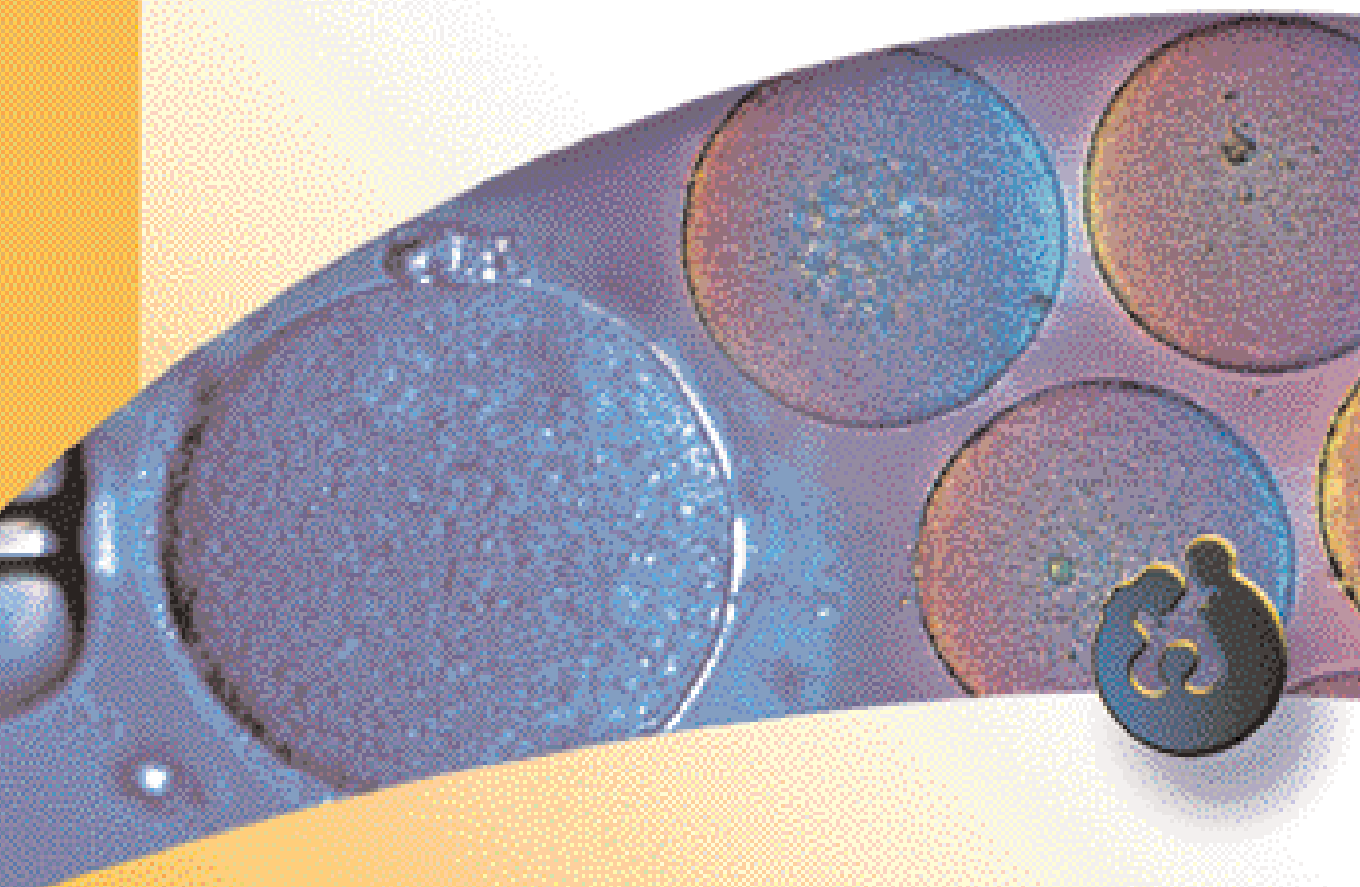


# Guide d'initiation aux techniques de l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) - 3<sup>e</sup> édition -



# Sommaire

<b>■ INTRODUCTION</b>	<b>2</b>
<b>■ LA REPRODUCTION NATURELLE</b>	<b>4</b>
Les organes de la reproduction	4
Comment fonctionnent ces organes ?	6
Comment s'effectue la fécondation ?	8
Que se passe-t-il après la fécondation ?	8
<b>■ QUELLES SONT LES CAUSES D'INFERTILITÉ CHEZ UN COUPLE ?</b>	<b>10</b>
<b>■ QUELS EXAMENS PEUVENT VOUS ÊTRE PRESCRITS ?</b>	<b>11</b>
<b>■ LES TECHNIQUES D'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION</b>	<b>13</b>
L'insémination artificielle	13
La fécondation <i>in vitro</i>	14
L'ICSI	18
Les techniques associées	19
<b>■ QUELQUES QUESTIONS SOUVENT POSÉES</b>	<b>20</b>
<b>■ ASPECTS JURIDIQUES DE L'AMP</b>	<b>28</b>
<b>■ ANNEXES</b>	<b>32</b>

# Introduction

**N**ous ne sommes pas tous égaux devant les lois de la nature. Certains couples redoutent d'avoir un trop grand nombre d'enfants et utilisent un moyen de contraception tandis que d'autres connaissent, mois après mois, la déception d'un retour de règles qui repousse l'espoir d'une grossesse pourtant très désirée.

*Nombreux sont aussi ceux qui, après avoir longtemps maîtrisé leur fertilité, rencontrent des difficultés pour obtenir un enfant le moment venu.*

*Si l'on en croit les statistiques, 10 à 12 % des couples connaissent des difficultés à concevoir un enfant. Autrefois, on parlait de couples stériles et surtout de femmes stériles. Aujourd'hui, on parle plutôt de couples inféconds et l'on sait que les causes de cette infécondité concernent de façon à peu près égale les deux sexes.*

*Un ensemble de techniques nouvelles, mises au point dans les 20 ou 30 dernières années, a permis de passer de la stérilité (absolue) à l'infécondité (relative). Ces pratiques sont regroupées sous le terme « d'Assistance médicale à la procréation » (AMP).*

*Ce guide a été rédigé pour vous initier aux techniques de l'assistance médicale à la procréation et a tenu compte des dernières modifications votées en août 2004.*

*Les médecins utilisent pour parler de l'AMP de nombreux termes techniques qui ne vous sont sans doute pas familiers. Or, la connaissance de ces termes est indispensable pour comprendre ce que vous propose votre médecin dans le but d'obtenir une grossesse. Nous donnerons dans le texte une définition aussi claire que possible de chacun des termes techniques essentiels. Vous trouverez par ailleurs l'ensemble de ces définitions regroupées dans le glossaire à la fin de la brochure.*

*Pour comprendre l'infécondité (et ses causes) il est nécessaire de connaître les mécanismes de la reproduction normale. Le premier chapitre de cette brochure sera donc consacré aux phénomènes physiologiques naturels observés chez l'homme et chez la femme et qui sont le prélude à la survenue et la poursuite d'une grossesse jusqu'à son terme.*

*Le chapitre suivant traitera des multiples causes d'infécondité et répondra à deux questions :*

- qu'est-ce qui peut se dérégler dans les mécanismes de la reproduction au point d'en compromettre le résultat ?***
- comment savoir où réside le problème, c'est-à-dire comment diagnostiquer le trouble à corriger ?***

*Le reste de la brochure sera essentiellement consacré à l'exposé des techniques à la disposition du médecin pour corriger les différents troubles qu'il aura pu identifier.*

*Dans le chapitre final seront exposées les règles juridiques et administratives auxquelles sont soumises toutes les pratiques d'AMP pour assurer la protection des parents et celle des enfants dans ce domaine très intime qu'est celui de la reproduction.*

# QUELLES SONT LES CAUSES D'INFERTILITÉ CHEZ UN COUPLE ?

**J**l est bon de savoir qu'en l'absence de toute anomalie, un couple fécond n'a pas plus de 25 % de chances par cycle d'obtenir une grossesse.

