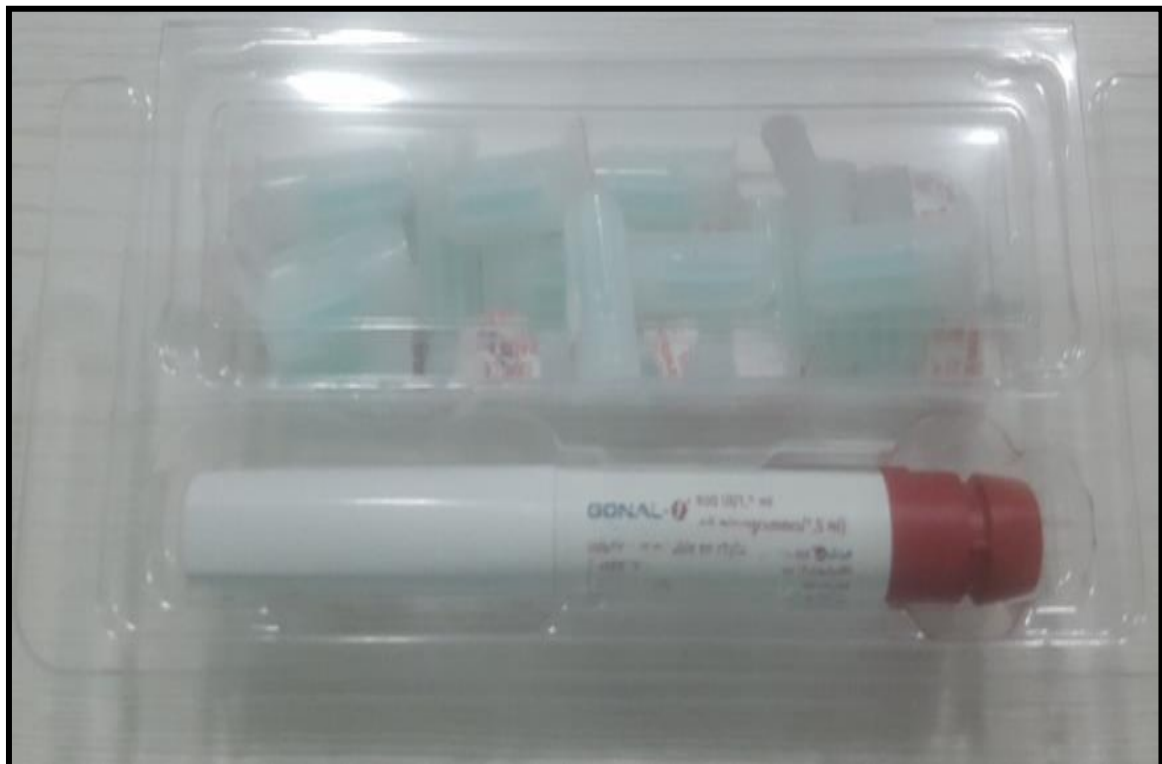


Annexe 3 : Menopur 75 UI : Gonadotrophine extractive (FSH-LH : Ménotropine).

