



**UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE MARRAKECH**

Année 2015

Thèse N° 68

**Fécondation in vitro (FIV)
expérience du service de gynécologie obstétrique
du CHU Mohammed VI de Marrakech**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../2015

PAR

Mlle. NOURA HACHMANE

Née Le 23 Novembre 1989 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Infertilité-procréation médicalement assistée- fécondation in vitro- L'injection
intra-cytoplasmique de spermatozoïde ICSI

JURY

MR. A. SOUMMANI

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

PRESIDENT

MR. Y. AITBENKADDOUR

Professeur Agrégé de Gynécologie-Obstétrique

RAPPORTEUR

MR. H. ASMOUKI

Professeur Agrégé de Gynécologie-Obstétrique

Mme. A. BASSIR

Professeur Agrégée de Gynécologie-Obstétrique

JUGES

MR. L. BOUKHANI

Professeur Agrégé de Gynécologie- Obstétrique

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

(سورة البقرة)



Serment d'hypocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948







LISTE DES

PROFESSEURS





UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire: Pr Badie Azzaman MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la recherche et la coopération : Pr.Ag. Mohamed AMINE

Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha (Militaire)	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie

EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
FIKRY Tarik	Traumato-orthopédie A	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	ELFIKRI Abdelghani (Militaire)	Radiologie
ABOUCHADI Abdeljalil (Militaire)	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique A
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADERDOUR Lahcen	Oto-rhino-laryngologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AIT AMEUR Mustapha (Militaire)	Hématologie Biologique	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique B
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique A	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie B	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha (Militaire)	Chirurgie-vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
AMINE Mohamed	Epidémiologie-clinique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation

AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KOULALI IDRISSI Khalid (Militaire)	Traumato- orthopédie
ARSALANE Lamiae (Militaire)	Microbiologie - Virologie	KRIET Mohamed (Militaire)	Ophtalmologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAKMACHI Mohamed Amine	Urologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LAOUAD Inass	Néphrologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BEN DRISS Laila (Militaire)	Cardiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi (Militaire)	Chirurgie Générale
BOUCHENTOUF Rachid (Militaire)	Pneumo- phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MOUFID Kamal(Militaire)	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	OUALI IDRISSI Mariem	Radiologie
CHAFIK Aziz (Militaire)	Chirurgie thoracique	QACIF Hassan (Militaire)	Médecine interne
CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	QAMOUSS Youssef (Militaire)	Anesthésie- réanimation
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RADA Nouredine	Pédiatrie A
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	RAIS Hanane	Anatomie pathologique

EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BARNI Rachid (Militaire)	Chirurgie- générale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Miriame (Militaire)	Rhumatologie
AISSAOUI Younes (Militaire)	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénéque
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said (Militaire)	Médecine interne
ARABI Hafid (Militaire)	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine (Militaire)	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi (Militaire)	Radiologie	LAHKIM Mohammed (Militaire)	Chirurgie générale

BAIZRI Hicham (Militaire)	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar (Militaire)	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub (Militaire)	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed (Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MOUHSINE Abdelilah (Militaire)	Radiologie
BENLAI Abdeslam (Militaire)	Psychiatrie	NADOUR Karim(Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef (Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua (Militaire)	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam (Militaire)	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness (Militaire)	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef (Militaire)	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid (Militaire)	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa (Militaire)	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah (Militaire)	Chirurgie Thoracique



DEDICACES

C'est avec une belle insouciance que j'ai entrepris cette aventure doctorale, Heureuse à l'idée de pouvoir poursuivre mes réflexions en milieu universitaire. Puis au fil des ans, les embûches et les incertitudes se sont multipliées de sorte qu'aujourd'hui, je constate que n'eût été du soutien de certaines personnes-clefs, j'aurais difficilement pu mener ce projet à terme.

*Merci d'abord à mon professeur rapporteur, **Mr YASSIR AITBENKADDOUR**, qui tout au long de mes études doctorales, aura assumé avec brio son rôle de guide intellectuel. Jusqu'à la toute fin, il aura su m'impressionner par sa disponibilité indéfectible et par la justesse et la minutie de ses commentaires. Son ouverture d'esprit et son approche respectueuse m'auront permis d'aller jusqu'au bout de l'exercice et de réaliser une thèse à l'image de mes préoccupations intellectuelles.*

*Ce long projet de recherche s'appuie également sur la rencontre de **quarante couples** qui ont généreusement accepté avec authenticité et engagement, de bien vouloir discuter d'un sujet personnel et sensible et partager avec une inconnue leur histoire familiale. Je les en remercie sincèrement.*

*Merci à ma famille, à mes parents, **Mr le colonel HACHMANE MOHAMED**, **Mme SAIDA MAROUI** qui ont toujours accordé une place de premier plan à l'éducation et qui nous ont encouragées, mes sœurs et moi, à poursuivre nos études et à aller au bout de nos capacités, et ce sans jamais nous imposer une pression à la performance.*

*Merci à mes sœurs, **Houda, Loubna et hajar HACHMANE** qui ont largement contribué à me changer les idées et à me faire apprécier ma propre "belle et grande" famille. Merci aussi pour la relecture attentive de certaines sections de la thèse.*

*À la mémoire de ma très chère **mimma MAHJOUBA**, occupant la place de la mère. Ce travail est pour moi le fruit de tes prières. C'est à travers tes encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers tes critiques que je me suis réalisée.*

*J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondé en moi.
Je te rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.*

Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble et de t'exprimer tout mon respect.

*Puisse Dieu tout puissant t'accorder sa clémence,
sa miséricorde et t'accueillir dans son saint paradis*

Un hommage à mes oncles Mr KHALID MENZAR, Mr Moulay Hafid ALAOUI LAMRANI , Mr Moulay AHMED ALAOUI LEMRANI ainsi qu'à tous les membres de ma grande famille.

Merci à mon cher CHAFIQ HILMI, pour son support inconditionnel, sa présence et sa compréhension lors de mes grands moments d'incertitude et parfois de découragement.

Merci à mes fidèles amies proches : Dr Safia SOUKRAT, Dr Imane ELHIDAOUI, Dr Ibtissam ROUMANI , Dr INZALE Nouha ,cette amitié qui évoluait en se renforçant au fil de ces années de travail autonome où les contacts avec l'extérieur sont parfois bien limités!

Merci à mes ami(e)s ; Dr BAKRIM AMARIR, Dr ZABROUG Sanae , Dr Zakaria BENYAICH, Dr Abdelali HADI, Dr AMRAOUZA Khadija, Dr Zakaria RAMZY, Dr HARRATI, Dr Nabil BOUSLOUSS, Dr Meriem CHTATI, Merci à tous les membre du comité de l'association des médecins internes de marrakech , vous étiez une vraie famille.

Une reconnaissance spéciale à mon ami Mr Yassine KAYANE, infographiste collaborant dans réalisation de la brochure d'information de la fiv. Je connaissais votre sérieux et avais toute confiance en vous, en vous demandant de réaliser ce travail, mais au-delà du savoir-faire que je vous connaissais, je dois avouer que j'ai été particulièrement satisfaite de votre collaboration.

Je remercie toute l'équipe du service de Gynécologie obstétrique du CHU Mohammed VI qui m'ont toujours encouragé et soutenue depuis le début de ma thèse ; ceux qui ont toujours su trouver les mots pour me redonner la force de continuer et d'aller au bout de cette aventure qu'est la thèse

A tous ceux qui me sont chers Et que je n'ai pas pu citer leurs noms...

A decorative horizontal frame with ornate, symmetrical scrollwork at each end. The word "REMERCIEMENTS" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

REMERCIEMENTS

*A notre maître et président de thèse : Pr. A. SOUMMANI professeur
d'enseignement supérieur de GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE et chef
du service de GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE DU CHU
MOHAMMEDVI DE MARRAKECH*

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider
notre jury.*

*Nous avons bénéficié au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis.
Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre
compétence. Vous nous faites l'honneur de juger ce modeste travail.*

*Veillez trouver, cher maître, dans ce travail l'expression de notre reconnaissance et
notre très haute considération*

*À mon maître, Pr YASSIR AITBENKADDOUR professeur agrégé de
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE Au CHU Mohammed VI de
Marrakech.*

*Nous avons eu le grand plaisir et le privilège de travailler sous votre direction, et
avons trouvé auprès de vous un conseiller et un guide. Vous nous avez reçus en
toute circonstance avec sympathie et bienveillance, nous vous remercions pour tout
l'effort et le temps que vous nous avez consacré pour réaliser ce travail. Nous
sommes fières de l'expérience que nous avons acquise au sein de votre service. Nous
vous remercions aussi pour toutes vos recommandations très pertinentes et vos
directives précieuses sans lesquelles n'aurait pu être réalisé.*

A notre maître et juge Pr. HAMID ASMOUKI Professeur gynécologue et accoucheur, CHU Mohammed VI

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos grandes qualités humaines. Veuillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements et notre profond respect

A notre maître et juge de thèse Pr. AHLAM BASSIR, professeur agrégée de GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE Au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre plus grande estime et de nos respects les plus sincères.

A notre maître et juge de thèse Pr. LAHCEN BOUKHANI professeur agrégé de GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE Au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre plus grande estime et de nos respects les plus sincères.

A notre maître Pr. Latifa adermoch professeur d'enseignement supérieur en médecine communautaire et épidémiologie clinique à la faculté de médecine et de pharmacie

Aucune expression ne saurait témoigner de ma gratitude et de la profonde estime que je porte à votre personne. Votre aide et encadrement à la réalisation de ce travail était d'un grand apport. Veuillez accepter, Professeur, l'expression de mes remerciements les plus distingués.





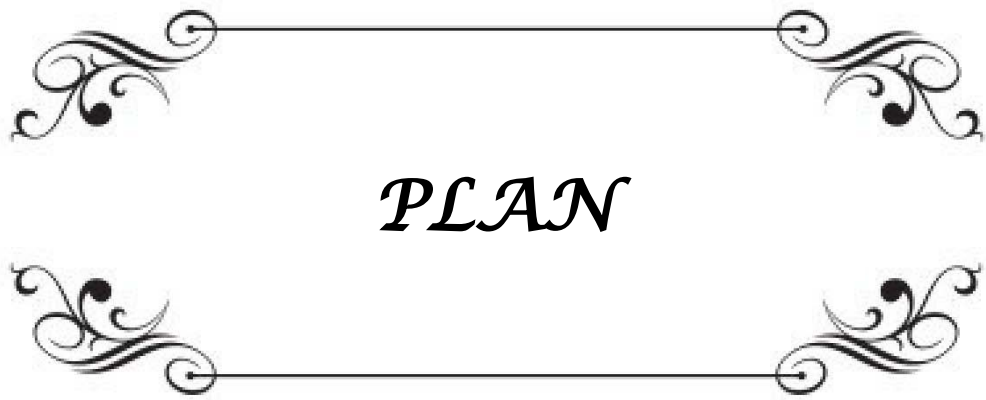
ABRÉVIATIONS





Liste des abréviations

FIV	: Fécondation in vitro
AMP	: Assistance médicale à la procréation
E2	: Oestradiolémie
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
ICSI	: Injection intra cytoplasmique de spermatozoïde
IUI	: Insémination intra utérine
LH	: Hormone lutéinisante
OATS	: Oligo-asthéo-tératospermie
OPK	: Ovaire poly-kystique
PMA	: Procréation médicalement assistée
Rec	: Recombinante
SHO	: Syndrome d'hyperstimulation ovarienne
CFA	: compte follicules antraux
SMFC	: société marocaine de fertilité et contraception
ESHRE	: European society of human reproduction and embryology
ART	: Assisted reproductive technology
FIVNAT	: Fécondation in vitro nationale
Affsaps	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
EG	: ethylene glycol
PROH	: propylène glycol
UI	: Unité internationale
%	: Pourcentage



PLAN

INTRODUCTION

PATIENTS & MÉTHODES

RÉSULTATS

- I. Données épidémiologiques générales :
- II. Description de la population:
- III. Tabagisme :
- IV. Caractéristiques de l'infertilité :

 - 1. Type de l'infertilité :
 - 2. Durée de l'infertilité :
 - 3. Causes de l'infertilité :

- V. Rang de tentative :
- VI. Indications de la FIV :
- VII. Technique : FIV classique ou ICSI :
- VIII. Résultats globaux des cycles :

 - 1. Protocoles de stimulation
 - 2. Monitoring de la stimulation :
 - 3. Déclenchement :
 - 4. Ponction ovocytaire et recueil de spermatozoïdes :

- IX. Caractéristiques biologiques des cycles :
- X. Taux de succès :
- XI. Complications en FIV :

DISCUSSION

- I. Données épidémiologiques générales :
- II. Données démographiques :
- III. Infertilité :

 - III.1. Type d'infertilité :
 - III.2. Origine de l'infertilité :
 - III.3. Durée de l'infertilité :

- IV. Indications de la FIV :

 - IV.1. Indications tubaires :
 - IV.2. Indications masculines :

- V. Tabagisme et infertilité:
- VI. Type de stimulation:

 - VI.1. Stimulation ovarienne ou induction de l'ovulation:

- VII. Monitoring :
- VIII. Les critères du déclenchement de l'ovulation :
- 9. Caractéristiques biologiques :

 - 9.1. Cycles/ annulation :
 - 9.2. Ponction ovocytaire :
 - 9.3. Congélation classique/vitrification:
 - 9.4. Transfert embryonnaire :

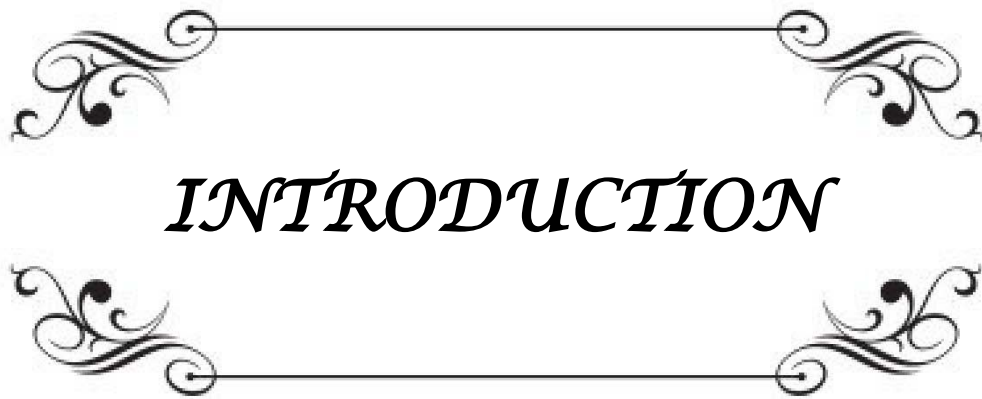
- 9.5 : Taux de fécondation :
- 10- Quelques techniques associées :
- 10-1 : Culture prolongée :
- 10.1.1. Coculture :
- 10.1.2. Culture prolongée en milieux synthétiques : milieux séquentiels :
- 11- Évolution des taux de succès :
- 11-1- Évolution des taux de succès en FIV
- 12-Évolution des grossesses obtenues :
- 13. Complications liées à la FIV :
- 14. Brochure d'information des couples :

CONCLUSION

RÉSUMÉS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE



INTRODUCTION

Devenir parent est un désir indéniable de l'être humain. Partout dans le monde, la stérilité touche 10% à 15% des couples [1].

Cependant, au Maroc, l'infertilité est de plus en plus fréquente. Environ 15 à 17% des couples souffrent d'infertilité. Les causes de cette infertilité concernent les deux sexes de façon quasiment égale [2].

L'infertilité est une réalité sociale et conjugale entraînant pour plusieurs un stress considérable, lequel peut engendrer des conséquences sur le plan psychologique, conjugal ou sexuel [3].

Il existe plusieurs causes possibles de l'infertilité, environ 30% attribuées à des facteurs masculins, 30% à des facteurs féminins et 30% à une combinaison des deux. Un petit pourcentage soit 8% demeure toutefois inexpliqué [4].

Il existe plusieurs volets de traitement des problèmes d'infertilité [5] : traitement médical, chirurgical et les techniques d'assistance médicale à la procréation (PMA) comprenant l'insémination intra utérine (IIU), la fécondation in vitro classique (FIV) et l'injection intra cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI).

