



République Algérienne Démocratique Et Populaire
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ MOULOUD MAMMÈRI DE TIZI-OUZOU

Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques

Projet de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Option : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Thème

***Etude rétrospective des résultats de FIV durant
trois mois au niveau du centre d'AMP TIZIRI
Alger***

Réalisé par :

Mme KHEDDACHE-MOULAI Yamina

Devant le jury d'examen composé de :

DR T. AMROUN	MCA	UMMTO	Présidente
DR N. DAOUDI KHOUUMERI	MEDECIN	T.O	Examinatrice
	GYNECOLOGUE		
PR N. ZERROUKI	PROFESSEUR	UMMTO	Promotrice
PR N. BOUCEKKINE	PROFESSEUR	CENTRE TIZIRI	Co Promotrice
		ALGER	

2016 – 2017

RESUME

Les techniques d'assistance médicale à la procréation (PMA) représentent aujourd'hui un outil indispensable pour la prise en charge de la stérilité du couple.

Le but de notre travail est d'avoir une idée sur la pratique des techniques de la PMA en Algérie et sur les facteurs cliniques et biologiques qui conditionnent le succès de l'ICSI.

Nous avons réalisé une étude auprès de la clinique TIZIRI à Alger, récoltant de façon rétrospective les dossiers des patients ayant bénéficié de techniques de procréation médicalement assistée, de Janvier 2016 à Mars 2016. Du fait de la courte durée du stage et le nombre important de tentative, nous nous sommes proposés de limiter à l'étude l'injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes.

Le nombre total des tentatives atteint 547. L'étude du profil épidémiologique a révélé que l'âge moyen des patientes était de 34,5 ans, la stérilité était dans 86% des cas primaire allant de 6 mois à 23 ans. 52% des ICSI ont été réalisées dans le cadre d'une infertilité masculine. Toutes les tentatives ont été réalisées après stimulation ovarienne ; les protocoles antagonistes étaient les plus utilisés. Globalement le taux de grossesse par ponction était de 38 % avec un taux d'accouchement par grossesse obtenu de 66 %.

La performance de l'activité PMA à Marrakech, 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 publiques.

ABSTRACT

Medically assisted procreation (MAP) techniques have become an essential therapy for infertile couples.

Our goal in this study is to learn about MAP practice in Algeria and to evaluate the clinical and biological factors necessary for the success of these techniques.

We carried out a retrospective study by collecting information from TIZIRI clinic in Algiers on patients that had benefited from MAP during the period January 2016 to March 2016. Because of the short duration of the course and the large number of attempts, we proposed to limit the study to the intra cytoplasmic injection of spermatozoid (ICSI)

There was a total of 547 trials. The epidemiological study showed that the average ages of patient was 34,5 years ; Infertility, was primary in 86 % of the cases starting from 6 month to 23 years old. 52 % of the ICSI in our study were performed for male infertility. All the trials were performed after ovarian stimulation. In global terms, the rate of pregnancy per puncture was 38 % with 66 % rate of birth per pregnancy.

The performance of the medically assisted procreation in Algeria fulfills international's standards, with some discrepancies due to the limited number of samples for this study. The medically assisted procreation's practice is subject to ethical, legal and religious rules. Also Remains the economic problems limiting the access to the techniques of medically procreation assisted and this requires the intervention of the public sector.

LISTE DES ABREVIATIONS

AMP	: Assistance médicale à la procréation
ART	: Assisted reproductive technology
E2	: Œstradiol
FIV	: Fécondation in vitro
FIVNAT	: Fécondation in vitro nationale
FSH	: Hormone folliculo-stimulante
FSH rec	: FSH recombinante
GnRH	: Gonadotropin releasing hormone ou Gonadolibérine
HCG	: Human chorionic gonadotrophine
hMG	: Human menopausal gonadotrophine
HSO	: Hyperstimulation ovarienne
IA	: Insémination artificielle
ICSI	: Injection intra cytoplasmique de spermatozoïde
IU	: Insémination intra utérine
LH	: Hormone lutéinisante
OAT	: Oligo-asthéo-tératospermie
OATS	: Oligo-asthéo-tératospermie sévère
OPK	: Ovaire poly-kystique
PMA	: Procréation médicalement assistée
PVP	: Polyvinyl pirrolidone
SHO	: Syndrome d'hyperstimulation ovarienne
%	: Pourcentage

Liste des figures

Numéros des figures	Titres	Pages
Figure 1	Organes génitaux internes de la femme	3
Figure 2	Ovogénèse	5
Figure 3	Les différents stades du développement folliculaire	6
Figure 4	Profils hormonaux du cycle menstruel	8
Figure 5	Système génital de l'homme	9
Figure 6	La spermatogénèse	10
Figure 7	Régulation hormonale de la fonction testiculaire	11
Figure 8	De l'ovulation à la nidation	14
Figure 9	Courbe ménothermique normale	21
Figure 10	Les différentes étapes de la FIV	28
Figure 11	Etapes de l'ICSI	31
Figure 12	Protocole de stimulation ovarienne simple	33
Figure 13	Evolution du nombre de tentative au centre TIZIRI	37
Figure 14	Description de la population féminine	39
Figure 15	Type d'infertilité	40
Figure 16	Durée d'infertilité.	40
Figure 17	Répartition de la nature de l'infertilité	41
Figure 18	Les protocoles de stimulation ovarienne	44
Figure 19	Origine des spermatozoïdes.	44
Figure 20	Taux de grossesse cliniques selon la nature de l'infertilité	47
Figure 21	Taux de grossesse cliniques selon l'âge des patientes	48
Figure 22	Taux de grossesse au stade J3 des embryons transférés	48
Figure 23	Taux de grossesse au stade J5 des embryons transférés	49
Figure 24	Evolution des indications tubaires de la fécondation in vitro	53
Figure 25	Evolution des indications masculines de la FIV	55
Figure 26	Evolution des choix de protocoles de stimulation	55

Liste des tableaux

Numéros des tableaux	Titres	Pages
Tableau 1	Les différentes origines de l'anomalie de l'ovulation.	16
Tableau 2	Les différentes anomalies des spermatozoïdes.	17
Tableau 3	Causes d'infertilité	42
Tableau 4	Les rangs de tentative en ICSI	43
Tableau 5	Caractéristiques biologiques en ICSI	45
Tableau 6	Vitrifications et transfert d'embryons congelés	46
Tableau 7	Taux de succès	46
Tableau 8	Description de la population FIVNAT	50
Tableau 9	Description de la population ART USA	50
Tableau 10	Type d'infertilité selon la FIVNAT	51
Tableau 11	Nature de l'infertilité FIVNAT	52
Tableau 12	Nature de l'infertilité ART USA	52
Tableau 13	Taux de fécondation en ICSI dans notre série et dans la littérature	56
Tableau 14	Distribution du nombre d'embryons transférés par cycle	57
Tableau 15	Les caractéristiques biologiques de la FIV/ICSI	57
Tableau 16	Evolution des résultats en FIV	58
Tableau 17	Taux de grossesse clinique/transfert en FIVI dans notre série et dans la littérature	59

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PARTIE I : Données bibliographiques	
CHAPITRE I : Rappels anatomo-physiologique de la fonction de reproduction	
I.1. Appareils reproducteurs	3
I.1.1. Appareil génital féminin	3
I.1.2. Ovogenèse	4
I.1.3. Folliculogénèse	6
I.1.4. Cycle ovarien	7
I.1.5. Régulation hormonale du cycle	7
I.2. Appareil reproducteur de l'homme	9
I.2.1. Spermatogénèse	10
I.2.2. Régulation hormonale de la fonction de reproduction chez l'homme	12
I.3. Fécondation	13
I.4. De la fécondation à la nidation	15
I.5. Nidation	16
CHAPITRE II : Troubles de la fertilité	
II.1. Définitions et épidémiologie	17
II.2. Etiologies	18
II.2.1 Etiologies féminines	18
II.2.1.1 Anomalies de l'ovulation	18
II.2.1.2 Obstacles mécaniques	18
II.2.1.3 Causes cervicales	18
II.2.1.4 Endométriose	19
II.2.1.5 Exposition <i>in utero</i> au Distilbène	19
II.2.2 Etiologies masculines	19
II.2.2.1 Anomalies des spermatozoïdes	19
II.2.2.2 Autres causes	20
II.3. Facteurs de risque d'infécondité	20
II.3.1 Chez la femme	20
II.3.2 Chez l'homme	20
II.3.3 Facteurs de risque d'infécondité liés au couple	21

II.4. Conduite du bilan d'infertilité	21
II.4.1 Interrogatoire du couple	21
II.4.2 Exploration de la fertilité féminine	22
II.4.2.1 Interrogatoire	22
II.4.2.2 Examens cliniques	22
II.4.2.3 Examens complémentaires de première intention	23
II.4.2.4 Examens complémentaires de deuxième intention	23
II.4.3 Exploration de la fertilité masculine	24
II.4.3.1 Interrogatoire	24
II.4.3.2 Examen clinique	24
II.4.3.3 Examens complémentaires de première intention	25
II.4.3.4 Examens complémentaires de deuxième intention	25
II.5. Stratégie thérapeutique et choix de la technique d'AMP	26
II.5.1 Stratégie thérapeutique :	26
II.5.1.1 Traitements chirurgicaux	26
II.5.1.2 Traitements médicamenteux	26
II.5.1.3 Recours à l'AMP	27
II.5.2 Choix de la technique	27
CHAPITRE III : L'assistance médicale à la procréation (AMP)	
III.1. Cadre légal et éthique de l'AMP	28
III.1.1. Cadre légal	28
III.1.2. Religion	28
III.2. Les différentes techniques en AMP	28
III.2.1 Rapports programmés	28
III.2.2 Insémination artificielle	29
III.2.3 Fécondation in vitro (FIV)	30
III.2.3.1 FIV classique	30
III.2.3.2 FIV avec micro-injection (ICSI)	32
III.3. Préparation des gamètes préalable à l'AMP	33
III.3.1 Préparation des spermatozoïdes	33
III.3.2 Stimulation de la fonction ovarienne	34
III.3.2.1 Stimulation proprement dite	34
III.3.2.2 Monitoring et adaptation des posologies	36
III.3.2.3 Déclenchement de l'ovulation	37

III.3.2.4 Soutien de la phase lutéale	37
III.3.2.5 Complications	37
PARTIE II : Partie expérimentale	
I. Patients et méthodes	39
II. Résultats	
II.1. Description de la population	44
II.2. Caractéristiques de l'infertilité	44
II.2.1. Type de l'infertilité	44
II.2.2. Durée de l'infertilité	45
II.2.3. Nature de l'infertilité	46
II.2.4. Causes de l'infertilité	46
II.2.5. Rang de la tentative	47
II.2.6. Protocole de la stimulation ovarienne	48
II.2.7. Origine des spermatozoïdes	49
II.2.8. Paramètres biologiques	50
II.3. Taux de succès	51
III. Discussion	55
CONCLUSION	66
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La stérilité est considérée, actuellement, comme un problème chronique de santé publique. Elle s'observe dans toutes les classes sociales et concerne toutes les races. Partout dans le monde, la stérilité touche entre 10 et 15 % des couples (**Journal El Watan 2015**).

Cette stérilité est souvent vécue comme un drame pouvant déstabiliser l'équilibre du couple et mettre en péril les liens sociaux.

La démarche devant une infertilité doit être rigoureuse et pluridisciplinaire. Etant donné la multiplicité des examens possibles, une hiérarchisation logique de ces examens est nécessaire pour éviter les efforts et les dépenses inutiles

Le siècle passé a connu la révolution d'une nouvelle technique de la procréation qui implique une équipe biomédicale hautement qualifiée et une instrumentation hautement sophistiquée, regroupées sous le sigle de la procréation médicalement assistée : PMA ; donnant espoir à tous ceux pour qui le projet d'avoir un enfant relevait du miracle. (**Oumeziane., 2015**).

La première naissance obtenue par fécondation in vitro classique est celle de Louise Brown, en 1978, en Grande Bretagne, la première naissance par FIV en 1982, le premier transfert d'embryon congelé a donné naissance en Australie en 1984.

En Algérie, le premier bébé né par fécondation in vitro classique était à l'Hôpital Parnet par le en 1991, l'ouverture du premier centre privé d'AMP clinique El Fârâbî Annaba s'est faite en 1999.

Notre étude a consisté en :

- L'analyse de fichier patient et en relevant les paramètres étudiés à savoir, âge des patientes, type et durée de l'infertilité, nature et cause De l 'infertilité, type de stimulation ovarienne, origine du sperme, les caractéristiques biologiques... etc.
- L'observation des techniques au niveau du bloc : la préparation des gamètes, la ponction folliculaire, la biopsie testiculaire, la micro injection, le transfert et les vitrifications.

Le but de notre travail est de donner un aperçu général sur l'activité de la PMA en Algérie en évaluant les résultats d'ICSI obtenus durant trois mois au centre de PMA TIZIRI Alger, tout en mettant l'accent sur ses principales techniques et sur les facteurs cliniques et biologiques qui conditionnent son succès.

PARTIE I :
DONNEES
BIBLIOGRAPHIQUES

CHAPITRE I : RAPPELS

I.1. Appareil reproducteur de la femme :

I.1.1. Appareil génital féminin :

L'appareil reproducteur féminin, lieu de la fécondation et du développement embryonnaire, se compose de plusieurs parties : les ovaires, les trompes utérines, l'utérus et le vagin (Figure 1).

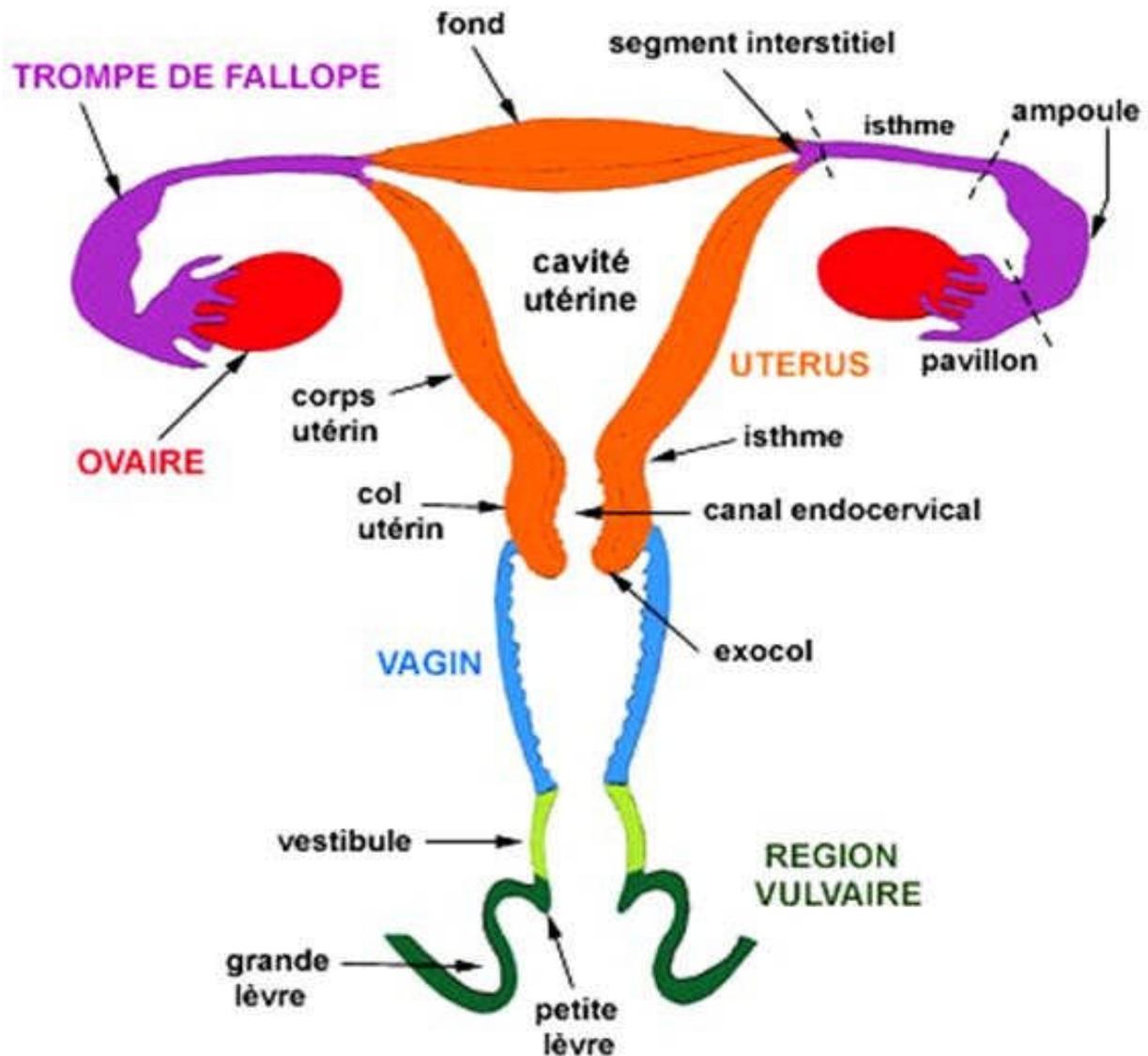


Figure 1 : Organes génitaux internes de la femme (Troglia, 2014)

- **Ovaires :**

Les ovaires sont des organes pairs situés de part et d'autre de l'utérus. L'ovaire est constitué d'un cortex, qui renferme les gamètes en voie de formation et d'une région médullaire plus profonde, qui contient les nerfs et les vaisseaux sanguins principaux.

L'ovaire représente la glande génitale féminine qui a deux fonctions distinctes, l'ovogénèse et la synthèse des hormones sexuelles féminines.

De la puberté à la ménopause, l'ovaire est l'objet de modifications cycliques mensuelles (le cycle ovarien) dont l'objectif est de libérer, chaque mois, un ovocyte prêt à être fécondé et de préparer l'endomètre à une éventuelle implantation (**Elaine., 2005**).

- **Trompes utérines :**

Aussi appelées trompes de Fallope, elle forment la portion initiale des voies génitales de la femme. Chacune mesure environ 10 cm de long et relie chaque ovaire à l'utérus (**Elaine., 2005**). Elle a pour fonction la captation de l'ovocyte au moment de l'ovulation grâce au mouvement des cils de son ampoule. Elle assure le transport des spermatozoïdes de l'utérus vers l'ovaire, et des ovules fécondés en sens inverse (**Elaine., 2005**). Cette trompe sera le siège de la fécondation.

- **Utérus :**

C'est un organe situé dans le bassin, entre le rectum et la base de la vessie. Il s'agit d'un organe creux et musculéux aux parois épaisses, destiné à recueillir, héberger et nourrir l'ovule fécondé (**Elaine., 2005**). Il comporte deux parties : **Le corps** dans lequel débouchent les trompes et **le col**, plus étroit, constitue l'orifice de l'utérus et fait saillie dans le vagin. Sa muqueuse contient les glandes cervicales de l'utérus qui secrètent un mucus qui à la fois empêche les bactéries, présentes dans le vagin, de monter jusqu'à l'utérus et bloque également la pénétration des spermatozoïdes (sauf au moment de l'ovulation où sa consistance, moins visqueuse).

L'utérus assure le transport des spermatozoïdes du vagin vers les trompes, il est le siège de la nidation et durant la grossesse protège l'embryon et lui fournit le matériel nécessaire à son développement, son volume s'adaptant au fur et à mesure à la croissance continue du fœtus. En fin de grossesse, ses contractions assurent l'expulsion du fœtus et du placenta.

A la fin du cycle, s'il n'y a pas de fécondation et nidation, la paroi interne de l'endomètre va être éliminée sous l'effet de la chute brutale des hormones sexuelles. Cela occasionne des saignements.

- **Vagin :**

Le vagin est l'organe de copulation dans lequel seront déposés les spermatozoïdes au cours du rapport sexuel.

I.1.2. Ovogenèse :

Tous les ovocytes d'une femme sont déjà formés au moment de la naissance. La méiose, qui a lieu dans les ovaires, produit les cellules sexuelles femelles au cours d'un processus appelé ovogenèse (**figure 2**)

Durant la vie fœtale, les ovogonies, cellules germinales diploïdes des ovaires, se multiplient rapidement par mitose puis entrent en période de croissance et emmagasinent des nutriments. Les ovogonies se transforment en ovocytes de premier ordre qui commencent leur première division méiotique et qui se bloquent à la fin de la prophase I.

A la naissance, la femme possède environ 2 millions d'ovocytes de premier ordre qui demeurent dans une sorte d'hibernation pendant toute l'enfance.

A la puberté, un petit nombre d'ovocytes sont activés chaque mois, dont un seul poursuivra la méiose I afin de donner un ovocyte de deuxième ordre en métaphase II. Ce dernier sera expulsé au moment de l'ovulation.

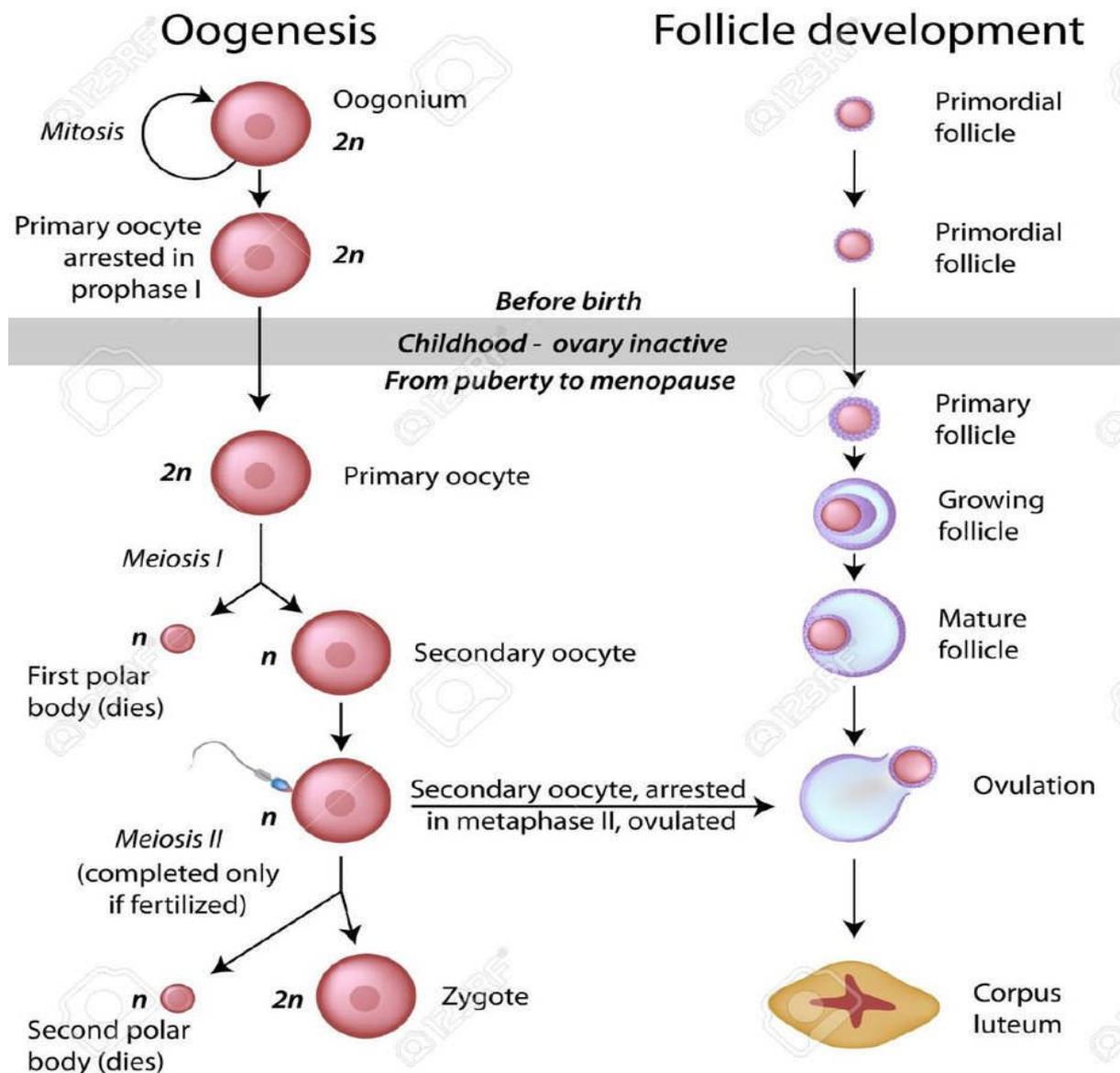


Figure 2 : Ovogénèse. A gauche, schéma de la méiose. A droite, corrélation avec le développement du follicule et l'ovulation (Elaine., 2005).