**On parle d'infertilité lorsqu'en l'absence de toute contraception et malgré des rapports réguliers et assez fréquents, un couple ne réussit pas à concevoir un enfant au bout de deux ans.** C'est alors seulement que se justifient des examens pour rechercher les causes possibles de cette infertilité.

Parfois, il existe des éléments qui permettent d'évoquer d'emblée une infertilité et dans ce cas, un bilan est prescrit.

## *Les principales causes d'infertilité*

*(Recommandations de l'AFSAPS - Avril 2004)*

	<b>Fréquence</b>
Les troubles de l'ovulation	32 %
Les pathologies tubo-péritonéales : Hydrosalpinx, adhérences post-infectieuses, endométriose	11 à 26 %
Les anomalies de l'interaction glaire-spermatozoïdes : glaire "hostile"	4 à 15 %
La stérilité masculine	10 à 26 %
La stérilité inexpliquée	8 à 30 %

# QUELS EXAMENS PEUVENT VOUS ÊTRE PRESCRITS ?



## CHEZ L'HOMME

Dans un tiers des cas, l'infertilité du couple est exclusivement d'origine masculine. Très souvent cette infertilité masculine est due à une altération du sperme (nombre, vitalité, mobilité, morphologie).

L'analyse du sperme, obtenu par masturbation dans un laboratoire spécialisé, est l'examen de base indispensable : c'est le **spermogramme** associé au **spermocytogramme**. Cet examen sert à apprécier la concentration des spermatozoïdes, leur aspect morphologique, leur mobilité et la présence dans le sperme de cellules anormales, traduisant par exemple une infection.

**Dans certains cas, le médecin traitant sera amené à demander en outre :**

- un test de sélection-migration avec évaluation de la survie à 24 h des spermatozoïdes ;
- une analyse de la biochimie du sperme, une spermoculture (recherche de microbes dans le sperme) ;
- des dosages hormonaux (de testostérone, de gonadotrophines), une échographie de l'appareil génital ;
- ou même un examen des chromosomes appelé caryotype qui sera réalisé à partir de cellules du sang.

## CHEZ LA FEMME

Tout commence avec une évaluation du cycle menstruel et par un examen gynécologique à l'occasion duquel le médecin recueille les informations susceptibles d'orienter son diagnostic.

Des examens complémentaires sont souvent nécessaires.

L'évaluation du cycle menstruel nécessite :

- **Une courbe de température** : la température est notée chaque matin avant le lever. Elle fournit souvent des indications précieuses. En effet, la température rectale s'élève de quelques dixièmes de degrés après une ovulation. La courbe de température renseigne donc sur la date de l'ovulation et, d'une façon plus générale, sur le fonctionnement des ovaires.
- **Des dosages d'hormones dans le sang** qui apportent des données complémentaires très utiles : il s'agit de dosages d'estradiol, de progestérone, de gonadotrophines. Ils permettent de mesurer l'activité de l'hypophyse et la réponse des ovaires à la stimulation par l'hypophyse. Un test, appelé « test de réserve ovarienne » consiste à doser ces hormones au deuxième ou troisième jour des règles.
- **Un examen de la glaire cervicale**, le passage obligé des spermatozoïdes dans leur parcours vers l'ovocyte, est très utile. L'analyse de la pénétration et de la survie des spermatozoïdes dans la glaire est donc un élément important du

## QUELS EXAMENS PEUVENT VOUS ÊTRE PRESCRITS ?

diagnostic. La glaire cervicale est prélevée de façon indolore au niveau du col utérin, quelques heures après un rapport sexuel non protégé en période préovulatoire. Ce prélèvement est analysé au microscope. Il permet de vérifier le nombre de spermatozoïdes mobiles présents dans la glaire. En cas de test négatif il sera complété par un test de pénétration croisé *in vitro* des spermatozoïdes dans la glaire cervicale. Ce dernier test permet de définir si c'est la qualité de la glaire ou des spermatozoïdes qui est à l'origine du test déficient.

- **Un caryotype pourra être effectué**, chez la femme, comme chez l'homme, si une anomalie chromosomique est suspectée.

Ces examens permettent dans la plupart des cas (mais pas dans tous) d'identifier une ou plusieurs causes possibles d'infertilité. En fonction de l'histoire clinique de chaque femme, une exploration plus poussée peut vous être demandée d'emblée :

- une **échographie** de la région génitale ;
- une **hystérosalpingographie** ;
- une **coelioscopie** pour contrôler la perméabilité des trompes.

Suivant les résultats, le médecin orientera le couple vers l'une ou l'autre des techniques d'Assistance médicale à la procréation (AMP). Le chapitre suivant présente chacune de ces techniques avec ses objectifs, ses contraintes et les résultats qu'on peut en attendre.

### POUR LES DEUX MEMBRES DU COUPLE

**Un bilan infectieux sera effectué à la recherche, en particulier :**

- d'une contamination virale par le virus de l'hépatite B ou C ;
- d'une contamination virale par le virus du sida appelé VIH ;
- d'une syphilis ;
- d'une infection à CMV ;
- d'une toxoplasmose (chez la femme).

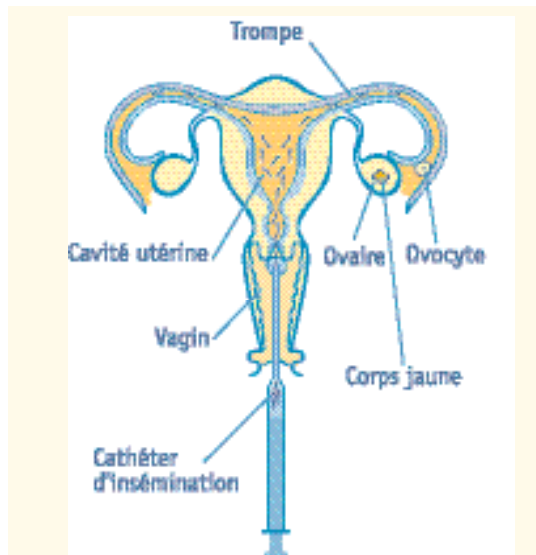
# LES TECHNIQUES D'ASSISTANCE MÉDICALE A LA PROCRÉATION



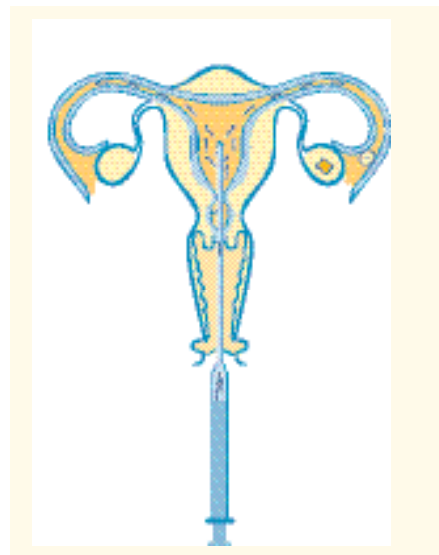
## L'INSÉMINATION ARTIFICIELLE

L'insémination artificielle est une technique simple et indolore qui se justifie lorsque, pour une raison ou une autre, les spermatozoïdes ne parviennent pas à atteindre l'ovocyte à féconder. Parfois, le sperme n'est pas de qualité optimale, si bien qu'il demande à être traité avant d'être introduit dans les voies génitales de la femme. Il arrive aussi que la glaire cervicale fasse obstacle au passage des spermatozoïdes à travers le col utérin. Il peut s'agir également d'un problème d'éjaculation.