La fécondation in vitro étant indiquée principalement dans l'infertilité tubaire, l'infertilité masculine, l'endométriose sévère, le dysfonctionnement ovarien ainsi que l'infertilité inexpliquée.

La FIV représente un immense espoir pour les couples infertiles, au Maroc 1 couple/5 consulte pour infertilité selon la SMFC (société marocaine de fertilité et contraception) [6].

La fécondation in vitro est un domaine en pleine expansion et révolution dans le monde et en particulier au Maroc. Ses techniques ont connu en quelques années d'importants développements.

L'histoire de la FIV humaine commence en Angleterre par la naissance du premier enfant « LOUIS BROWN » en juillet 1978 [7]. Le jour de cet événement, le biologiste Robert EDWARDS et

le gynécologue Patrick STEPTOE, démontraient à la communauté scientifique la possibilité du succès de la FIV en dehors des expériences animales [7].

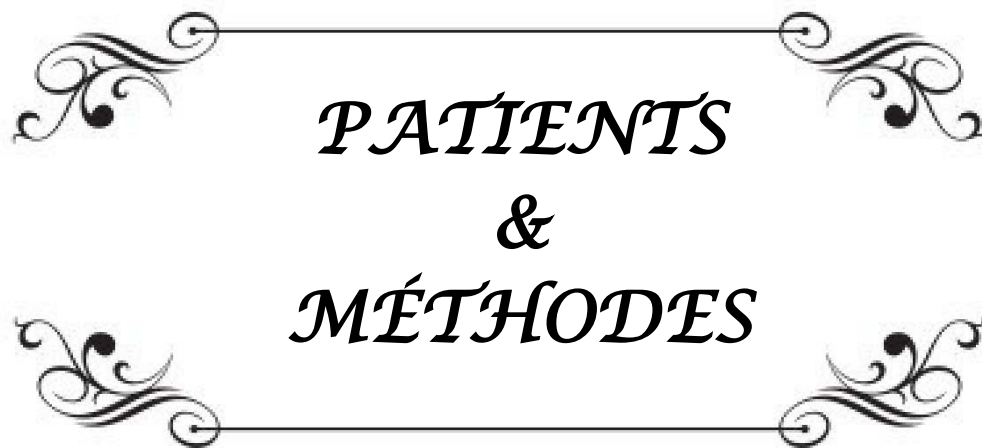
Depuis cette expérience, la FIV a permis la conception de plus de 5 Millions d'enfants [8]. Le chiffre 5 Millions se base sur les données des FIV répertoriées à travers le monde jusqu'en 2008 et sur des estimations pour les années suivantes, pour lesquelles les statistiques mondiales ne sont pas encore disponibles. Contrairement à la perception de la majorité, la fécondation in vitro ne garantit pas toujours le succès. Près de 30% à 20% des couples qui en bénéficient restent sans enfant même avec de multiples cycles [9].

Le succès peut être optimisé par l'adoption d'une approche individualisée à chaque couple ainsi que le contrôle de la stimulation ovarienne par le bon choix du protocole et l'ajustement des doses afin d'éviter les complications [10].

Cette technique a soulevé de nombreux enjeux d'ordre éthiques, religieux, ainsi qu'économiques. Et il y a quelques années, la FIV était l'apanage du secteur privé ; actuellement on note l'implication du secteur public en particulier les CHU à travers la création de centre dédié à l'assistance médicale à la procréation .

A la lumière de ces données, notre étude a pour objectif principal de décrire le profil des couples intégrant le programme de fécondation in vitro ainsi que colliger et analyser les résultats de l'expérience du service de gynécologie-obstétrique du CHU Mohamed 6 de Marrakech en fécondation in vitro (FIV) pendant une année d'activité (2014).

Une brochure d'information est aussi élaborer à l'intention des couples intéressés par la FIV afin de faciliter leur compréhension et leur intégration au processus de FIV tout en assurant un suivi régulier durant toutes ses étapes.



PATIENTS
&
MÉTHODES

Il s'agit d'une étude descriptive à type de série de cas, rétro et prospective, cherchant à évaluer les profils des couples bénéficiant de la fécondation in vitro (FIV) au service de gynécologie- obstétrique du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Cette recherche inclus 40 couples infertiles recrutés en 2014.

Une consultation première est programmée où un bilan clinique complet est réalisé aux deux partenaires avec une demande de bilan paraclinique d'infertilité. Au terme de ce premier bilan, une Fécondation in vitro est proposée aux couples selon l'indication. La collaboration de laboratoires biologiques privés est requise vu les exigences de la technique ainsi que la non disponibilité des logistiques nécessaires pour en effectuer au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Les cycles abandonnés ont été exclus des dossiers à étudier.

Les données des patientes sont recueillies à partir d'une enquête sur dossier médical des couples recrutés (Annexe 4) et a concerné les données suivantes :

- L'âge du couple (femme et homme)
- Tabagisme féminin et masculin.
- Durée d'infertilité en années.
- Type d'infertilité : féminine : (tubaire, ovarienne, endométriose) ou masculine ou inexpliquée.
- Exploration de l'infertilité : étude de la cavité utérine, étude des trompes de Fallope, bilan endocrinien (clinique, échographique, hystérocopie, hystérographie, cœlioscopie, Biologique (spermogramme, spermoculture, dosage hormonal))
- Indication de la FIV : (infertilité tubaire, endométriose, infertilité masculine, infertilité inexpliquée, dysovulations, autres)
- FIV classique ou ICSI

- Rang de la tentative
- Protocole de stimulation ovarienne utilisé : (court, long, antagoniste)
- Produits de stimulation utilisés
- Durée de stimulation en jours
- Déclenchement et taux d'œstradiol le jour du déclenchement.
- Nombre de follicule ponctionnés, nombre d'ovocytes inséminés, nombre d'embryons transférés, nombre d'embryons congelés,
- Résultats de la tentative : (grossesse évolutive, arrêtée, multiple, avortement, mort fœtale in utero, échec de la tentative, annulation de cycle.....)
- Complications de FIV : hyperstimulation ovarienne, grossesse multiple, grossesse à haut risque, prématurité ...

Ces données ont été collectées lors des consultations programmées des couples au service, puis complétées auprès des laboratoires.

En matière de succès, les résultats sont exprimés en nombre de grossesses cliniques obtenues (taux positif de bHCG+ visualisation échographique d'un sac gestationnel) incluant les avortements spontanés précoces et tardifs, grossesses ectopiques, mort fœtale in utero et non pas le nombre de naissance vivante.

Les données ont été saisies et codées sur un fichier Excel 8.0, l'analyse statistique a été réalisée au Département de Santé publique Médecine communautaire et Epidémiologie de la Faculté de Médecine et de pharmacie de Marrakech à l'aide du logiciel SPSS V.17.

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



RÉSULTATS

I. Données épidémiologiques générales :

Durant toute l'année de l'étude, 40 couples recrutés ont bénéficié de 52 tentatives.

Les cycles entretenus ont adopté dans 96.2% l'injection intra cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) comme technique et dans 3.8% une fécondation in vitro (FIV) classique.

(Figure 1)

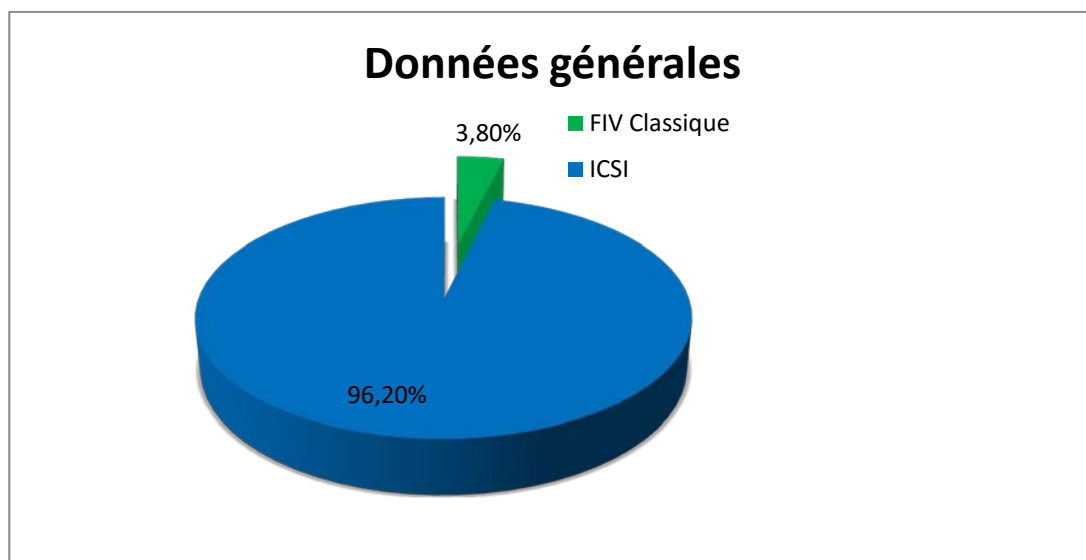


Figure1 : Données générales

II. Description de la population:

L'âge moyen des patientes était de 34.5 ans avec une médiane de 33 ans et des extrêmes allant de 27 et 42 ans.

L'âge moyen des conjoints était de 39.6 ans avec une médiane de 40 ans et des extrêmes allant de 31 et 58 ans.

La population féminine décrite a été répartie par tranche d'âge et représentée sur le Figure 2.

Les femmes âgées de moins de 35 ans avaient une participation de 47.5%. Les patientes âgées de plus de 35ans sans dépasser les 40 ans ont représenté 32.5 % ; 24, 2 % plus de 40ans et 0% au delà de 45 ans.

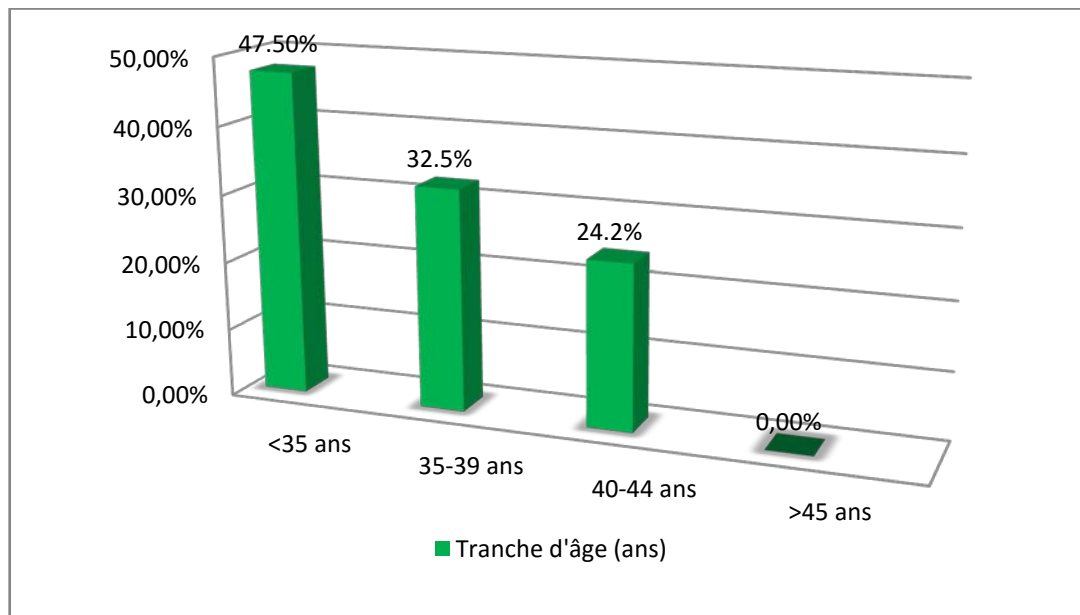


Figure 2 : Description de la population (féminine) FIV

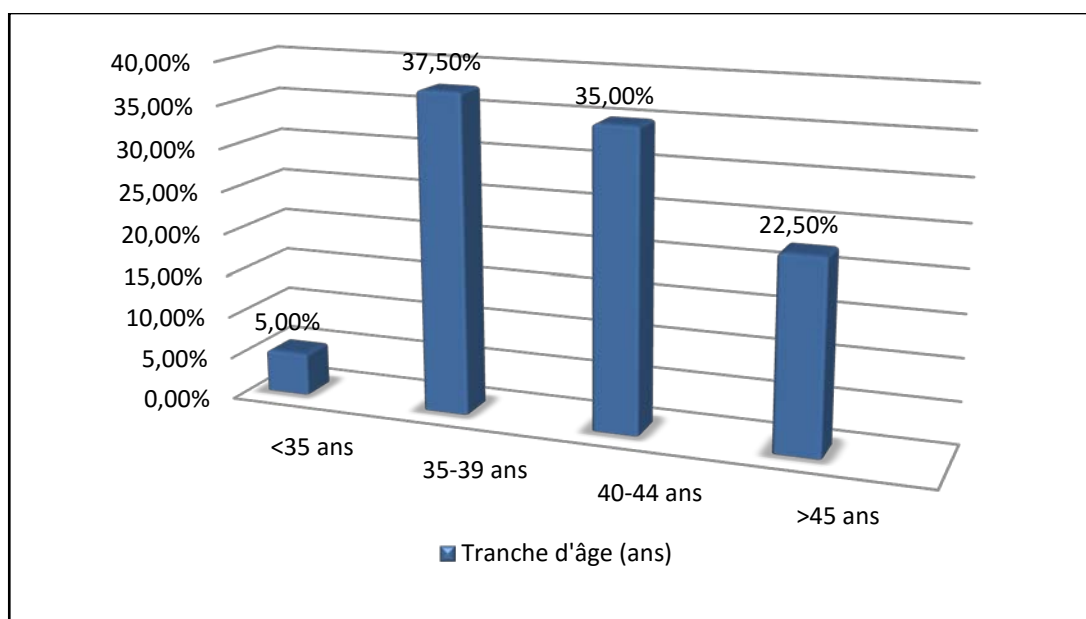


Figure 3 : Description de la population (masculine) FIV

Les conjoints âgés entre 35 et 39 ans représentaient un taux de 37.5%, 35% >40ans et 22.5% >45%. Ce pourcentage ne dépasse pas les 5% <35ans.

Tableau I : Description de la population en FIV selon les tranches d'âge

Age		Femmes	Hommes
Age moyen (année)		34.5	39.6
<35 ans	%	47.5%	5%
	Nombre	19	2
35-39 ans	%	32.5%	37.5%
	Nombre	13	15
40-44 ans	%	24.2%	35%

	Nombre	8	14
>45 ans	%	0%	22.5%
	Nombre	0	9
Total	%	100%	100%
	Nombre	40	40

III. Tabagisme :

Dans notre série ,12% des couples sont exposés au tabagisme. Le tabagisme actif intéressait dans la totalité des cas la population masculine. Ceci dit que 12% des femmes étaient des fumeuses passives.

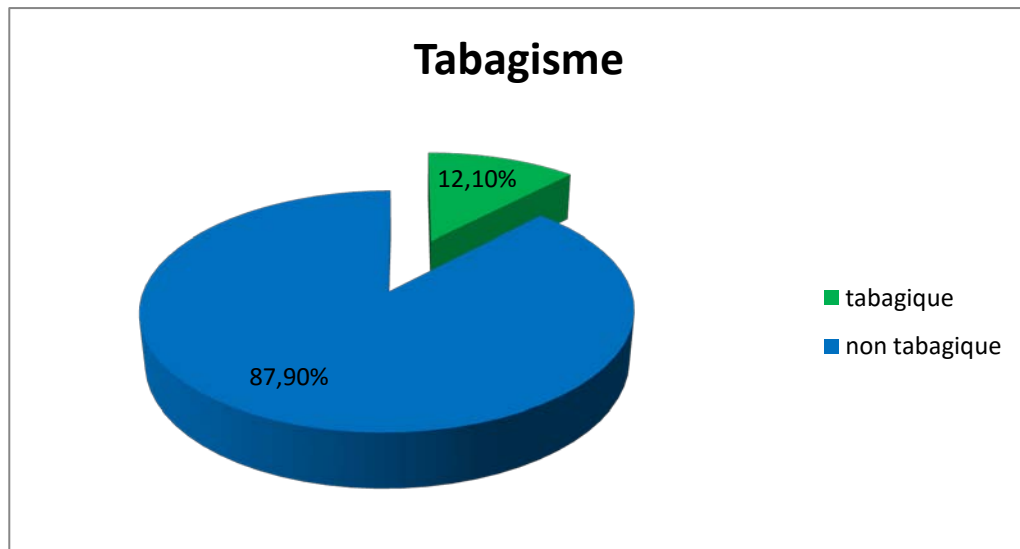


Figure 4 : Exposition tabagique chez les couples

IV. Caractéristiques de l'infertilité :

1. Type de l'infertilité :

Parmi les couples infertiles, 100% présentaient une infertilité primaire.