I.1.3. Folliculogénèse :

Elle correspond au cycle de développement folliculaire, qui se déroule par vague successives à partir d'un pool disponible. La folliculogénèse est un processus long qui comporte plusieurs séquences : (figure 3)

- L'initiation de la croissance qui correspond à l'activation des follicules au repos et qui débute pendant la vie fœtale jusqu'à la ménopause.
- La croissance basale où le follicule primordial se transforme en follicule secondaire avec croissance ovocytaire, différenciation et prolifération des cellules de la granulosa et de la thèque interne.
- La croissance terminale qui correspond à la première phase du cycle ovarien : la phase folliculaire. Elle est marquée par la maturation d'un follicule ovarien et comporte plusieurs séquences : le recrutement, la sélection et la dominance (Ader *et al.*, 2003).

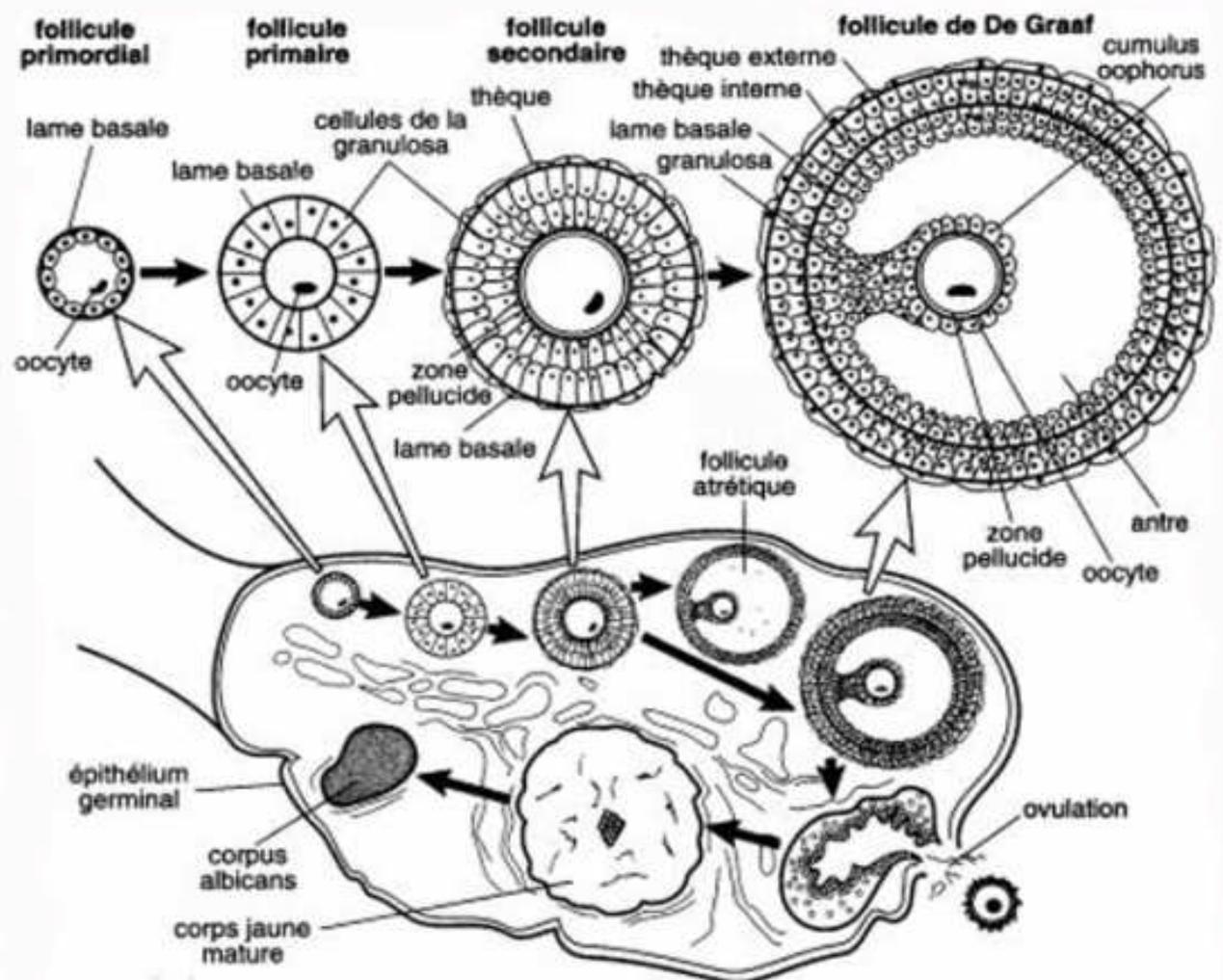


Figure 3 : Les différents stades du développement folliculaire (Faure., 2011)

I.1.4. Cycle ovarien :

Le cycle ovarien correspond à la série de phénomènes mensuels se déroulant dans l'ovaire et est associé à la maturation d'un ovule. Il recommence à un intervalle de 28 jours, et l'ovulation prend place au milieu du cycle (**Ader et al., 2003**).

Il se divise en trois phases : la phase folliculaire, l'ovulation et la phase lutéale.

Les étapes du cycle sont :

- Jour 1 à 5, phase menstruelle ou menstruation, il y a desquamation de l'endomètre provoquant des saignements.
- Jour 6 à 14, phase proliférative ou pré ovulatoire, l'endomètre se constitue.
- Jour 14, l'ovulation qui s'accomplit en moins de 5 minutes.
- Jour 14 à 28, phase sécrétoire ou post ovulatoire, l'endomètre se prépare à l'implantation d'un embryon, sa paroi s'épaissit et se vascularise. En l'absence de nidation, cette paroi va être éliminée en fin de cycle, ce qui déclenche les saignements (**Ader et al., 2003**).

I.1.5. Régulation hormonale du cycle : (figure 4)

La régulation hormonale du cycle menstruel est sous la dépendance **de trois** régions :

- **Hypothalamus :**

Il synthétise la GnRH qui parvient à l'hypophyse par la voie sanguine du système porte hypothalamo-hypophysaire. La GnRH stimule la libération de LH et FSH par l'hypophyse (**Tourris et al., 1994**). La sécrétion de la GnRH est pulsatile : on observe un pic d'une durée d'une minute toute les 60 à 90 minutes en phase folliculaire et toutes les 3-4 heures en phase lutéale.

La sécrétion de la GnRH est modulée par diverses rétroactions faisant intervenir l'hypophyse, l'hypothalamus et l'œstradiol (**Tourris et al., 1994**).

- **Hypophyse :**

Il sécrète deux hormones : la LH et la FSH (**Tourris et al., 1994**).

La FSH assure la croissance du follicule en présence d'une petite quantité de LH en stimulant les cellules de la granulosa.

La LH provoque l'ovulation en présence d'un peu de FSH. Elle est responsable du maintien du corps jaune.

La sécrétion de ces hormones est régulée par la sécrétion de la GnRH et par les taux de progestérone et d'œstrogènes (**Tourris et al., 1994**).

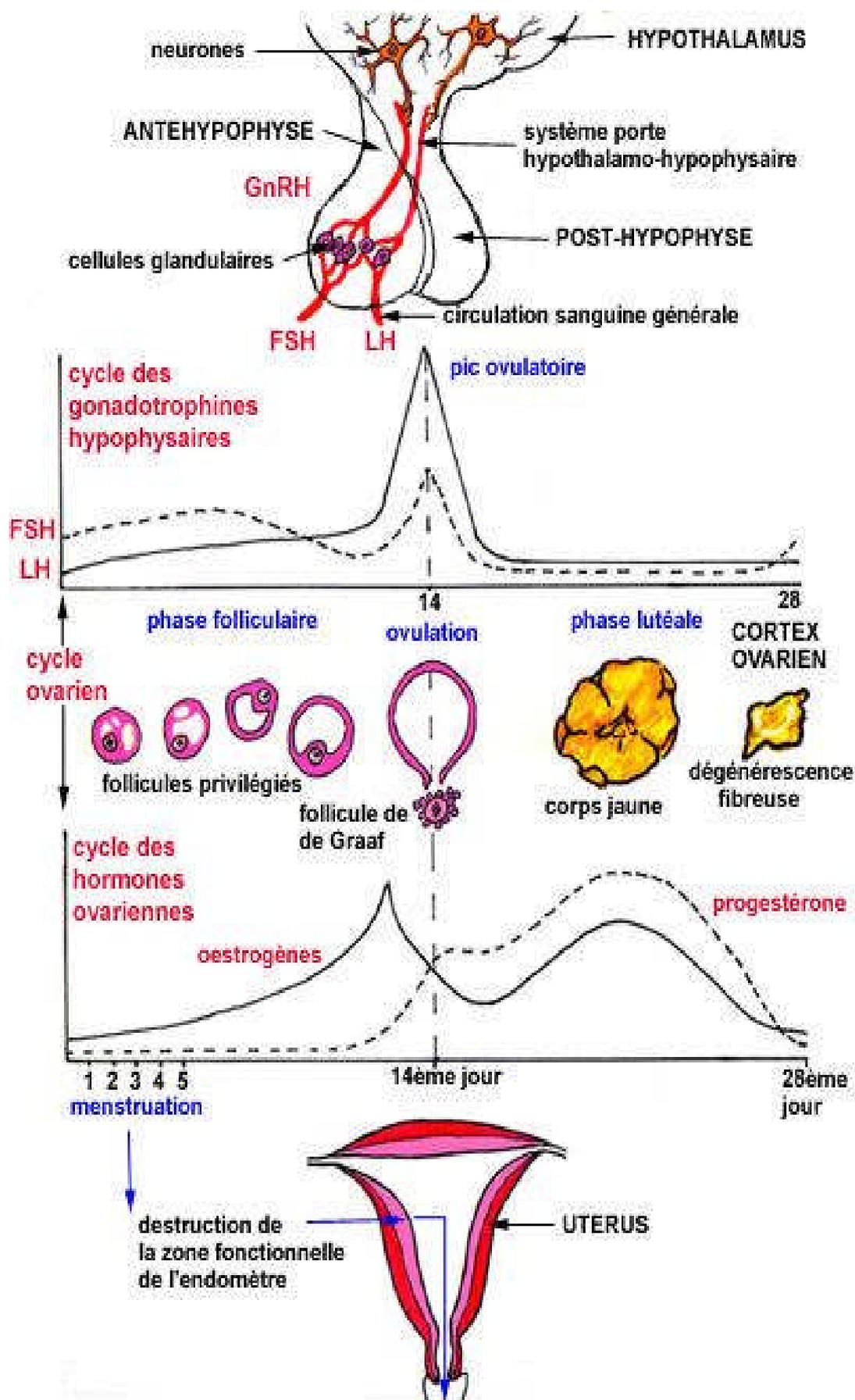


Figure 4 : Profils hormonaux du cycle menstruel. (Troglia, 2014)

- **Ovaires :**

L'ovaire assure la sécrétion de trois types d'hormones : les œstrogènes, la progestérone et les androgènes (**Elaine., 2005**).

Œstrogènes : L'ovaire sécrète 3 types d'œstrogènes : l'œstrone (E1), l'œstradiol (E2) et l'estradiol (E3).

L'œstradiol est sécrété durant la première phase du cycle ovarien par les cellules de la granulosa des follicules en croissance. Son taux augmente progressivement du 5^e jour du cycle jusqu'au moment de l'ovulation. Ensuite il diminue lentement au cours de la phase lutéale, avec toutefois, un nouveau pic, au milieu de cette phase, résultant de la sécrétion d'œstrogènes par le corps jaune en deuxième phase du cycle. Son taux chute jusqu'à la menstruation, sauf s'il y a eu nidation. Cette sécrétion est soumise à un système de rétrocontrôle hypothalamo-hypophysaire (**Elaine., 2005**).

Progestérone : La progestérone est une hormone principalement sécrétée durant la phase sécrétoire du cycle ovarien par les cellules de la granulosa du corps jaune. Son taux reste stable et faible en première partie de cycle, et commence à augmenter environ 12 heures après le début du pic de LH. Il atteint un pic en milieu de la phase lutéale, pour ensuite diminuer, suite à l'atrésie du corps jaune, sauf en cas de grossesse.

Androgènes : L'ovaire sécrète également des androgènes, le principal étant l'androsténone dont la fonction essentielle est de participer à la synthèse des œstrogènes.

I.2. Appareil reproducteur de l'homme : (figure 5)

La fonction génitale de l'homme est d'élaborer les gamètes mâles, appelés spermatozoïdes, et de les introduire dans les voies génitales de la femme. Les testicules, gonades mâles productrices de spermatozoïdes et d'hormones sexuelles masculines (testostérone et androsténone), sont localisés dans le scrotum (**Elaine., 2005**). Lors de l'éjaculation, les spermatozoïdes partent des testicules et suivent un réseau de conduits qui inclut, dans l'ordre, l'épididyme, le canal déférent, le canal éjaculateur et l'urètre, qui débouche sur l'extérieur à l'extrémité du pénis. Les glandes annexes qui déversent leurs sécrétions dans ces conduits durant l'éjaculation sont les vésicules séminales, la prostate et les glandes bulbo-urétrales (**Ader et al., 2003**).

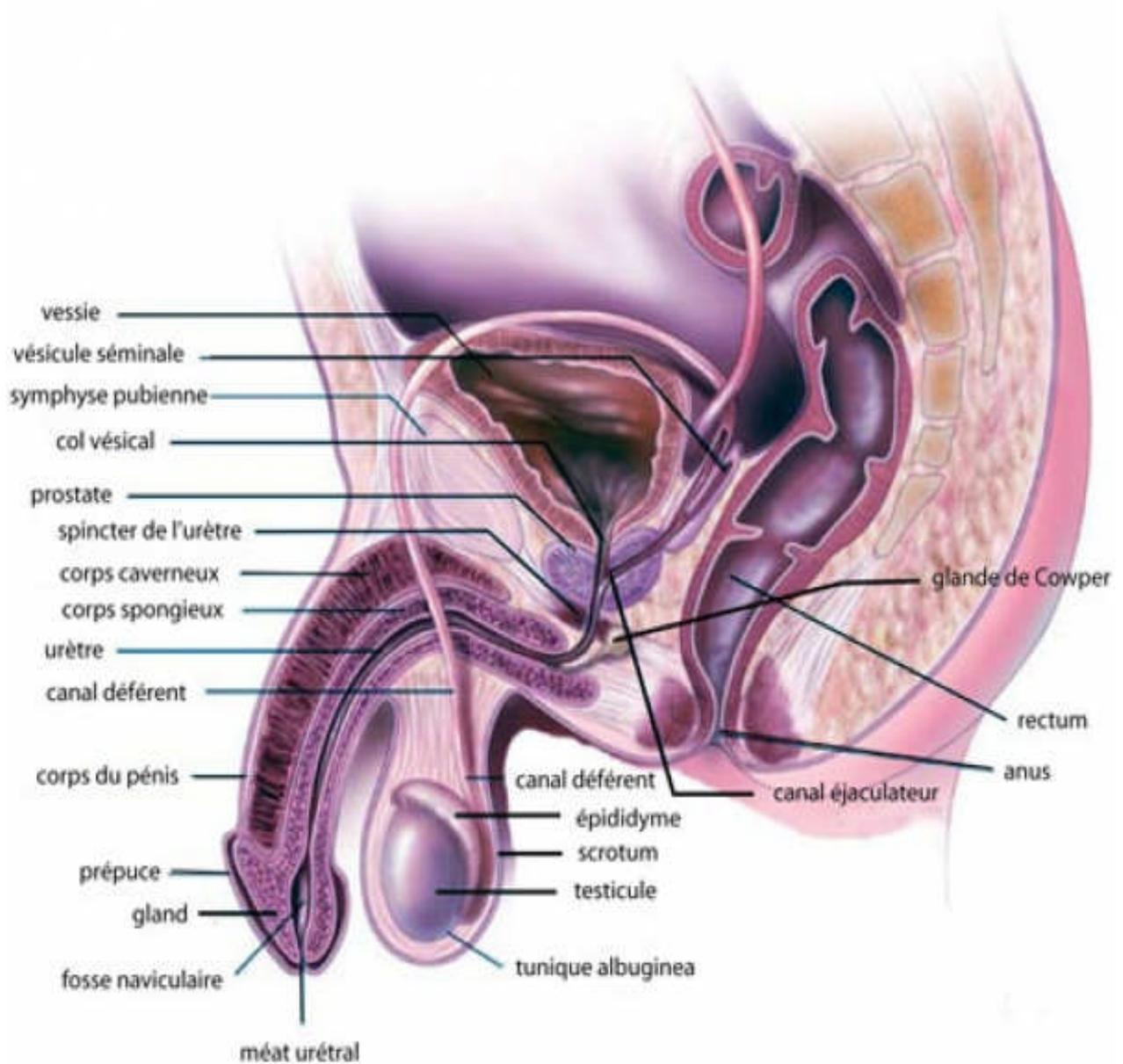


Figure 5 : système génital de l'homme (Elaine., 2005).

I.2.1. La spermatogénèse : (Figure 6)

La spermatogénèse se déroule dans les tubes séminifères et aboutit à la production des spermatozoïdes (Elaine., 2005). Ces tubes séminifères sont constitués par un épithélium germinal, composé de deux populations cellulaires différentes : les cellules de soutien (les cellules de Sertoli) et les différents stades des cellules germinales en division et en différenciation. Autour des tubes séminifères, le tissu conjonctif est riche en capillaires et surtout en cellules de Leydig qui sont les cellules sécrétrices de la testostérone chez l'homme. La spermatogénèse s'effectue au contact étroit des cellules de Sertoli qui n'ont pas seulement une fonction de soutien et de nutrition, mais aussi une activité sécrétrice et phagocytaire.

La spermatogénèse prend environ 64 à 72 jours. Ce processus continu commence à la puberté et se poursuit jusqu'à la fin de la vie de l'homme (**Elaine., 2005**). L'organisme de l'homme adulte fabrique environ 400 millions de spermatozoïdes par jour (**Ader et al., 2003**).

Le spermatozoïde passe par plusieurs stades :

- Les cellules germinales ou spermatogonies, sont situées dans les tubules séminifères des testicules. Ces cellules subissent une série de divisions et de transformations cellulaires. Passant par le stade de spermatocyte, elles se différencient et conduisent à la formation des spermatides (cellules à 23 chromosomes).
- L'étape de transformation vers le spermatozoïde est la spermiogénèse. La testostérone, nécessaire à la maturation des spermatozoïdes, ne peut franchir la barrière hémato-testiculaire (cellule de Sertoli) que sous forme liée à la protéine de liaison ABP (**Ader et al., 2003**). Au cours de cette étape, le noyau se condense et l'acrosome, ainsi que le flagelle sont formés.
- A ce stade les spermatozoïdes n'ont toujours pas acquis leur mobilité et leur pouvoir fécondant. Ils vont subir l'ultime étape de leur développement, la maturation, qui a lieu au long de leur trajet dans l'épididyme (**Ader et al., 2003**). Cette maturation permet l'achèvement de la formation de l'acrosome et l'acquisition de la mobilité.

Le spermatozoïde résultant est constitué de 3 parties :

- La tête composée du noyau et de l'acrosome (contenant les enzymes nécessaires à la pénétration dans l'ovocyte).
- La pièce intermédiaire, très riche en mitochondries qui fournissent l'énergie nécessaire au mouvement.
- Le flagelle qui est l'organe de propulsion du spermatozoïde.

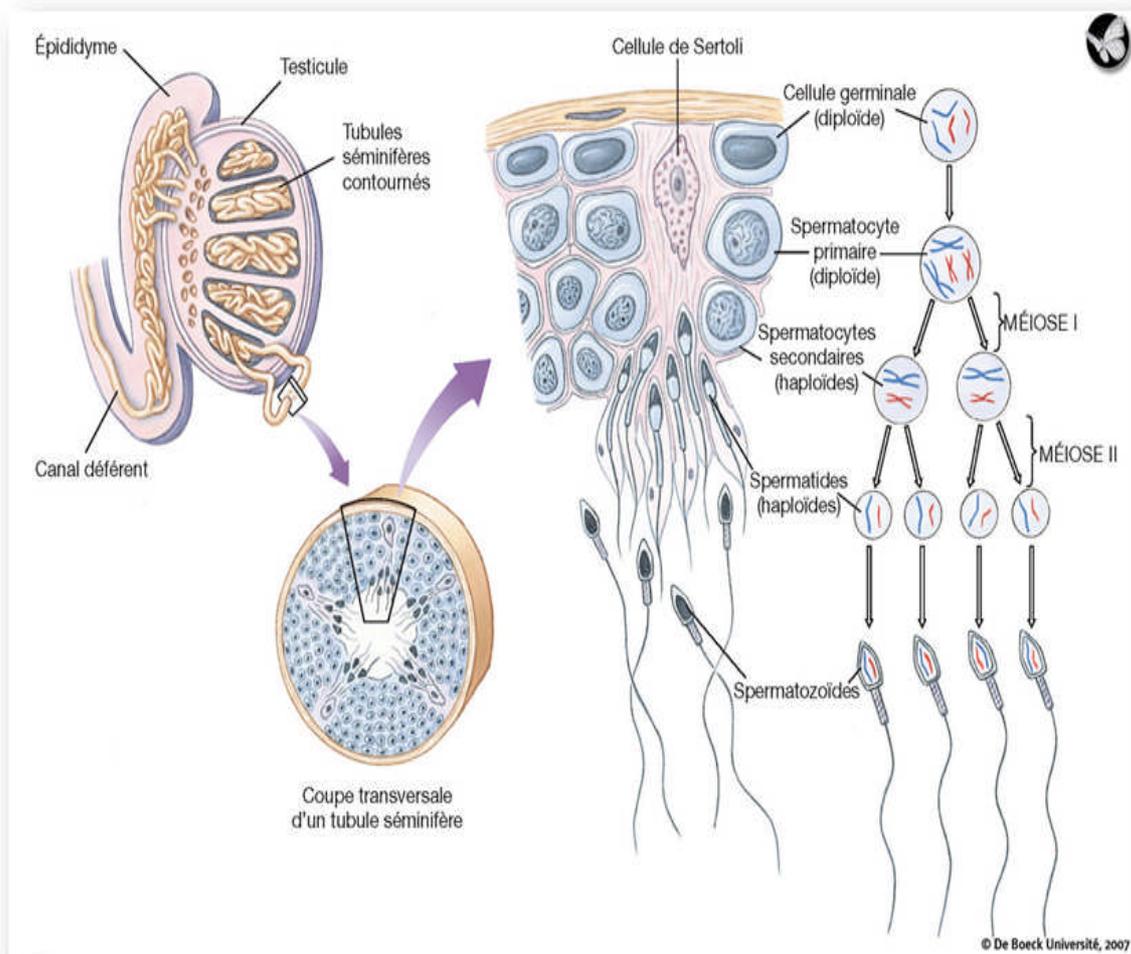


Figure 6 : La spermatogénèse (Ader *et al.*, 2003)

I.2.2. Régulation hormonale de la fonction de reproduction chez l'homme :

La régulation hormonale de la spermatogénèse et de la production d'androgènes testiculaires fait intervenir des interactions entre l'hypothalamus, l'adénohypophyse et les testicules : l'axe cérébro-tésticulaire (Ader *et al.*, 2003). (Figure 7)

- L'hypothalamus sécrète la GnRH qui régit la libération par l'adénohypophyse de la FSH et de la LH dans le sang.
- La FSH stimule indirectement la spermatogénèse en déclenchant la sécrétion de l'ABP par les cellules de Sertoli.
- La LH se lie aux cellules interstitielles de Leydig, qui sécrètent alors la testostérone déclenchant la spermatogénèse.
- La testostérone inhibe la sécrétion de la GnRH et agit directement sur l'adénohypophyse pour inhiber la sécrétion de FSH et LH.