Annexes

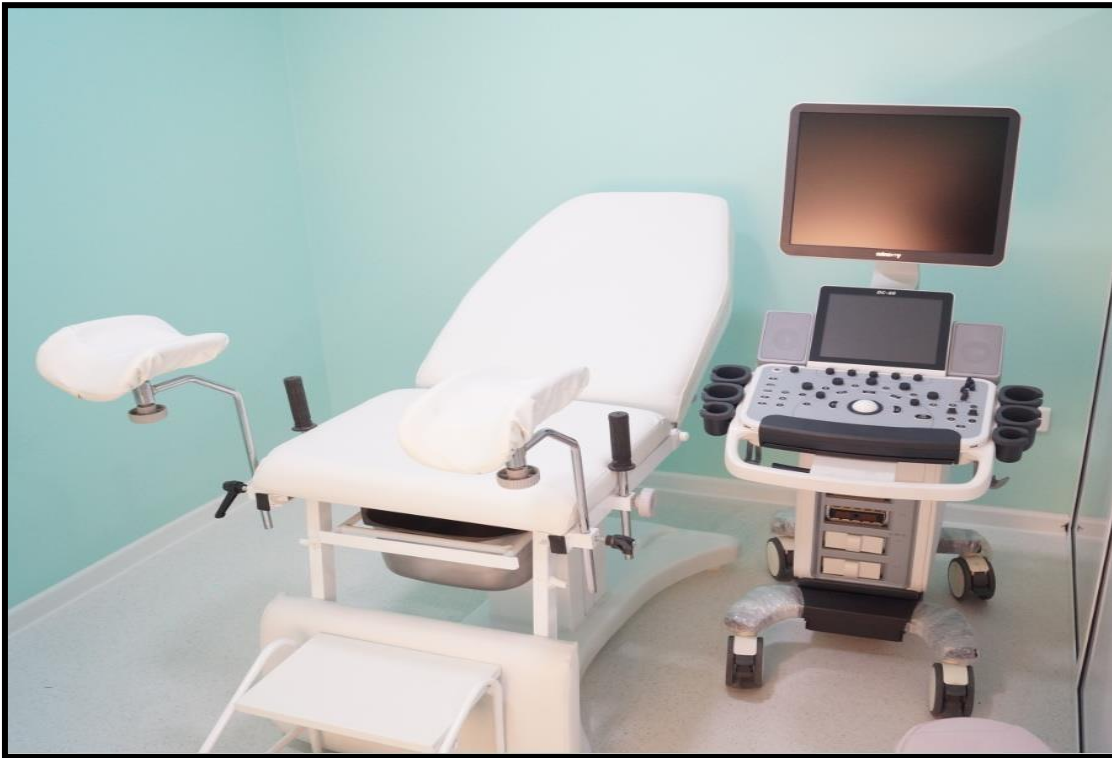


Annexe 4 : Puregon 600 UI/0,72 ml : Gonadotrophine recombinantes (FSH : Follitropine bêta).



Annexe 5 : Gonal-F 900UI/1,5ml : gonadotrophine recombinantes (FSH : Follitropine alfa).

Annexes



Annexe 6 : Salle de consultation gynécologique.



Annexes 7 : Bloc opératoire : la ponction ovocytaires, les biopsies testiculaires, les hystérosopies diagnostique et opératoires.

Annexes



Annexe 8 : Laboratoire d'analyses médicales.

Résumé

Au 20^{ème} siècle, la recherche scientifique a connu de grandes avancées. L'assistance médicale à la procréation (AMP) est l'un des domaines qui a bénéficié de ces progrès.

Le but de notre travail est de mieux connaître les principales causes de l'infertilité féminine au sein de la population algérienne, la recherche de la performance des techniques pratiquées pour le traitement des couples infertiles, et les facteurs cliniques et biologiques qui conditionnent leur succès.

Nous avons réalisé une étude de dossiers de patientes inscrites auprès du centre de fertilité HAYET Alger entre 2019 et 2021, et ayant bénéficié de techniques de procréation médicalement assistée et ce pendant une période d'un mois. Le nombre de cas retenus était de 107. Parmi les résultats marquant nous citons en l'occurrence : l'âge moyen des patientes était de 36,01 ans, l'infertilité était dans 65% des cas primaire 35% des cas secondaire avec des extrêmes allant de 6 mois à 18 ans. Le SOPK était la cause la plus fréquente avec un taux qui atteint 36,11%. Les cycles entretenus ont adopté dans 94% des cas l'injection intra cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) comme technique et dans 6 % des cas une insémination intra utérine (IIU). Toutes les tentatives de l'ICS ont été réalisées après stimulation ovarienne ; les protocoles antagonistes étaient les plus utilisés. Globalement le taux de grossesse selon la technique était de 93% pour l'ICSI et 7% pour l'IIU. Le taux de grossesse chez les femmes qui sont âgées de moins de 35ans était de 49%.

Mots clés : Infertilité féminine, SOPK, PMA, protocole antagoniste, ponction.

Abstract

In the 20th century, scientific research made great advances. Medically assisted procreation (MAP) is one of the areas that has benefited from this progress.

The aim of our work is to better understand the main causes of female infertility within the Algerian population, the research of the performance of the techniques practiced for the treatment of infertile couples, and the clinical and biological factors which condition their success.

We carried out a study of the files of patients registered with the HAYET Algiers fertility center between 2019 and 2021, and having benefited from medically assisted procreation techniques for a period of one month. The number of cases retained was 107. Among the striking results we cite in this case: the average age of the patients was 36.01 years, infertility was in 65% of primary cases 35% of secondary cases with extremes ranging from 6 months to 18 years. PCOS was the most common cause with a rate that reached 36.11%. The cycles maintained adopted in 94% of cases intracytoplasmic sperm injection (ICSI) as a technique and in 6% of cases intrauterine insemination (IUI). All attempts at ICS were performed after ovarian stimulation; antagonistic protocols were the most used. Overall, the pregnancy rate according to the technique was 93% for ICSI and 7% for IUI. The pregnancy rate among women who are under the age of 35 was 49%.

Keywords: Female infertility, POS, PMA, antagonist protocol, puncture