2. Durée de l'infertilité :

30% des couples présentaient une infertilité datant de 1 à 5 ans, 48% une infertilité de 6 à 10ans et 21% une infertilité de 11ans et plus. (Figure 5)

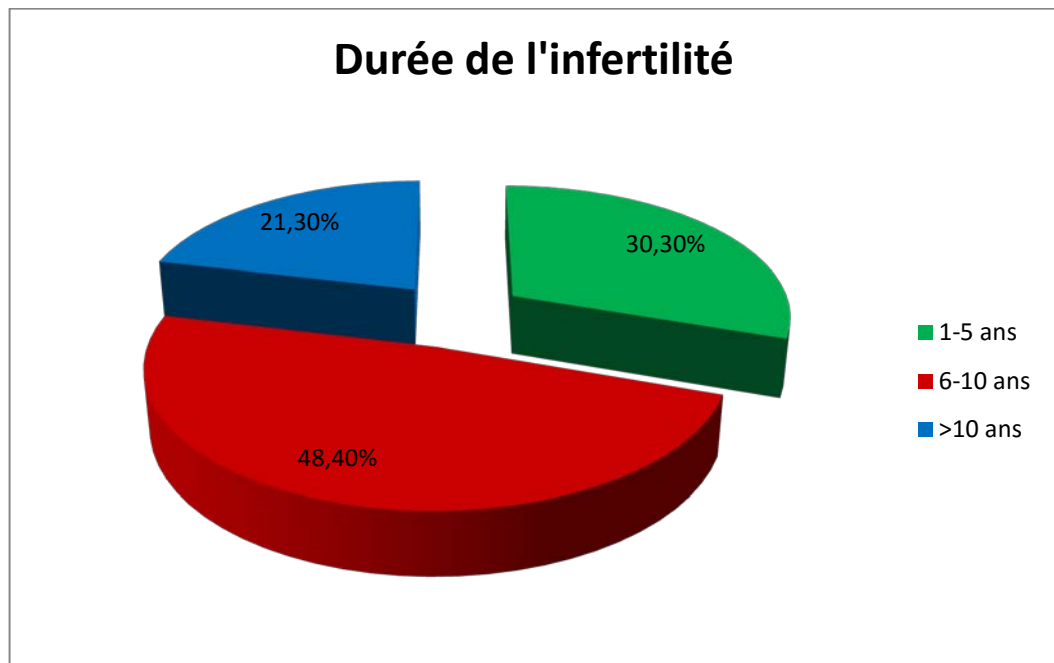


Figure 5 : durée de l'infertilité

3. Causes de l'infertilité :

L'origine de l'infertilité était féminine dans 47.5% des cas (35% tubaire, 10% ovarienne et 2.5% d'origine endométriosique), masculine dans 20% des cas et mixte et inexplicée dans 15% et 17.5% des cas respectivement. (tableau II)

Tableau II: Causes de l'infertilité des couples bénéficiant de la FIV

Cause	Fréquence	Pourcentage (%)
Tubaire	14	35%
Ovarienne	4	10%
Endométriose	1	2.5%
Masculine	8	20%
Mixte	6	15%
Inexpliquée	7	17.5%
Total	40	100%

V. Rang de tentative :

C'est le nombre de tentative que chaque femme a fait dans la quête d'une grossesse.

Dans notre série, une seule tentative a été réalisée dans 72.5 % des cas, 22.5% des patientes ont bénéficié d'une 2ème tentative et 5 % des patientes ont eu recours à plus de 2 tentatives (Tableau III).

Tableau III: Les rangs de tentative en FIV

	Effectif	Pourcentage %
1 tentative	29	72.5%
2 tentatives	9	22.5%
3 tentatives	2	5%
total	40	100%

VI. Indications de la FIV :

Les indications tubaires ont représenté 35 % des indications pour une FIV, elles constituaient l'indication princeps en FIV .Elle a été associée à un facteur masculin dans 15 % des cas.

Les indications masculines isolées ont été présentes dans 20 % des cas dans notre série et elles ont constitué la 2ème cause après les étiologies tubaires.

La FIV a été réalisé chez 17.5 % des patientes après un bilan étiologique négatif fait d'hystérogaphie, hystérocopie, cœlioscopie et dosage hormonal chez la femme ;

spermogramme avec test de migration survie TMS chez l'homme et bilan infectieux chez le couple.

Les causes ovariennes (syndrome des ovaires polykystiques (OPK), insuffisance ovarienne) représentaient 10% des indications de FIV suivie de 2.5% de cas d'endométriose.

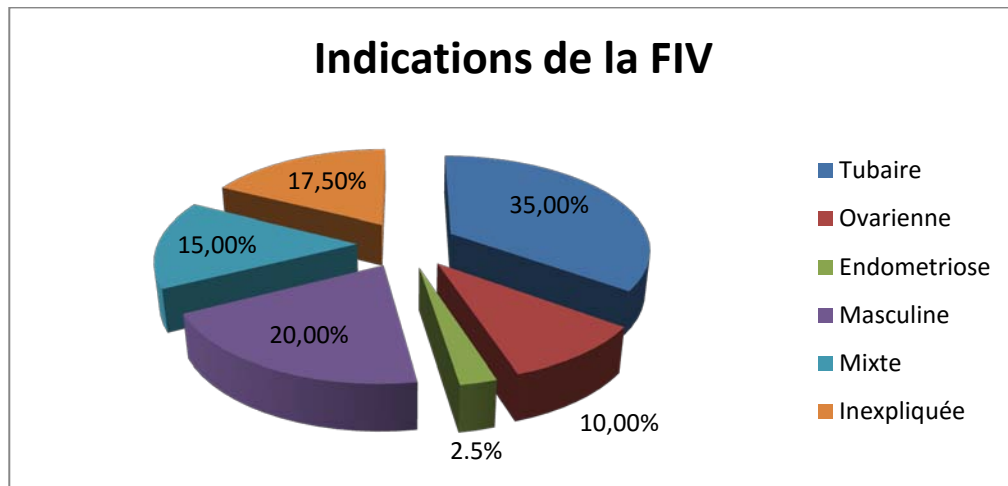
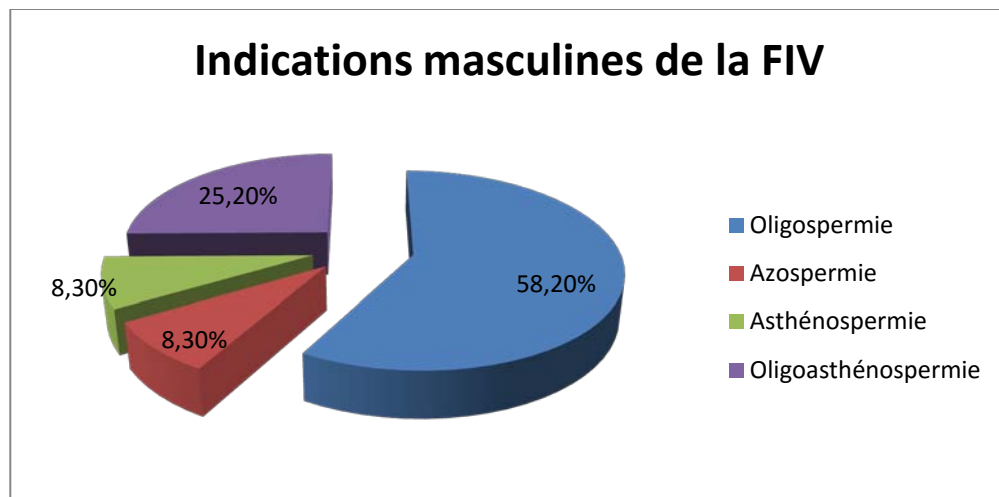


Figure 6: Les indications en FIV

L'oligospermie a représenté 58.2 % des indications masculines, comme le montre le graphique (7), suivies par les asthénospermies qui ont représenté environ 25.2% des cas. Les cas d'asthénospermie représentaient 8.3%. Dans nos cas d'ICSI, une biopsie testiculaire a été effectuée avec congélation de spermatozoïdes.



Graphique 7: Les indications masculines en FIV

VII. Technique : FIV classique ou ICSI :

Dans notre série, nos laboratoires ont adopté l'injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) comme technique d'insémination pour 96.8% des tentatives.

VIII. Résultats globaux des cycles :

1. Protocoles de stimulation

les protocoles de stimulation ovarienne utilisant les agonistes étaient prédominants avec 57.6 % des tentatives en protocole agoniste long et 0 % en protocole court. Les antagonistes ont été utilisés dans 42.4 % des cycles (Figure 8).

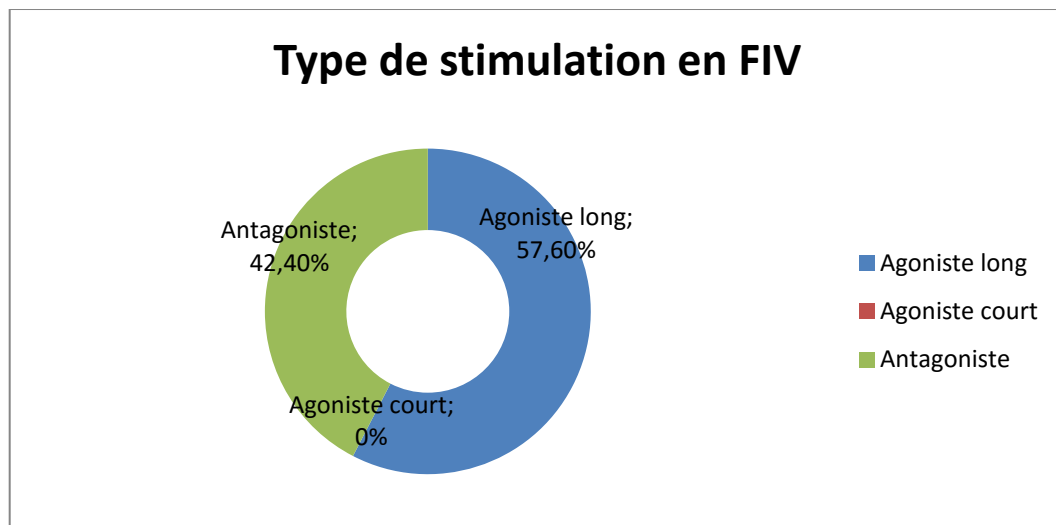


Figure 8: Les protocoles de stimulation ovarienne en FIV

La durée moyenne de la stimulation dans notre étude était de 11 jours (11.24) durant laquelle 1452,62 UI de gonadotrophine en moyenne a été utilisées.

Une surveillance clinique a été réalisée chez toutes les patientes durant toute la période de stimulation ovarienne associée à la pratique d'échographie ovarienne.

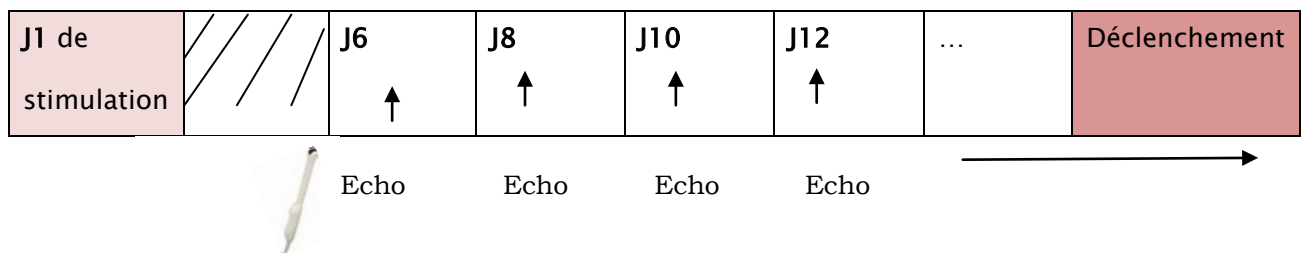
Les préparations hormonales utilisées pour la stimulation ovarienne sont des gonadotrophines exogènes extraites des urines des femmes ménopausées (HMG) ou purifiées ou encore fabriquées par génie génétique, dites recombinante. La forme des gonadotrophines la plus utilisée dans notre étude est celle extraite des urines des femmes ménopausées (HMG) qui a été utilisée pour la stimulation de plus de la moitié de tous les cycles.

Tableau IV: Taux globaux d'utilisation des gonadotrophines

Gonadotrophines	Pourcentage d'utilisation
HMG (Menopur®)	78.6% (n=40)
FSH recombinante (Puregon®)	21.4% (n=12)

2. Monitoring de la stimulation :

La surveillance (monitorage), est basée sur l'échographie ovarienne seule dans 93.9% qui permet de déterminer le nombre et la taille des follicules et le dosage de l'oestradiol (E2) dans 6.1% dont le taux doit être en fonction du nombre de follicules à raison de 200pg/ml par follicule. Le premier contrôle écho biologique est réalisé le 6ème jour après le début de l'administration des gonadotrophines, puis ou tout les deux jours jusqu'au déclenchement de l'ovulation.



3. Déclenchement :

Le déclenchement de l'ovulation est réalisé dès l'obtention de trois follicules au minimum dont le diamètre est supérieur à 17mm. Dans notre série, ce déclenchement consistait en l'injection de 10000 UI de gonadotrophines chorioniques humaines HCG (Pregnyl®) en intramusculaire dans 60.6% des cas et 250 microgramme d'Ovitrelle® en sous cutané dans 36.4%. Le jour de déclenchement correspond en moyenne au 11 ème jour du cycle (11.42).

Tableau V: Taux globaux d'utilisation des produits de déclenchement

Produit de déclenchement	Pourcentage d'utilisation
(Pregnyl ®)	60.6% (n=31)
(Ovitrelle ®)	36.4% (n=19)
(Decapeptyl)	3% (n=2)

4. Ponction ovocytaire et recueil de spermatozoïdes :

36 heures après l'injection du produit de déclenchement, la ponction folliculaire est réalisée par voie trans-vaginale sous guidage échographique et sous anesthésie générale. Dans notre série une FIV était convertis en insémination intra utérine vu que la ponction folliculaire était blanche (aucun ovocyte n'était retrouvé dans le liquide folliculaire ponctionné.).

L'examen des liquides de ponctions folliculaires à la recherche des ovocytes est réalisé à l'aide d'un *stéréomicroscope* (loupe binoculaire, grossissement 10 à 40 fois) muni d'une platine chauffante maintenue à 37°C.



Iconographie : stéréomicroscope

Le jour même de la ponction ovocytaire, le recueil du sperme est réalisé au laboratoire, après éjaculation dans un récipient approprié à usage unique. Un délai d'abstinence de trois à quatre jours a été conseillé auparavant.

Les spermatozoïdes sont dans 97.5% recueillis à partir d'un sperme éjaculé et 2.5% (représentés par 1 cas isolé présentant une Azoospermie) par biopsie testiculaire suivie d'une congélation.