- L'inhibine est une hormone sécrétée par les cellules de soutien. Lorsque la numération des spermatozoïdes est élevée, la sécrétion de l'inhibine augmente, ce qui inhibe la libération de FSH et de GnRH. Quand la numération devient inférieure à 20 millions par millilitre, la sécrétion de l'inhibine baisse fortement et la spermatogenèse reprend (Elaine., 2005).

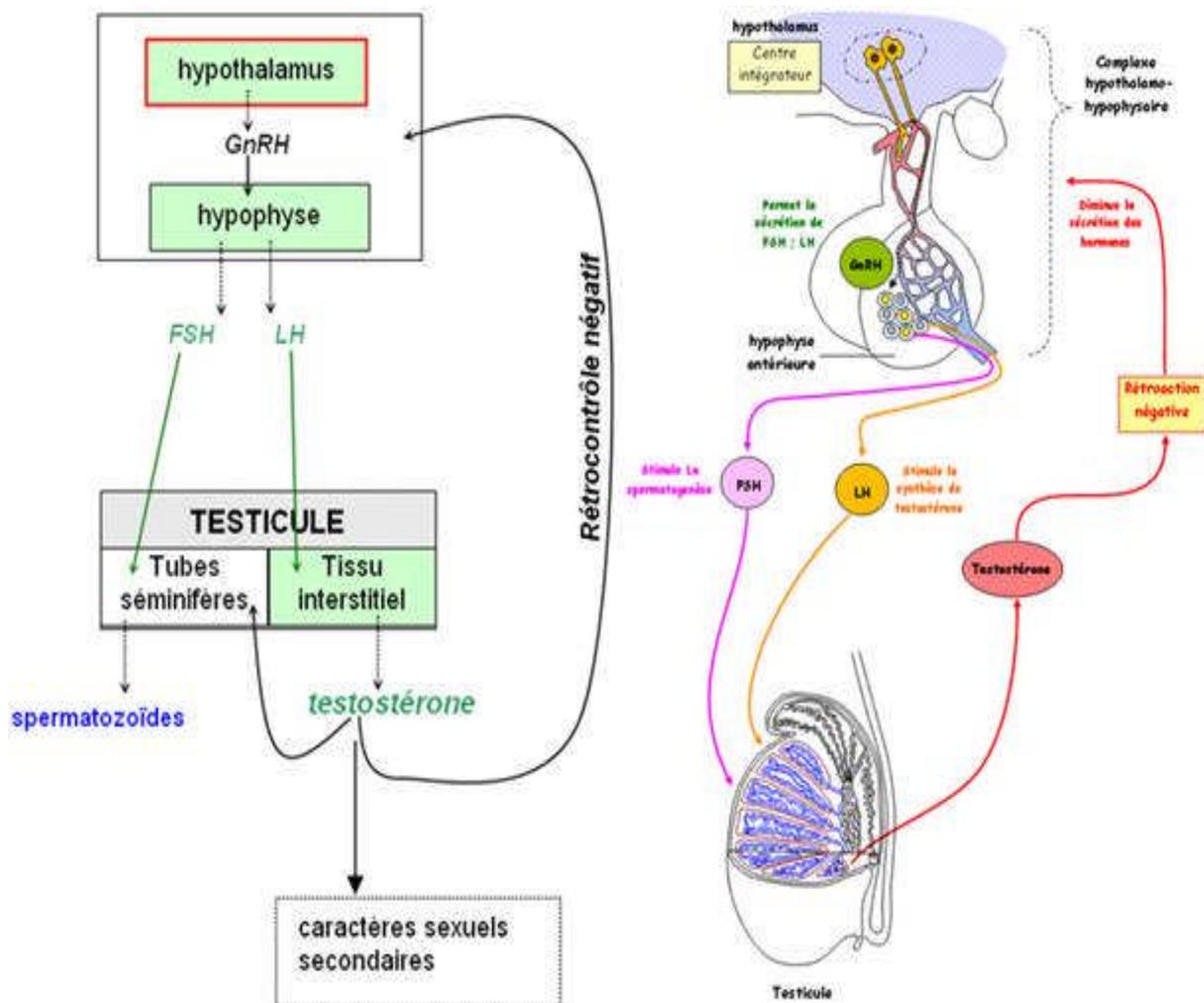


Figure 7 : Régulation hormonale de la fonction testiculaire. (Elaine., 2005)

I .3. Fécondation : (figure 8)

L'ovocyte est viable pendant 12 à 24h après son expulsion de l'ovaire, les spermatozoïdes conservent leur pouvoir de fécondation pendant 24 à 72h après l'éjaculation. Le coït doit donc avoir lieu au plus tôt trois jours avant l'ovulation et au plus tard 24h après. La fécondation se produit quand un spermatozoïde fusionne avec un ovule pour former un zygote (Elaine., 2005).

Plusieurs étapes mènent à la fécondation :

- **Transport et capacitation des spermatozoïdes :**

Lors de l'éjaculation, l'homme expulse des centaines de millions de spermatozoïdes dans le vagin. Seulement quelques milliers atteindront les trompes utérines. En effet, certains sont détruits par l'environnement acide du vagin, si la glaire cervicale n'a pas été rendue plus liquide par les œstrogènes, d'autres ne franchissent pas le col utérin (**Ader et al., 2003**). Les spermatozoïdes qui réussissent à pénétrer dans l'utérus sont soumis à des contractions utérines et d'autres sont détruits par les phagocytes résidant sur l'endomètre.

Après la capacitation (fragilisation de la membrane pour permettre la libération des hydrolases et de l'acrosome) (**Elaine., 2005**), c'est à travers la glaire cervicale, puis dans l'utérus et les trompes, que les spermatozoïdes perdent des protéines membranaires ainsi que le cholestérol qui assure la solidité et la stabilité de la membrane acrosomiale.

- **Réaction acrosomiale et pénétration du spermatozoïde :**

L'ovocyte libéré lors de l'ovulation est entouré de la zone pellucide puis il est encapsulé dans la corona radiata. Lorsque les spermatozoïdes se lient à la zone pellucide, grâce à une glycoprotéine (zp3), la réaction acrosomiale se déclenche (**Nguyen, S.H., 2005**). Des enzymes acrosomiales (acrosine, protéases, ...) sont libérées dans le voisinage immédiat de l'ovocyte. La rupture d'une centaine d'acrosomes est nécessaire pour la dégradation de l'acide hyaluronique qui lie les cellules de la corona et pour la perforation de la zone pellucide.

La pénétration du spermatozoïde à l'intérieur provoque l'activation de l'ovocyte et sa préparation à la division cellulaire (**Nguyen., 2005**). Elle déclenche également la réaction corticale qui correspond à la libération d'enzymes dans l'espace extracellulaire de la zone pellucide durcissant ainsi cette zone, faisant obstacle à toute autre pénétration.

- **Achèvement de la méiose II et fécondation :**

Après avoir pénétré dans l'ovocyte, le spermatozoïde migre vers son centre. Pendant ce temps l'ovocyte de deuxième ordre achève la méiose II (**Ader et al., 2003**). Le noyau de l'ovule et celui du spermatozoïde se transforment en pronucléus féminin et pronucléus masculin, leur fusion forme le zygote diploïde ou ovule fécondé.

I.4. De la fécondation à la nidation : (figure 8)

Le zygote commence à se diviser environ 24h après la fécondation. La segmentation se poursuit pendant qu'il descend la trompe utérine en direction de l'utérus (Ader *et al.*, 2003). Environ 36h après la fécondation, la première division de la segmentation donne deux cellules identiques appelées **blastomères** qui se divisent ensuite pour former 4 cellules, puis 8, et 72h après la fécondation 16 cellules appelée **morula**. 4 ou 5 jours après la fécondation, le préembryon est composé d'environ 100 cellules. La zone pellucide se dégrade et libère le **blastocyste**, formé d'une couche de cellules trophoblastiques et d'un embryoblaste (Hennebik, S.). Les cellules trophoblastiques prendront part à la formation du placenta et l'embryoblaste devient le disque embryonnaire, qui forme l'embryon.

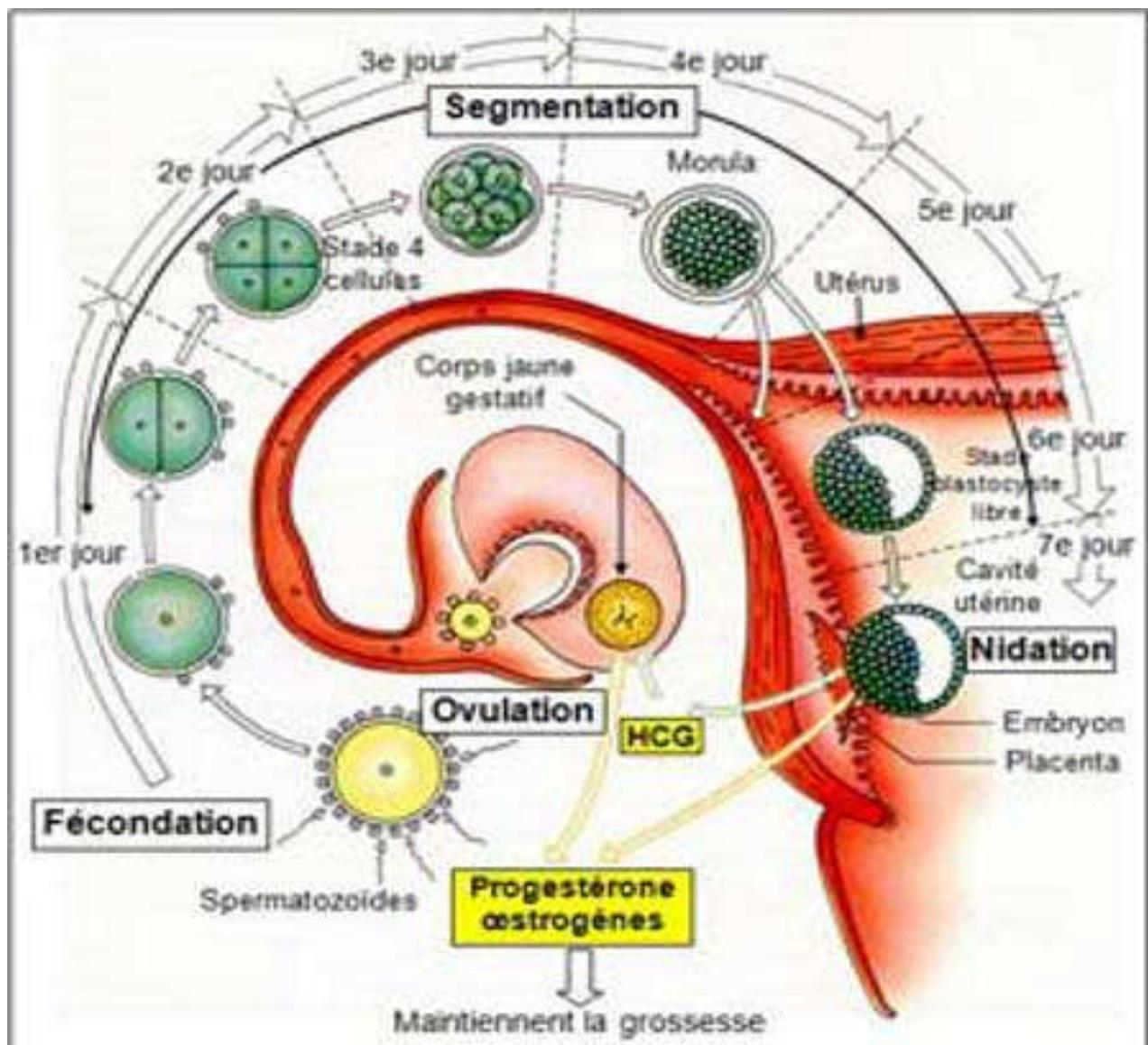


Figure 8 : De l'ovulation à la nidation. (Nguyen., 2005)

I.5. Nidation : (Figure 8)

6 ou 7 jours après la fécondation, si l'endomètre est prêt, l'implantation débute. La réceptivité de l'endomètre à l'implantation s'établit lorsque les taux plasmatiques d'hormones ovariennes (œstrogènes et progestérone, provenant du corps jaune qui persiste) sont adéquats. Si la muqueuse présente des conditions favorables, le blastocyste s'implante dans le haut de l'utérus. L'endomètre s'épaissit rapidement à cet endroit. Le trophoblaste prolifère et forme deux couches distinctes : le **cytotrophoblaste** et le **syncytiotrophoblaste**. Le blastocyste s'enfouit dans cette muqueuse et est isolé de la cavité utérine grâce à la prolifération des cellules endométriales (**Elaine., 2005**).

L'implantation prend environ une semaine ; elle est généralement finie le 14^e jour suivant l'ovulation, évitant ainsi la desquamation de l'endomètre. Le fonctionnement du corps jaune est entretenue par une hormone l'hCG qui est sécrétée par le syncytiotrophoblaste. Cette hormone incite le corps jaune à sécréter de la progestérone et des œstrogènes. Le chorion, qui se développe à partir du trophoblaste après l'implantation, poursuit cette stimulation hormonale (**Nguyen., 2005**). La hCG apparaît généralement dans le sang de la mère une semaine après la fécondation. Sa concentration sanguine augmente jusqu'à la fin du 2^e mois puis diminue.

Entre le 2^e et le 3^e mois, le placenta prend en charge la sécrétion de la progestérone et d'œstrogènes et le corps jaune dégénère.

***CHAPITRE II : TROUBLES
DE LA FERTILITE***

II.1. Définitions et épidémiologie :

La **fertilité** est définie comme l'aptitude à concevoir. Un individu ou un couple est donc dit fertile s'il est apte à obtenir une grossesse. Dans le cas contraire, on parle d'**infertilité** : c'est l'incapacité à procréer (**Zorn et al., 2005**) ;

L'**infertilité** peut être primaire ou secondaire : elle est primaire en absence de grossesse après un minimum d'un an de rapports sexuels non protégés chez une femme qui n'a jamais eu d'enfants, et secondaire si cette femme a déjà eu une ou plusieurs grossesses (**Lansac et al., 2005**)

La **fécondabilité** : elle représente la probabilité d'obtenir une grossesse à chaque cycle menstruel et on l'utilise pour exprimer le degré de fertilité. Elle est de l'ordre de 25 % quand la fertilité est normale mais elle varie de 0 à 65 % d'un couple à l'autre du fait de différents facteurs. On peut voir également que l'âge de la femme est un facteur majeur, puisque la fécondabilité passe de 25 % en moyenne à 20 ans, à une fécondabilité presque nulle à 45 ans (**Lansac et al., 2005**).

Le **Délai Nécessaire à Concevoir** (DNC). Ce délai exprimé par le rapport 1/fécondabilité, se définit par le temps qui s'écoule entre l'arrêt de toute contraception et l'obtention d'une grossesse. Pour 80 % des couples français dont le taux de fécondabilité moyen est de l'ordre de 25 %, le DNC est de 4 cycles. On le considère pathologique lorsqu'il dépasse 2 ans. Ce n'est en général qu'à ce terme que sont réalisés les explorations et les traitements de l'infertilité (**Lansac et al., 2005**). Après la durée de l'infertilité, la conduite à tenir est aussi fonction de l'âge de la femme (**Olivennes et al., 2006**).

Les différents degrés de fertilité sont décrits de la manière suivante :

• *Hyperfertilité*

C'est le cas de couples dont le taux de fécondabilité est supérieur à 50 %, ce qui correspond à un DNC inférieur à 2 cycles (**Lansac, J et al, 2005**).

• *Hypofertilité*

Elle se définit par une difficulté à concevoir, qui se traduit en pratique par un allongement du délai de conception :

- Hypofertilité modérée : fécondabilité inférieure à 10 %,
- Hypofertilité sévère : fécondabilité inférieure à 5 %.

• *Stérilité*

C'est l'impossibilité totale de concevoir à un moment donné. Elle se définit également par une fécondabilité nulle (**Zorn et al., 2005**).

II.2. Etiologies

II.2.1 Etiologies féminines

Chez la femme, la principale cause d'infertilité (30 à 35 %) est représentée par les troubles ovulatoires, suivie de près par les obstructions tubaires (26 %).

II.2.1.1 Anomalies de l'ovulation

Elle est recherchée systématiquement lors d'une consultation. L'ovulation peut être totalement absente (anovulation) ou présente mais de mauvaise qualité (dysovulation). Ceci se traduit par l'absence de production d'un ovocyte fécondable (**Michael et al., 1998**).
(Tableau1)

Tableau 1 : Les différentes origines de l'anomalie de l'ovulation.

Origines ovariennes (anovulation primaire)	Hypogonadisme ovarien congénital ou acquis Olivennes et al., 2006) (Jin et al., 2012)
	Dystrophie ovarienne Olivennes et al., 2006)
	Tumeur ovarienne.
	Insuffisance lutéale...
Origine centrale (anovulation secondaire)	Hypogonadisme hypogonadotrope (maladie congénitale) (Olivennes et al., 2006).
	Facteurs psychogènes
	Exercices intensifs :
	Tumeurs de l'hypophyse (hyperprolactinémie) (Olivennes et al., 2006)

II.2.1.2 Obstacles mécaniques :

Au niveau des trompes ou de l'utérus, les obstacles mécaniques peuvent être la conséquence d'infections génitales ou survenir à la suite de manœuvres gynécologiques (après grossesse extra-utérine, post-partum, interruption volontaire de grossesse). L'obstacle utérin peut avoir aussi pour origine une malformation (**Gruszka et al., 2012**), des polypes ou un fibrome. Ces obstacles vont empêcher la fécondation, voire la nidation.

II.2.1.3 Causes cervicales :

La glaire cervicale peut être sécrétée de façon inadéquate (quantité, qualité, pH, présence d'anticorps anti-spermatozoïdes). De ce fait, les spermatozoïdes ne pourront pas féconder l'ovocyte. Ces anomalies peuvent être dues à des infections, des dysfonctionnements des glandes endocervicales ou être consécutives à des traitements de lésions du col de l'utérus.

II.2.1.4 Endométriose :

L'endométriose est caractérisée par des localisations anormales de la muqueuse utérine (ovaires, trompes, cavité péritonéale). Elle entraîne une inflammation locale et crée une résistance à la progestérone : la sortie de l'ovocyte, le transport du sperme ou de l'embryon (si une fécondation a eu lieu) seront compromis (Koch *et al.*, 2012). La muqueuse utérine est impropre à la nidation.

II.2.1.5 Exposition *in utero* au Distilbène :

Le diéthylstilbestrol (DES) est un œstrogène de synthèse (le premier à pouvoir être administré par voie orale) qui fut commercialisé sous le nom de **Distilbène®** ou **StillbestrolBorne®** entre les années 1950 et 1977. Malheureusement, ce médicament s'est révélé être, à posteriori, nocif pour les enfants exposés *in utero* à cette molécule, notamment les sujets de sexe féminin puisqu'il est responsable de malformations de l'utérus et d'anomalies de la glaire cervicale.

II.2.2 Etiologies masculines :

Chez l'homme, ce sont les anomalies des spermatozoïdes qui sont la cause de la majeure partie des infertilités. L'oligoasthénozoospermie représente la cause principale, suivie de l'asthénozoospermie, de la tératozoospermie et de l'oligozoospermie. (Tableau 2)

II.2.2.1 Anomalies des spermatozoïdes :

Tableau 2 : Les différentes anomalies des spermatozoïdes.

Asthénospermie	Défaut de mobilité des spermatozoïdes. Au-moins 40% des spermatozoïdes sont mobiles dans le sperme
Tératospermie	Taux anormalement élevé de spermatozoïdes anormaux. En dessous de 30 % de formes typiques.
Oligospermie	Nombre insuffisant de spermatozoïdes, moins 20 millions de spz par ml. Est souvent associée à une asthénozoospermie et tératozoospermie : on parle alors d'oligo-astheno-tératozoospermie (OAT)
Azoospermie	Se définit comme l'absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat
Nécrospermie	Caractérisée par un pourcentage élevé de spermatozoïdes morts (>50%). (Zorn <i>et al.</i> , 2005) (Hazard <i>et al.</i> , 2000)

II.2.2.2 Autres causes :

- **Anomalies du plasma séminal**

Une infection spermatique évolutive, une auto-immunisation contre leurs propres spermatozoïdes, ou un dysfonctionnement des glandes annexes de l'appareil génital mâle peuvent être la cause d'infertilité (**Hazard et al., 2000**).

- **Troubles de l'éjaculation**
- **Troubles de l'érection**

II.3. Facteurs de risque d'infécondité :

II.3.1 Chez la femme :

- **Âge maternel**

La fécondabilité est maximale à l'âge de 25 ans pour devenir presque nulle à 45 ans. Aussi, à partir de 38 ans, il existe des risques d'anomalies génétiques non négligeables, comme la trisomie 21 (**Lansac et al., 2005**).

- **Infections génitales** (**Lansac et al., 2005, Paavonen et al., 1999**)
- **Antécédents chirurgicaux** (**Lansac et al., 2005**).

- **Facteurs hygiéno-diététiques**

- ✚ Tabac et excès d'alcool et de drogues
- ✚ Poids extrêmes (**Stewart et al., 1990**).
- ✚ L'alimentation (**Mmbaga et al., 2012**).

- **Traitements médicamenteux :**

- ✚ *Non rupture du follicule mature* : ibuprofène, AINS en général (**Micu et al., 2011, Skomsvoll, J. F. et al, 2005**).
- ✚ *Hypogonadisme ovarien* : chimiothérapie et irradiation. (**Fish et al., 2012, Lappi et al., 2012**).
- ✚ *Trouble de l'ovulation* : antidépresseurs, neuroleptiques, opiacés, œstrogènes (**Zorn et al., 2005, Olivennes et al., 2006**).

II.3.2 Chez l'homme :

En dehors de cas particuliers comme certains traumatismes subits au niveau de l'appareil génital (torsion testiculaire, cryptorchidie) ou encore la présence d'une varicocèle qui (**Lansac et al., 2005**), les facteurs de risque chez l'homme sont surtout liés à ses conditions de vie et son environnement.

- **L'âge paternel**

L'homme, en vieillissant, voit le nombre de ses spermatozoïdes diminuer significativement après l'âge de 55 ans. (Lansac *et al.*, 2005).

- **Infections génitales (Lansac *et al.*, 2005).**

- **Facteurs hygiéno-diététiques**

Le tabac, l'excès d'alcool et de drogues diminuent la numération spermatique. (Sépaniak, *et al.*, 2006, Berthiller *et al.*, 2005).

- **Traitements médicamenteux (Olivennes *et al.*, 2006, Hazard *et al.*, 2000, Droupy.,2002) :**

✚ **Inhibition hypophysaire** : testostérone, analogues GnRH, stéroïdes anabolisants.

✚ **Effets anti-androgéniques** : cimétidine, spironolactone.

✚ **Anéjaculation : antidépresseurs**, phénothiazines, bétabloquants.

✚ **Dysfonctionnement érectile** : bétabloquants, diurétiques thiazidiques, metoclopramine, hypocholestérolémiant, anxiolytiques, antidépresseurs, antiépileptiques.

✚ **Altération qualitative ou quantitative de la spermatogénèse** : nitrofuranes, salazopyrine, kétoconazole, médicaments anticancéreux

✚ **Trouble de la libido** : antidépresseurs (IMAO, ISRS, tricycliques), neuroleptiques (sulpiride), thymorégulateur (lithium), béta-bloquants, diurétiques, antiépileptiques, anxiolytiques.