Le sperme obtenu est recueilli par masturbation, dans un laboratoire agréé, le jour de l'insémination. Suivant les cas, il est nécessaire ou non de préparer le sperme. L'insémination est réalisée à l'aide d'un tube souple (appelé cathéter) qui est introduit, soit au niveau du col, soit directement dans la cavité de l'utérus. On parlera dans le premier cas d'**Insémination intra cervicale** (IIC), dans le second d'**Insémination Intra-utérine** (IIU). Pour l'insémination intra-utérine, le sperme doit toujours être traité au préalable au laboratoire.



*Insémination intra-cervicale (IIC)*



*Insémination intra-utérine (IIU)*

Le sperme utilisé pour l'insémination peut être du sperme frais, traité ou non. Ce peut être aussi du sperme congelé, que l'on peut conserver pendant des mois, voire des années. Cette conservation se fait en « paillettes », petits tubes de matière plastique fermés aux deux extrémités. A partir d'un éjaculat, on peut préparer un nombre variable de paillettes en fonction de la richesse en spermatozoïdes mobiles observés dans le sperme. Les spermatozoïdes sont congelés dans un milieu de conservation approprié. Les paillettes sont conservées dans des containers d'azote liquide (-180°).



# LES TECHNIQUES D'ASSISTANCE MÉDICALE A LA PROCRÉATION

Le plus souvent, le sperme utilisé est celui du conjoint. Dans certains cas de stérilité masculine ou s'il existe un risque de transmission d'une maladie grave, on peut avoir recours à des paillettes de sperme d'un donneur anonyme fourni par une banque de sperme. On parle alors d'**Insémination artificielle avec donneur** (IAD).

Le don de sperme et l'IAD nécessitent toutes sortes de précautions, sanitaires et juridiques, dont il sera question dans le dernier chapitre de cette brochure.

L'insémination artificielle doit être réalisée obligatoirement en période ovulatoire. Le succès de l'insémination dépend donc du moment du cycle où elle est faite. Il faut par ailleurs que les trompes (au moins l'une des deux trompes) soient perméables et permettent la rencontre de l'ovule avec les spermatozoïdes.

**Technique simple et ne nécessitant pas d'hospitalisation, l'insémination artificielle présente l'intérêt de pouvoir être répétée facilement.** Suivant les circonstances, les chances d'obtenir une grossesse sont de l'ordre de 7 à 15 % par cycle. Classiquement, si malgré quatre à six cycles d'insémination, la grossesse ne survient pas, votre médecin vous proposera le plus souvent une fécondation *in vitro*.

## LA FÉCONDATION *IN VITRO* (FIV)

Plus de 300 000 couples dans le monde ont pu obtenir un enfant par cette technique.

Pour réaliser une FIV, le sperme est recueilli et préparé au laboratoire comme pour une insémination artificielle. Le recueil des ovocytes est plus complexe, car il nécessite une ponction des ovaires.

Au laboratoire, les gamètes sont ensuite mis en fécondation, *in vitro* (dans un récipient), afin de réaliser l'étape de fécondation.

**La fécondation *in vitro* comporte donc plusieurs étapes qu'il faut bien comprendre pour mieux en accepter les contraintes :**

- la stimulation ovarienne ;
- le prélèvement des ovocytes ;
- la fécondation *in vitro* proprement dite ;
- le transfert des embryons dans l'utérus.

### La stimulation ovarienne

Plus on a d'ovocytes mis en fécondation, plus on a de chances d'obtenir des embryons. La stimulation de l'ovulation favorise la sélection et le développement jusqu'à maturation de plusieurs follicules dans les ovaires de la femme. Le plus souvent, ce traitement est réalisé en deux phases :

- une phase de blocage ;
- une phase de stimulation.



En effet, pour éviter la survenue d'une ovulation spontanée, et bien contrôler les effets du traitement stimulant prescrit, on injecte d'abord à la femme un produit qui bloque la production des gonadotrophines par l'hypophyse. C'est la phase de blocage. Les dosages d'hormones dans le sang permettent de s'assurer que ce premier résultat a été atteint. Une fois le blocage obtenu, on administre une hormone qui stimule le développement des follicules, la FSH.

La dose de FSH à injecter est variable d'une femme à l'autre et, quelle que soit la posologie prescrite, l'équipe médicale doit suivre de près la réponse ovarienne au traitement. Des dosages répétés d'estradiol dans le sang et des échographies des ovaires sont effectués pour cette évaluation.

Récemment de nouveaux médicaments ont été mis à la disposition des médecins permettant ainsi de proposer d'autres méthodes de stimulation. Le début de la phase de blocage peut être retardé ce qui permet de raccourcir considérablement le cycle de traitement. Le schéma du suivi de réponse de l'ovaire à la stimulation sera le même que celui décrit précédemment.

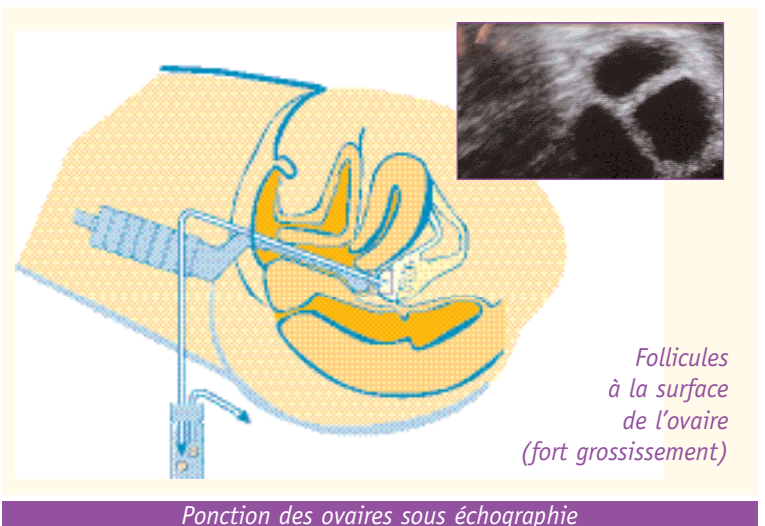
Lorsque plusieurs follicules d'un diamètre de 15 à 18 mm se sont développés à la surface des ovaires, on peut déclencher l'ovulation. On fait appel pour cela à une autre hormone ayant les effets de la LH (hormone hypophysaire qui provoque l'ovulation). C'est l'hormone gonadotrophine chorionique humaine, désignée habituellement par ses initiales en langue anglaise : hCG. Une injection unique d'hCG suffit à provoquer l'ovulation qui survient dans un délai de 32 à 38 heures.

### Le prélèvement des ovocytes

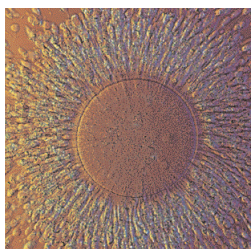
Le médecin visualise, par échographie, les follicules mûrs qui font saillie à la surface de l'ovaire. Il dirige une aiguille au fond du vagin et traverse la paroi en direction des ovaires. Le contenu des follicules (ovocyte entouré de quelques cellules et le liquide folliculaire) est aspiré. Le prélèvement des ovocytes est réalisé environ 36 heures après injection d'hCG.

La ponction des follicules demande une courte hospitalisation (le plus souvent en « hôpital de jour ») et parfois une anesthésie.