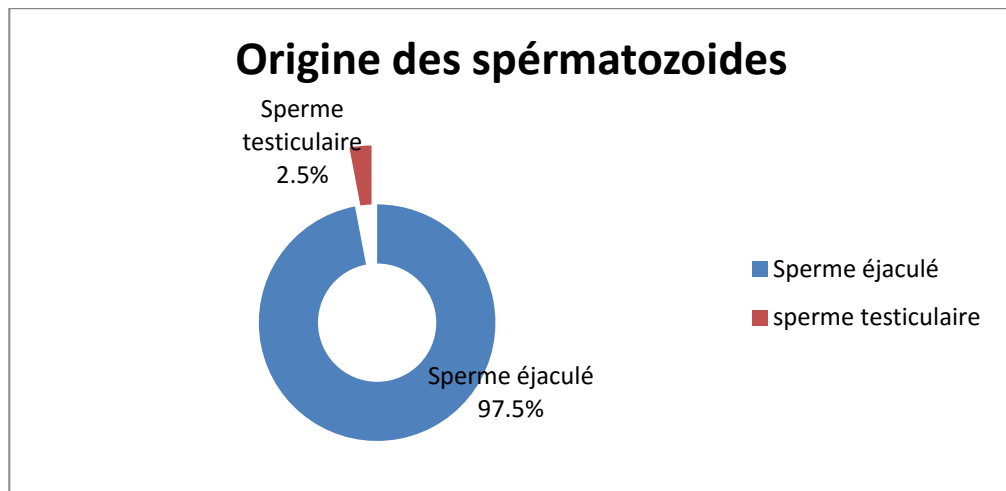


Figure 9: origine des spermatozoïdes

IX. Caractéristiques biologiques des cycles :

Le nombre moyen d'ovocytes recueillis par ponction ovocytaire de 5.19 avec un nombre moyen d'embryons obtenus par ponction de 2.69 ; soit un taux moyen de fécondation de 51,85 %. (le pourcentage d'ovocytes recueillis et fécondés avec succès). Le remplacement ou le transfert embryonnaire en intra utérin a été effectué à J3 du cycle pour un nombre moyen de 1.32 embryons avec un extrême de 4 embryons transférés.

18 patientes ont bénéficié d'une congélation embryonnaire sur 40. Le nombre moyen d'embryon congelé et transférés était de 0.35.

46 embryons congelés sur un nombre total de 140 embryons. Quatre transferts d'embryon décongelé ont été réalisés :

- 3 transferts par 3 embryons et un par un seul embryon chez des patientes ayant une infertilité d'origine ovarienne qui ont présenté une hyperstimulation comme complication de la stimulation ovarienne et qui ont bénéficié d'un transfert de 3 embryons ; chacune ; dévitrifiés et transférés à j3 du cycle. Une patiente de 41ans présentant une imperméabilité tubaire a reçu un seul embryon dévitrifié lors de sa deuxième tentative à j3 du cycle.
- Nombre d'embryon congelé par ponction était de 0.87

Tableau VI: Caractéristiques biologiques en FIV

	Notre série
Nombre d'Ovocytes ponctionnés	5.19 (270/52)
Nombre d'Embryons obtenus	2.69 (140/52)
Taux de fécondation	51, 85 %.
Nombre d'Embryons transférés	1.32 (69/52)
Embryons congelés /ponction	0.87

Embryons décongelés	18
Nombre de transfert d'Embryons congelés	0.35 (18/52)
Transfert échoguidé	1 transfert
Ponction blanche	1

Dans notre série, 96.8% des tentatives adoptaient la technique d'ICSI contre 3.2% de FIV classique. Nous rapportons une ponction blanche chez une patiente ponctionnée après 36 heures de son déclenchement, chez qui une conversion en insémination intra utérine (IIU) était réalisée.

Chez toutes nos patientes, la phase lutéale était soutenue par de la progestérone associée à de l'aspirine.

X. Taux de succès :

Le taux de grossesse clinique par ponction en FIV, sur toute la période d'étude a été de **27 %**. Le taux de grossesse clinique par transfert a été de **27.45 %**.

Le taux moyen de transfert par ponction dans notre étude est de **98 %**. La majorité de ces grossesses cliniques sont toujours en cours avec un taux d'accouchement de **38 %** des cas.

Sur un échantillon de 52 tentatives, nous avons obtenu 13 grossesses cliniques dont deux multiples (doubles) et onze uniques. Nous avons assisté à cinq accouchements, quatre par voie basse et un autre par césarienne. Une grossesse obtenue suite à un transfert de deux embryons congelés a aboutie à un avortement spontané précoce à 07SA

Le taux moyen des grossesses cliniques pour les indications tubaires a été de 38,46%. Les cas où une cause ovarienne est incriminée représentent 15,38% des grossesses cliniques obtenues. Ce taux était de 30,76% chez les couples ayant une infertilité d'origine masculine isolée.

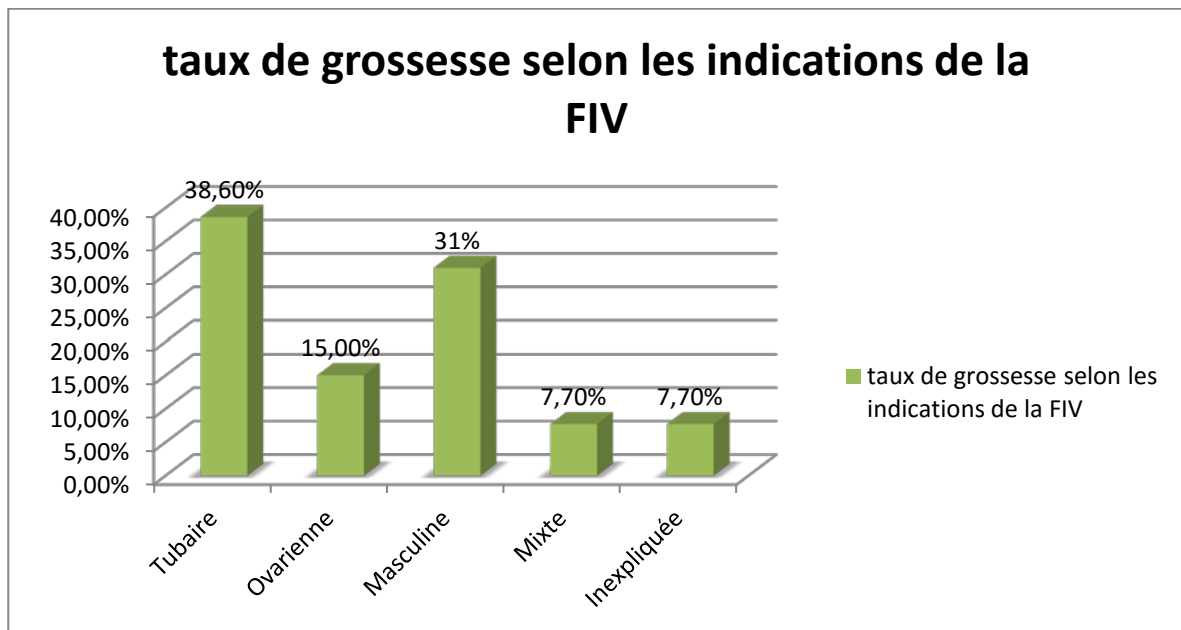
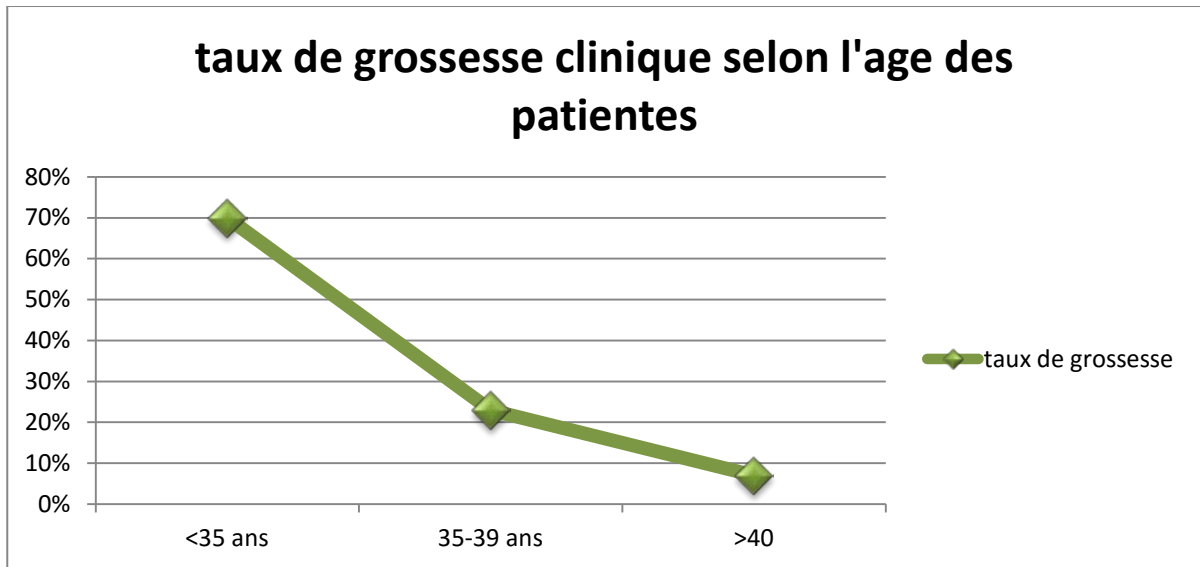


Figure 10: Taux de grossesse cliniques selon les indications de la FIV

Le taux maximal de grossesse clinique a été observé chez les femmes dont l'âge est inférieur à 35 ans (70%). 23% des grossesses sont notées entre 35 et 39 ans.



Graphique 11: Taux de grossesse cliniques selon l'âge des patientes

Notre série décrit deux cas de grossesses gémellaires, une actuellement à terme obtenue après transfert de 04 embryons non congelés aboutissant à un quadruple. Cette dernière à bénéficié d'une réduction embryonnaire pour la rendre double après ponction sus pubienne trans-utérin écho guidée. Une deuxième à 26 SA obtenue après transfert de 03 embryons non congelés après une culture prolongée.

XI. Complications en FIV :

Dans notre étude, nous avons assisté à quatre cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne minime à modéré ayant nécessité un traitement symptomatique associant le repos

avec une vessie de glace et des antispasmodiques dans tout les cas, une hospitalisation pour surveillance rapprochée dans un cas. Ce dernier cas a présenté un syndrome d'épanchement fait d'ascite de grande abondance ponctionnée avec pleurésie. Dans deux cas le transfert embryonnaire a été reporté avec une congélation des embryons. Aucune grossesse extra-utérine n'a été mentionnée.

La surveillance de ces grossesses a montré l'évolution vers un avortement précoce à 07 SA et la présence de deux grossesses multiples dont une double, une quadruple .Cette dernière à bénéficié d'une réduction embryonnaire pour la rendre double après ponction sus pubienne trans-utérin écho guidé.



DISCUSSION

I. Données épidémiologiques générales :

Un espoir se leva pour tout couple souffrant de stérilité. Le 25 juillet 1978 en Angleterre, le jour de la conception du premier enfant par fécondation in vitro (FIV) là où le biologiste Robert EDWARDS et le gynécologue Patrick STEPTOE, démontraient à la communauté scientifique la possibilité du succès de la fécondation in vitro (FIV) en dehors des expériences animales. Après neuf ans d'infertilité primaire d'origine tubaire obstructive, LESLEY BROWN à subi un prélèvement

ovocytaire par voie laparoscopique sans stimulation ovarienne. Effectivement cette tentative était caractérisée par l'adoption d'un cycle spontané avec monitoring de la LH urinaire toutes les 4 heures pour déterminer le moment du pic spontané de LH, cette fois le succès sera au bout du chemin. Deux jours après la ponction, Patrick Steptoe lui transfère un embryon de 8 cellules. Le mardi 25 juillet 1978, peu avant minuit, Louise Brown, 2 700 grammes, naissait par césarienne [11] [12].

Depuis, les progrès de la technique ont permis la conception de cinq millions de naissances. Selon l'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), le nombre de naissance vivante par FIV est d'environ 350 000 soit 0.3% des 130 millions d'enfants qui naissent dans le monde [13].

Nous définissons le nombre de ponctions d'ovules par le nombre de patientes bénéficiant d'acte de prélèvement d'ovocyte. Ce nombre reflète le degré d'activité du centre de FIV. Au Maroc et vu l'absence de registre national, nous ne pouvons estimer ce nombre. En effet selon L'assisted reproductive technology (ART) ce nombre est estimé à une moyenne de 170 000 par an aux états unis d'Amérique à travers 456 centres, contre une moyenne de 70 000 au niveau des 92 centres de FIV en France selon les dernières publications nationales françaises de 2013 [14] [15].

Dans notre série et sur un échantillon de 52 tentatives, au cours de l'an 2014 ; nous avons eu 51 ponctions ovocytaires.

II. Données démographiques :

Comme en FIVNAT [14] ainsi que l'ART [15], le pourcentage des femmes dont l'âge est supérieur à 35 ans dépasse les 50 %. Ce pourcentage dans notre série est de 56,7%. En FIVNAT, on remarque une évolution progressive de l'âge des patientes. L'âge moyen de nos femmes est très proche de celui rapporté par la FIVNAT 34.5 ans contre 36.2 ans.

Dans notre série le pourcentage des femmes avec un âge <35 ans est plus élevé que celui rapporté par de la FIVNAT où la tranche d'âge la plus prépondérante est celle entre 35 et 40 ans.

Cette petite différence est due au fait que notre échantillon est réduit.

Tableau VII: Description de la population FIVNAT [16]

Caractéristiques	2009	2010	2011	2012	2013	Notre série
Moyenne d'âge des femmes (ans)	36.00	36.4	36.3	36.3	36.3	34.5
<30 (%)	11.3	11.2	11.3	11.1	8.5	47.5
30-34 (%)	30.9	29.9	29.6	30.0	29.1	
35-39 (%)	39.9	41.3	39.9	39.4	40.4	32.5
40-44 (%)	16.7	16.6	17.9	17.5	19.7	24.2
>45 (%)	1.0	0.9	1.2	2.1	2.3	0
% d'Age>35ans	57.6	58.8	59	59	62.4	56.7

Tableau VIII: Description de la population ART USA [17]

Caractéristiques	2008	2009	2010	2011	2012	Notre série
------------------	------	------	------	------	------	-------------

<35 (%)	Nombre	57 508	56 843	41 744	42 059	41 798	19
	%	38.8%	38.9%	41.4%	41.5%	29.8%	47.5%
35-39 (%)	Nombre	60 511	59 729	43 110	42 091	40 476	13
	%	40.7%	40.9%	42.7%	41.6%	28.8%	32.5%
40-44 (%)	Nombre	23 055	23 006	14 623	15 477	56 266	8
	%	10.2%	15.8%	14.5%	15.3%	40.1%	24.2%
>45 (%)	Nombre	6 981	6 666	1 347	1 586	1 601	0
	%	4.7%	4.6%	1.4%	1.6%	1.3%	0%
Total		148 055	76 244	100 824	101 213	140 141	40

III. Infertilité :

Avant de nous immerger dans les statistiques, il est important d'éclaircir certains termes tels que la *fertilité*, l'*infertilité* et la *stérilité*, souvent utilisés de façon incorrecte ou confondus entre eux.

Le terme fertilité, du point de vue démographique, indique la moyenne d'enfants mis au monde par chaque femme [18]. Du point de vue purement médical, la fertilité indique la capacité

de procréation, c'est-à-dire qu'un couple est dit fertile s'il réussit à avoir une grossesse en une année de rapports sexuels réguliers, sans utilisation de moyens contraceptifs [19]. Enfin, il ne faut pas omettre le fait que cette règle puisse varier selon les auteurs : primo, certains auteurs prolongent le délai d'obtention de la grossesse à deux ans ; secundo, beaucoup d'études défendent l'idée selon laquelle il faut attendre approximativement entre six mois à une année après l'arrêt de la contraception avant que la règle citée auparavant soit valide.

A contrario, le terme infertilité a deux définitions claires et sans ambiguïté.

L'infertilité primaire signifie une absence de grossesse après un an de rapports sexuels non protégés chez une femme qui n'a jamais eu d'enfants auparavant, alors que l'infertilité secondaire indique que la situation d'infertilité se manifeste après une ou plusieurs grossesses [20].

Le dernier terme que nous allons parcourir est la stérilité. Ce terme, tant utilisé dans la littérature du passé, a tendance à être abandonné du fait de sa connotation péjorative. En effet, les professionnels œuvrant dans le domaine de la reproduction prennent beaucoup de précautions à ne pas l'utiliser car il évoque chez les patients quelque chose de désagréable et lourde de conséquences psychologiques. De plus, vu que la stérilité signifie littéralement une incapacité totale et irréversible à procréer, nous allons l'utiliser uniquement dans des cas très spécifiques [21].