II.3.3 Facteurs de risque d'infécondité liés au couple :

Certaines situations professionnelles sont plus à risque que d'autres :

- Environnement hostile et toxique
- Eloignement des deux partenaires (Lansac *et al.*, 2005).
- De plus, la fertilité du couple diminue avec le temps du fait de la diminution de la fréquence des rapports sexuels.

II.4. Conduite du bilan d'infertilité :

Un bilan d'infertilité s'impose chez un couple après une période d'infertilité de deux ans en général. Pour commencer, il interroge le couple réuni, puis un bilan personnel de chaque partenaire est réalisé (Guibert., 2007).

II.4.1 Interrogatoire du couple :

- Âge des conjoints
- Profession du couple (Lansac *et al.*, 2005).

- Durée de l'infertilité (**Lansac et al., 2005, Olivennes et al., 2006**).
- Nature primaire ou secondaire de l'infertilité.
- Antécédents familiaux (**Zorn, J.-R, et al, 2005**).

II.4.2 Exploration de la fertilité féminine :

II.4.2.1 Interrogatoire : (**Zorn et al., 2005, Lansac et al., 2005, Olivennes et al., 2006**).

- **Vie génitale**
 - + Âge et date des premières règles, déroulement de la puberté, aspect des règles.
 - + Les cycles : régularité, longueur, troubles.
 - + Méthodes contraceptives utilisées
 - + Algies pelviennes au moment des règles.
- **Vie obstétricale**
 - + Grossesse(s) antérieure(s)
 - + Fausse(s) couche(s)
 - + Interruption(s) volontaire(s) de grossesse (IVG)
 - + Grossesse (s) extra-utérine(s) (GEU)
- **Antécédents médicaux**
 - + *Maladies générales* : diabète, hypertension artérielle, troubles de la thyroïde, allergies.
 - + *Antécédents infectieux* : salpingite, condylomes, infections bactériennes, sérologie
 - + *Antécédents carcinologiques* : chimiothérapie, radiothérapie.
 - + *Exposition in utero au distilbène (DES Syndrome)*.
 - + Prises médicamenteuses ou traitement en cours.
 - + *Exposition à des toxiques* : alcool, tabac, drogue.
- **Antécédents chirurgicaux**
 - + Toute intervention chirurgicale abdominopelvienne
 - + Pathologies du col ayant entraîné une conisation, une vaporisation au laser, une cryothérapie.

II.4.2.2 Examens cliniques : (**Zorn et al., 2005, Lansac, J et al, 2005, Olivennes, et al., 2006**) :

- + *Poids et IMC.*
- + *Pilosité*
- + *Examen des*
- + *Palpation thyroïdienne*

✚ Examen de l'appareil génital externe.

✚ Examen au spéculum.

✚ Toucher vaginal

II.4.2.3 Examens complémentaires de première intention : (Olivennes, F., et al, 2006).

- Courbe ménothermique (Zorn *et al.*, 2005, Lansac *et al.*, 2005) (figure 9)

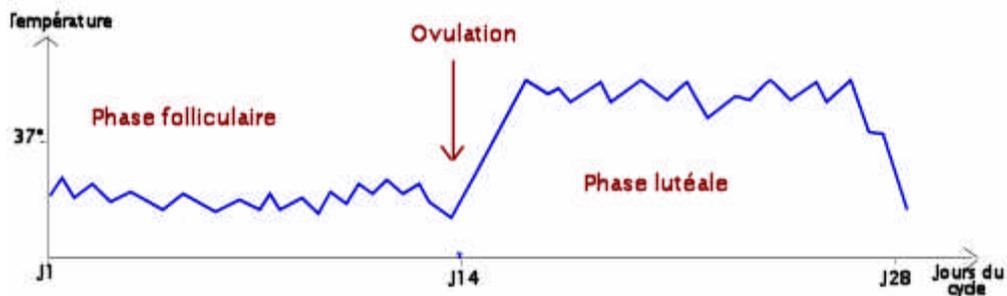


Figure 9 : courbe ménothermique normale. (Lansac *et al.*, 2005)

- Exploration de l'interaction sperme-glaire

✚ Test de Hühner ou test post-coïtal (Zorn *et al.*, 2005, Olivennes *et al.*, 2006)

✚ Test de pénétration croisé in vitro (Olivennes *et al.*, 2006, Hazard *et al.*, 2000)

II.4.2.4 Examens complémentaires de deuxième intention :

- Bilan hormonal féminin

La plupart des hormones doivent être dosées à J3-J4 du cycle (Lansac *et al.*, 2005) sauf la progestérone qui doit l'être en fin de cycle.

Exploration du système hypothalamo-hypophysaire : FSH, LH et Prolactine

Exploration de la fonction ovarienne : Œstradiol, Progestérone, Inhibine B et AMH.

- **Echographie pelvienne** : permet de visualiser : Le myomètre, L'épaisseur et la vascularisation de l'endomètre, L'ovaire, Les trompes.
- **Hystéro-salpingographie (HSG)** : Permet d'évaluer la perméabilité tubaire. (Frydman *et al.*, 2004).
- **Biopsie d'endomètre** : permet une aspiration de la muqueuse (Lansac *et al.*, 2005).
- **Cœlioscopie** : laparoscopie, permet d'inspecter : l'utérus, les trompes, les ovaires, La cavité péritonéale (Lansac *et al.*, 2005).
- **Hystérocopie**

II.4.3 Exploration de la fertilité masculine : (Jungwirth *et al.*, 2012).

II.4.3.1 Interrogatoire : (Zorn *et al.*, 2005, Hazard *et al.*, 2000) :

- **Vie génitale**
 - + Déroulement de la puberté.
 - + Existence ou non d'une éjaculation.
- **Antécédents médicaux**
 - + Maladies générales : diabète compliqué, HTA, épilepsie, bronchopathie chronique et/ou insuffisance pancréatique.
 - + Les traitements antérieurs : radiothérapie, chimiothérapie, stéroïdes...
 - + Le mode de vie : tabagisme, alcoolisme, drogue, exposition à des toxiques.
 - + Antécédents infectieux : oreillons à la puberté avec orchite, infections urinaires à répétition, prostatite, tuberculose génitale, sérologie de l'hépatite B et du VIH.
- **Antécédents d'ordre uro-génitaux**
 - + Traumatisme testiculaire.
 - + Varicocèle.
 - + Torsion testiculaire.
- **Antécédents chirurgicaux**
 - + Traitement de hernie inguinale dans l'enfance : risque de section du déférent.
 - + Cryptorchidie : son caractère uni ou bilatéral, les traitements médicaux et chirurgicaux effectués.
 - + Cancer testiculaire et la pratique d'un curetage ganglionnaire rétropéritonéal, chirurgie pelvienne ou périnéale : risques de troubles de l'érection et de l'éjaculation.
 - + Hypospadias : c'est une malformation caractérisée par l'ouverture du méat urinaire dans une zone atypique de la verge.
 - + Adénomectomie ou résection du col vésical : risque d'éjaculation rétrograde.

II.4.3.2 Examen clinique :

Il permet de déceler des anomalies morphologiques de l'appareil génital :

- + La verge : taille, cicatrice d'hypospadias ;
- + Les testicules, dont on doit analyser outre le siège, le volume, la consistance et la sensibilité ;
- + L'épididyme ;

- ✚ Les déférents ;
- ✚ La prostate et les vésicules qu'on palpe lors du toucher rectal.
- ✚ Le scrotum : recherche d'une varicocèle.

On doit terminer par un examen général :

Etude des caractères sexuels secondaires : taille, poids et degré de l'imprégnation androgénique (pilosité, morphotype (androïde ou gynoïde), développement musculaire...), taille et anomalies de la verge, aspect du scrotum et Recherche d'une gynécomastie.

II.4.3.3 Examens complémentaires de première intention :

- **Examen du sperme**

Deux spermogrammes (qui évalue le nombre, la mobilité et la vitalité des spermatozoïdes).

Spermocytogramme (qui apprécie la morphologie des spermatozoïdes).

Spermoculture (qui recherche une infection dans le sperme)

Un examen standard consiste à déterminer les paramètres suivants :

- ✚ Le *volume* de l'éjaculat compris entre 2 et 6 ml ;
- ✚ La *numération* exprimée en nombre de spermatozoïdes par
- ✚ La *mobilité* exprimée en pourcentage de cellules mobiles dans l'heure qui suit le recueil
- ✚ Le *pourcentage de spermatozoïdes à « morphologie normale »*, évalué grâce au spermocytogramme ;
- ✚ Le *pourcentage de cellules vivantes*
- ✚ La *présence de cellules d'origine sanguine (Hazard et al., 2000)*.

II.4.3.4 Examens complémentaires de deuxième intention :

Les examens complémentaires de deuxième intention sont indiqués en fonction des constatations de l'examen clinique et des résultats des examens de 1ère intention.

- **Echographie scrotale et endorectale (Olivennes et al., 2006)**

- **Bilan hormonal**

Les dosages hormonaux ne sont pratiqués que devant un mauvais spermogramme, et principalement s'il existe une azoospermie ou oligospermie sévère (**Guibert et al., 2007**). Les hormones dosées sont : FSH, LH, testostérone, prolactine, L'inhibine B, L'AMH, L'œstradiol.

- **Biopsie testiculaire (Zorn et al., 2005)**

- **Analyses complémentaires sur le sperme**

- *Spermoculture* (Zorn *et al.*, 2005, Lansac *et al.*, 2005)
- *Test de migration survie*
- *Recherche d'anticorps anti-spermatozoïdes (ACAS)*
- *Biochimie du plasma séminal* (Zorn *et al.*, 2005) (Lansac *et al.*, 2005)
- **Examen à visée génétique** : Caryotype, Chromosome Y, Mutation du gène CFTR
- **Recherche de sperme dans les urines**

II.5. Stratégie thérapeutique et choix de la technique d'AMP :

II.5.1 Stratégie thérapeutique :

II.5.1.1 Traitements chirurgicaux :

La chirurgie de la reproduction a fortement évolué ces dernières années. Cette évolution est une conséquence de l'essor des techniques de procréation assistée et en particulier de la fécondation in vitro (FIV). On privilégiera les techniques mini invasives en particulier endoscopiques (cœlioscopie, hystéroscopie).

- **Chez la femme (Lansac *et al.*, 2005, Merviel *et al.*, 2006).**

La chirurgie trouve de nombreuses indications chez la femme, elle permet de résoudre les infertilités mécaniques.

La cœlioscopie diagnostique, permet, en plus d'orienter sur l'étiologie de l'infertilité, de faire de la chirurgie réparatrice. Elle peut également être utilisée pour la reperméabilisation des trompes.

L'hystéroscopie

- **Chez l'homme (Lansac *et al.*, 2005, Merviel *et al.*, 2006).**

La chirurgie est une pratique moins courante chez l'homme que chez la femme. Elle est utilisée pour traiter : la cryptorchidie, une varicocèle, l'azoospermie, une vasectomie et les anomalies de la verge comme le phimosis.

Pour finir, la chirurgie trouve son intérêt premier chez l'homme pour le *recueil du sperme*. La biopsie testiculaire et le prélèvement épidytaire micro-chirurgical permettent de prélever le sperme respectivement au niveau du testicule et de l'épididyme.

II.5.1.2 Traitements médicamenteux :

- **Le couple**

Chez la femme comme chez l'homme, il est parfois nécessaire d'instaurer un traitement *antibiotique* lorsqu'une infection génitale a été diagnostiquée

Dans le cadre d'une stérilité immunologique, une *corticothérapie* peut être instaurée pour son action immunosuppressive (Zorn *et al.*, 2005).

- **Chez la femme**

Les traitements médicamenteux les plus courants concernent les dérèglements hormonaux.

Chez l'homme

Il existe une multitude de traitements correspondant aux nombreuses formes cliniques.

II.5.1.3 Recours à l'AMP :

Si toutefois une grossesse spontanée n'apparaît pas après chirurgie et/ou traitements médicamenteux, le couple sera orienté vers la technique d'AMP la plus adaptée à leur cas.

II.5.2 Choix de la technique :

Suite au bilan du couple et de chaque partenaire, les étiologies de l'infertilité sont établies dans la plupart des cas, même si parfois aucune cause évidente n'est révélée (infertilité inexplicée). Une estimation des chances de conception naturelle, du taux de succès escompté, des risques des différents traitements sera faite et exposée au couple.

Ensuite, après concertation de l'équipe pluridisciplinaire, le parcours d'AMP paraissant le plus approprié au cas sera proposé sachant qu'il n'existe pas de hiérarchie d'efficacité entre les différentes méthodes d'AMP. La proposition repose donc sur la situation, et intègre des éléments relatifs à l'âge et la durée de l'infertilité. Le délai souhaitable de prise en charge doit également être établi. En effet, une prise en charge plus rapide doit se faire si la femme à 35 ans ou plus.

En absence de proposition thérapeutique évidente, ou si celle-ci ne convient pas au couple, le médecin doit proposer et expliciter les solutions alternatives qui existent, telles l'adoption ou l'accueil d'embryons.

CHAPITRE III : AMP

III.1. Ethique de l'AMP et prise en charge :

III.1.1. Cadre légal :

Le législateur algérien a reconnu la PMA 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 : **(Garamije, 2013)**.

Art. 11. — La loi n° 84-11 du 9 juin 1984, susvisée, est complétée par *l'article 45 bis* rédigé comme suit :

« *Art. 45 bis.* — Les deux conjoints peuvent recourir à l'insémination artificielle.

L'insémination artificielle est soumise aux conditions suivantes :

- le mariage doit être légal,
- l'insémination doit se faire avec le consentement des deux époux et de leur vivant,
- il doit être recouru aux spermatozoïdes de l'époux et à l'ovule de l'épouse à l'exclusion de toute autre personne.

Il ne peut être recouru à l'insémination artificielle par le procédé de la mère porteuse ».

III.1.2. Religion :

En matière de Bioéthique, l'Islam procède d'une attitude ouverte sur le plan scientifique et humaniste.

- La nécessité de réserver les techniques de PMA aux seuls couples légalement mariés et ce de leur vivant.

- La nécessité de connaître le donneur de gamètes de façon à exclure l'inceste et à assurer à l'enfant la filiation légitime prescrite par le droit musulman, c'est-à-dire que les gamètes mâles et femelles ne peuvent provenir que des parents **(Garamije, 2013)**.

La sélection du sexe du bébé est interdite, sauf par certains savants, dans le cas où une maladie génétique touche exclusivement un des deux sexes. Le diagnostic préimplantatoire est autorisé seulement s'il est à visée thérapeutique **(AYADI, 2016)**.

III.2. Les différentes techniques en AMP :

III.2.1 Les rapports programmés :

Ils constituent l'option thérapeutique la plus simple. Ils supposent un bilan spermatique normal, la perméabilité des deux trompes et la positivité du test post-coïtal. Ils peuvent s'effectuer sans traitement préalable ou après une stimulation légère.

III.2.2 Insémination artificielle :

C'est la technique d'assistance médicale à la procréation la plus ancienne. Elle favorise la fécondation par l'introduction du sperme du conjoint ou d'un donneur le cas échéant, au niveau du tractus génital féminin. Selon l'étiologie de l'infertilité, les spermatozoïdes seront introduits plus ou moins loin, soit au niveau du col, ou dans la cavité utérine, voire dans la cavité péritonéale.

L'Insémination intra-utérine (IIU) est la technique la plus efficace. Elle s'affranchit du facteur cervical.

- **Indications :**

L'indication de prédilection de l'IIU est la stérilité cervicale. En effet, l'insémination est réalisée directement au niveau de la cavité utérine, permettant ainsi d'éviter le col et la glaire hostile ou absente. Ensuite, ses indications majeures sont les troubles de l'éjaculation, OAT légère à modérée, les stérilités immunologiques (ACAS) ou inexplicables ou les échecs répétés de stimulation simple de l'ovulation.

- **Procédé anté-insémination**

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

- **🚦 Préparation du sperme**

Le jour de l'insémination, le conjoint devra faire le recueil du sperme par masturbation après abstinence de 2 à 3 jours (**Droupy, 2002**). Selon la qualité du sperme. Le sperme du conjoint est utilisé frais de préférence. L'inséminât sera mis à la disposition du gynécologue qui procédera à l'insémination intra utérine de la conjointe une à deux heures après le recueil (**Frydman, 2004**).

- **🚦 Induction de l'ovulation**

Le plus souvent, un traitement de stimulation préalable est prescrit à la femme (**Olivennes et al., 2006**) afin d'obtenir le développement d'un ou deux follicules seulement (**Zorn et al., 2005, Zorn et al., 2005, Olivennes et al., 2006**). Lorsque le ou les follicule(s) sont matures, l'insémination est programmée.

- **Déroulement de l'insémination**

L'inséminât, dont le volume est de l'ordre de 300 à 500 microlitres, est introduit avec un fin cathéter à usage unique au niveau de l'utérus par voie naturelle. L'insémination est programmée le lendemain d'un pic de LH ou 36h après le déclenchement de l'ovulation. Les spermatozoïdes mobiles remontent alors naturellement vers les trompes à la rencontre de l'ovocyte sans avoir à franchir le col. La fécondation se fait

selon le processus naturel, « in vivo ». Après quelques minutes de repos, la patiente peut reprendre son activité normale.

- **Risques**

Ces risques sont surtout liés aux procédés anté-inseminations qu'à l'insémination elle-même. On retrouve ceux causés par l'induction de l'ovulation (SHO, grossesse multiple) et les complications habituelles de la grossesse naturelle, pour ne citer que les grossesses extra-utérines, les fausses couches spontanées et les malformations.

III.2.3 Fécondation in vitro (FIV):

La fécondation est dite *in vitro* car cette technique consiste à féconder l'ovocyte de la femme par les spermatozoïdes de son conjoint, en dehors du tractus génital féminin. Les embryons obtenus sont ensuite transférés *in utéro* dans l'utérus de la femme ou congelés.

Il existe la FIV classique, méthode de référence, qui a été ensuite « améliorée » pour donner naissance à des variantes comme l'ICSI.

III.2.3.1 FIV classique :

- **Indications :** L'indication originelle de la FIV est la stérilité tubaire définitive (trompes obturées, absentes ou non fonctionnelles). Puis, une deuxième indication absolue est venue s'ajouter : l'insuffisance spermatique avec un TMS compris entre 300 000 et 500 000 et une survie positive à 24h.
- **Les différentes étapes :** La FIV est une succession d'étapes très rigoureuses (**Figure 10**) précédées par des examens médicaux chez la femme et l'homme.

- ***1ère étape : la stimulation ovarienne***

Les protocoles poly-ovulants sont utilisés pour stimuler les ovaires afin d'obtenir le développement simultané de plusieurs follicules et ainsi, optimiser le nombre d'embryons final. Une fois les follicules matures, l'ovulation est déclenchée par les hCG.

- ***2ème étape : la ponction folliculaire***

Elle doit être réalisée 34 à 38 heures après le déclenchement de l'ovulation pour éviter que la patiente ovule prématurément. Elle est réalisée par voie vaginale sous contrôle échographique : une sonde endovaginale munie d'un guide permet d'aspirer, les follicules de plus de 14 mm. La patiente est anesthésiée totalement ou localement.

- ***3ème étape : la préparation des gamètes au laboratoire***

La préparation des ovocytes Après la ponction, les liquides folliculaires recueillis sont transmis au laboratoire : les ovocytes sont isolés, comptés, mis dans un milieu de

culture et conservés dans une étuve à 37°C sous atmosphère humide à 5 % de CO₂ dans l'air (Zorn *et al.*, 2005).

La préparation des spermatozoïdes Le sperme est recueilli et préparé au laboratoire le jour de la ponction ovarienne. Si des paillettes ont été congelées au préalable, elles devront être décongelées ce même jour afin de récupérer des spermatozoïdes mobiles.

○ **4^{ème} étape : fécondation *in vitro* proprement dite (J1)**

Quelques heures après la ponction, les spermatozoïdes sont déposés dans la boîte de culture contenant les ovocytes, et immédiatement replacés dans un incubateur à 37°C à l'abri de la lumière. La fécondation se fait ensuite sans aide extérieure.

○ **5^{ème} étape : le développement embryonnaire (J2)**

Le lendemain de la ponction, les ovocytes fécondés (ou zygotes) sont identifiables par la présence de 2 noyaux. Ils sont remis à l'étuve dans un milieu plus adapté à leur survie et développement en vue du transfert.

○ **6^{ème} étape : le transfert embryonnaire (J3 à J6)**

Le transfert embryonnaire est réalisé au moyen d'un cathéter fin et souple introduit par voie vaginale qui permet de déposer l'embryon dans l'utérus. On observe plusieurs cas de figure : le transfert immédiat à J3, le transfert retardé à J5 ou J6. Cela permet de transférer les embryons au stade blastocyste et le transfert différé : il s'agit de congeler les embryons surnuméraires de qualité satisfaisante en vue d'une autre tentative (Zorn *et al.*, 2005).

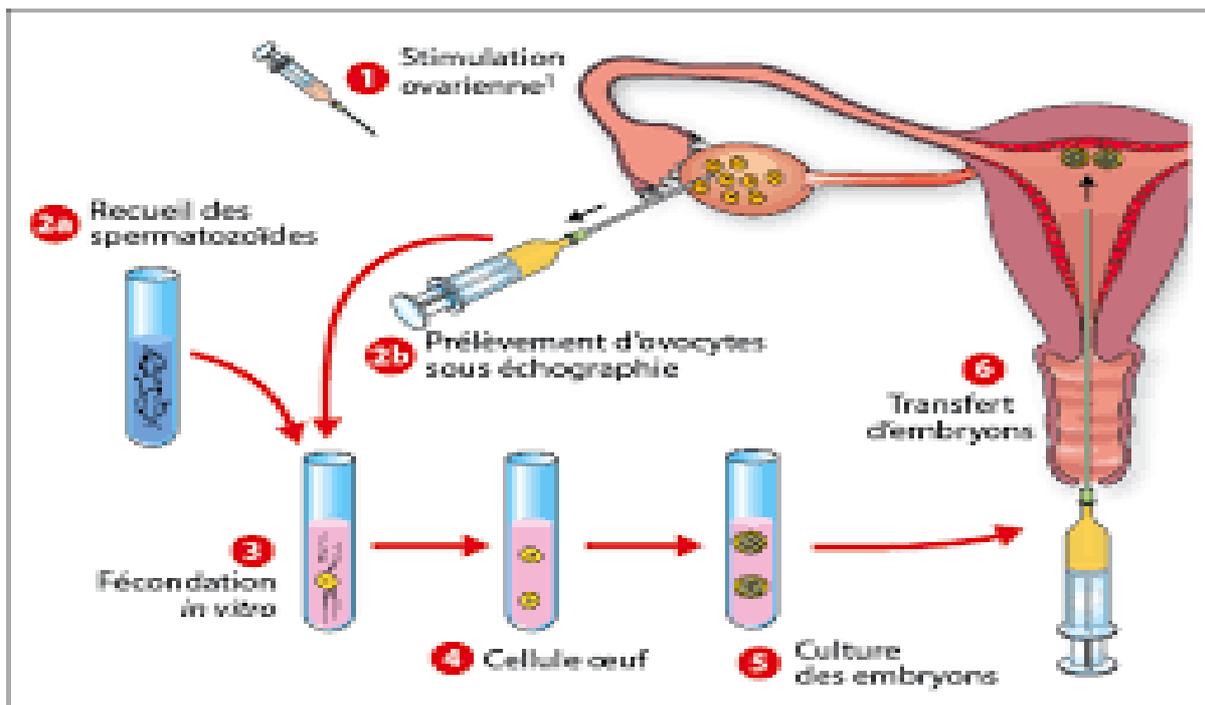


Figure 10 : les différentes étapes de la FIV (Olivennes *et al.*, 2006).