A l'aide d'une loupe binoculaire, le biologiste analyse les liquides prélevés. Il compte le nombre de follicules récupérés et les



## LES TECHNIQUES D'ASSISTANCE MÉDICALE A LA PROCRÉATION

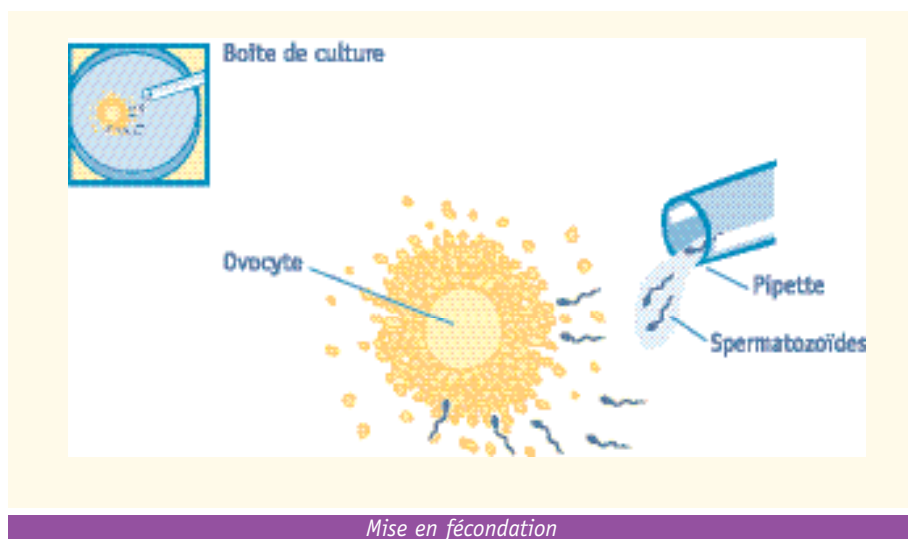


Follicule

dépose dans un milieu liquide favorable à leur conservation. Le plus souvent, après stimulation ovarienne, on recueille entre 5 et 10 ovocytes, c'est-à-dire beaucoup plus qu'il n'en faut pour une grossesse naturelle. Les ovocytes qui présentent les caractéristiques nécessaires à la mise en fécondation *in vitro* sont conservés dans l'incubateur à 37 °C jusqu'à l'étape suivante. Cette étape technique est la même, qu'il s'agisse des ovocytes de la conjointe ou d'une donneuse.

### La fécondation proprement dite

Cette technique est appelée FIV conventionnelle. Le jour même de la ponction des follicules ovariens, le conjoint prélève son sperme, au laboratoire. Il peut également s'agir d'un sperme préalablement congelé ou du sperme d'un donneur délivré par une banque de sperme (CECOS). Quelle que soit son origine, le sperme est traité pour sélectionner les spermatozoïdes les plus mobiles qui sont a priori les plus féconds. Puis ovocytes et spermatozoïdes sont placés dans un milieu de culture favorable à leur survie et mis dans l'incubateur à 37 °C. C'est l'étape de mise en fécondation *in vitro*.

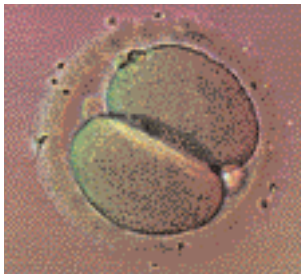


Mise en fécondation

Au bout de 24 heures d'incubation, le biologiste regarde au microscope si la fécondation a eu lieu. Les cellules folliculaires entourant l'ovocyte sont éliminées. L'ovocyte fécondé se présente alors sous forme d'une cellule à deux noyaux, l'un d'origine paternelle, l'autre d'origine maternelle. Ce stade essentiel est désigné « stade des **2 pro-nucléi** » ou **2 PN**.



Ovocyte fécondé (zygote)  
à 24 heures



Embryon 2 cellules



Embryon 4 cellules  
à 48 heures



Embryon 8 cellules  
à 72 heures

Après 48 heures d'incubation l'aspect de l'œuf fécondé a déjà évolué. Il est constitué de plusieurs cellules et entouré d'une enveloppe appelée zone ou membrane pellucide. C'est déjà un embryon que l'on peut transférer dans l'utérus maternel.

L'endomètre (revêtement interne de l'utérus) s'est préparé pour recevoir un éventuel embryon. Il a, lui aussi, bénéficié de la stimulation par la FSH administrée lors de la stimulation et de la sécrétion d'estrogènes et de progestérone par l'ovaire.

Si le nombre d'embryons obtenu est supérieur au nombre d'embryons que l'on souhaite transférer, la loi autorise la congélation des embryons surnuméraires en vue d'un transfert différé.

Si l'on sait conserver ainsi par congélation les embryons (et les spermatozoïdes), on n'a pas encore mis au point de technique satisfaisante pour la conservation des ovocytes ponctionnés.

### Le transfert des embryons dans l'utérus

La technique du transfert est très semblable à celle de l'insémination artificielle intra-utérine (IIU, voir p. 13). Il s'agit là aussi d'une intervention indolore qui ne nécessite ni anesthésie ni hospitalisation.

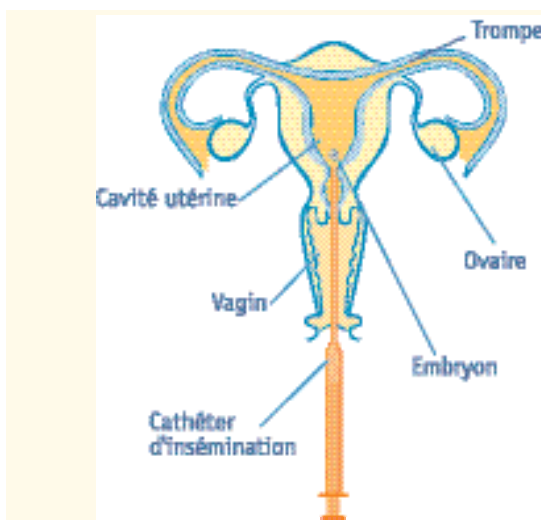
Les embryons baignant dans une goutte de milieu de culture sont aspirés à l'aide d'un fin tube souple et introduits par le canal cervical jusque dans l'utérus où ils sont déposés : **c'est le transfert embryonnaire.**

Après ce transfert, environ 12 jours sont nécessaires pour avoir l'assurance qu'une grossesse se développe. C'est en effet le temps nécessaire pour qu'apparaisse dans le sang, à concentration suffisante, la bêta hCG, l'hormone sécrétée par l'embryon qui prouve la grossesse.

Pour faire le diagnostic de grossesse :

- **Si le taux de  $\beta$ hCG est nettement supérieur à 50 mUI/ml après 10 jours**, c'est le signe d'un début de grossesse. Il convient de répéter le dosage 48 heures après, pour vérifier que le taux de  $\beta$ hCG augmente (dans une grossesse évolutive débutante, ce taux double toutes les 48 heures).

## LES TECHNIQUES D'ASSISTANCE MÉDICALE A LA PROCRÉATION



Transfert embryonnaire

• Si le taux de  $\beta$ hCG est inférieur à 50 mUI/ml : il peut s'agir d'un taux résiduel d'hormones lié à la stimulation. Il convient de refaire un dosage de contrôle 48 heures plus tard afin de vérifier si le taux augmente ou au contraire diminue.

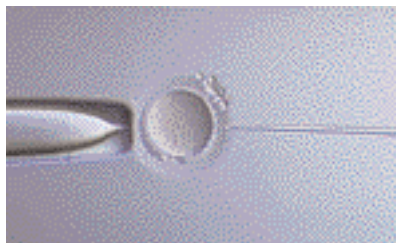
Il faut prévoir une première échographie à la quatrième ou cinquième semaine après le transfert des embryons. Elle permet de savoir combien d'embryons sont implantés, et si l'on observe déjà des contractions cardiaques qui constituent un signe de vitalité de l'embryon.