1. Type d'infertilité :

Nous distinguons deux types d'infertilité : l'infertilité primaire et l'infertilité secondaire. L'infertilité primaire représente le type d'infertilité le plus prépondérant. En effet, son taux varie entre 70% et 73% chez les femmes européennes selon le dernier rapport de la FIVNAT [22]

(Tableau 9) contre un taux allant de 60% à 74% chez les hommes de la même origine. En comparant à notre série, 100% des cas d'infertilité sont de type primaire.

Tableau IX: Type d'infertilité chez les femmes selon la FIVNAT.

	2008	2009	2010	2011	2012	Notre série
Infertilité primaire	71.3%	71.7%	73.1%	72.2%	70.8%	100%
Infertilité secondaire	28.4%	27.6%	26.4%	27.6%	29.0%	0%

Tableau X: Type d'infertilité chez les hommes selon la FIVNAT.

	2008	2009	2010	2011	2012	Notre série
Infertilité primaire	74.2%	74.2%	74.2%	59.7%	63.5%	100%
Infertilité secondaire	25.5%	24.8%	25.3%	21.6%	25.6%	0%

2. Origine de l'infertilité :

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%(tableau12) Ce taux se rapproche des résultats de notre série dans lesquels l'infertilité féminine représentait 47,5% des cas contre 20% représenté par les indications masculines.

Tableau XI: Infertilité féminine, masculine ou mixte FIVNAT :

	2008	2009	2010	2011	2012
Infertilité féminine*	--	18.7%	16.8%	17.4%	26.8%
Infertilité masculine	--	44.7%	44.4%	44%	70.8%
Infertilité inexpliquée	--	1.7%	0%	9.5%	18.4%

*infertilité tubaire+anovulation/dysovulation+ endométriose

Tableau XII: Origine de l'infertilité ART USA (a) :

	2008	2009	2010	2011	2012
Infertilité féminine	43.0%	43.2%	45%	84%	57%
Infertilité masculine	18.4%	18.8%	17%	34%	19%
Infertilité mixte	17.8%	17.8%	18%	18%	28%
Infertilité inexpliquée	12.8%	13.5%	12%	12%	10%

(a) 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.

3. Durée de l'infertilité :

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 [22]. Nos couples avaient une infertilité dont la durée variée entre 6 et 10 ans dans la majorité des cas avec un taux dépassant les 40% (48.4%).

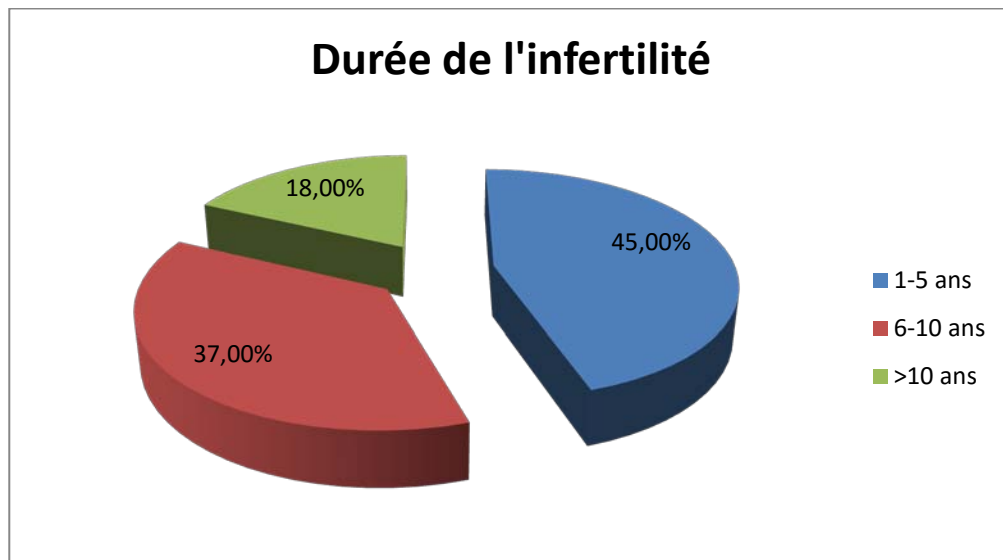


Figure 12: Bilan d'activité du centre de PMA de l'hôpital Aziza Othmana Tunis

IV. Indications de la FIV :

1. Indications tubaires :

En tout début, la fécondation in vitro a été développée essentiellement pour servir aux femmes ayant une infertilité secondaire à une obstruction tubaire. Cependant les indications de cette technique se sont rapidement élargies.

La fécondation in vitro par définition permet de réaliser en dehors de l'organisme ce qui est normalement assuré par le système tubaire, depuis la captation ovulaire, au transport des spermatozoïdes jusqu'à l'ampoule tubaire où aura lieu la fécondation, pour enfin aboutir à une implantation tout en assurant les conditions favorables au déroulement des premières segmentations embryonnaires [23].

Les principales indications sont représentées par : l'infertilité tubaire, l'infertilité masculine, l'endométriose ainsi que l'infertilité inexplicée.

La stérilité tubopéritonéale représente 30 à 40% des infécondités et 50 à 60% des cas de stérilité féminine. L'origine infectieuse est la plus fréquente, environ 80% des cas sont secondaires à une infection génitale représentée par les salpingites. Cependant, 33% des femmes atteintes ont des antécédents cliniques connus vu que les salpingites peuvent passer inaperçues sans symptôme clinique patent [24].

Si la chirurgie donne des résultats positifs dans 50 à 90 % des reperméabilisations proximales sur trompes saines ; dans les occlusions tubaires distales d'origine infectieuse, ce taux n'est plus que de 20 %. Les plus mauvais cas sont les obstructions bilatérales isthmiques et pavillonnaires.

Si la réparation des lésions tubaires laisse espérer un résultat satisfaisant, il faut commencer par la chirurgie tubaire et réserver la fécondation in vitro comme deuxième atout thérapeutique. En revanche, si les trompes ont dû être enlevées, ou si l'importance des lésions ou leur nature (tuberculose) exclut qu'un résultat fonctionnel satisfaisant puisse être obtenu par la chirurgie, la fécondation in vitro devient le seul choix possible [25].

Dans notre série, les indications tubaires représentaient 35% 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 [26].

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 à 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 [13].

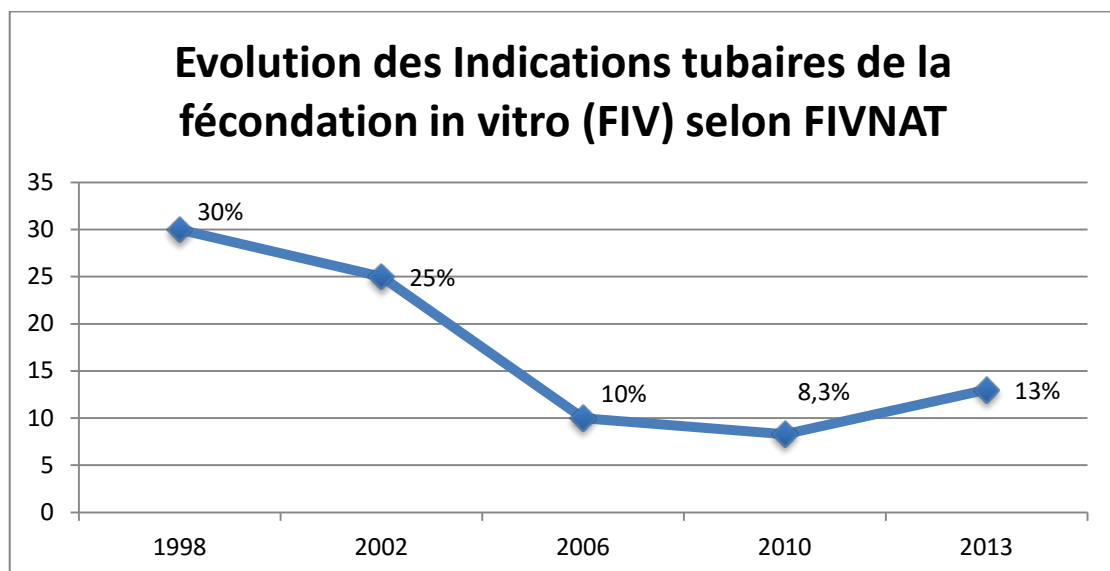


Figure 13 : Evolution des indications tubaires de la fécondation in vitro (FIVNAT)

2. Indications masculines :

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 [27][28][29].

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] [30].

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] [31] 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. [1982b] 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 [32] (oligospermie, asthénospermie, tératospermie, nécrospermie, azoospermie).

Oligospermie : se définit comme une concentration de spermatozoïdes comprise entre 5 et 20.106/mL.

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 quelque 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 [33].

Azoospermie et/ou oligozoospermie : L'azoospermie est définie à partir de la numération ou de la concentration de spermatozoïdes dans l'éjaculat, qui montre l'absence totale de spermatozoïdes. La prise en charge en cas d'azoospermie diffère selon son type qui peut être sécrétoire ou excrétoire. Avec l'avènement des techniques d'ICSI en 1992, le traitement des patients azoospermes a pu être envisagé [34].

Asthénospermie : correspond à une mobilité inférieure à 40% de spermatozoïdes mobiles rapides, définie par le WHO.

Bien que les techniques de FIV semblent un bon compromis en cas d'asthénospermie 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] [35].

Tératospermie : correspond à un pourcentage de formes normales des spermatozoïdes inférieur à 30%, selon la classification de Kruger (WHO).

Dans ces cas d'infertilités masculines, la pratique actuelle privilégie le recours à l'ICSI.

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.

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 graphique de l'évolution des taux des indications masculines de 1998 à 2013 selon la FIVNAT.

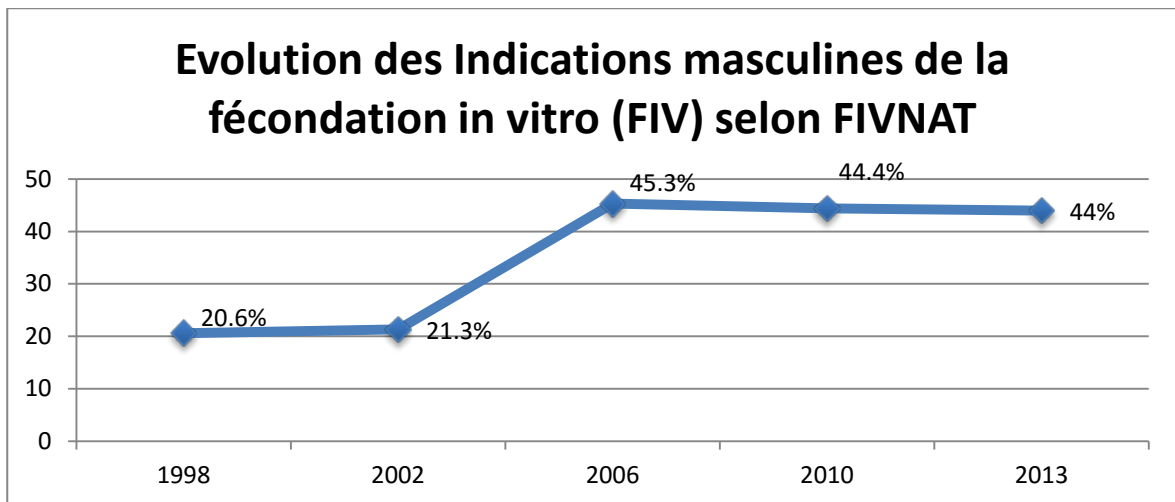


Figure 14 : Evolution des indications masculines de la fécondation in vitro (FIVNAT)

En pratique, les cas d'endométriose doivent être traités médicalement et/ou chirurgicalement, avant d'avoir recours à la fécondation in vitro. Cela est particulièrement important s'il y a des endométriomes. En effet, ils peuvent augmenter de volume sous l'effet de la stimulation, gêner l'examen échographique des ovaires lors du monitoring, perturber la ponction par aspiration de leur contenu épais et diminuer le nombre d'ovocytes recueillis. Lorsque la patiente a déjà été opérée, il faut se contenter de la simple ponction aspiration du contenu kystique avant la stimulation ou d'un traitement bloquant prolongé par agonistes de la GnRH .

Selon le dernier rapport de la FIVNAT [16], 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 2.5% représenté par un seul cas.

L'infertilité inexplicée est une indication de FIV reconnue par les différentes sociétés savantes (Royal college of obstetricians and Gynaecologists [36], American society for Reproductive Medicine [37], European Society of Reproductive Medicine, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health) [38] . Le recours direct à la fécondation in vitro ou le recours préalable aux inséminations intra utérines (IIU) voire l'abstention sont discutés dans la littérature en cas d'infertilité inexplicée avec des résultats discordants. Mais la majorité des études conclue qu'en cas d'infertilité inexplicée de la femme jeune, il semble légitime de proposer en première intention des inséminations intra utérines (IIU) puis, si échec, envisager une fécondation in vitro (FIV). L'ICSI, dans cette indication, n'améliore pas les résultats [39].

TableauXIII : Indications de la FIV FIVNAT 2013

Indications	%
Tubaire	12.7%
Dysfonction ovulatoire	7.9%
Endométriose	6.2%
Utérine	1%
Masculine	70.8%
Inexpliquée	18.4%
Autre	5%
Féminine seule	Non dispo
Causes Multiples	48%

TableauXIV : Indications de la FIV l'ART USA (a)

Indications	%
Tubaire	13%
Dysfonction ovulatoire	6%
Diminution de la réserve ovarienne	9%
Endométriose	6%
Utérine	1%
Masculine	19%
Inexpliquée	10%

Autre	7%
Féminine seule	13%
Mixte	28%

(a) 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.

V. Tabagisme et infertilité:

Le tabagisme féminin influence négativement les résultats de la fécondation in vitro (FIV). Son intensité pourrait avoir un rôle délétère sur ces résultats. Effectivement sur une étude de 2 ans faite en France, une différence non significative entre type de stérilité (primaire vs secondaire) en fonction de l'exposition au tabac était mise en évidence. Cette étude a mis le point sur la diminution de 19% du taux d'estradiolémie chez les fumeuses par rapport au non fumeuses et de 17% par rapport aux fumeuses passives. Le tabagisme selon cette même étude est responsable d'une diminution du taux de grossesse, du taux d'enfants nés vivants ainsi que celui des grossesses gémellaires. En effet, les non fumeuses faisaient plus de grossesses gémellaires (42.8%) que les fumeuses (14.3%). Ce résultat peut être expliqué par la diminution probable de la fertilité chez les femmes fumeuses. Ces résultats ne sont pas significatifs vu la taille de l'échantillon exploité [40].

Dans notre série, 12% des couples sont exposés au tabagisme. Le tabagisme actif intéressait dans la totalité des cas la population masculine. Ceci dit que 12% des femmes étaient des fumeuses passives.

VI. Type de stimulation:

La fécondation in vitro a été proposée comme moyen efficace pour traiter des stérilités humaines résultant d'une obstruction définitive des trompes de Fallope. Frydman et coll 1997, découpent schématiquement le processus de FIV en quatre étapes successives : la stimulation ovarienne, le recueil des gamètes, la FIV à proprement parler et le transfert embryonnaire dans l'utérus [41].

1. Stimulation ovarienne ou induction de l'ovulation:

La très grande majorité des cycles de fécondation in vitro est associée à une stimulation de l'ovulation dont l'objectif est d'obtenir un nombre élevé d'ovocytes, donc d'embryons, et, ainsi, d'augmenter les chances de grossesse par rapport à un cycle spontané [42]. Dans ce processus, on utilise des hormones appelées inducteurs de l'ovulation. Les inducteurs utilisés ont beaucoup évolué, passant du citrate de clomifène aux gonadotrophines, d'abord associées à celui-ci, puis utilisées seules. Ces dernières ont également subi des évolutions importantes. Ainsi, alors que l'HMG (Human Menopausal Gonadotropin) représentait 90 % des cycles en 1987 (FIVNAT 1996), les cycles, dans leur majorité (69 %), étaient stimulés avec la follicule stimulating hormone (FSH) urinaire en 1996 (FIVNAT 1999). Enfin sont apparues les FSH recombinantes, utilisées dans près de 90 % des cas depuis 1999 (FIVNAT 2002).