III.2.3.2 FIV avec micro-injection (ICSI) : (figure 11)

La fécondation in vitro avec ICSI (*Intra Cytoplasmic Sperm Injection*) consiste en l'injection d'un seul spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte à l'aide d'une micropipette. L'ICSI impose une préparation spéciale des ovocytes et des spermatozoïdes.

o **Indications** : L'ICSI permet essentiellement de contrer les stérilités masculines. En effet, l'ICSI est indiquée lorsque le TMS est inférieur à 0,3 millions ou compris entre 0,3 et 0,5 avec d'autres anomalies. Elle est utilisée en cas d'OAT grave, d'azoospermie sécrétoire et excrétoire, de tératospermie grave ou encore d'auto-immunisation sévère. Le recours à l'ICSI est souvent condescendant aux échecs répétés des FIV classiques.

o **Les différentes étapes** : Elles sont les mêmes que pour la FIV classique. Seuls la préparation des gamètes et l'étape du transfert varient :

• **La préparation des gamètes au laboratoire :**

La préparation des ovocytes : La couronne de cellules qui entoure l'ovocyte (cumulus+cellules de la granulosa) est enlevée pour visualiser l'endroit où va se faire la micro-injection : c'est la « décoronisation ». Cette étape permet de mieux apprécier la qualité des ovocytes, leur maturité, et leur capacité à être fécondés. Seuls les ovocytes matures seront micro-injectés. En attendant, ces ovocytes décoronisés seront conservés dans un milieu de culture approprié et mis à l'étuve à 37 °C sous atmosphère humide à 5 % de CO₂ dans l'air, comme c'était le cas dans la FIV classique.

La préparation des spermatozoïdes En ICSI, on peut utiliser des spermatozoïdes recueillis par masturbation ou prélèvement chirurgical le jour de l'ICSI (ICSI synchrone), ou à une date antérieure (ICSI asynchrone), auquel cas ils auront été congelés. Les spermatozoïdes sont mis en présence de PVP (polyvinyl pyrrolidone), ce qui diminue leur mobilité et donc le risque de perturber la structure de l'ovocyte lors de la micro-injection.

• **La FIV avec ICSI proprement dite** : Sous contrôle d'un microscope, un micromanipulateur maintient l'ovocyte avec une micropipette. A l'aide d'une autre micropipette d'injection de verre très fine, on aspire l'unique spermatozoïde sélectionné dont le flagelle a été cassé pour assurer son immobilité dans le cytoplasme ovocytaire, puis il est injecté à l'intérieur de l'ovocyte. Cette microinjection est renouvelée pour chaque ovocyte fécondable. Les ovocytes sont ensuite remis dans une boîte de culture dans l'incubateur à 37°C pour les étapes suivantes. La fécondation est ici directement initiée par la technique.

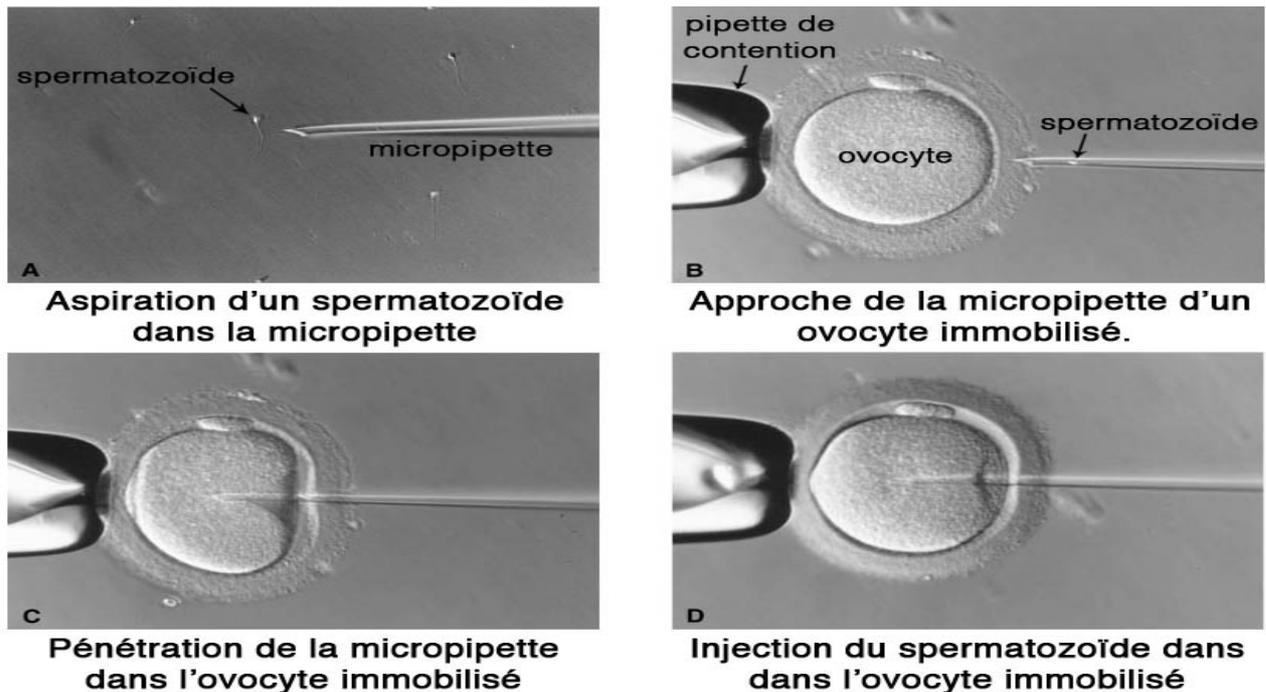


Figure 11 : Etapes de l'ICSI (Centre TIZIRI)

III.3. La préparation des gamètes préalable à l'AMP :

III.3.1 Préparation des spermatozoïdes :

Il s'agit d'obtenir une population maximale de cellules mobiles, après élimination du liquide séminal, des cellules mortes, des leucocytes et des débris organiques divers contenus dans le sperme (Olivennes *et al.*, 2006).

Le recueil de sperme se fait de plusieurs façons :

- o **Sperme éjaculé** : La façon la plus simple pour recueillir le sperme est la masturbation. Le recueil se fait dans une pièce isolée de la clinique, respectant l'intimité. L'éjaculat doit être collecté dans un récipient en polypropylène, stérile, à usage unique et à col large après deux à trois jours d'abstinence. Une hygiène stricte doit être observée : uriner et se nettoyer les mains et le gland avant le prélèvement (Zorn *et al.*, 2005, Olivennes *et al.*, 2006).

- o **Sperme urinaire** : Le sperme peut être recueilli dans les urines en cas d'éjaculation rétrograde toujours après deux à trois jours d'abstinence. Pour commencer, le patient doit ingérer 1 cuillère à café de bicarbonate de soude diluée dans un verre d'eau la veille au soir et le matin du recueil afin d'alcaliniser les urines. Ensuite, le recueil devant se faire vessie pleine, il doit ingérer 1L d'eau dans les deux heures précédant le recueil. Un contrôle du pH et de l'osmolarité est effectué sur quelques ml d'urine. Pour finir, il lui est demandé d'uriner par fractions directement après l'éjaculation : les premiers ml d'urine recueillis contiennent la plupart des spermatozoïdes (Olivennes *et al.*, 2006).

o **Recueil chirurgical** : Dans les cas d'azoospermies obstructives ou d'anéjaculations rebelles aux thérapeutiques, le sperme peut être recueilli au sein des testicules ou des épидидymes par voie chirurgicale ou par ponction selon le même procédé employé pour les biopsies testiculaires.

L'éjaculat, quel que soit la façon dont il a été recueilli, est maintenu à l'étuve à 37°C le temps de la liquéfaction (30 à 45 minutes). Ensuite, il faudra isoler les spermatozoïdes du liquide séminal (Olivennes *et al.*, 2006).

La préparation de sperme consiste en la séparation des spermatozoïdes du reste de l'éjaculat. La séparation permet de concentrer les spermatozoïdes, et seuls ceux à morphologie et mobilité normale sont sélectionnés.

III.3.2 Stimulation de la fonction ovarienne :

III.3.2.1 La stimulation proprement dite :

La stimulation ovarienne thérapeutique a pour objet d'obtenir un ou plusieurs follicules matures contenant un ovocyte fécondable. Deux méthodes peuvent être envisagées. Ce sont la stimulation monofolliculaire, encore appelée paucifolliculaire, et la stimulation plurifolliculaire (anonyme, 2002). Quel que soit la méthode, un monitoring soigneux est toujours effectué.

o **La stimulation paucifolliculaire** : Cette méthode permet le recrutement de 1 à 2 follicules mûrs.

• **Indications** : Elle est indiquée lors de grossesse spontanée, d'insémination intra-utérine, de rapports programmés (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).

• **Protocoles** : 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 est surtout utilisée en cas d'aménorrhée hypothalamique avec ou sans hypogonadisme. Elle peut également être utilisée dans les dérèglements hypothalamo-hypophysaires et les SOPK (Zorn *et al.*, 2005).

Les anti-oestrogènes : Le citrate de clomifène peut être utilisé seul en première intention dans de nombreux troubles de l'ovulation dès lors que l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien est intègre et que le taux d'oestradiol est supérieur à 50pg/mL : c'est le cas des dysoovulations ou anovulations liées à un syndrome des ovaires polykystiques. Le traitement doit être débuté entre le 2ème et 5ème jour des règles spontanées ou induites par progestatif. (Zorn *et al.*, 2005).

Gonadotrophines : Les gonadotrophines à action LH et FSH sont utilisées car elles agissent directement au niveau des follicules : elles sont alors indiquées dans tous les types de troubles de l'ovulation dès lors qu'il existe des follicules antraux (**Zorn et al., 2005**).

La stimulation se fait après les règles spontanées ou provoquées en début de cycle (**figure 12**) ou plus tardivement selon l'étiologie, à dosage faible. Puis le dosage est augmenté par paliers en fonction du monitoring jusqu'au recrutement d'un follicule, même s'il arrive que plusieurs follicules soient recrutés. Deux cas de figure se présentent alors :

- un seul follicule semble se développer, le dosage est maintenu
- soit plusieurs follicules débutent leur croissance, il faut alors diminuer les doses afin de permettre le développement d'un seul follicule et l'atrésie des autres (**Zorn et al., 2005**).

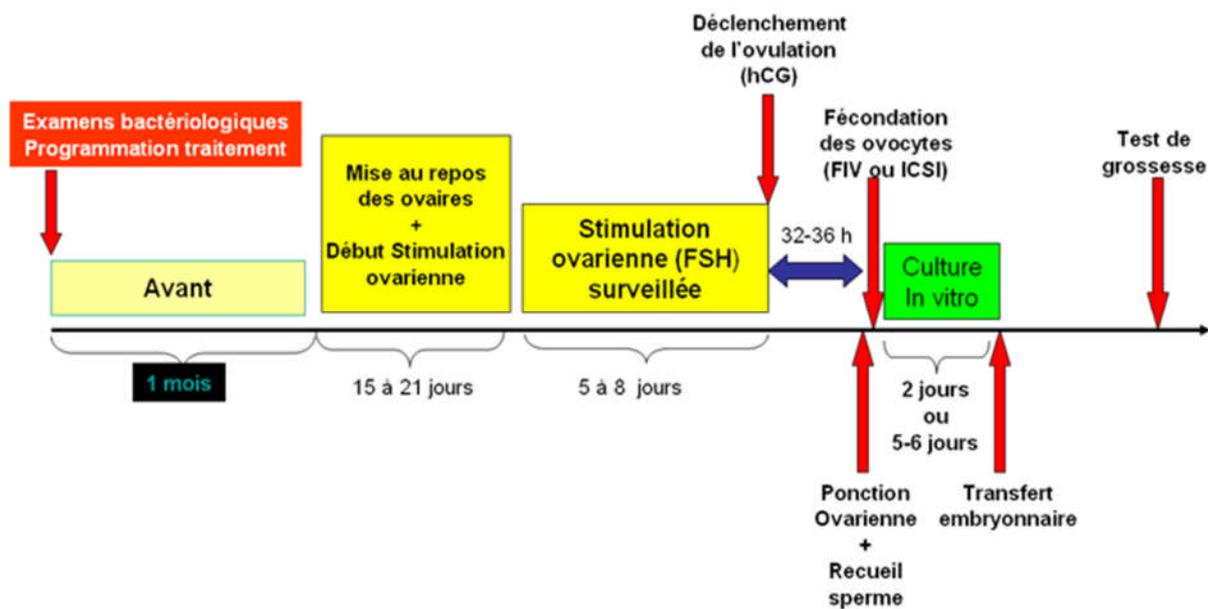


Figure 12 : protocole de stimulation ovarienne simple (**anonyme, 2011**).

o La stimulation poly-folliculaire :

Elle permet le recrutement d'une dizaine de follicules mûrs.

• **Indications** : Elle est indiquée lors de FIV avec ou sans microinjection. On veut obtenir une hyperstimulation ovarienne par un traitement à doses supra-physiologiques, totalement contrôlée. Pour cela, le recours à un analogue de la GnRH (ago- ou antagoniste) est systématique en première intention, ce qui fait que les cycles stimulés sans ces analogues sont maintenant très peu utilisés ou alors qu'en deuxième intention.

• **Protocoles** : Les protocoles se déroulent généralement en deux ou trois phases :

- Stimulation de l'ovulation (gonadotrophines humaines) pour faire croître les follicules, éventuellement suivie ou précédée par

- ✚ Une désensibilisation hypophysaire permettant la mise au repos des ovaires (analogues de la GnRH),
- ✚ Et le déclenchement de l'ovulation (gonadotrophines chorioniques) lorsque les follicules sont matures.

La folliculogénèse obtenue est ainsi de meilleure qualité et le recrutement folliculaire augmenté (**anonyme, 2011**).

On retrouve alors en routine, selon les habitudes des centres, des protocoles associant les gonadotrophines soit à un agoniste de la GnRH, soit à un antagoniste de la GnRH.

Gonadotrophines et agonistes de la GnRH

Il existe deux types de protocoles : le protocole long et le protocole court.

- **Le protocole long** : Le principe est de bloquer d'abord l'hypophyse (désensibilisation) par injections quotidiennes de la GnRH ou par une injection unique d'une forme retard. La phase de désensibilisation hypophysaire débute soit en phase lutéinique du cycle précédent à j21/22/23, soit en phase folliculaire précoce du cycle en cours, entre le 1er et 2ème jour. Au minimum 14 jours après, lorsque l'hypogonadisme est complet, la stimulation par les gonadotrophines humaines peut débuter (aucune interférence des gonadotrophines endogènes) (**Zorn et al., 2005, anonyme, 2011**).

- **Le protocole court** se traduit par l'administration concomitante de gonadotrophines humaines et de l'agoniste de GnRH, ce qui permet de profiter de l'action des gonadotrophines endogènes libérées (**Zorn et al., 2005**) pour favoriser le recrutement folliculaire et supprimer les pics prématurés de LH. La durée et les doses d'hormones reçues sont alors diminuées, mais on observe un recueil d'un nombre d'ovules légèrement inférieur.

Gonadotrophines et antagonistes de la GnRH

L'antagoniste de la GnRH est administré environ 5 jours après le début de la stimulation ovarienne, puis en fonction de la réponse ovarienne à la stimulation. Ce protocole est semblable à celui du recrutement paucifolliculaire avec utilisation d'antagoniste de la GnRH. Seule la posologie des gonadotrophines humaines utilisées diffère, car le nombre de follicules à recruter est différent (**anonyme, 2011**).

III.3.2.2 Monitoring et adaptation des posologies :

Classiquement, de faibles posologies de gonadotrophines humaines (25 à 150 UI) sont utilisées pour le recrutement paucifolliculaire, alors que de fortes posologies (jusqu'à 450 UI) le sont pour le recrutement plurifolliculaire. Le monitoring permet de surveiller la croissance folliculaire (**Frydman et al., 2004, Zorn et al., 2005**). Il utilise deux outils : l'échographie

et/ou les dosages hormonaux sur prélèvement sanguin. Certains étudient en plus la glaire cervicale (**Frydman et al., 2004**).

L'échographie endo-vaginale permet de surveiller : Les follicules : nombre, taille, L'endomètre : morphologie, épaisseur, La vascularisation (Doppler) : résistance de l'artère utérine, vascularisation ovarienne et endométriale.

L'œstradiol, la LH et la progestérone sont dosés. (**Zorn et al., 2005**).

Ainsi, le monitoring permet une adaptation quotidienne du traitement, de détecter les critères de déclenchements de l'ovulation, et de surveiller l'apparition d'une complication.

III.3.2.3 Déclenchement de l'ovulation :

Le monitoring va permettre de détecter les critères de déclenchement de l'ovulation qui sont classiquement :

- ✚ Un endomètre mature (> 6 mm)
- ✚ Un taux d'œstradiol entre 150 et 250 pg/mL/follicule
- ✚ Nombre de follicules mûrs (> 18 mm) : environ 10 si on se trouve dans le cadre d'une polyovulation, 1 à 2 si c'est une pauci-ovulation (**Zorn et al., 2005**).

Ce déclenchement est provoqué par une injection d'HCG à 5 000 ou 10 000 UI (**Frydman et al., 2004**).

III.3.2.4 Soutien de la phase lutéale :

Après le déclenchement de l'ovulation, pendant la phase lutéinique, il peut être nécessaire de renforcer la fixation de l'embryon grâce à un traitement médicamenteux (**Frydman et al., 2004**).

Dans la pratique, deux spécialités sont le plus largement utilisées : la progestérone micronisée (Utrogestan®) en prise hebdomadaire et l'HCG en deux à trois prises en l'absence de risque d'hyperstimulation (**Frydman et al., 2004**).

III.3.2.5 Complications :

Les complications principales sont le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), la grossesse multiple et les maladies thromboemboliques.

- o **Le SHO** (**Zorn et al., 2005, Lansac et al., 2005, Merviel., 2006, Kumar et al., 2011**) : C'est une complication redoutée liée à l'administration exogène d'agents inducteurs de l'ovulation et donc à une réponse ovarienne excessive. Elle se traduit par une augmentation du volume ovarien (formation de nombreux kystes lutéiniques).
- o **Les troubles thromboemboliques** : Ils sont la conséquence du SHO ou des effets indésirables des médicaments de la stimulation ovarienne comme les gonadotrophines.

o **Complications obstétricales :**

• **Grossesse multiple :** Ce risque est inhérent aux stimulations polyovulantes. Les complications obstétricales et pédiatriques sont plus élevées en cas de grossesse multiple, il est donc essentiel de les éviter. Sur le plan maternel, une grossesse multiple accroît la mortalité maternelle (fois 3). (**Ombelet et al., 2006**).

• **Fausse couche spontané (FCS) :** Elle est définie par une interruption de grossesse au cours du 1er trimestre. Elle survient dans 20 à 25% des grossesses ayant nécessité une stimulation ovarienne. (**Ombelet et al., 2006**).

• **Grossesse extra-utérine (GEU) :** Elle semble être plus fréquente après une FIV. Ceci serait lié à l'état des trompes souvent endommagées. Ainsi, l'infertilité due à des anomalies des trompes en particulier, serait elle-même un facteur de risque de GEU (**Shaw et al., 2010, Bouyer et al., 2003**).

o **Complications à long terme :**

Certains accusent la stimulation ovarienne de provoquer des cancers de l'ovaire, du sein, et la survenue d'une ménopause précoce. (**Hippeläinen, 2012**).

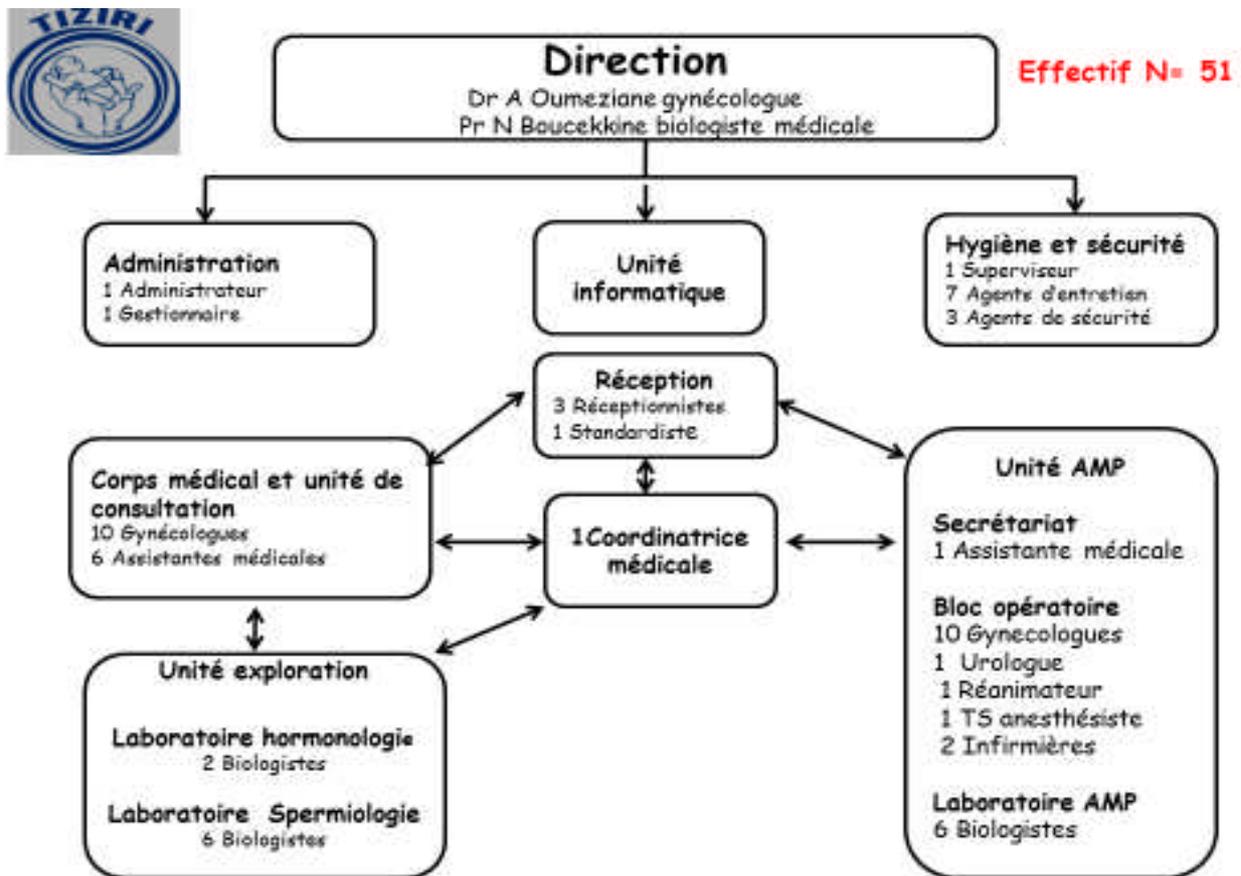
PARTIE II

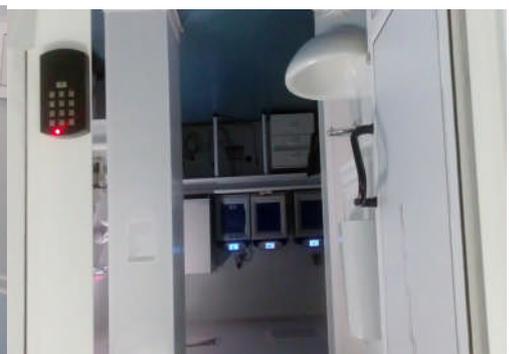
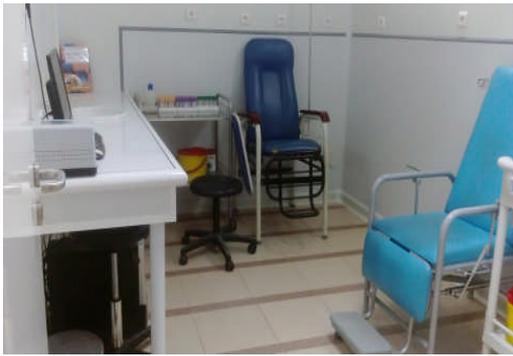
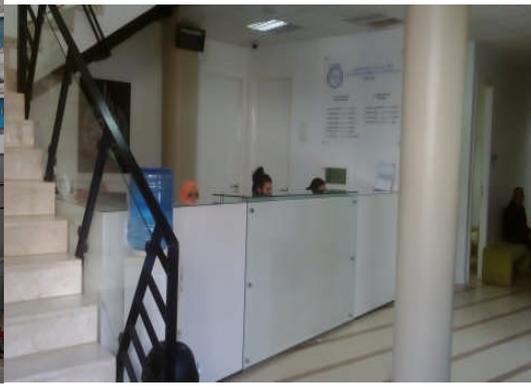
PATIENTS ET METHODES

Le lieu :

Il s'agit d'une étude rétrospective visant à analyser les résultats de la fécondation in-vitro (FIV) obtenus au Centre d'Aide Médicale à la Procréation (AMP) TIZIRI sis à Alger.