S'il s'agit du transfert d'embryons qui ont été préalablement congelés, l'étape de transfert est identique. Le biologiste décongèlera les embryons la veille ou le jour du transfert, selon des procédures spécifiques. Les embryons présentant les caractéristiques nécessaires après décongélation sont transférés selon la même technique que celle utilisée pour les embryons non congelés. Le taux de succès après transfert d'embryons congelés est légèrement inférieur.

Cependant cette technique reste intéressante, car elle permet d'augmenter le nombre de transferts (et donc les chances de grossesse) à partir d'une seule ponction.

### L'ICSI

Cette technique est également appelée FIV avec micromanipulation. L'ICSI<sup>(1)</sup> constitue une variante de la fécondation *in vitro*. Introduite en 1992 dans le traitement de l'infécondité, elle est actuellement pratiquée en France par la majorité des centres d'AMP. Elle se justifie notamment dans les situations de stérilité masculine (quantité de spermatozoïdes insuffisante), après échec de fécondation en FIV conventionnelle. Le traitement de stimulation des ovaires est le même que pour la FIV conventionnelle.



Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)

Pour obtenir la fécondation en ICSI, on injecte directement un seul spermatozoïde dans chaque ovocyte. Cette micro-injection est faite sous microscope avec un dispositif de grande précision (micromanipulateur). Il s'agit d'une intervention très délicate, même entre des mains très expertes. Et comme pour toutes les techniques d'AMP, l'obtention d'une grossesse n'est pas assurée.



Le spermatozoïde injecté peut provenir de sperme frais, obtenu par masturbation, mais on peut aussi en cas de nécessité obtenir les spermatozoïdes par aspiration à l'aiguille au niveau du testicule ou de l'épididyme. Tout comme dans la FIV conventionnelle, on peut utiliser des spermatozoïdes conservés par congélation, ceux du conjoint ou d'un donneur.

Une fois l'injection du spermatozoïde réalisée, les étapes suivantes sont les mêmes que dans la FIV conventionnelle. Après 48 à 72 heures d'incubation *in vitro*, l'embryon est « transféré » dans l'utérus à l'aide d'un cathéter souple.

L'ICSI a permis de résoudre un certain nombre de problèmes d'infécondité jusque-là sans solution. Comme il s'agit d'une technique récente, on manque toutefois de recul pour en mesurer tous les avantages... et les inconvénients éventuels.

## LES TECHNIQUES ASSOCIÉES

### • La culture prolongée :

Classiquement, les embryons obtenus par FIV ou ICSI sont transférés ou congelés dans les 2 ou 3 jours suivant la ponction. Grâce à la mise au point des milieux de culture adaptés, il est possible de prolonger l'étape de culture *in vitro* de 2 ou 3 jours. C'est une « culture prolongée ». Dans ce cas, l'embryon ne sera transféré dans l'utérus que 5 ou 6 jours après la ponction. Il est à un stade évolutif plus avancé. L'embryon est alors appelé « blastocyste ». Cette technique peut être associée à la FIV ou à l'ICSI. Elle est proposée en cas d'échec d'implantation répétée ou encore pour permettre une meilleure sélection de l'embryon en cas de transfert embryonnaire unique. Cependant, tous les embryons n'évoluent pas en blastocyste. Il faut donc disposer d'un nombre minimum d'embryons au 3<sup>e</sup> jour après la ponction pour la mettre en œuvre.



Blastocyste

### • L'éclosion assistée ou « Hatching » :

Pour pouvoir s'implanter dans l'utérus l'embryon doit se libérer de l'enveloppe pellucide qui l'entoure et l'a protégée jusque là. Cette étape est appelée l'éclosion embryonnaire. Dans certains cas d'échec d'implantation ou lorsque l'on soupçonne une anomalie de la zone pellucide, il est possible, grâce à différentes techniques, d'ouvrir la zone pellucide et de faciliter ainsi l'éclosion embryonnaire afin de favoriser l'implantation embryonnaire.

# QUELQUES QUESTIONS SOUVENT POSÉES

## QUELLES SONT LES CHANCES DE SUCCÈS DE L'AMP ?

### Après une insémination

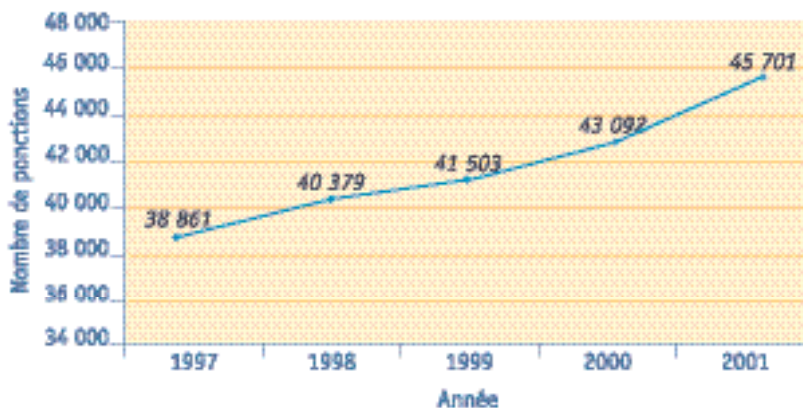
L'acte clinique d'insémination n'est pas soumis à agrément. Il est donc difficile de connaître le nombre exact d'inséminations réalisées en France.

Cependant toutes les inséminations effectuées avec du sperme préparé nécessitent le concours d'un laboratoire agréé qui doit déclarer annuellement le nombre de préparations réalisées et ses résultats. On estime toutefois que l'insémination multiplie par deux les chances de grossesses chez les couples hypofertiles.

L'association insémination + stimulation par les gonadotrophines multiplie par cinq environ les chances de succès (si un couple ayant une infertilité inexpliquée depuis deux ans a un taux de fécondité par mois de 4 %, ses chances de grossesse par cycle de traitement associant stimulation par FSH et IIU se trouvent élevées à 20 %).

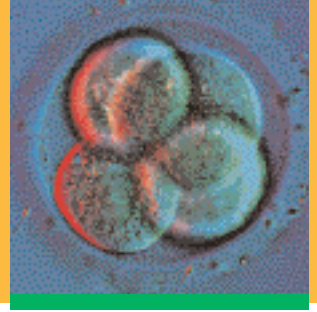
### Après une FIV ou une ICSI

L'objectif de l'AMP est d'obtenir une grossesse permettant la naissance d'un enfant. La FIV ne permet pas toujours d'atteindre cet objectif. Un couple n'ayant aucun problème de fécondité a 25 % de chances d'obtenir une grossesse lors d'un cycle naturel. Chaque couple est un cas particulier. Le nombre de ponction continue à augmenter.

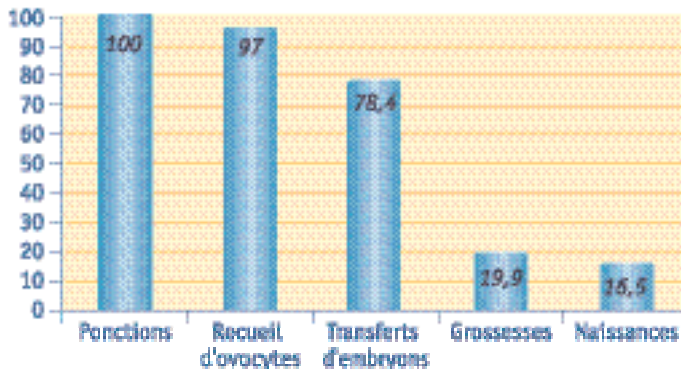


Évolution du nombre de ponctions en France - FIVNAT 2003

Après FIV le taux de réussite varie en moyenne entre 20 et 25 % de grossesse par cycle qui aboutissent dans 16,5 % des cas à la naissance d'au moins un enfant.