Aux gonadotrophines s'associent des agonistes de la GnRH recommandée dans la prévention de l'ovulation prématurée au cours de la stimulation de l'ovulation selon deux protocoles [43] :

- **Protocole long** : Le premier décrit. Ce protocole induit une désensibilisation hypophysaire pour obtenir une quiescence ovarienne avant la stimulation par gonadotrophines. L'agoniste de la GnRH peut être commencé en phase lutéale du cycle précédent (J21, J22 ou J 23). En général, il est poursuivi en association avec les gonadotrophines jusqu'à l'administration d'hCG (human Chorionic Gonadotropin) qui

a pour rôle de déclencher l'ovulation, la maturation folliculaire finale et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.

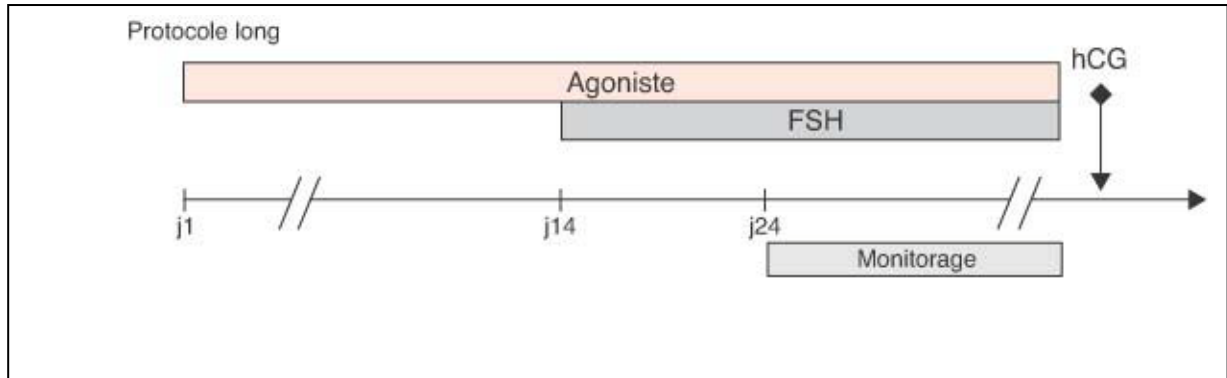


Schéma1 : protocole de stimulation agoniste long

- **Protocole court** : Ce protocole induit une libération initiale des hormones gonadotropes endogènes qui permet, en association avec les gonadotrophines exogènes un recrutement folliculaire, ensuite il induit une désensibilisation hypophysaire. L'agoniste est commencé en phase folliculaire précoce entre le premier et le troisième jour du cycle. Il est poursuivi jusqu'à l'administration d'hCG.

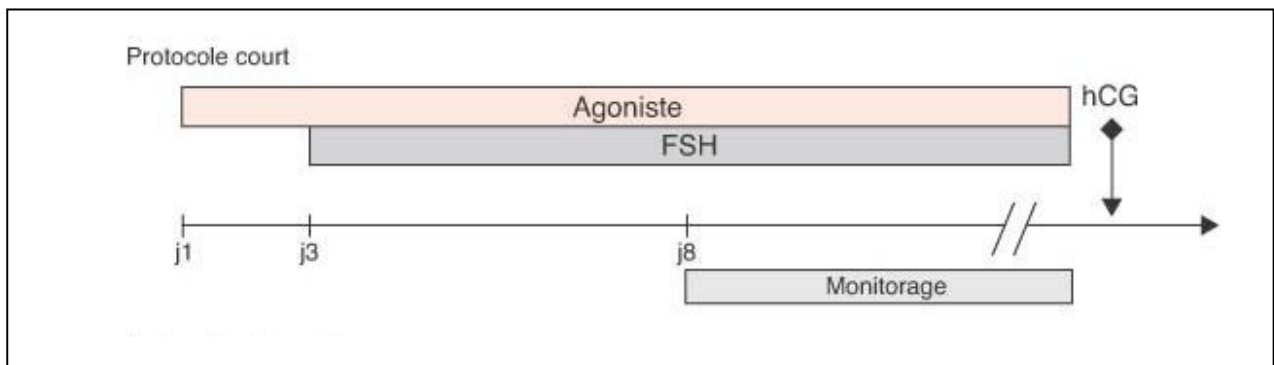


Schéma2 : protocole de stimulation agoniste court

Ces dernières années, sont apparus les antagonistes de la GnRH qui contrairement au agonistes n'entraîne pas une désensibilisation de l'hypophyse mais un blocage immédiat des récepteurs du GnRH. L'utilisation des antagonistes de la GnRH est recommandée dans la

prévention de l'ovulation prématurée au cours d'une stimulation de l'ovulation par les gonadotrophines selon deux protocoles.

- **Protocole monodose** : Il consiste en l'administration d'une injection de 3 mg, dont l'efficacité est d'environ 96 heures.
- **Protocole multidose** : Il consiste en l'administration d'une injection quotidienne de 0,25 mg jusqu'au jour du déclenchement par hCG inclus. (Recommandation Afssaps 2004)[44].

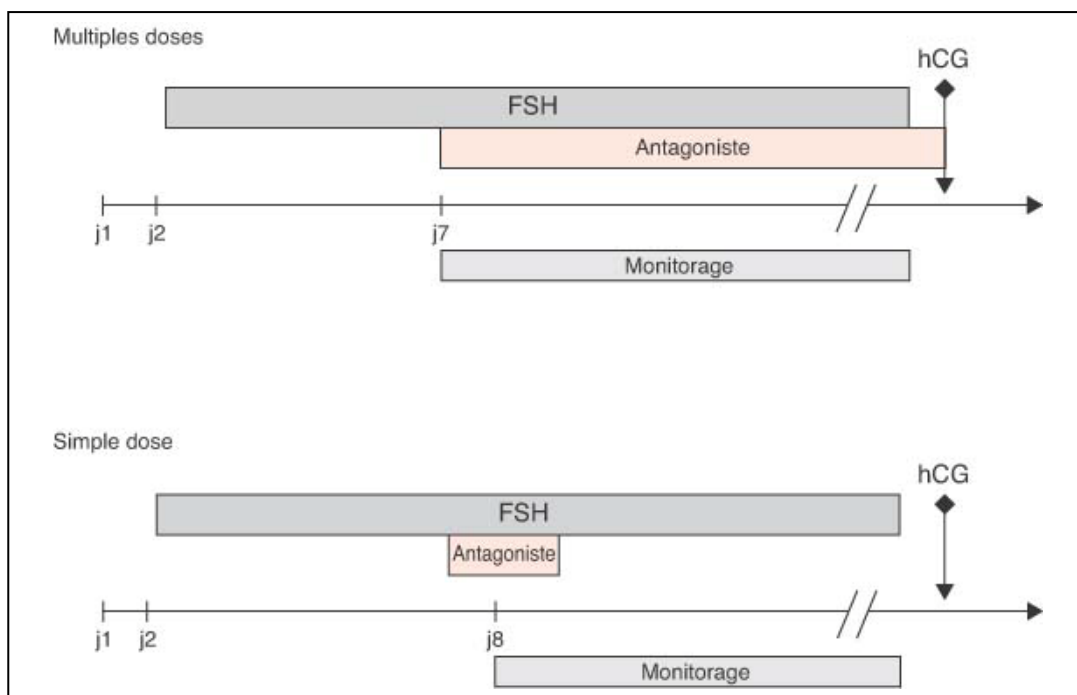


Schéma3 : protocole de stimulation antagoniste

Le schéma thérapeutique doit être adapté à chaque patiente, en fonction de l'indication, de son âge, de sa réponse ovarienne, du rang de la tentative et des effets indésirables potentiels.

Selon les publications de la FIVNAT, les protocoles avec agonistes sont les plus prescrits (95%), avec une préférence pour les protocoles agonistes longs surtout en première intention,

mais la prescription des antagonistes progresse avec des résultats moindres en taux d'accouchement par ponction (différence faible mais significative).

Tableau XV: répartition des protocoles FIVNAT (1 :2000 ; 2 :1999)

.% de stimulation	FIV1	ICSI 1	FIV 2	ICSI 2
Analogues	95,7 %	96,1 %	91,3 %	92,6 %
-----longs	79,2 %	81,9 %	78,5 %	81,5 %
----- courts	16,1 %	13,7 %	12,3%	10,7 %
----- inconnus	0,4 %	0,5 %	0,5%	0,4 %
Autres	4,3 %	3,9 %	8,7 %	7,4 %
--dont antagonistes	3,4 %	3,5 %	2,4 %	2,5%

La FSH-rec est préférée mais l'HMG montre une progression de prescription depuis 2002. La tendance est de commencer par les protocoles longs FSH-rec puis en cas d'échecs à opter progressivement pour l'utilisation des antagonistes, d'une part, et les HMG, d'autre part, et ce d'autant plus que les femmes sont âgées et mauvaises répondeuses [45]

Tableau XVI: répartition des types de FSH /HMG (FIVNAT)

% de stimulation	FIV 2000	ICSI 2000	FIV 1999	ICSI 1999
FSH rec	86,6%	85,0%	84,8 %	87,9 %
FSH rec + HMG	2,4 %	2,5 %	2,2 %	2,1 %
HMG	10,7 %	12,2%	10,4 %	8,6 %
Autres	0,3 %	0,3 %	2,6 %	1,4 %

Total des unités	2604	2440	2522	2487
-------------------------	------	------	------	------

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 Lai et al, 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 [46].

Par ailleurs, des essais cliniques randomisés ont pu démontrer que le taux de grossesse augmente avec le protocole à agoniste [48]. 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 [48].

VII. Monitoring :

Le monitoring de la stimulation est fait de dosages hormonaux réguliers avec des échographies pelviennes régulières. Il comporte plusieurs étapes clés de la stimulation ovarienne.

La surveillance, qui est impérative, est basée sur l'échographie ovarienne qui permet de déterminer le nombre et la taille des follicules et le dosage de l'oestradiol (E2) dont le taux doit être en fonction du nombre de follicules à raison de 200pg/ml par follicule. Le premier contrôle écho biologique se fait en général le 6ème jour après le début de l'administration des

gonadotrophines, il est ensuite quotidien ou tout les deux jours jusqu'au déclenchement de l'ovulation. Ce monitoring a aussi une valeur pronostic sur l'allure de la courbe ostrogénique (en augmentation progressive) et l'aspect de la muqueuse utérine [49].

Ainsi ; lors du premier jour de la stimulation, l'échographie va permettre la réalisation d'un nouveau compte de follicules antraux (CFA). Ce CFA permettra l'adaptation de la dose des gonadotrophines utilisées pour la stimulation ovarienne. L'échographie veillera également à étudier l'état de l'endomètre qui est atrophié à ce moment de la stimulation. Les dosages hormonaux permettent de vérifier l'efficacité du blocage de l'antéhypophyse surtout si le protocole choisi est un agoniste long.

L'échographie du huitième jour permettra de définir le nombre de follicules en croissance. L'endomètre doit être également en croissance avec une taille entre 6 et 9 mm dessinant un aspect en triple bandes. A cette étape, les dosages hormonaux sont interprétés en fonction du compte folliculaire selon le principe qu'un follicule en croissance sécrètera un taux d'œstradiol variant entre 100 et 200 ng/ml.

A partir du 10ème jour de la stimulation ovarienne, le monitoring échographique permet de mesurer les follicules afin d'identifier ceux matures dont le diamètre varie entre 16 et 20 mm. L'aspect en triple bandes de l'endomètre, est conservé avec une taille comprise entre 7 et 12 mm. Les dosages hormonaux vérifieront toujours que le taux d'œstradiol reste dans des valeurs normales.

Afin d'optimiser la prise en charge, il est actuellement recommandé de pratiquer des inductions ou des stimulations ovariennes avec l'appréciation obligatoire de la réponse folliculaire grâce au monitoring aussi bien échographique que biologique [50].

Dans notre série le monitoring réalisé était essentiellement échographique.

VIII. Les critères du déclenchement de l'ovulation :

Ces critères peuvent être variables selon la méthode de stimulation de l'ovulation. Avec l'utilisation de la FSH recombinante seule, le volume folliculaire correspondant à un ovocyte mature est plus faible qu'avec les autres types de stimulation. Chaque type de protocole a donc ses propres critères de maturité. Ces critères sont aussi variables d'une équipe à une autre en fonction de la méthode de dosage des œstrogènes, du matériel échographique employé et de l'opérateur [51].

Le déclenchement est le plus souvent réalisé par injection de 5000 à 10000 UI d'hCG et la ponction folliculaire est programmée 34 à 36 heures plus tard. Habituellement la décision du déclenchement peut être prise dès que trois follicules atteignent 17–18 mm de diamètre, avec un taux d'œstrogènes de l'ordre de 1000 pg/ml (taux à analyser en fonction du nombre de follicules en évolution). Lorsque la réponse ovarienne est mal adaptée (trop ou trop peu), le cycle de traitement est annulé [52].

Tableau XVII: caractéristiques des études évaluant les critères de déclenchement

Référence	Type d'étude	Protocole de stimulation	Critères de déclenchement
Yarali et al. [53]	Rétrospective N=496 femmes	CFA > 6 : protocole agoniste long CFA < 6 : protocole antagoniste	>1 follicule de plus de 17mm
Ron-El et al. [54]	Rétrospective N=431 cycles	Protocole agoniste long	>2 follicules de 15mm
Lass et al. [55]	Rétrospective N=471 femmes	Protocole agoniste long	>3 follicules de 17 mm et E2 >3000 pmol/l
Serour et al. [56]	Rétrospective N=1645	Protocole agoniste long	>2 follicules de 18-21mm et E2 >150pg/ml
Kipstein et al. [57]	Rétrospective N=1263	Protocole agoniste long/ antagoniste	>2 follicules
Hourvitz et al. [58]	Rétrospective N=459	Protocole agoniste long/ antagoniste	<2 follicules de 17mm
Notre série	Rétrospective et prospective N=40	Protocole agoniste long/ antagoniste	>3 follicules de 18mm

IX. Caractéristiques biologiques :

1. Cycles/ annulation :

Au Maroc l'introduction des techniques de la Fécondation in Vitro est récente ainsi le nombre de centres est réduit.

En effet, le nombre moyen de ponctions réalisées par les centres de fécondation in vitro (FIV) aux états unis d'Amérique et en France dépasse de très loin le nombre de ponctions réalisées dans les centres marocains de Fécondation in vitro (FIV) :

- 100 000 ponctions réalisées en moyenne à travers 456 centres de fécondation in vitro aux Etats unis d'Amérique (selon le dernier rapport 2013 de l'Assisted Reproductive Technology (ART)) [59]
- 42 000 ponctions réalisées en moyenne à travers 92 centres de fécondation in vitro en France (selon la FIVNAT) [14].
- Contre un chiffre marocain inconnu vu l'absence de registre national à travers les 18 centres marocains de fécondation in vitro (FIV).

A Marrakech, et précisément au CHU Mohammed VI , 52 tentatives ont été enregistrées en 2014. Cet échantillon très limité ne permet pas de tirer des conclusions de cette étude, mais permettra d'avoir une idée sur la pratique des techniques de l'assistance médicale à la procréation dans notre centre hospitalier universitaire.

Dans notre série la proportion d'annulation est de 0% conte une proportion d'annulation de 85.9% aux états unis d'Amérique [59]. Nous rapportant les résultats d'une série française on voit que pour 1150 femmes ayant commencé un cycle de traitement, environ 1000 auront un prélèvement d'ovocyte avec 13% d'annulation de cycles [60].