Ce centre regroupe les structures autorisées aux activités cliniques et biologiques de l'AMP en vue de la prise en charge des couples infertiles. Il a ouvert ses portes en Juillet 2004. A sa tête le Dr A. Oumeziane gynécologue et le Pr N. Boucekkine biologiste médicale. Il compte une cinquantaine de salariés.







Le centre compte plus de 2000 tentative d'ICSI/an; un nombre en croissance d'année en année.
(Figure 13)

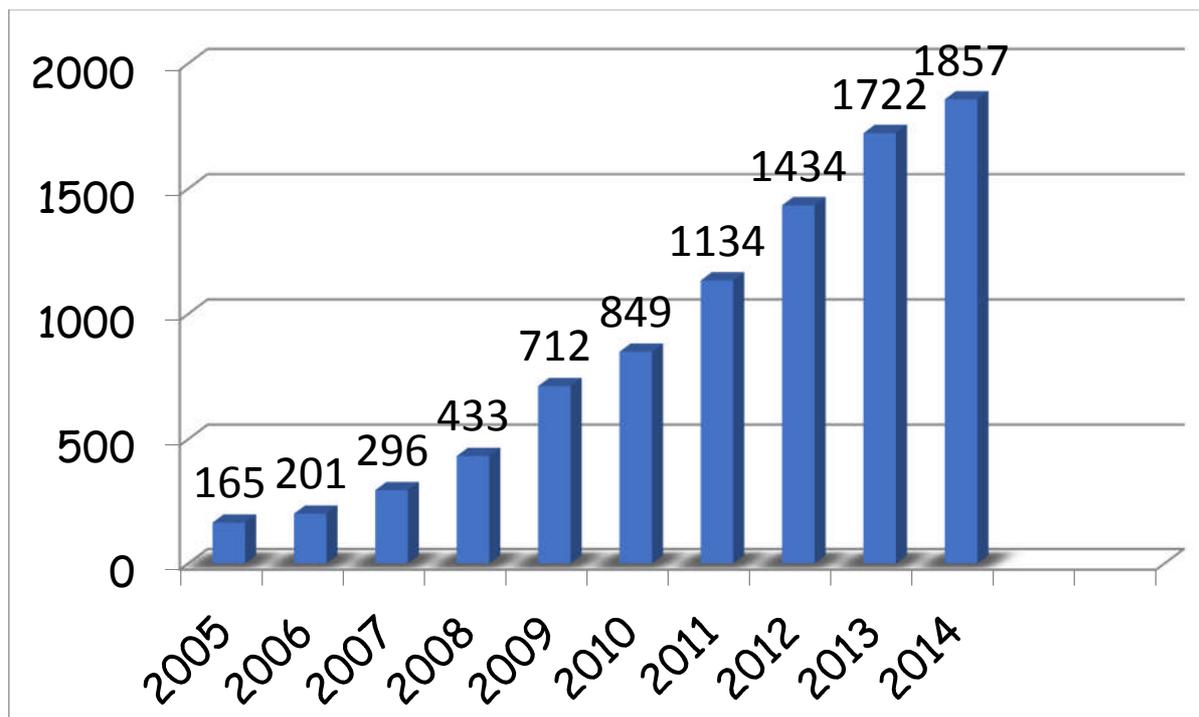


Figure 13: Evolution du nombre de tentative au centre TIZIRI

Patients et methode:

Cette etude à concerné 569 tentatives effectuées de Janvier à Mars 2016

Les données des patientes sont recueillies à partir d'un fichier patient mis en place au centre et ont concerné les données suivantes :

- L'âge de la femme.
- Type de l'infertilité : primaire ou secondaire.
- Durée d'infertilité.
- Nature de l'infertilité : féminine ou masculine, mixte ou inexpiquée.
- Cause de l'infertilité : (infertilité tubaire, endométriose, infertilité masculine, infertilité inexpiquée, dysovulations, autres).
- Rang de la tentative
- Protocole de stimulation ovarienne utilisé : (court, long, antagoniste)
- Origine du sperme : frais, congelé, biopsie testiculaire

– Paramètre biologiques : nombre et qualité de follicule ponctionnés, d'ovocytes inséminés, d'embryons transférés et d'embryons congelés.

– Résultats de la tentative : (grossesse évolutive, arrêtée, multiple ...)

Les données ont été saisies sur un fichier Excel puis analysées, les moyennes sont calculées et comparées à l'aide du logiciel Excel.

Ces résultats sont ensuite analysés en fonction de certains critères (l'âge, les indications, le rang de tentative, le nombre d'embryon transféré...).

RESULTATS

II.1. Description de la population :

L'âge moyen des patientes était de 34.5 ans avec des extrêmes allant de 22 à 43 ans.

La population féminine décrite a été répartie par tranche d'âge et représentée sur la figure 13.

Les femmes âgées de moins de 35 ans représentent de 57,5%. Les patientes âgées de plus de 35ans sans dépasser les 40 ans ont représenté 26,3 % ; 16,2% plus de 40 ans. (Figure 14)

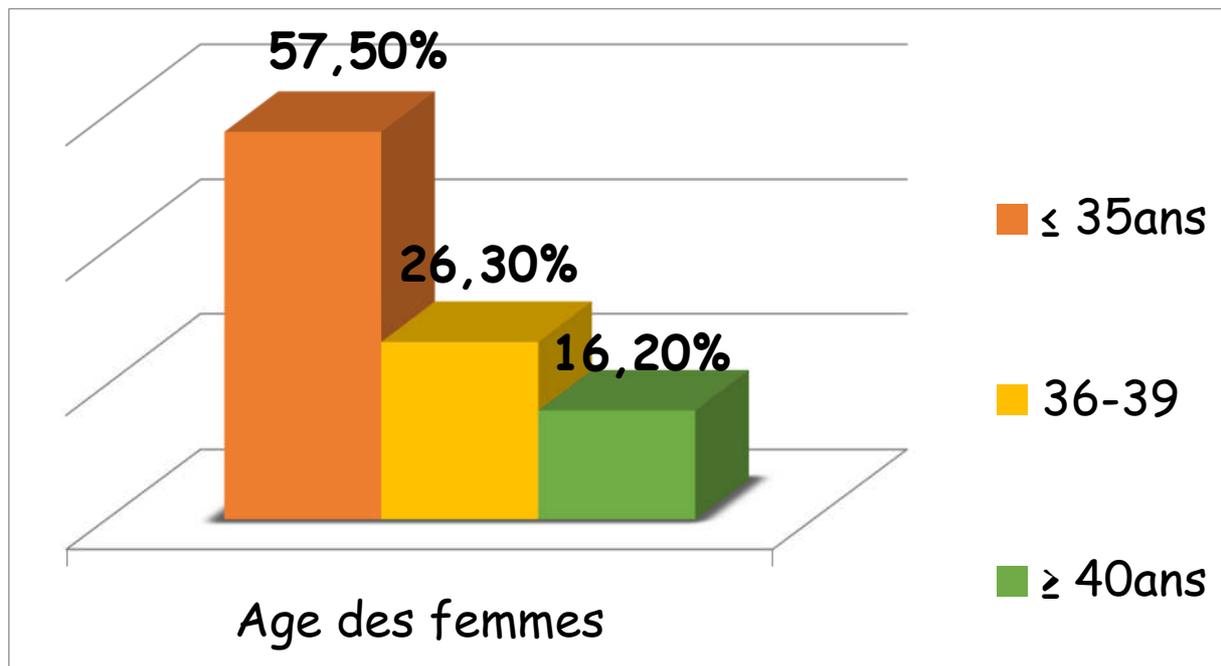


Figure 14 : Description de la population féminine

II.2. Caractéristiques de l'infertilité :

Les patients touchés par l'infertilité ont été classés en groupe selon plusieurs facteurs (type, durée, nature, cause...etc.)

II.2.1. Type de l'infertilité :

Parmi les couples infertiles, 86% présentaient une infertilité primaire et 14% une infertilité secondaire. (Figure 15)

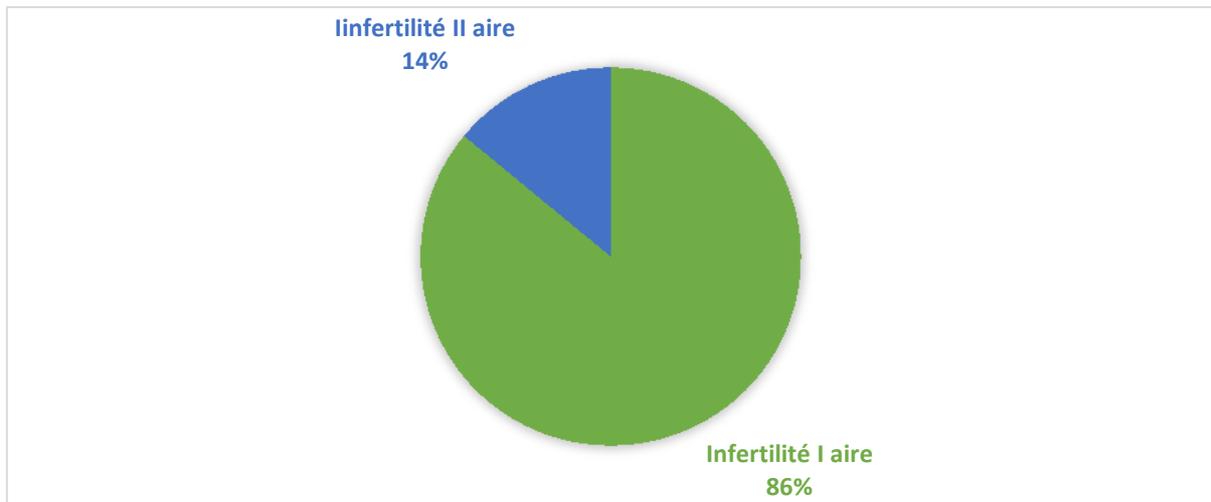


Figure 15 : type d'infertilité

II.2.2. Durée de l'infertilité :

La moyenne de durée d'infertilité des patients est de 6 ans et demi avec des extrêmes allant de 6 mois à 20 ans. (Pour ce qui est des infertilités de 6mois, elles concernent les patients ayant connaissance de leur infertilité, soit d'un premier mariage soit d'un diagnostic précoce ; azoospermie par exemple).

40% des couples présentent une infertilité datant de 6 mois à 5 ans, 31% une infertilité de 6 à 10ans et 29% une infertilité de 11ans et plus. (**Figure 16**)

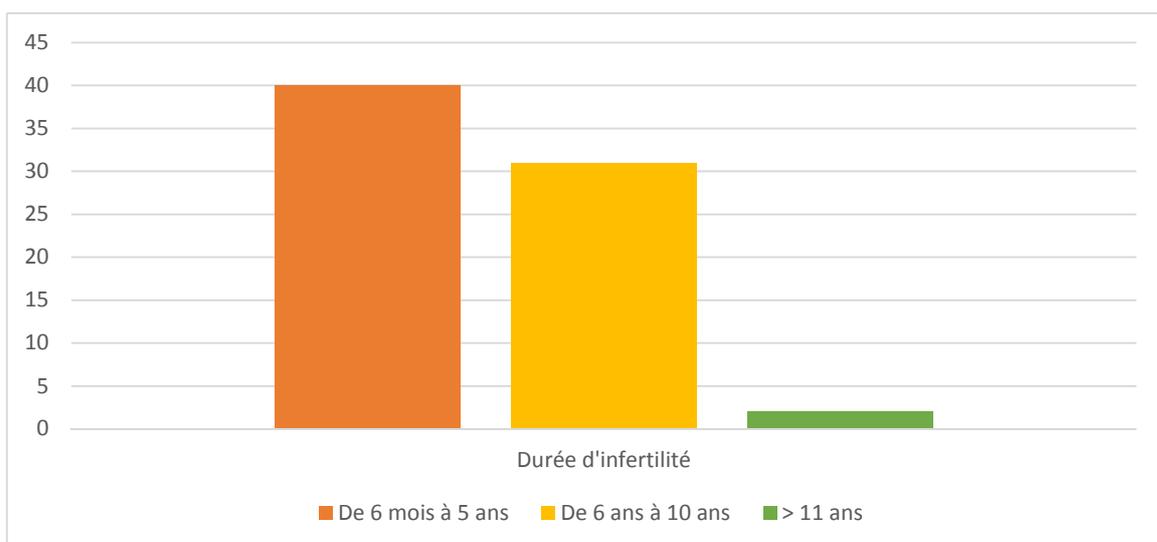


Figure 16 : Durée d'infertilité

II.2.3. Nature de l'infertilité :

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. (Figure17)

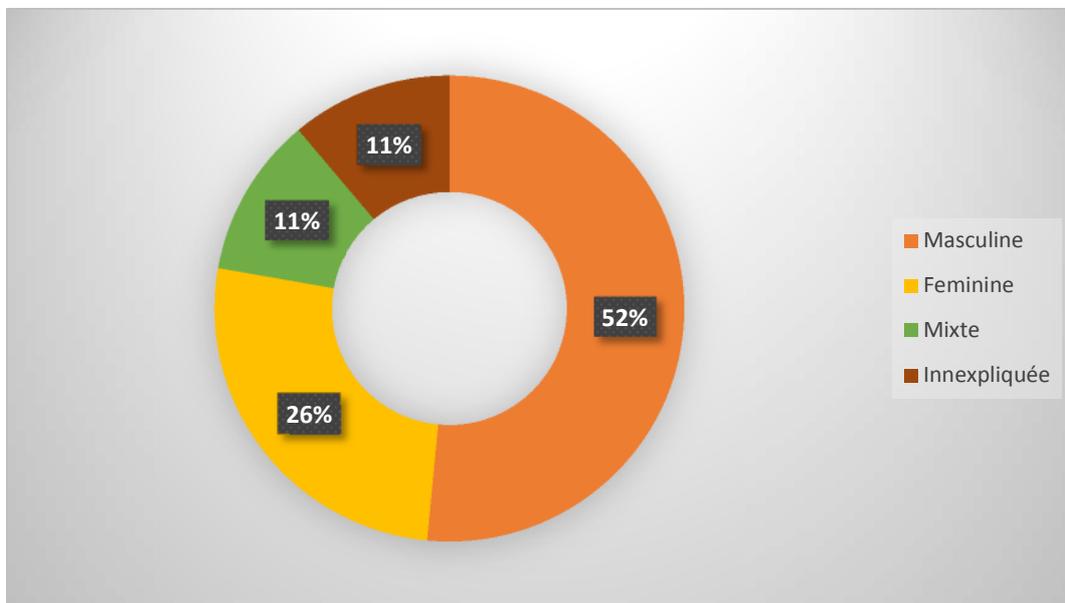


Figure 17 : Répartition de la nature de l'infertilité

II.2.4. Causes de l'infertilité :

Comme le montre le **tableau 3**, dans les stérilités masculines la majeure partie est due à des OAT/OATS avec un taux de 40% suivi des azoospermies avec 23,7%, puis les asthénotéatospermie 11% et les téatospermie 11%.

Dans les stérilités féminines plus de 70% sont dues à des problèmes d'origine tubaires, suivie d'endométrioses.

Tableau 3 : causes d'infertilité

Natures de l'infertilité	Causes de l'infertilité	Taux (%)
Masculine	asthénospermie	7,6
	Azoospermie	23,7
	Téatospermie	10,7
	Nécrospermie	0,4
	cryptozoospermie	4,4
	OAT/OATS	40
	asthénotéatospermie	13
Total		100%
Féminine	Tubaire	71,7
	tubaire + IRO	6,2
	Tubaire + endométriose	3,5
	Endométriose	7
	Anovulation / dysovulation	6,4
	IRO	3,5
	HYPO-HYPO	1,7
Total		100%

II.2.5. Rang de la tentative :

C'est le nombre de tentative que chaque femme a fait en quête d'une grossesse. Dans notre série, il y a eu des couples pour lesquels c'est la première tentative et d'autre pour lesquels c'est jusqu'à la neuvième tentative.

Sur les 569 tentatives, pour la majorité des couples (66%), c'était la première tentative, pour 21% la deuxième et pour 13% des cas plus de trois tentatives. (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Rangs de tentative en ICSI

Nombre de tentatives	Pourcentages
1	66%
2	20,7%
3	7,7%
4	3,2%
5	0,8%
6	1%
7	0,2%
8	0%
9	0,4%

II.2.6. Protocole de la stimulation ovarienne :

Les protocoles de stimulation ovarienne utilisant les antagonistes étaient prédominants avec 81% des tentatives suivi du protocole agoniste long avec 10% et les protocoles ; agoniste court 5% et Clomid+HMG avec 4%. (**Figure 18**).

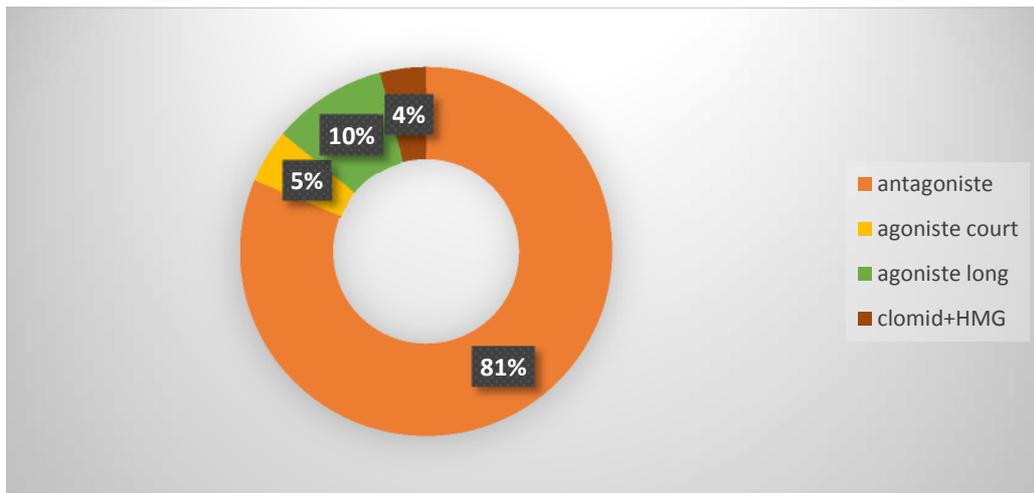


Figure 18 : Protocoles de stimulation ovarienne

II.2.7. Origine des spermatozoïdes :

Les spermatozoïdes utilisés sont dans plus de 80% des cas issus de sperme frais puis dans 10% issus de biopsie testiculaire asynchrone (congelés), dans 3,1 et 2,7%, respectivement, des biopsies testiculaires synchrones (frais) et de sperme décongelé. Les spermatozoïdes issus d'éjaculation rétrograde ne représentent que 0,4%. (**Figure 19**)

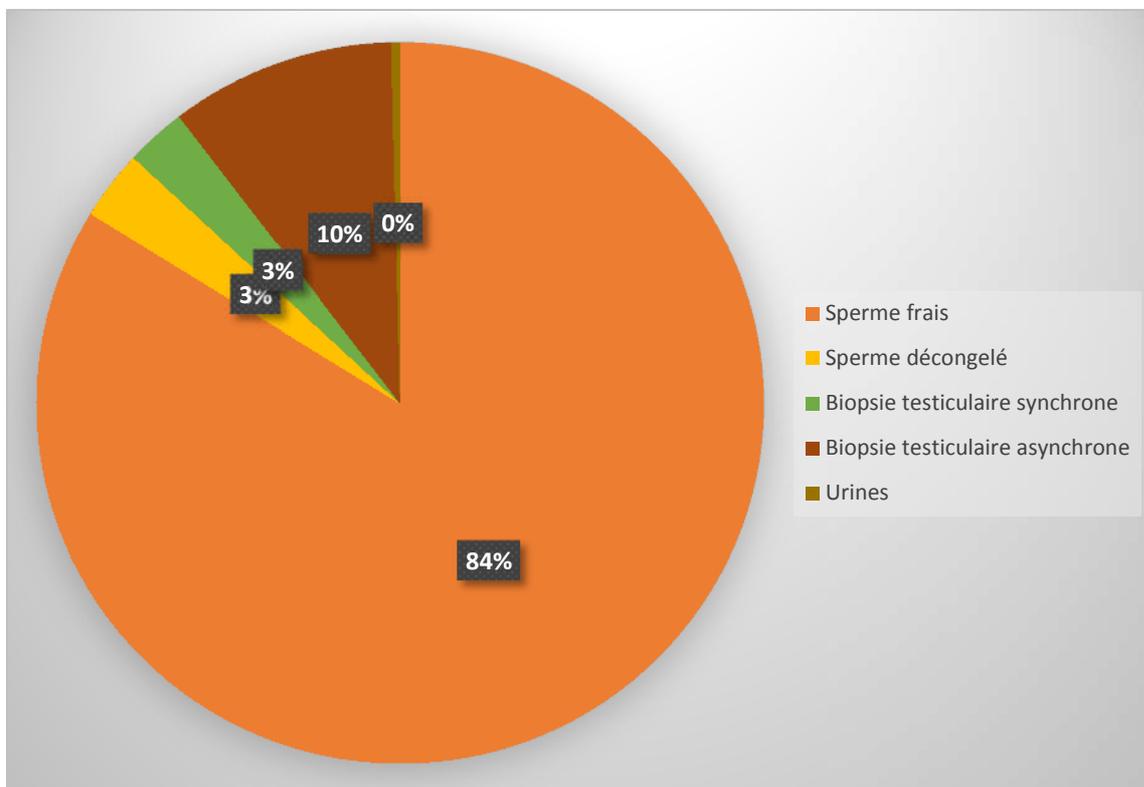


Figure 19 : Origine des spermatozoïdes.

II.2.8. Caractéristiques biologiques :

- **Transfert d'embryons frais :**

Le nombre de ponctions effectuées au cours des 3mois d'étude est de 569.

Le nombre de ponctions blanches est de 7.

Le nombre de vitrification ovocytaire est de 15.

Le nombre moyen d'ovocytes recueillis par ponction en ICSI est de 9.

Le nombre moyen de MII recueillis par ponction est de 5,6.

Le nombre moyen de zygote obtenus après micro injection est de 4.

Le nombre moyen d'embryons obtenus par ponction est de 3,7 ; soit un taux de fécondation pour l'ICSI qui atteint 71 %.

Le transfert d'embryon dans la cavité utérine a concerné en moyenne 1,8 embryons souvent de type A ou B. (**Tableau 5**)

Tableau 5 : Caractéristiques biologiques en ICSI.

Nombre de ponctions	569
Nombre de ponction blanche	7 (1,2%)
Nombre d'ovocytes recueillis	4868 (8,9/ponction)
Nombre d'ovocytes en MII	3086 (5,6/ponction)
Nombre de zygotes (2PN)	2196 (4,01)
Nombre d'embryons obtenus	2044 (3,7)
Qualité des embryons à J2 J3	Comp T : 155
	Comp P : 490
	A : 500
	B : 415
	C : 484
Nombre de blastocystes obtenus	785
Qualité des embryons à j5 j6	BL6/BL5 : 142
	BL4 : 326
	BL3 : 80
	BL2 : 83
	BL1 : 154
Nombre de transfert	384
	J3 : 286
	J5 : 98
Nombre d'embryons transférés	698 (1,81)
	J3 : 521
	J5 : 177

- **Le transfert d'embryons congelés (TEC) :**

98 couples ont eu des freeze all (pas de transfert, tous leurs embryons ont été congelé), avec une moyenne de 3 embryons par couple, pour différentes raisons : HSO, échec d'implantation précédant, progestérone élevée, LH élevée, polype, Banking embryonnaire, endomètre épais ou fin, fibromes, refus de transfert... et à différents stades : 42 à J3 et 56 à J5

Sur les 98 couples ayant eu le freeze all, 81 ont eu un TEC, avec 36 grossesses soit un taux de réussite de 45%.