Ces résultats varient selon l'origine de la stérilité et de la technique utilisée. Il peut arriver que l'on ne retrouve pas de cause à l'infertilité malgré les nombreux examens pratiqués chez l'un ou l'autre des partenaires.



Résultats obtenus après FIV (en %) - FIVNAT 2003

Afin de mettre toutes les chances de votre côté, il faut avoir à l'esprit que les techniques d'Assistance médicale à la procréation nécessitent de votre part beaucoup de patience et de persévérance.

Il vous faudra suivre les conseils de l'équipe médicale, suivre les traitements prescrits et accepter les examens proposés afin de vous donner le maximum de chances.

Tout ceci demande une grande disponibilité et la participation des deux conjoints.

## QUELS SONT LES ÉCHECS LES PLUS FRÉQUEMMENT RENCONTRÉS ?

- **Une réponse ovarienne trop faible ou trop forte à la stimulation par FSH.**

La réponse ovarienne est imprévisible. Elle peut être insuffisante aux doses de produits utilisées, et ne pas répondre à une augmentation des doses au cours du cycle. Dans ce cas votre médecin sera peut-être amené à arrêter la stimulation pour recommencer une nouvelle stimulation avec une dose plus élevée lors d'un cycle ultérieur. A l'inverse, votre réponse à la stimulation peut être trop forte. L'équipe médicale devra peut-être interrompre le traitement pour le recommencer avec des doses plus modérées lors d'un cycle ultérieur.

- **Une ponction ovarienne** qui ne ramène aucun ovocyte (c'est exceptionnel).

Tous les follicules observés en échographie ne contiennent pas forcément un ovocyte.

- **Les ovocytes recueillis** ne présentent pas toujours les caractéristiques de maturité et d'aspect permettant leur mise en fécondation. Il faut savoir que tous les ovocytes recueillis ne sont pas mûrs et fécondables. La qualité des ovocytes influe sur les résultats de l'AMP.

- **Une absence de fécondation.** Malgré la mise en contact d'ovocytes et de spermatozoïdes présentant des caractéristiques satisfaisantes, la fécondation



## QUELQUES QUESTIONS SOUVENT POSÉES

peut ne pas se produire. Cette absence de fécondation peut être la cause de l'infertilité. La FIV présente alors un intérêt diagnostique. L'ICSI peut être proposée pour pallier cet échec de fécondation.

- **Un arrêt de la division cellulaire.** Une fois la fécondation obtenue, l'embryon peut ne pas se développer. Dans ce cas, il ne pourra pas y avoir de transfert dans l'utérus. Tous les ovocytes fécondés n'évoluent pas en embryons. Le développement de l'embryon peut rester bloqué à un stade précoce.
- **Une absence d'implantation des embryons dans l'utérus.** L'échec d'implantation est la cause d'échec la plus fréquente. Parfois la qualité de l'endomètre est mise en cause mais le plus souvent aucune cause n'est retrouvée.

### QUELS SONT LES RISQUES DE FAUSSES COUCHES ?

Le nombre de fausses couches n'est pas négligeable (10 à 15 % dans les grossesses après FIV). Dans tous les cas, on recherche l'origine de la fausse couche. Le plus souvent aucune cause majeure n'est retrouvée.

### Y A-T-IL UN NOMBRE LIMITÉ DE TENTATIVES D'AMP ?

Aucun texte ne prévoit un nombre limite de tentatives d'AMP. Cependant le guide des bonnes pratiques publié par arrêté ministériel préconise un maximum de six cycles d'inséminations. Au-delà de ce chiffre, il est souvent proposé de faire une fécondation *in vitro*.

De même après quatre échecs de FIV, avec ou sans micro-injection, il est souhaitable d'analyser à nouveau le dossier médical et biologique avant de recommencer une nouvelle tentative.

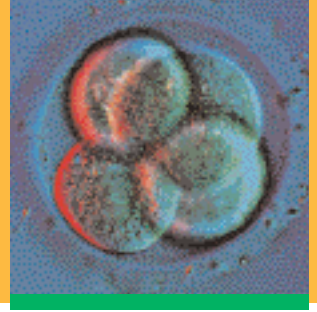
### SUR QUELS CRITÈRES CHOISIT-ON LES EMBRYONS À TRANSFÉRER OU À CONGELER ?

Le premier critère est un critère morphologique. Les ovocytes puis les embryons sont observés par le biologiste au microscope et classés en fonction de leur aspect. Le deuxième critère est un critère d'évolutivité basé sur l'observation des divisions cellulaires de l'embryon *in vitro*. Seuls les embryons présentant des caractéristiques et une évolutivité satisfaisantes sont transférés lors du cycle de FIV ou congelés en vue d'un transfert lors d'un cycle ultérieur. Les embryons ne répondant pas à ces critères ne seront ni transférés ni conservés.

### QUELS SONT LES AVANTAGES DE LA CONGÉLATION DES EMBRYONS NON TRANSFÉRÉS ?

Lors d'une FIV avec ou sans micromanipulation on obtient souvent plus de deux ou trois embryons évolutifs. Afin de limiter le risque de grossesse multiple et de prématurité, on ne transfère généralement que deux embryons, pas plus de trois en tout cas (sauf cas particulier).

La congélation des embryons non transférés lors du cycle de la ponction permet des transferts lors d'un cycle ultérieur sans avoir besoin d'une nouvelle ponction. Même si le taux de grossesse obtenu après décongélation est légèrement inférieur à celui



obtenu avec des embryons « frais », cette pratique augmente les chances de grossesse à partir d'une même ponction. Une tentative de FIV peut donc permettre parfois deux ou trois transferts à partir d'une seule ponction.

### LE COUPLE PEUT-IL REFUSER LA CONGÉLATION DE SES EMBRYONS ?

Oui. Vous devez exprimer clairement votre choix par écrit, acceptation ou refus, avant la mise en œuvre de la FIV. Mais attention, le refus de la congélation peut avoir une incidence sur les résultats de la tentative.

Si vous acceptez la congélation, tous les ovocytes recueillis seront mis en fécondation, ce qui vous donne un maximum de chances d'obtenir des embryons.

Si vous refusez la congélation, un nombre maximum de trois ovocytes seulement serait mis en fécondation. Or tous les ovocytes ne sont pas forcément fécondés. La limitation à trois du nombre d'ovocytes mis en fécondation fait courir le risque de ne pas obtenir d'embryon. C'est donc une décision qui mérite une réflexion approfondie. Il ne faut pas hésiter à en parler avec l'équipe médicale qui vous suit.

### QUEL EST LE DEVENIR DES EMBRYONS CONGELÉS ?

La loi du 7 Août 2004 autorise la congélation des embryons non transférés lors du cycle d'AMP.

Chaque année vous aurez à informer par écrit le biologiste agréé qui conserve vos embryons de l'évolution de votre projet parental. En cas de maintien de ce projet, vous pouvez demander le renouvellement de la conservation de vos embryons. Pour les couples n'ayant plus de projet parental, ils peuvent consentir :

- à ce que leurs embryons soient accueillis par un autre couple ;
- ou qu'ils fassent l'objet d'une recherche biomédicale dans les conditions et les limites fixées par la législation en vigueur ;
- ou qu'il soit mis fin à leur conservation.