Tableau XVIII: cycles de FIV selon l'ART[59]

Age	<35	35-37	38-40	41-42	43-44	>44	total
Nombre de cycles	41 798	20 920	19 556	10 740	5 050	1 601	99656
Annulation de cycles en %	6.1	9.0	12.4	15.5	20.5	22.4	85.9

Tableau XIX: annulation des cycles dans la littérature

Série	Nombre de cycle	Annulation	Cause d'annulation
FIVNAT [14]	78 100 cycles	8 117 cycles (10,4 %)	-Mauvaise réponse 5 954 cycles (7,6 %). -Hyperstimulation 498 cycles (0,64 %).
ART USA [59]	99656 cycles	(85.9%)	Annulation avant ponction
Série française [60]	1150 cycles	(13%)	-Mauvaise réponse cycles (%). -Hyperstimulation cycles (%).
F. Lamazouet al [60]	2937 cycles	563 cycles (19.2%)	-Mauvaise réponse 371 cycles (12.6%). -Hyperstimulation -ovulation prématurée

L'annulation des cycles de FIV peut être expliquée par la mauvaise réponse à la stimulation représentant la cause la plus fréquente dans les séries rapportées ci-dessus. Actuellement, il n'existe pas de définition standard de ce qu'est une mauvaise répondeuse en fécondation in vitro (FIV). Un antécédent d'annulation pour mauvaise réponse après stimulation adaptée est un critère admis par la plupart des auteurs, mais les conditions d'annulation de cycles sont en revanche variables selon les équipes (moins de trois follicules, moins de cinq, estradiol inférieur à 300, 500, 600 pg/ml,...) [61]

2. Ponction ovocytaire :

La ponction des ovocytes s'effectue généralement sous anesthésie générale légère ou locale 34 à 36 heures après l'injection des déclencheurs de l'ovulation par voie vaginale sous contrôle échographique endovaginal. Le sperme est recueilli par masturbation au laboratoire, le jour de la ponction des follicules, il est ensuite préparé techniquement afin de sélectionner les spermatozoïdes les plus mobiles et ayant la meilleure morphologie [62].

3. Congélation classique/vitrification:

Parmi les techniques d'assistance Médicale à la procréation (PMA), la congélation des zygotes et/ou des embryons est inscrit à la nomenclature des actes biologiques et permet ainsi la cryoconservation des embryons de bonne qualité qui pourront être transférés sur un cycle ultérieur en l'absence de grossesse sur le précédent transfert [63].

La cryoconservation repose sur le principe de suspendre toute activité biologique à des basses températures d'où la possibilité d'un stockage prolongé, et un retour à la viabilité des cellules après réchauffement. La température généralement utilisée pour la cryoconservation des gamètes et des embryons est celle de l'azote liquide, -196 °C.

Les phases critiques de la cryoconservation sont le refroidissement de 37 à -196°C et le réchauffement. Lors du refroidissement, la formation de cristaux de glace peut causer des dégâts intracellulaires d'origine mécanique. De plus, lors de la cristallisation, les électrolytes en solution dans l'eau sont exclus du cristal et se retrouvent à l'interface glace eau, à des concentrations toxiques pour les protéines. Lors du réchauffement, la glace fond et libère de l'eau, ce qui diminue l'osmolarité du milieu extracellulaire. Si ces phénomènes sont rapides, des mouvements d'eau vers la cellule peuvent la faire gonfler et la lyser par choc osmotique (Desolle et coll 2009) [64]. Les objectifs de la cryoconservation sont donc de limiter la formation de cristaux de glace, les phénomènes de concentration-dilution des électrolytes et le risque de choc osmotique au réchauffement. Pour cela, des cryoprotecteurs diffusibles (éthylène glycol EG, propylène glycol PROH, Glycérol et DMSO) et non diffusibles (les sucres) sont utilisés permettant la déshydratation des cellules et l'abaissement du point de congélation en contrôlant la condensation des germes cristallins des molécules d'eau du milieu extracellulaire (Camus et coll 2006) [65]. De plus, il faut contrôler la vitesse de congélation et le volume congelé.

Cette technique nécessite l'usage d'agent cryoprotecteurs et d'un refroidissement qui peut être lent (**congélation classique**) ou hyper rapide (**vitrification**).

La congélation lente : décrite depuis les années 80 par Trounson et coll, Lasalle et coll basée sur le principe d'une descente programmée de la température dans des automates.

Au début, Les ovocytes sont incubés pendant 15 mn en présence de faibles concentrations de cryoprotecteurs (PROH à 1.5mol/l) ensuite pendant 10mn avec l'association PROH à 1,5 mol/l et sucrose 0.2 mol/l et enfin ils sont aspirés avec un volume de 50 μl dans une paille en résine qui sera soudée. Le refroidissement se fait à une vitesse d'environ $2^{\circ}\text{C}/\text{mn}$ de 37 à -7°C ; à cette température, une cristallisation est induite manuellement à distance (seeding), avec stabilisation pendant 10mn, ensuite la descente de la température est poursuivie à la vitesse de $0,3^{\circ}\text{C}/\text{mn}$ jusqu'à -35°C . Pendant ce temps les cryoprotecteurs pénètrent en

intracellulaire et le sucrose induit une déshydratation de l'ovocyte permettant d'accroître leur concentration. Entre -35°C et -150°C le refroidissement est poursuivi à une vitesse de $33,3^{\circ}\text{C}/\text{mn}$. A la fin les paillettes sont conservées dans l'azote liquide. Le réchauffement doit être rapide, pour éviter les phénomènes de recristallisation, par incubation successive de l'ovocyte dans plusieurs bains avec de fortes concentrations de sucrose ($0,3 \text{ mol/l}$) dans le milieu extracellulaire pour prévenir le choc osmotique en raison des concentrations intracellulaires de PROH. Enfin, l'ovocyte est lavé et placé à l'étuve dans un milieu de culture standard [66].

La vitrification : Décrite dès 1937 par Luyet, c'est une technique de refroidissement très rapide permettant la cryoconservation sans formation de cristaux de glace par transformation des liquides en un état vitreux ou amorphe. Cette technique est difficile à réaliser car l'état amorphe n'est obtenu qu'en refroidissant le liquide suffisamment vite pour le solidifier sans lui laisser le temps d'ordonner ces molécules en cristal (Luyet 1937) [66].

C'est une technique en plein essor en biologie de la reproduction pour la cryoconservation des embryons et des ovocytes (Kuwayama 2007, Loutardi et coll 2008, Cobo et coll 2008). Sa réalisation nécessite une forte concentration de cryoprotecteurs permettant d'augmenter la viscosité des milieux intra- et extracellulaire, évitant le rassemblement des molécules d'eau par leur liaison hydrogène. Plusieurs sont utilisés en association, ce qui permet de réduire la concentration de chacun d'entre eux et de réduire ainsi leur effet toxique (Camus et coll 2006, Yavin et coll 2007). Aussi, la durée d'exposition aux cryoprotecteurs doit être réduite afin de limiter leur toxicité. Une très grande vitesse de descente en température est requise, donc la vitrification nécessite de faire un compromis entre une vitesse de refroidissement et une concentration minimale en cryoprotecteurs (Fahy et coll 2004). L'étape de réchauffement est très délicate par ce qu'il existe un risque de formation de cristaux de glace, paradoxalement plus important que le risque rencontré durant le refroidissement. Le réchauffement doit être très rapide pour éviter une dévitrification extensive dans l'état liquide surfondu. (Baudot et coll 1998)

Concernant la congélation des embryons, elles sont très peu faite dans notre expérience; ce qui rend les résultats en matière de nombre d'embryon congelé/ ponction et le nombre d'embryon congelé / congélation ininterprétables. Ce manque de congélation d'embryon dans notre contexte est dû essentiellement au manque de législation marocaine, au coût que nécessite une congélation (L'azote coûte cher, la prise en charge des couples est absente).

4. Transfert embryonnaire :

La politique de transfert au Maroc reste encore différente de ce qui se passe en France et en Europe du nord, où la législation limite le taux d'embryon transféré à 1 en Europe nordique et 2 en France. Chez nous, on a tendance à augmenter le nombre d'embryons transférés en espérant augmenter le taux de grossesses surtout sur des terrains particuliers sans prendre en considération le taux de grossesses multiples que cette politique peut causer mais qui sont très bien acceptées par le couple stérile en dépit des complications qu'elles pourraient engendrer avec parfois la nécessité de faire une réduction embryonnaire in utero.

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

FIVNAT Statistiques	N	%
1 embryon	2121	26.7%
2 embryons	4818	60.7%
3 embryons	968	12.2%
3+embryons	12	0.2%

Inconnu	15	0.2%
---------	----	------

5. Taux de fécondation :

Le nombre moyen de zygote dans notre série, dans le rapport FIVNAT et dans l'expérience tunisienne [23] se rapprochent grossièrement (aux alentours de 4 embryons) avec un taux de fécondation moyen dans notre étude de 51.85%. Ce taux est proche de celui rapporté par les différentes séries publiées et qui varie entre 60% et 70% (tableau 22).

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

	Nombre de cycles	Taux de fécondation (%)
Notre série	52	51.85
Série de l'hôpital Aziza Othmana Tunis	339	62
Série de Mansour et al.	650	61
Palermo et al.	756	71.5
FIVNAT (rapport 2013)	78 100	54
ART USA	99656	68

Le nombre d'embryon transféré était de 1.32 en moyenne dans notre expérience avec un taux de transfert par ponction de 98%. 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. [67] transfèrent 2,4 embryons en moyenne avec un taux de transfert par ponction de 90,6%. Ainsi, nous transférons un nombre d'embryons un peu plus élevé que les autres équipes dont la politique actuelle est de ne transférer qu'un à deux embryons afin de diminuer

le taux de grossesses multiples et leurs complications (obstétricales, foetales, néonatales, psychologiques et financières) souvent difficiles à gérer pour les couples.

Le tableau XXII: les caractéristiques biologiques de la FIV/ICSI (FIVNAT bilan 2013).

caractéristiques	2009	2010	2011	2012
Ponctions (nombre)	20673	21588	21339	20995
Ovocytes				
Ovocytes recueillis/ ponction	8.5	8.5	8.6	8.7
Embryons				
Obtenus	100398	107931	106329	107106
Transférés	31165	32541	31085	29312
Congelés	23041	24658	24300	22665
%Embryons obtenus/ovocytes	59.9	61.9	60.5	61.5
%Embryons congelés/embryons	22.9	22.8	22.9	21.2
Embryons transférés par transfert	1.83	1.82	1.77	1.72

X. Quelques techniques associées :

1. Culture prolongée :

Les embryons humains préimplantatoires produits par fécondation in vitro sont transférés dans l'utérus 2 à 3 jours après la ponction ovocytaire, c'est à dire aux stades 4 ou 8 cellules après culture. Le taux d'implantation des embryons âgés de 2 ou 3 jours est faible puisqu'il n'est que de 10 % à 12 % par embryon. Ce faible taux d'implantation peut s'expliquer en partie par l'hypermotricité utérine et la période inappropriée du transfert puisque in vivo, les embryons à ce stade de développement sont encore dans les trompes et que l'embryon n'atteint l'utérus qu'au stade de blastocyste, c'est à dire, 5 à 6 jours après la fécondation. C'est pour cette raison que les biologistes ont développé la culture prolongée des embryons jusqu'au stade blastocyste depuis 1990, dans le but de sélectionner les embryons à potentiel de développement et d'implantation important et d'assurer une synchronisation optimale entre l'endomètre et l'embryon permettant ainsi de pallier aux échecs répétés d'implantation en FIV et d'éviter le risque de grossesses multiples par transfert de plusieurs embryons lors de la même tentative. La plupart des études concernant l'évolutivité des embryons cultivés in vitro s'accordent sur le fait qu'environ 40 à 50 % atteignent le stade blastocyste, donc cette technique va permettre aussi d'éliminer les embryons bloqués dans la période correspondant à l'activation génomique (stade 8 cellules vers J3-J4 post-insémination) du fait de problèmes maternels (transcrits maternels déficients) ou paternels. Elle permet aussi une sélection cytogénétique des embryons puisque la moitié des embryons bloqués en culture prolongée sont porteurs d'anomalies cytogénétiques (Benkhalifa et coll, 1996 ; Menezo et coll, 1997).

Plusieurs études ont comparé les résultats obtenus avec transfert précoce d'embryons ou bien culture prolongée et trouvent une différence significative concernant les taux de grossesse, d'implantation et de naissance vivante qui sont meilleurs en cas de transfert de blastocystes

(Gardner et coll 2002, Blake et coll 2007, Mangalraj et coll 2009). Dans certaines situations l'obtention d'une grossesse unique est indispensable en cas d'utérus cicatriciel, malformé ou en cas de risques connus d'anomalies chromosomiques. Dans toutes ces situations, le taux d'implantation plus élevé des blastocystes (21% par blastocyste transféré) autorise un transfert numériquement plus faible sans altération des résultats. (36,4 % grossesse/ transfert).

C'est une technique qui occupe de nos jours la place la plus importante au sein des techniques particulières. La proportion de fécondations in vitro avec culture prolongée semble avoir augmenté en 2007 par rapport aux années précédentes. Selon le rapport de l'Agence de Biomédecine de 2007, les taux de grossesse échographique par ponction sont respectivement de 31 % et 28,3 % en FIV et ICSI. La culture prolongée consiste à prolonger de 3 jours en moyenne la culture embryonnaire soit en **coculture** soit à en **utilisant des milieux séquentiels** [68][69][70].

1-1 **Coculture :**

La coculture consiste à cultiver les embryons jusqu'au **stade blastocyste** sur une couche cellulaire d'origine somatique. Différents supports cellulaires ont été utilisés en embryologie humaine : des tapis cellulaires d'origine génitale (cellules du cumulus, de la granulosa, de l'oviducte, de l'utérus). Ces cellules ont été choisies afin de reproduire l'environnement naturel de l'embryon et favoriser l'échange des facteurs produits par les cellules avec lesquelles il se trouve en contact. Une méta analyse de Kattal en 2008 met en évidence l'effet bénéfique de la coculture puisqu'elle améliore de façon significative le taux de grossesse et d'implantation des embryons (Kattal et coll 2008). D'autres études ont mis en évidence l'amélioration des taux d'implantation et de grossesse lors de la coculture avec les cellules épithéliales de l'endomètre (Rubio et coll 2000, Mercader et coll 2003) et Dominguez trouve une supériorité significative de cette technique de coculture par rapport à la culture en milieu séquentiel en ce qui concerne les taux de blastocyste obtenus, de grossesse et d'implantation (Dominguez et coll 2010). Menezo et coll en 1992 ont montré qu'il est possible d'utiliser des cellules immortalisées d'origine extra

génitale : les cellules Véro provenant d'épithélium de rein de singe (Menezo et coll 1992). La plupart des auteurs rapportent des résultats satisfaisants en terme de grossesse et d'implantation, résultats qui sont doublés par rapport aux résultats des transferts précoces J2-J3.

Actuellement, cette technique est déconseillée car les cellules Véro n'ont fait l'objet d'aucune procédure de validation au regard de la sécurité sanitaire. En général, les résultats de ces techniques de coculture dépendent fortement de la qualité de la culture, ce sont des techniques lourdes qui ne donnent pas toujours des résultats constants et reproductibles [71][72][73].

1-2 Culture prolongée en milieux synthétiques : milieux séquentiels :

Grâce à la coculture, les connaissances sur les besoins métaboliques des embryons se sont améliorées et en 1998, Gardner et coll ont proposé la culture prolongée en milieux séquentiels, technique plus simple, plus fiable et mieux définie, entraînant de ce fait l'abandon progressif des cocultures (Gardner et coll 1998). Les milieux de culture utilisés pour l'insémination et le développement précoce de l'embryon humain sont inadaptés pour la culture prolongée jusqu'au stade blastocyste. En effet, si avant l'activation génomique un simple milieu suffit puisque l'embryon se développe à partir de ses réserves propres avec une activité transcriptionnelle très faible ; en revanche, après l'activation génomique, l'embryon démarre son activité transcriptionnelle et a besoin de milieux riches, notamment avec des facteurs de croissance. C'est pourquoi on utilise 2 ou 3 milieux successifs au cours de la culture. La mise au point par différentes sociétés internationales, de milieux séquentiels faciles à utiliser a permis aux biologistes de FIV d'envisager le transfert de blastocyste non seulement pour essayer de résoudre certains échecs d'implantation mais aussi comme technique de routine en FIV. Depuis l'an 2000, la plupart des équipes réalisant des transferts de blastocystes utilisant les différents milieux séquentiels commercialisés rapportent des taux de grossesses cliniques par transfert et

d'implantation par blastocyste transféré plus élevés qu'avec des transferts réalisés avec des embryons précoces (Gardner et coll 2002, Blake et coll 2007). Le risque qui existe est de ne pas pouvoir bénéficier d'un transfert, faute d'obtention de blastocystes mais il est faible. La plupart des études rapportent des absences totales d'évolution en blastocyste dans moins de 10 % (Gardner et coll 1998), ce qui est un risque faible et acceptable surtout quand le choix de prolonger la culture n'est adopté que si à J3 on dispose d'au moins de 3 embryons à 8 cellules (Guerin JF 2002) [74][75].