136 couples ont opté pour la congélation de leurs embryons surnuméraires qui restaient après avoir déjà fait un transfert avec une moyenne de 1,9 embryons par couple. 24 à J3 et 112 à J5.

Le taux d'embryons congelés est de 24%, soit une moyenne de 2,39 embryons par couple.

Depuis le premier trimestre 2016 à ce jour, les embryons, vitrifiés à cette période, ce font transférés, que ce soit les freeze all ou les surnuméraires.

(Tableau 6)

Tableau 6 : Vitrifications et transfert d'embryons congelés.

Vitrification des tous les embryons	302emb/98ponct (3)
J 3	88
J 5	214
Vitrification des embryons surnuméraires	259emb/136ponct (1,9)
J 3	49
J 5	210
Nombre de TEC des freeze all	81
J 3	34
J 5	56

II.3. Taux de succès : (Tableau 7)

- Le taux moyen de transfert par ponction dans notre étude est de 70 %.
- Le taux de grossesse clinique par transfert, sur toute la période d'étude a été de 38 %, et 39 arrêts soit 27% des grossesses cliniques.
- Le taux de fausses couche est de 27% des grossesses cliniques.

- Sur les 106 accouchements il y a eu 13 multiples (1 triplet et 12 gémellaires) et 93 monofoetales
- Le taux moyen des grossesses cliniques pour les indications masculines a été de 57,54%. Ce taux était de 22,64% chez les couples ayant une infertilité d'origine féminine, 9,43 et 10,37% chez les couples ayant une infertilité d'origine mixte et inexpliquée respectivement. **(Figure 20)**

Tableau 7 : Taux de succès

Taux de fécondation	71%
Taux de grossesse	38%
Taux de naissance	66%
Taux de fausses couches	27%
Nombre de grossesse après TEC	36 (44%)
Après Tec à j 3	9 (25% des Tec à j 3)
Après Tec à J 5	27 (48% des Tec à j 5)

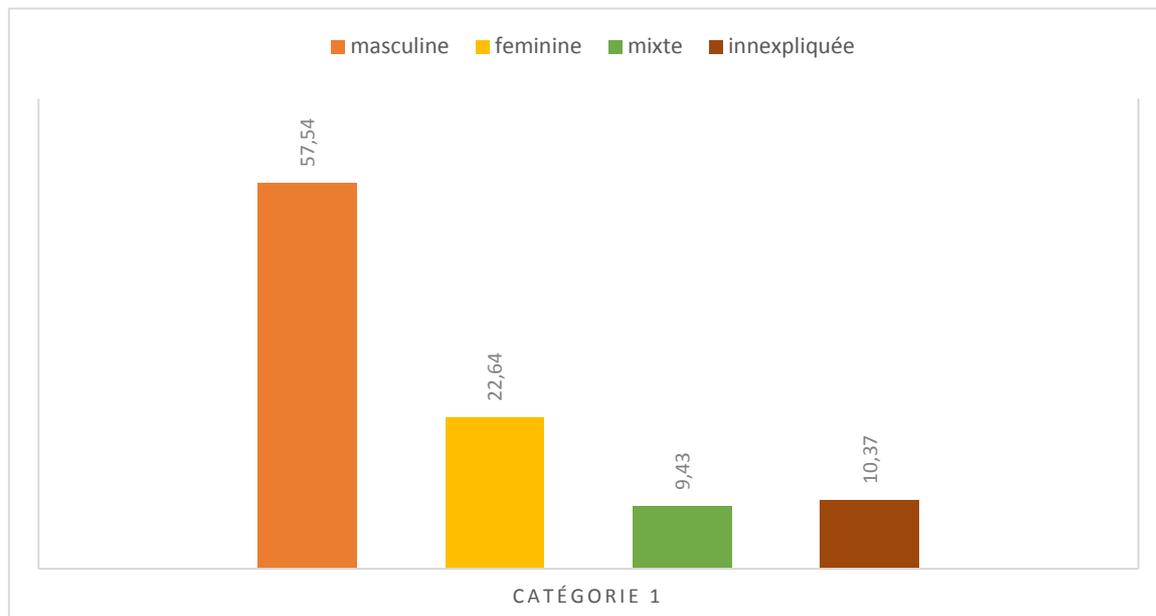


Figure 20 : Taux de grossesse clinique selon la nature de l'infertilité

- Le taux maximal de grossesse clinique a été observé chez les femmes dont l'âge est inférieur à 37 ans (68%). 24% des grossesses sont notées entre 37 et 39 ans et 8,46% supérieur à 40 ans. **(Figure 21)**

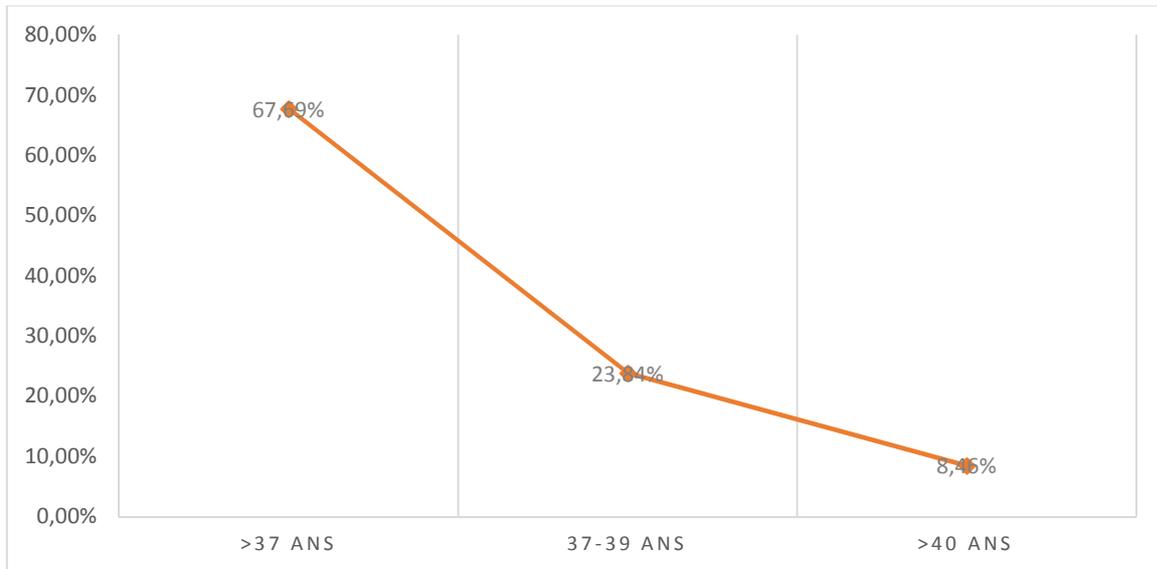


Figure 21 : Taux de grossesse clinique selon l'âge des patientes.

- Le transfert d'embryon à différents stades (J3 et J5) a révélé différents taux de grossesses cliniques. En effet, le transfert d'embryons ayant eu une culture prolongée jusqu'à J5 (stade blastocyste) semble avoir un meilleur taux de grossesse, à savoir, 48% contre 30% pour les embryons transférés à J3. (**Figures 22, 23**)

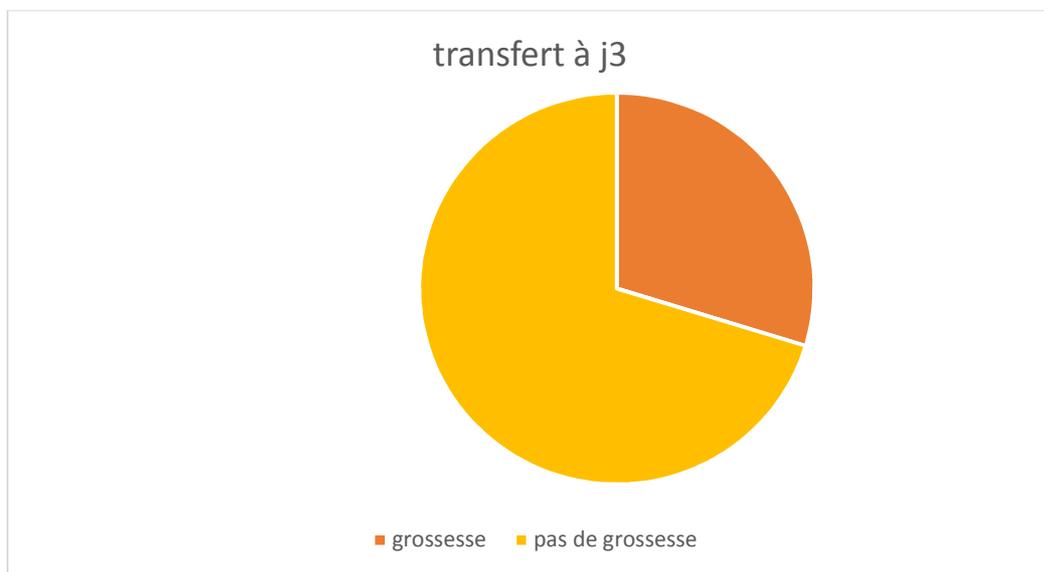


Figure 22 : Taux de grossesse au stade J3 des embryons transférés.

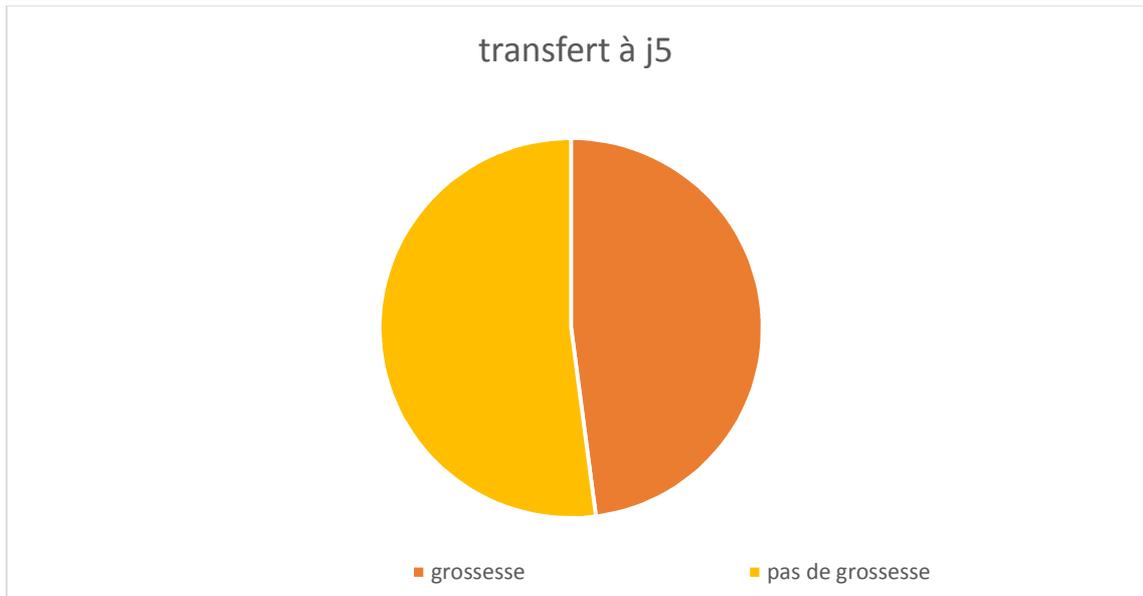


Figure 23 : Taux de grossesse au stade J5 des embryons transférés.

Le nombre de transfert d'embryons congelés, pour les couples ayant bénéficié du freeze-all à pour taux est de 81 dont 34 à J3 et 56 à J5.

Sur les 81 transferts, il y a eu 36 grossesses (44%) dont 25% (TEC à J3) et 75% (TEC à J5).

DISCUSSION

III.1. Données démographiques :

Sur le nombre de 569 patientes, nous avons déterminé l'âge moyen ces dernières qui est de 34,5 ans. Comparée à celle rapportée par la littérature et qui concerne l'Europe et les USA, les algériennes sont plus jeunes (34,5 VS 36,5).

La fourchette d'âges est plus réduite dans notre pays ; les patientes ne dépassant pas les 43 ans, par rapport à celle d'Europe et des USA allant jusqu'à plus de 45 ans, cela pourrait s'expliquer par l'avancée technologique qui est plus importante chez eux.

Le pourcentage des femmes dont l'âge est inférieur à 35 ans est de 57,5% qui est similaire à ceux de la littérature, à savoir FIVNAT 2013 et l'ART USA 2012. (**Tableau 8 et 9**)

Tableau 8 : Description de la population FIVNAT (**HACHMANE, 2015**)

Caractéristiques	2009	2010	2011	2012	2013	Notre série
Moyenne d'âge des femmes	36	36,4	36,3	36,3	36,3	34,5
35-39 (%)	39,9	41,3	39,9	39,4	40,4	26,3
40-44 (%)	16,7	16,6	17,9	17,5	19,7	16,2
>45 (%)	1	0,9	1,2	2,1	2,3	0
% d'Age<35ans	57,6	58,8	59	59	56,7	57,5

Tableau 9 : Description de la population ART USA (**HACHMANE, 2015**)

	2008	2009	2010	2011	2012	Notre série
< 35	38,8%	38,9%	41,4%	41,5%	29,8%	57,5
35-39	40,7%	40,9%	42,7%	41,6%	28,8%	26,3
40-44	10,2%	15,8%	14,5%	15,3%	40,1%	16,2
>45	4,7%	4,6%	1,4%	1,6%	1,3%	0

III.2. Caractéristiques de l'infertilité :

III.2.1. Type de l'infertilité :

L'infertilité primaire représente le type d'infertilité le plus prépondérant. Dans notre série, 86% des cas d'infertilité sont de type primaire.

D'après la FIVNAT, chez les femmes européennes son taux varie entre 70% et 73%. (Tableau 10).

Tableau 10 : Type d'infertilité selon la FIVNAT. (HACHMANE 2015)

	2008	2009	2010	2011	2012	Notre série
Infertilité primaire	71,3%	71,7%	73,1%	72,2%	70,8%	86%
Infertilité secondaire	28,4%	27,6%	26,4%	27,6%	29,0%	14%

III.2.2. Durée de l'infertilité :

Nos couples avaient une infertilité dont la durée variée entre 6 mois à 5 ans dans la majorité des cas avec un taux de 40%.

Une étude réalisée 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 (Fourati *et al.*, 2009).

III.2.3. Nature de l'infertilité :

Dans nos taux, l'infertilité masculine représentait 52% des cas contre 26% représenté par les indications féminines.

Selon le rapport de la FIVNAT, la principale indication de la fécondation in vitro durant ces dernières années est représentée par l'infertilité masculine avec une moyenne dépassant les 50% (tableau 11). EN revanche, l'infertilité féminine dominait les indications en FIV selon le dernier rapport de L'ART USA avec un taux de 55% (tableau 12).

Tableau 11 : Nature de l'infertilité FIVNAT (HACHMANE, 2015)

	2009	2010	2011	2012	Notre série
Infertilité féminine	18,7%	16,8%	17,4%	26,8%	26%
Infertilité masculine	44,7%	44,4%	44%	70,8%	52%
Infertilité inexpliquée	1,7%	0%	9,5%	18,4%	11%

Tableau 12 : Nature de l'infertilité ART USA (HACHMANE, 2015)

	2009	2010	2011	2012	Notre série
Infertilité féminine	43,2%	45%	84%	57%	26%
Infertilité masculine	18,8%	17%	34%	19%	52%
Infertilité mixte	17,8%	18%	18%	28%	11%
Infertilité inexpliquée	13,5%	12%	12%	10%	11%

La somme des pourcentages de diagnostic des patients peut être supérieure à 100% vu que plus d'un diagnostic peut être signalé pour chaque cycle.

II.2.4. Causes de l'infertilité :

Dans notre série, les indications tubaires représentaient 20% des indications de FIV par rapport au un taux rapporté par la FIVNAT qui est de 13% et de 14% selon le dernier rapport de la ART USA (2012). (Figure 24)

Les indications masculines isolées deviennent actuellement de plus en plus nombreuses. Nous observons une augmentation du taux de ces indications au cours de ces dernières années. Fécondation in vitro (FIV). (Figure 25)

Certes selon la FIVNAT, le taux des indications masculines isolées est de 44% en 2013 en comparaison avec 20% en 1998. Afin d'illustrer cette hausse nous présentons ci-dessous le le graphique de l'évolution des taux des indications masculines de 1998 à 2013 selon la FIVNAT.

Le pourcentage des indications tubaires a connu une dégression au cours de ces dernières années. Certes selon les rapports annuels de la FIVNAT, ce taux a atteint un maximum de 30% lors de l'an 1998, 25% en 2002 et 13% en 2013. Pour illustrer cette dégression nous présentons ci-dessous le graphique de l'évolution des taux des indications tubaires de 1998 à 2013 (Mouzon *et al.*, 2010)

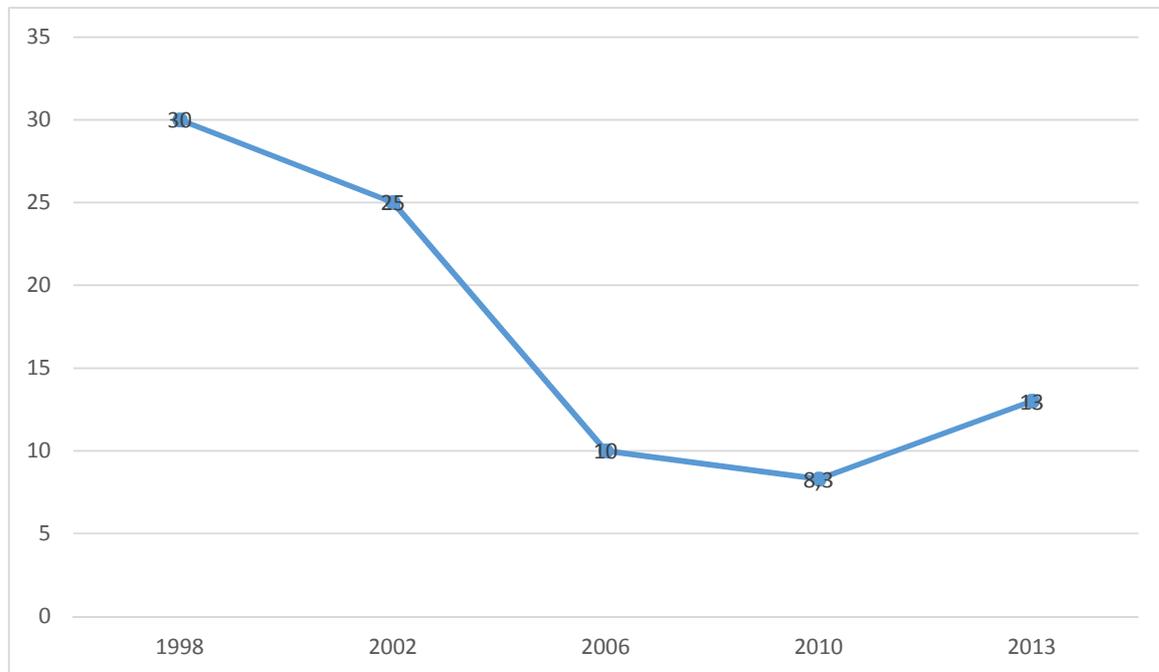


Figure 24 : Evolution des indications tubaires de la fécondation in vitro (FIVNAT)

L'analyse de la littérature montre que des études déjà anciennes objectivaient toutes une augmentation du nombre de consultations pour des bilans d'infertilité masculine [Dubinand Amelar, 1980] et d'une baisse de la qualité spermatique, également présente chez les hommes fertiles [Falk and Kaufman, 1950] [Farris, 1949] [Macleod and Gold, 1951], avec une concentration de spermatozoïdes passant de 100.106/mL en 1929 et 107.106/mL en 1951 à 48.106/mL en 1974. Plus récemment, les équipes de recherche du Danemark [Bostofte et al., 1983], de Suède [Osser et al., 1984], de Norvège [Bendvold, 1989] et d'Afrique du Sud [Menkveld et al., 1986] ont toutes observé un déclin dans la qualité spermatique des hommes (Falk *et al.*, 1950, Dubin *et al.*, 1980).

Dans le cas de couples ayant des difficultés à concevoir pour infertilité masculine, avoir un enfant est plus qu'une préoccupation majeure, c'est un véritable parcours, qui peut s'avérer parfois difficile et long pour l'homme infécond. Ainsi les traitements proposés peuvent être médicaux et/ou chirurgicaux avec recours aux techniques de l'assistance médicale à la procréation (AMP) en particulier la FIV et L'ICSI (Olivennes *et al.*, 2006).

Parmi les paramètres d'analyse de l'infertilité masculine nous mettons le point sur la qualité du sperme qui se définit à partir de plusieurs critères : la concentration de spermatozoïdes, la numération totale, le volume de l'éjaculat, la mobilité et la morphologie. Nous proposons la schématisation de la prise en charge de l'infertilité masculine selon les paramètres spermatiques élaborée par Rowe et al. [2000] (**Patrick et al., 2000**) afin d'illustrer la place de la fécondation in vitro (FIV) et l'ICSI dans le traitement de l'infertilité du couple d'origine masculine.

Les études de Bostofte et al. [1982] ont pu démontrer l'existence d'une étroite relation entre la qualité du sperme et le taux de succès de grossesse, ce qui a motivé les équipes médicales à proposer une prise en charge selon la qualité du sperme (**Bostofte et al., 1982**) oligospermie, asthénospermie, tératospermie, nécrospermie, azoospermie).

En 2007, une étude incluant 4928 couples intégrés dans le programme de prise en charge par FIV/ICSI, a permis l'évaluation du taux de succès de grossesse en fonction de plusieurs paramètres dont la qualité du sperme. Sur ces 4928 couples, 709 ont été inclus dans une prise en charge FIV pour une oligospermie modérée contre 1265 dans une prise en charge de type ICSI pour oligospermie sévère. En terme de succès de grossesse, aucune différence n'a été observée quel que soit la cause d'infertilité, pour les couples ayant eu recours à la FIV. Concernant les couples inclus dans un processus d'ICSI et dont l'homme présentait une oligospermie sévère, le taux de succès de grossesse était amélioré de 22% (Hazard Ratio= 1,22 [1,07-1,39]) par rapport à d'autres types d'infertilité. (**Eijkemans et al., 2008**).

Avec l'avènement des techniques d'ICSI en 1992, le traitement des patients azoospermes a pu être envisagé.

Bien que les techniques de FIV semblent un bon compromis en cas d'asthénazoospermie sévère [Terriou et al., 1993], l'ICSI est le traitement le plus couramment utilisé de nos jours, encouragé par des taux de fertilisation et des taux de grossesse plus importants [Palermo et al., 1992].