Dans tous les cas votre consentement ou votre demande doit être exprimée par écrit et faire l'objet d'une confirmation écrite après un délai de réflexion de trois mois.

Dans le cas où l'un des deux membres du couple consultés à plusieurs reprises ne répond pas à l'appel du biologiste, il sera mis fin à la conservation de l'embryon si la durée de celle-ci est supérieure à cinq ans. Il en sera de même en cas de désaccord des membres du couple sur le maintien ou le devenir des embryons.

Dans le cas de l'accueil d'embryons par un autre couple, si cet accueil n'a pu être réalisé dans un délai de cinq ans suivant la signature du consentement, il sera mis fin à la conservation des embryons.

### NOS EMBRYONS PEUVENT-ILS ÊTRE UTILISÉS POUR LA RECHERCHE ?

La recherche sur l'embryon est interdite. Cependant, à titre exceptionnel, **lorsque le couple y consent**, des études peuvent être autorisées sous réserve qu'il ne s'agisse pas de clonage ou de techniques portant atteinte à l'intégrité de l'embryon.

## QUELQUES QUESTIONS SOUVENT POSÉES

L'embryon ayant été l'objet d'une recherche ne pourra être transféré à des fins de grossesse.

Ces recherches font l'objet d'une surveillance et d'un encadrement très stricts par les autorités de santé compétentes.

### QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES ÉVENTUELLES DE L'AMP CHEZ L'ENFANT À NAÎTRE ?

De nombreuses enquêtes ont été entreprises pour répondre à cette question. Elles ont toutes donné des résultats très rassurants. Il n'y a pas plus d'anomalies observées chez les enfants nés après FIV que chez les enfants nés selon le processus naturel.

Les dernières études menées chez les enfants nés après ICSI semblent donner les mêmes résultats. L'ICSI étant plus récente, les spécialistes restent vigilants et les études se poursuivent, en particulier chez les enfants dont les pères sont porteurs d'anomalies génétiques.

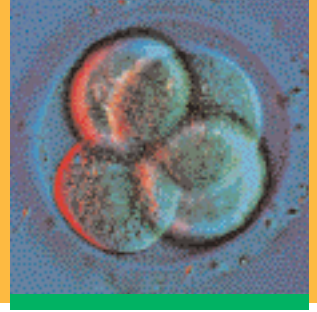
La congélation n'occasionne pas d'anomalies de l'embryon ou du fœtus.

### À QUOI SERVENT LES DOSAGES DANS LE SANG DEMANDÉS PAR LE GYNÉCOLOGUE ?

Ils sont indispensables pour établir le diagnostic mais également pour le suivi des traitements. Des prélèvements de sang sont nécessaires à différentes étapes de l'AMP. Le laboratoire dose les hormones sécrétées par différentes glandes de votre organisme.

#### Chez la femme :

- **La réserve ovarienne** sert à apprécier le fonctionnement de l'ovaire. Elle est évaluée grâce à des dosages faits en tout début de cycle (2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> jour des règles). Cet examen sanguin est couplé à une échographie effectuée le même jour qui permet de compter le nombre de follicules se développant à la surface de l'ovaire. On dose l'estradiol, la FSH, la LH. Plus récemment on a proposé d'y associer soit des dosages de l'inhibine ou de l'hormone antimullérienne.
- **L'estradiol** est sécrété par les cellules qui entourent l'ovocyte. Lors de la stimulation ovarienne, les follicules produisent de l'estradiol qu'on peut doser dans le sang. Ceci permet d'apprécier le degré de maturité des follicules observés à l'échographie et de guider le médecin dans le choix du jour de déclenchement de l'ovulation.
- **La progestérone** est la preuve de la survenue de l'ovulation qu'elle soit spontanée ou en réponse à une stimulation. Lors de l'ovulation spontanée, à la place de l'ovocyte, il se forme une glande : le corps jaune qui sécrète la progestérone. Lors d'une FIV, la ponction des ovocytes est suivie de la formation du corps jaune à la surface de l'ovaire, comme après une ovulation spontanée.



**Chez l'homme :** on dosera la testostérone pour s'assurer que les quantités d'hormones mâles sécrétées par le tissu testiculaire sont suffisantes.

**Chez les deux membres du couple :** on peut être amené à doser aussi les gonadotrophines hypophysaires (FSH et LH) lorsqu'on a des raisons de craindre un mauvais fonctionnement de l'hypophyse, des ovaires ou des testicules.

Certains de ces dosages (l'estradiol notamment) doivent être répétés plusieurs fois au cours d'un même cycle. Ils permettent de déterminer le moment où il faut déclencher l'ovulation.

### FAUT-IL RESPECTER UN DÉLAI ENTRE DEUX TENTATIVES D'AMP ?

Les inséminations artificielles peuvent être réalisées lors de cycles successifs. Cependant, le délai nécessaire pour établir le diagnostic d'une grossesse fait que les inséminations sont effectuées en réalité un cycle sur deux. Au bout de quatre à six cycles, sans grossesse, il est licite d'avoir recours à la FIV.

La fécondation *in vitro* étant une technique plus contraignante, elle ne peut pas être répétée aussi souvent. On laisse généralement deux ou trois cycles sans traitement hormonal entre deux interventions successives. On peut donc réaliser deux ou trois tentatives de FIV au maximum par an. Cette fréquence est la même pour l'ICSI.

Il n'y a pas de hiérarchisation des techniques. Seules les données du dossier médical permettront à l'équipe clinico-biologique de choisir la technique la plus adaptée à votre situation.

### LE REPOS EST-IL NÉCESSAIRE APRÈS UNE INSÉMINATION OU UN TRANSFERT D'EMBRYONS ?

Quelle que soit la technique d'AMP, la femme peut (sauf cas très particuliers) reprendre des activités normales. Le repos systématique n'améliore en rien les résultats. Il est même préférable pour le moral du couple de ne pas rester à attendre inactifs, ce qui favorise le stress et l'anxiété.

### QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES QUE L'ON OBSERVE LORS DES TRAITEMENTS D'AMP ?

Les techniques d'AMP décrites ci-dessus comportent deux risques particuliers que les médecins s'efforcent de réduire autant qu'il est possible :

- une réponse excessive de l'ovaire aux traitements : on parle d'hyperstimulation ovarienne ;
- le risque de grossesses multiples.

**L'hyperstimulation ovarienne** peut être plus ou moins importante.

La réponse à la stimulation est variable d'une femme à l'autre, mais également chez une même femme, d'un cycle à l'autre. C'est pourquoi le suivi médical du traitement hormonal est capital. Ce suivi médical se fait essentiellement par des dosages

## QUELQUES QUESTIONS SOUVENT POSÉES

d'estradiol dans le sang et par des échographies des ovaires. L'hyperstimulation se caractérise par le développement au sein de l'ovaire de follicules trop nombreux. Les ovaires deviennent douloureux. Cette douleur allant en s'accroissant, une hospitalisation est parfois nécessaire dans les cas extrêmes. N'hésitez pas à contacter votre équipe médicale si c'est le cas.

**Les grossesses multiples** ne doivent pas être considérées comme une réussite. En effet, ces grossesses dites gémellaires (deux fœtus) et plus encore, les grossesses triples (trois fœtus) ou davantage, exposent les fœtus et la mère à toutes sortes de complications. Le risque de fausse couche n'est pas négligeable et le nombre d'accouchements prématurés est augmenté. Ce risque de prématurité pose le problème du risque vital pour ces enfants.