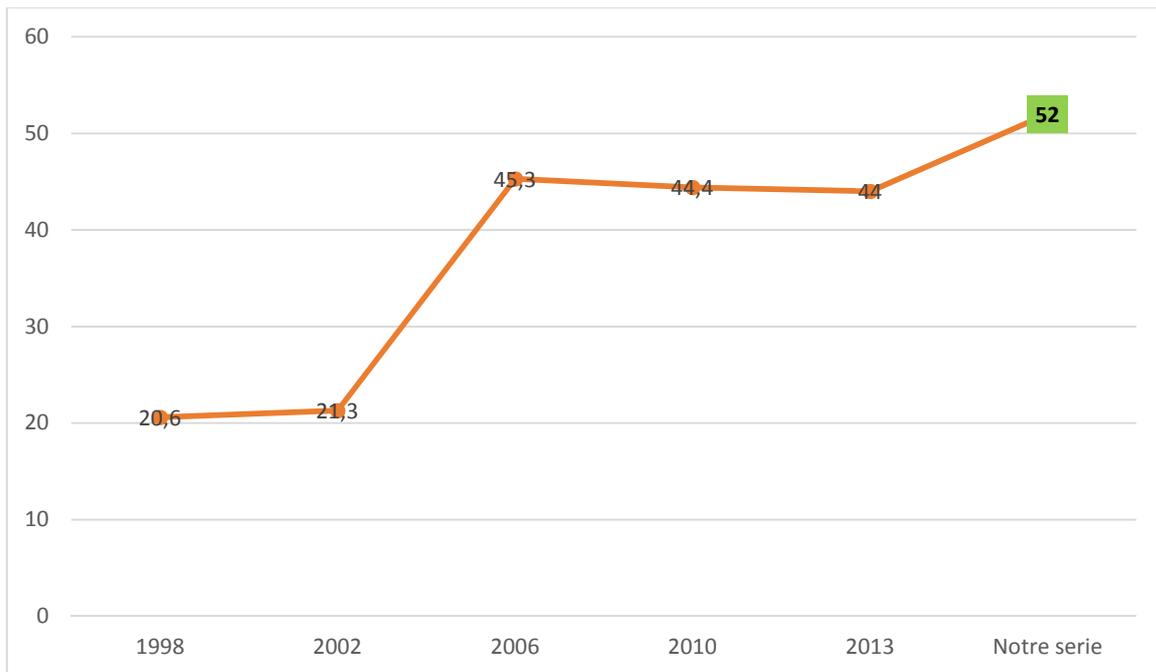


Figure 25 : Evolution des indications masculines de la fécondation in vitro (FIVNAT)

Selon le dernier rapport de la FIVNAT (2012), l'endométriose représente 6.2% du total des indications de la fécondation in vitro (FIV) versus 9% selon le rapport de la ART USA. Notre série rapporte un taux de 2.6%.

III.2.5. Protocoles de la stimulation :

Les protocoles de stimulation utilisés sont majoritairement antagoniste dépassant les 80%.

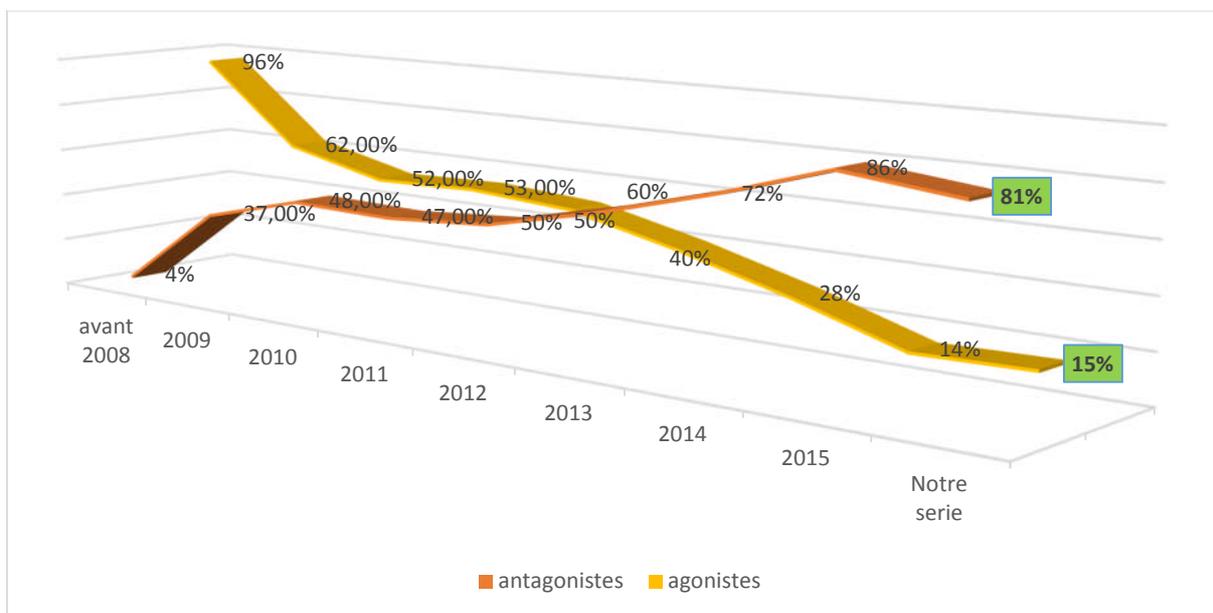


Figure 26 : Evolution des choix de protocoles de stimulation au centre TIZIRI

Une étude rétrospective réalisée en Chine par le centre de recherche biomédicale, publiée en 2013 avait comme objectif de comparer l'impact de l'utilisation des protocoles à Agoniste et ceux à Antagoniste. Selon Qiaohong *et al* (2013), les protocoles à antagonistes ont l'avantage d'améliorer l'issue de grossesse surtout chez les patientes ayant des antécédents d'échecs de FIV. Toutefois, le taux d'implantation et de grossesse clinique sont significativement plus élevés chez les patientes procédées avec protocole d'antagoniste par rapport aux ceux avec protocole agoniste, [(taux d'implantation : 10.64 vs 5.26) $p < 0.05$] [(taux de grossesse clinique : 30.26 vs 15.82) $p < 0.05$]. Cependant cette étude n'a objectivé aucune différence significative de taux d'ovocytes ponctionnés ni de taux de fécondation ni de taux d'embryon de haute qualité (Qiaohong *et al.*, 2013).

Par ailleurs, des essais cliniques randomisés ont pu démontrer que le taux de grossesse augmente avec le protocole à agoniste. D'autres études plus récentes à base de méta-analyse ont échoué à démontrer l'existence de différence significative des résultats de grossesse entre les 2 protocoles (Minaretzis *et al.*, 2000).

III.2.6. Paramètres biologiques :

Le nombre moyen de zygote dans notre série, dans le rapport FIVNAT et dans l'expérience tunisienne se rapprochent grossièrement (aux alentours de 4 embryons) avec un taux de fécondation moyen dans notre étude de 71%. Ce taux est proche de celui rapporté par les différentes séries publiées et qui varie entre 60% et 70% (tableau 13)

Tableau 13 : Taux de fécondation en ICSI dans notre série et dans la littérature (HACHMANE, 2015)

	Nombre de ponctions	Taux de fécondation (%)
Notre série	547	71
Hopital Aziza Othmana Tunis	339	62
Série de Mansour et al.	650	61
Palermo et al.	756	71,5
FIVNAT 2013	78100	54
ART USA	99656	68

Le nombre d'embryon transféré était de 1.81 en moyenne dans notre expérience avec un taux de transfert par ponction de 70,2%. L'enquête FIVNAT rapporte en 2013 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. Porcu-Buisson et al (**Noyes *et al.*, 2009**) transfèrent 2,4 embryons en moyenne avec un taux de transfert par ponction de 90,6%. (**Tableau 14 ET 15**)

Tableau 14 : Distribution du nombre d'embryons transférés par cycle (FIVNAT2013)

	FIVNAT 2013	Notre série
1 embryon	26,7%	24,2%
2 embryons	60,7%	68,4%
3 embryons	12,2%	6,8%
4 embryons	0,2%	0,6%
Inconnu	0,2%	0%

Tableau 15 : Les caractéristiques biologiques de la FIV/ICSI (FIVNAT bilan 2013).

Caractéristiques	2009	2010	2011	2012	Notre série
Nombre de ponction	20673	21588	21339	20995	547
Ovocytes/ ponction	8,5	8,5	8,6	8,7	8,9
Embryons obtenus	100398	107931	106329	107106	2044
Embryons transférés	31165	32541	31085	29312	698
Embryons congelés	23041	24658	24300	22665	561
%Embryons obtenus/ovocytes	59,9	61,9	60,5	61,5	66,23
%Embryons congelés/embryons	22,9	22,8	22,9	21,2	27,44
Embryons transférés par transfert	1,83	1,82	1,77	1,72	1,81

III.3. Taux de succès :

Le taux de grossesse clinique par ponction constaté dans notre étude était de 26,5%. 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 (**Tableau 16**).

Ce taux de grossesse clinique est réalisé avec un taux de transfert /ponction égal dans notre étude : 70% que ce qui est rapporté par FIVNAT : 78 %. Le taux d'accouchement par ponction dans notre série suit les mêmes résultats que ceux décrits par FIVNAT (17,5% contre 16,7%).

Caractéristiques	2009	2010	2011	2012	Notre série
Transfert / ponction (%)	82,5	83	82,2	81,1	70,2
Taux de grossesse / ponction	23,8	24,1	23	23,8	26,5
Taux d'accouchement / ponction	18,8	18,7	18,7	19,2	17,55

Tableau 16 : Evolution des résultats en FIV (FIVNAT, 2012)

L'ESHRE (**Mouzon *et al.*, 2010**) dans son 4ème bilan annuel auquel ont participé 569 centres de PMA, rapporte des taux de grossesses cliniques par ponction de 26,6%. Nous constatons que le taux de grossesses cliniques / transfert de notre série sont proche de ceux retrouvés dans la littérature. **Tableau 17**

Tableau 17 : Taux de grossesse clinique/transfert en FIVI dans notre série et dans la littérature (HACHMANE, 2015)

	Nombre de cycle	Taux de grossesse clinique/transfert(%)
Notre série	547	37,7
Serghini, S., 2004	435	28
Fourati, S., et al 2009	339	32,4
Oehninger, S., et al, 1995	102	31,9
Vanderzwalmen, P., 1996	740	29
Palermo et al, 1996	756	43,9
Mansour et al, 1996	650	30,5

Parmi les 145 grossesses cliniques obtenues, 64,1% sont simples, 8,2% sont gémellaires, 0,6 sont triple et 27% ce sont arrêtées spontanément. Le taux est plus élevé que ce que rapporte FIVNAT : 16,9%. Cependant, Parinaud rapporte dans l'enquête de la BLEFCO un taux d'avortement de 24,2%. En fin **Kupka (2003)** rapporte un chiffre de 23% à partir du registre national. L'expérience tunisienne (**Dechaud, H., et al**) a trouvé un taux de fausse couche de 28,4% (sur un taux de grossesse/transfert de 26,43%).

Le bilan de FIVNAT (**2012**) rapporte 75% de naissance simple, 22,8% de grossesse gémellaire et seulement 0,88% de triple. **Parinaud (1997)** (enquête BLEFCO) et Porcubuisson (**Kupka, 2003**) rapporte des résultats similaires à ceux de FIVNAT. A Rabat, 15,65 % des grossesses gémellaires sur 435 ponctions pour ICSI ont été noté avec 1,73 % des grossesses triples.

La survenue des grossesses multiples après AMP doit être considérée comme un effet secondaire majeur (**Lansac, J., 2011**). La meilleure solution est de réduire le nombre d'embryon transféré.

Hamamah et Al (2006), ont défendu, à travers une analyse bio-cliniques des études prospectives relatives aux transferts embryonnaires, la stratégie du transfert sélectif d'un seul

embryon ou le « single embryo transfer SET » associée à une congélation embryonnaire permettant d'obtenir un taux de grossesse satisfaisant avec une diminution significative du taux de grossesse multiple.

Le transfert unique d'embryon (SET) devrait être envisagé pour prévenir les grossesses multiples chez les femmes de moins de 35 ans qui subissent des cycles ICSI avec des taux de fécondation élevés et des embryons de bonne qualité ou d'excellente qualité. Cependant, d'autres études prospectives sont nécessaires pour évaluer si SET chez les femmes avec ces facteurs de risque peut réduire considérablement les grossesses multiples et améliorer les résultats du cycle (**Abdollahi *et al.*, 2017**).

CONCLUSION

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La fécondation in vitro est une technique d'assistance médicale à la procréation représentant un immense espoir pour les couples infertiles.

Au terme de cette étude rétrospective menée sur 3 mois au niveau du centre de PMA TIZIRI à Alger, nous avons une idée claire sur le profil des couples bénéficiant de la fécondation in vitro ainsi que la mise évidence du degré d'activité de ce centre.

On peut conclure que sur les 569 tentatives, notre étude nous a permis de constater que :

- L'âge moyen des patientes était de 34,5 ans, allant de 22 à 43ans.
- L'âge avancé de la femme (>35 ans) est un facteur de mauvais pronostic pour les chances de grossesses.
- L'indication masculine restent prédominante en ICSI.
- Le protocole de stimulation ovarienne antagoniste est le plus utilisé avec un taux de 81%.
- Le taux de fécondation de la clinique est de 71% et le taux de grossesse de 38%, ces derniers se rapprochent des taux internationaux
- La culture prolongée des embryons semble donner de meilleurs résultats, que ce soit en frais ou en vitrification.
- La vitrification ovocytaire prend de l'ampleur et ce pour différentes causes à savoir les Banking, les échecs de recueil et la préservation de la fertilité.

La performance de l'activité PMA en Algérie se situe aux normes internationales. Il serait souhaitable que d'autres études soient menées dans les autres centres existants et surtout qu'un registre national soit mis en place pour pouvoir comparer nos résultats à ceux des autres pays. Bien que le cout de la PMA en Algérie soit le moins cher au monde, il reste assez conséquent par rapport au revenu des algériens, la question de prise en charge par la sécurité sociale devrait être prise en considération, afin que les couples n'ayant pas les moyens puissent bénéficier de ces techniques.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Abdollahi, M., Omani Samani, R., Hemat, M., Arabipoor, A., Shabani, F., Eskandari, F., Salehi, M., 2017.** Factors that Influence The Occurrence of Multiple Pregnancies after Intracytoplasmic Injection Cycles with Two or Three Fresh Embryo Transfers. *Int J Fertil Steril.* 2017 Oct;11(3):191-196. doi: 10.22074/ijfs.2017.4718. Epub 2017 Aug 27.
2. **American Society for Reproductive Medicine, 2012.** Society for Assisted Reproductive Technology Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report. Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2012.
3. **American Society for Reproductive Medicine, 2014.** Society for Assisted Reproductive Technology Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report. Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2014
4. **Anonyme, 2002.** "Les principales techniques d'AMP". *Le moniteur hospitalier*, 2002, n°143, p. 12-20.
5. **Anonyme, 2011.** "L'assistance médicale à la procréation". *Le moniteur des pharmacies*, cahier IIFormation, 2011, n°2908.
6. **AYADI. N., 2016,** cours faculté de médecine d'Oran « Ethique médicale », 2016.
7. **Berthiller, J., et Sasco, A.-J., 2005,** Smoking (active or passive) in relation to fertility, medically assisted procreation and pregnancy], *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2005, vol. 34 Spec No 1, p. 3S47- 54.
8. **Bostofte, J. Serup, and H. Rebbe,** Relation between sperm count and semen volume, and pregnancies obtained during a twenty-year follow-up period. *Int J Androl.*, 5(3): 267–75., 1982b.
9. **Bouyer, J., Coste, J., Shojaei, T., Pouly, J.-L., Fernandez, H., Gerbaud, L., et Job-Spira, N., 2003,** Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large casecontrol, population-based study in France, *Am. J. Epidemiol.*, 2003, vol. 157, p. 185 194.
10. **Dechaud, H., Grenaud, E., Aligier, N., Hedon, B.,** Fécondation in vitro et injection intracytoplasmique du spermatozoïde (ICSI) *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 755-A-10

11. **Droupy, S.** *Mise au point : médicaments et sexualité.*
<http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/PF/2002/PF-200200120024-2/TEXFPF-2002-00120024-2.PDF>
12. **Dubin and Amelar, R., 1980,** A plea for a more scientific approach in the treatment of male infertility. *Fertil Steril*, 34(1) :74–5, 1980.
13. **Eijkemans, J., Lintsen, A. M., Hunault, C. C., 2008,** Pregnancy chances on an ivf/icsi waiting list : a national prospective cohort study. *Hum Reprod*, 23(7) :1627–32, 2008.
14. **Falk, C., Kaufman, S., 1950,** What constitutes a normal semen ; *Fertil Steril*, 1(6) : 489 503, 1950.
15. **Fish, J. D., 2012,** Fertility preservation for adolescent women with cancer, *Adolesc Med State Art Rev*, 2012, vol. 23, p. 111- 122.
16. **FIVNAT-CH 2014,** Société Suisse de Médecine de la Reproduction Annual report 2013, Version 02.09.2014
17. **FIVNAT-CH 2012,** Société Suisse de Médecine de la Reproduction Annual report 2012.
18. **Fourati, S., Chaker, A., 2009,** Etude retrospective de 339 cycles d'ICSI: bilan des deux premières années d'activité de l'unité d'assistance médicale à la procréation de l'hôpital Aziza Othmana tunis *La tunisie Medicale* - 2009 ; Vol 87 (n°03) : 173 – 179.
19. **Frydman, R., 2004,** L'Assistance médicale à la procréation, 3e, Presses Universitaires de France - PUF, 2004.
20. **Garamije, G., 2013,** Procreation medicalement assistée : éthique. *Ethique et déontologie*, 2013.
21. **Gruszka, M., Wilczyński, J., et Nowakowska, D., 2012,** Prevalence of uterine malformations and their impact on fertility, *Ginekol. Pol.*, 2012, vol. 83, p. 517- 521.
22. **Guibert, J., 2007,** *La revue du praticien médecine générale*, Suspicion d'infertilité, 2007, n° 768/69, p. 445-8.
23. **Hachmane, N., 2015,** Fécondation in vitro (FIV) expérience du service de gynécologie obstétrique du CHU Mohammed VI de Marrakech, 2015.
24. **Hamamah, S., Tricki, C., Loup, V., 2006,** Le 'single embryo transfer' : une alternative pour prévenir les grossesses multiples JTA, 2006.
25. **Hazard, J., et Perlemuter, L., 2000,** *Endocrinologie*. Masson, 2000.
26. **Hippeläinen, M., 2012,** Infertility and risk of cancer, *Duodecim*, 2012, vol. 128, p. 851- 857.

27. **Jin, M., Yu, Y., et Huang, H., 2012**, An update on primary ovarian insufficiency, *Sci China Life Sci*, 2012, vol. 55, p. 677- 686.
28. **Jungwirth, A., Giwercman, A., Tournaye, H., Diemer, T., Kopa, Z., Dohle, G., et Krausz, C., 2012**, European Association of Urology Guidelines on Male Infertility: The 2012 Update, *European Urology*, 2012, vol. 62, p. 324- 332.
29. **Koch, J., Rowan, K., Rombauts, L., Yazdani, A., Chapman, M., et Johnson, N., 2012**, Endometriosis and Infertility - a consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence), *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2012.
30. **Kumar, P., Sait, S. F., Sharma, A., et Kumar, M., 2011**, Ovarian hyperstimulation syndrome, *J Hum Reprod Sci*, 2011, vol. 4, p. 70- 75.
31. **Kupka, MS., 2003**, Impact of reproductive history on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome: evidence from the German IVF registry. *Fertil Steril* 2003; 80:508-16
32. **Lansac, J., et Guérif, F., 2005**, AMP : l'assistance médicale à la procréation en pratique. Elsevier Masson, 2005.
33. **Lansac, J., 2011**, Les grossesses multiples Chu tours 2011
34. **Lappi, M., et Borini, A., 2012**, Fertility preservation in women after the cancer, *Curr. Pharm. Des.*, 2012, vol. 18, p. 293- 302.
35. **Mansour, R., 1996**, Aboulghar, M., intracytoplasmic sperm injection in six hunder and fifty consecutive cycles; The egyptian IVF-ET center experience. *Middle East Fertile soc J* 1996; 1:55-60
36. **Menkveld, J., Van Zyl, T. J. Kotze, and G. Joubert**, Possible changes in male fertility over a 15-year period. *Arch Androl*, 17(2) :143–4.
37. **Merviel, P., 2006**, Assistance médicale à la procréation. Editions Eska, 2006.
38. **Michael G.R. Hull, David J. Cahill, 1998**, Female infertility, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 1998, vol. 27, p. 851-876.
39. **Micu, M. C., Micu, R., et 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)*, 2011, vol. 63, p. 1334- 1338.
40. **Minaretzis, D., Alper M., Oskowitz, S., Lobel, S., Mortola, J., 2000**, Gonadotropin-releasing hormone antagonist versus agonist administration in women undergoing

controlled ovarian hyperstimulation : cycle performance and in vitro steroidogenesis of granulosa-lutein cells *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000 ; 172 :1518-1525.

41. **Mmbaga, N., et Luk, J., 2012**, The impact of preconceptional diet on the outcome of reproductive treatments, *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2012, vol. 24, p. 127- 131.
42. **Mouzon, V. Goossens, S. Bhattacharya, 2010**, Assisted reproductive technology in europe, 2006 : results generated from european registers by eshre. *Hum Reprod*, 25 (8) :1851–62, 2010.
43. **Noyes, N., Porcu, E., 2009**, Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online*. 2009 Jun;18(6):769-76.
44. **Oehninger, S., Veeck, L., Lanzendorf, S., Maloney, M., Toner, J., Muasher, S., 1995**, Intracytoplasmic sperme injection: achievement of high pregnancy rates in couple with severe male factor infertility is dependent primarily upon female and male factors *Fert. Steril.* 1995; 64:977-981
45. **Olivennes, F., Hazout, A., et Frydman, R., 2006**, Assistance médicale à la procréation. Elsevier Masson, 2006.
46. **Ombelet, W., Martens, G., De Sutter, P., Gerris, J., Bosmans, E., Ruysinck, G., Defoort, P., Molenberghs, G., et Gyselaers, W., 2006**, Perinatal outcome of 12,021 singleton and 3108 twin births after non-IVF-assisted reproduction : a cohort study, *Hum. Reprod.*, 2006, vol. 21, p. 1025- 1032.
47. **Paavonen, J., et Eggert-Kruse, W., 1999** Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction, *Hum. Reprod. Update*, 1999, vol. 5, p. 433- 447.
48. **Palermo et Al.** Agressive sperm immobilization priop to intracytoplasmic sperm injection with
49. **Parinaud, J., 1997**, Pratique de l'ICSI en france: Donnée de l'enquête BLEFCO. *Contracept Fertil Sex* 1997; 25:602-6
50. **Patrick J. Rowe, Frank H. Comhaire, al., 2013** WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge : Cambridge University Press, 1st edition, 2000.
51. **Qiaohong, L., Hanwang, Z., Guijing, Z., 2013**, Comparison of the GnRH agonist and antagonist protocol on the same patients in assisted reproduction during controlled ovarian stimulation cycles *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6(9):1903-1910.
52. **Sépaniak, S., Forges, T., et Monnier-Barbarino, P., 2006**, Cigarette smoking and fertility in women and men, *Gynecol Obstet Fertil*, 2006, vol. 34, no 10, p. 945- 949.

53. **Serghini, S., 2004**, La procréation médicalement assistée : expérience d'un centre privé à Rabat Thèse de médecine N°193 ; 2004 Rabat
54. **Shaw, J. L. V., Dey, S. K., Critchley, H. O. D., et Horne, A. W., 2010**, Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy, *Hum Reprod Update*, 2010, vol. 16, p. 432- 444.
55. **Skomsvoll, J. F., Rødevand, E., Koksvik, H. S., Salvesen, K. A., von Düring, V., Rygnestad, T., et Østensen, M., 2005**, Reversible infertility from nonsteroidal anti-inflammatory drugs], *Tidsskr. Nor. Laegeforen.*, 2005, vol. 125, p. 1476- 1478.
spermatozoa improves fertilization and pragnancy rates. *Hum Reprod* 1996; 11:1023-9
56. **Stewart, D E., Robinson, E., Goldbloom, D S., et Wright, C., 1990**, Infertility and eating disorders, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1990, vol. 163, p. 1196- 1199.
57. **Troglia, P., 2014**, 150 fiches visuelles de biologie .DUNOD, 2014, p54-64.
58. **Vanderzwalmen, P., 1996**, Two essential steps for a successful intracytoplasmic sperm injection: injection of immobilized spermatozoa after rupture of the oolemma. *Hum Reprod* 1996; 11:540-7
59. **Zorn, J.-R., et Savale, M., 2005**, *Stérilité du couple*. Elsevier Masson, 2005.