C'est pourquoi, lors d'insémination artificielle, on limite la dose d'hormone administrée, afin d'obtenir un petit nombre de follicules. En cas de développement de plus de trois follicules, le traitement sera arrêté et l'insémination suspendue. Il faut respecter les consignes fournies alors par votre médecin. L'abstinence sexuelle ou les rapports protégés sont conseillés pour éviter une grossesse multiple.

Lors de la fécondation *in vitro* ou d'une ICSI avec transfert d'embryons, il est habituel maintenant de limiter le nombre d'embryons à deux. Plus rarement, l'équipe clinico-biologique peut être amenée à envisager un transfert d'un nombre supérieur d'embryons en fonction du rang de la tentative et des résultats des tentatives précédentes. Le transfert d'un seul embryon est pratiqué dans quelques rares indications d'infertilité.

En dehors de ces deux situations particulières, les traitements d'AMP s'accompagnent en général de **petits désagréments associés**, à savoir :

- des maux de tête, des bouffées de chaleurs, une prise de poids modérés secondaire au traitement de stimulation ovarienne ;
- des douleurs abdominales modérées dans les heures qui suivent la ponction.

Enfin, la ponction ovarienne est un geste chirurgical et doit donc toujours être précédée par une consultation avec un anesthésiste

### ■ PEUT-ON BÉNÉFICIER D'UNE PRISE EN CHARGE EN AMP LORSQU'ON EST PORTEUR D'UNE INFECTION VIRALE ?

Oui. L'arrêté du 10 Mai 2001 précise les conditions de prise en charge des couples porteurs d'une infection virale dans les centres d'AMP français répondants aux critères définis pour assurer une telle activité.

### ■ LES INTERVENTIONS D'AMP SONT-ELLES REMBOURSÉES PAR LA SÉCURITÉ SOCIALE ?

D'une façon générale, mais selon des modalités qui peuvent varier suivant l'organisme social auquel vous êtes rattaché, il existe des possibilités de prise en charge. Le Code de la Sécurité sociale prévoit explicitement le remboursement à 100 % (« exonération du ticket modérateur ») pour les « investigations nécessaires au

## GLOSSAIRE

Sigles utilisés dans la brochure

- AMP :** Assistance médicale à la procréation
- CECOS :** Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains
- FIV :** Fécondation *in vitro*
- FIVNAT :** Association qui analyse les résultats d'AMP en France
- FSH :** Follicle Stimulating Hormone  
(hormone de stimulation folliculaire)
- GEU :** Grossesse extra-utérine
- hCG :** Human Chorionic Gonadotropin  
(gonadotrophine chorionique humaine)
- IA :** Insémination artificielle
- IAC :** Insémination artificielle de couple (avec le sperme du conjoint)
- IAD :** Insémination artificielle avec donneur (de sperme)
- ICSI :** Intra-Cytoplasmic Sperm Injection  
(injection d'un spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte)
- IIC :** Insémination intra-cervicale
- IIU :** Insémination intra-utérine
- LH :** Luteinizing hormone (hormone de lutéinisation)



## DÉFINITIONS

**Blastocyste ou blastocyte** : embryon de 5 à 6 jours constitué d'une centaine de cellules.

**$\beta$ hCG** : hormone sécrétée par l'embryon qui permet de faire le diagnostic d'une grossesse.

**Cathéter** : tube fin et souple qui sert notamment pour introduire des spermatozoïdes ou des embryons dans l'utérus.

**Caryotype** : analyse des chromosomes contenus dans le noyau d'une cellule.

**Col utérin** : partie basse de l'utérus, traversée par le canal cervical, qui s'ouvre très largement à l'accouchement pour laisser passer le fœtus.

**Canal cervical** : canal qui traverse le col utérin et fait communiquer le vagin et l'utérus.

**Corps jaune** : glande temporaire qui se forme à la place laissée libre par l'ovocyte expulsé lors de l'ovulation. Il sécrète une hormone : la progestérone.

**Echographie** : méthode de visualisation des organes par réflexion d'ultrasons. Permet en particulier de visualiser le développement des follicules dans l'ovaire et du fœtus dans l'utérus.

**Embryon** : premier stade de développement d'un ovocyte fécondé. Il est constitué de plusieurs cellules. On parle d'embryon jusqu'au 3<sup>e</sup> mois de grossesse, de fœtus au-delà.

**Ejaculat** : quantité de sperme émise lors d'une éjaculation.

**Endomètre** : revêtement interne de la cavité utérine dans lequel se fait la nidation du blastocyste.

**Epididyme** : canal collecteur qui draine le testicule. Assure le transport des spermatozoïdes du testicule vers le canal déférent.

**Estradiol** : hormone sexuelle sécrétée par les ovaires chez la femme.

**Fécondation** : pénétration d'un spermatozoïde (cellule reproductrice mâle) dans un ovocyte (cellule reproductrice féminine). La fusion des deux noyaux aboutit à la formation d'un embryon.

**Follicule** : ensemble formé par un ovocyte et les cellules qui l'entourent au sein de l'ovaire.

**Gamète** : cellule reproductrice mâle (spermatozoïde) ou femelle (ovocyte).

**Glaire cervicale** : sécrétion claire et filante élaborée par les glandes du canal cervical. Zone de filtrage pour les spermatozoïdes éjaculés dans le vagin lors de leur migration vers l'utérus.

**Gonade** : glande génitale. Terme qui s'applique aux ovaires (gonades femelles) et aux testicules (gonades mâles).

**Gonadotrophine** : hormone sécrétée par l'hypophyse dans le sang et qui va agir à distance sur les gonades.

**Hypophyse** : petite glande située à la base du cerveau. Elle sécrète plusieurs types d'hormones en particulier les gonadotrophines qui agissent sur les gonades.

**Hypothalamus** : zone spécifique du cerveau qui élabore et envoie à l'hypophyse un message hormonal.

**Infécondité** : difficulté à procréer.

**In vitro** : (littéralement « dans un verre »), se dit de techniques réalisées au laboratoire, en dehors de l'organisme humain.

**In vivo** : (par opposition à *in vitro*), se dit des interventions effectuées à l'intérieur du corps.

**Nidation** : implantation d'un embryon dans la muqueuse utérine (endomètre).

**Œuf** : ovocyte fécondé.

**Ovaires** : Glandes génitales de la femme. Il y a deux ovaires : un droit et un gauche.

**Ovocyte** : cellule chez la femme qui permet la reproduction.

**Ovulation** : ouverture d'un follicule mûr à la surface de l'ovaire et expulsion de l'ovocyte.

**Progestérone** : hormone sécrétée principalement par le corps jaune en deuxième partie du cycle menstruel.

**Spermatozoïde** : cellule reproductrice de l'homme. Ce sont des cellules mobiles qui se déplacent grâce à un flagelle.

**Sperme (ou semence)** : fluide éliminé lors de l'éjaculation. Il est constitué par les sécrétions des glandes (prostate et vésicules séminales) et des spermatozoïdes produits par les testicules.

**Spermocytogramme** : analyse de l'aspect morphologique des spermatozoïdes éjaculés.

**Spermogramme** : analyse des caractéristiques du sperme éjaculé (volume, mobilité, numération).

**Testicules** : glandes génitales mâles.

**Testostérone** : Hormone mâle, sécrétée par les testicules.

**Transfert** : terme utilisé pour désigner l'introduction dans la cavité utérine d'un ou plusieurs embryons après fécondation *in vitro*.

**Trompes** : tubes très fins qui captent les ovocytes lors de l'ovulation. C'est dans les trompes que s'effectue la fécondation naturelle. Les contractions des trompes entraînent l'embryon jusqu'à l'utérus.

**Utérus** : organe creux, site naturel de la grossesse chez la femme.

**Zygote** : œuf fécondé qui présente deux noyaux, l'un provenant de la mère l'autre du père.