La morphologie des blastocystes le jour du transfert est évaluée selon les critères de **classification** établis par **Gardner en 1998** qui tiennent compte de l'état d'expansion de J1 à

J6, du début de la formation des blastocèles jusqu'à éclosion du blastocyste ; de l'état de compaction des cellules du bouton embryonnaire selon 3 stades dégressifs du nombre de cellules compactées (A, B, C) et de l'état du trophoctoderme évalué en **3 stades dégressifs**, en fonction de la quantité de ces cellules (A, B, C) [76].

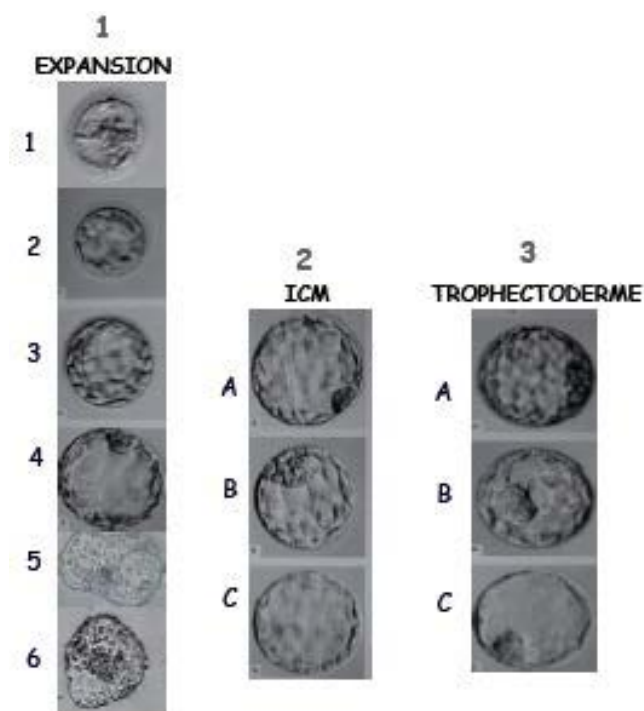


Figure15 : Critères de classification (Gardner 1998–1999)

XI. Évolution des taux de succès :

1. Évolution des taux de succès en FIV

Le taux de grossesse clinique par ponction constaté dans notre étude était de 25%. Le bilan 2013 de FIVNAT [16] rapporte des chiffres un peu moins élevé : 20%. Le taux de grossesses, toute grossesse incluse, par ponction dans notre étude était de 32.5% avec une fréquence des grossesses chimiques (élévation isolée du HGC sanguine) qui explique cette différence des taux de grossesses. L'évolution des taux de grossesse dans les rapports FIVNAT est presque constante durant les années (Tableau XXII).

Ce taux de grossesse clinique est réalisé avec un taux de transfert /ponction moins élevé dans notre étude que ce qui est rapporté par FIVNAT : 69.76 % versus 78 %, et avec un programme de congélation d'embryon très modeste. Le taux d'accouchement par ponction dans notre série suit les mêmes résultats et reste aussi inférieur à ce qui est décrit par FIVNAT (6% contre 16,7%).

Tableau XXIII: Evolution des résultats en FIV (FIVNAT) [16]

Caractéristiques	2009	2010	2011	2012
Transfert / ponction (%)	82.5	83	82.2	81.1
Taux de grossesse / ponction	23.8	24.1	23	23.8
% Grossesses évolutives/ponction	19.4	19.4	19.3	19.8
% Grossesses échographiques/transfert	28.8	29	28	29.3

Accouchement / ponction	18.8	18.7	18.7	19.2
-------------------------	------	------	------	------

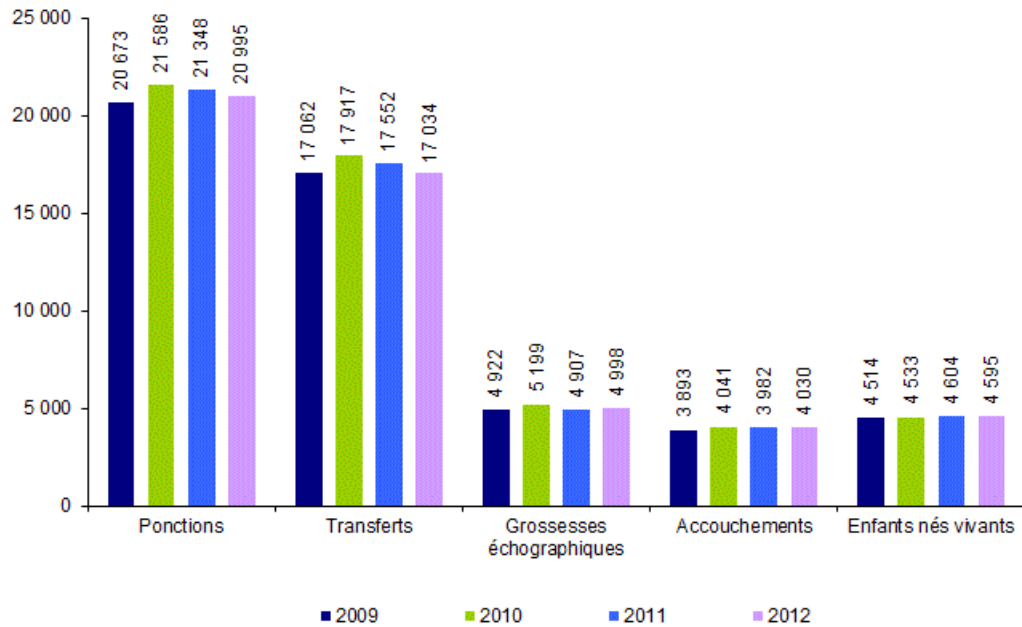


Figure 16 : Bilan FIVNAT : ponctions, transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2009 à 2012

L'ESHRE [13] dans son 4ème bilan annuel auquel ont participé 569 centres de PMA, rapporte des taux de grossesses cliniques par ponction de 26,6%, le taux de grossesse clinique par transfert était de 28,7% avec des extrêmes allant de 20,5% à 44,3%. Là aussi, l'hétérogénéité de ces centres est à prendre en considération. Lorsque nous comparons nos résultats avec ceux publiés par certaines équipes individuelles, nous constatons que nos taux de grossesses cliniques par transfert sont proches à ceux retrouvés dans la littérature (Tableau XIII).

Tableau XXIV : Taux de grossesse clinique/transfert en FIV dans notre série et dans la littérature

	Nombre de cycle	Taux de grossesse clinique/transfert(%)
Notre série	52	27.45
Expérience de Rabat [77]	435	28
l'hôpital Aziza Othmana de Tunis [23]	339	32.4
Oehninger et al. [78]	102	31.9
Vanderswalmen et al. [79]	740	29
Palermo et al. [80]	756	43.9
Mansour et al. [81]	650	30.5

XII. Évolution des grossesses obtenues :

Parmi les 13 grossesses cliniques obtenues, 8 % (n=1) d'entre elles ont évolué vers un avortement spontané. Le taux est plus bas que ce que rapporte FIVNAT(46) : 16,9%. Cependant, Parinaud rapporte dans l'enquête de la BLEFCO [81] un taux d'avortement de 24,2%. En fin Kupka et al. [83] rapporte un chiffre de 23% à partir du registre national. L'expérience tunisienne [23] a trouvé un taux de fausse couche de 28,4% (sur un taux de grossesse/transfert de 26,43%).

Le bilan 2002 de FIVNAT [16] rapporte 75% de naissance simple, 22,8% de grossesse gémellaire et seulement 0,88% de triple. Parinaud (enquête BLEFCO) [82] et Porcu-buisson [83] rapporte des résultats similaire à ceux de FIVNAT. A Rabat, 15,65 % des grossesses gémellaires sur 435 ponctions pour ICSI on été noté avec 1,73 % des grossesses triples.

La survenue des grossesses multiples après AMP doit être considérée comme un effet secondaire majeur [84]. La meilleure solution est de réduire le nombre d'embryon transféré.

Hamamah et Al. ont défendu, à travers une analyse bio-cliniques des études prospectives relatives au transferts embryonnaire [85], 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.

XIII. Complications liées à la FIV :

La fécondation in vitro comme toute technique médicale n'échappe pas au risque de complications. Ces complications peuvent survenir au cours des différentes étapes de la technique [16].

Tableau XXV: complications liées à la fécondation in vitro

Étape de FIV	Complication
Stimulation	-hyperstimulation -complications allergiques -complications thromboemboliques
Ponction	-hémorragie -infection -risques d'anesthésie
Après transfert	-hyperstimulation -torsions - complications thromboemboliques
En cas de grossesse	-grossesse multiple
Risque malformatif	-malformations foetales
Risque à long terme	-risque carcinologique

le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) est une complication iatrogène de la stimulation ovarienne se manifestant par la formation de multiples corps jaunes intra-ovariens et la constitution d'un troisième secteur, survenant au cours de la phase lutéale ou au début de la grossesse. L'incidence du SHSO est de 3 à 8% mais les formes sévères sont plus rares (<1%).Cependant son caractère léthal le place au cœur des préoccupations en médecine de reproduction. On ne dispose toujours pas de traitement étiologique ainsi la prise en charge actuelle

est purement symptomatique. Nous rapportons à travers notre série trois cas d'hyperstimulation non sévère et 01 cas sévère nécessitant une hospitalisation. Parmi les complications les plus redoutables on cite l'accident thromboembolique. IL justifie l'institution d'une anti coagulation prophylactique précoce et de durée suffisante ainsi qu'un traitement antiagrégant (aspirine).

Toutes les techniques médicales exposent à des risques ou des complications et les techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (FIV ou ICSI) n'y échappent pas. Cependant le risque d'une AMP est faible comparativement à la plupart des gestes médicaux [86]. Au cours de la stimulation ovarienne, une réponse exagérée de gravité variable peut survenir, définissant le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) classé selon l'OMS en trois degré de sévérité : [87]

- *Un SHO léger* caractérisé par une augmentation de volume ovarien ne dépassant pas 5cm de diamètre avec apparition de kystes et sensation d'inconfort abdomino–pelvien (pesanteur, tension abdominale).
- *Un SHO modéré* qui associe une augmentation importante du volume ovarien qui peut atteindre jusqu'à 12 cm, une distension abdominale qui peut s'accompagner de signe d'irritation gastro–intestinale (nausées, vomissements et diarrhée).
- *Un SHO sévère* où les ovaires deviennent volumineux et kystiques avec un grand diamètre qui dépasse 12 cm. Aux symptômes de l'hyperstimulation modérée s'ajoute un épanchement ascitique, éventuellement associé à d'autre épanchement (pleural, péricardique). Ce stade s'accompagne d'une hémococoncentration avec oligurie du fait d'une hyperperméabilité vasculaire secondaire à l'hyperoestrogénie qui entraîne également une hyperproduction des prostaglandines. Les formes les plus sévères peuvent associer des troubles ioniques, hémodynamiques et de la coagulation sanguine avec possibilité de survenue d'accident thromboemboliques. Un syndrome de détresse respiratoire peut s'installer. L'HSO se manifeste généralement dans la semaine qui suit l'injection d'hCG. Elle peut apparaître plus tardivement, généralement

comme conséquence d'une implantation embryonnaire avec réapparition d'hCG circulante et reprise de la stimulation ovarienne.

L'hyperstimulation des ovaires (HSO) soumis à la stimulation hormonale observée dans 1 à 2 % des cas, atteint rarement le stade de gravité nécessitant une hospitalisation ou des traitements appropriés [86]. Dans notre étude, 2,5% des cas ont présenté un syndrome d'hyperstimulation minime à modéré. Elle est liée à une hypertrophie ovarienne kystique par lutéinisation massive et brutale des follicules pré-ovulatoire. Plus récemment, la participation d'autres facteurs comme ceux appartenant au système rénine-angiotensine-aldostérone, certaines cytokines telles que l'IL1 et IL6, le TGF α et le VEGF (facteur de croissance vasoendothélial) au phénomène de perméabilité capillaire fait actuellement l'objet d'investigation prometteuse [89].

Les femmes à risque d'HSO sont les plus jeunes (moins de 37 ans), anovulatoires ou oligo-anovulatoires avec des taux normaux de gonadotrophines hypophysaires. Dans cette catégorie, les patientes porteuses d'ovaires polykystiques (OPK) ou qui présentent un profil endocrinien type OPK (inversion du rapport FSH/LH) sont particulièrement susceptibles aux formes sévères du SHO, même sous faible stimulation ovarienne sont plus sujettes à cette complication. La présence de taux élevés d'E2 [90] et/ou l'existence de multiples follicules à l'échographie le jour de l'administration de l'hCG sont considérées comme étant des facteurs de risques pour le SHO, même s'il a été décrit l'apparition du SHO chez des patientes ayant un taux normal voire bas d'E2 plasmatique [91]. La prévalence en FIV est de 3-6 % pour les formes modérées et de 0.1-2 % pour les formes sévères. Les formes mineures constituent 20-33 % des cycles de FIV [92].

Du point de vue thérapeutique, l'apparition des protocoles avec agonistes de la GnRH a considérablement augmenté l'incidence des formes sévères d'HSO par rapport au cycle stimulés par citrate de clomifène/hMG. Il s'agit là d'un facteur directement contrôlable par le clinicien [93].

Des études ont d'ailleurs montré que des régimes de stimulation plus douce, comme le step-up chronic low dose et les stimulations minimales en FIV, réduisent significativement le taux d'HSO et de grossesses gémellaires [89].

Des accidents thrombotiques sont également observés après induction d'ovulation en l'absence de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, dont certains ont été fatals. Le risque thrombotique est évidemment majoré par l'association de plusieurs facteurs de risque : obésité, âge élevé, thrombophilie qu'elle soit congénitale ou acquise comme la présence d'anticorps antiphospholipides. La fréquence élevée de lupus systémique et de syndrome des antiphospholipides découverts à l'occasion d'une complication de l'induction d'ovulation souligne la nécessité de rechercher de telles maladies avant la mise en route d'une induction d'ovulation [94].

La torsion d'annexe (ovaire et trompe) est une complication assez courante lors des PMA. Lors de la stimulation et après, l'ovaire augmente de volume et peut se tordre autour de son pédicule. La torsion d'ovaire se traduit par une douleur très brutale, très intense, unilatérale et irradie souvent vers le rein et vers l'aîne. Elle constitue une urgence diagnostique et thérapeutique. Dans notre étude, un cas de torsion associé à une hyperstimulation modérée a été rapporté ayant nécessité une intervention coelioscopique.

Autres complications à court terme liées à la stimulation ovarienne ont été décrite par Olivienne et Frydman [95] et sont d'autant plus marquées que la stimulation folliculaire en vu de PMA est intense, on observe : une prise de poids et une perturbation du cycle.

Avec plus de quinze ans de recul, des interrogations subsistent en ce qui concerne le risque carcinologique, notamment le cancer de l'ovaire, du sein et la survenue de ménopause précoce. La possibilité d'un effet carcinogène de la stimulation au niveau de l'ovaire a fait l'objet de plusieurs études qui aboutissent à des résultats contradictoires. La responsabilité des inducteurs de l'ovulation n'est pas démontrée.

En revanche, l'impression prévaut que les patientes suivies pour infertilité ont un risque accru de cancer de l'ovaire et que le risque est plus particulièrement présent chez celles qui ne

parviennent pas à mener une grossesse à terme malgré les traitements [96]. En ce qui concerne le cancer du sein, plusieurs études ont été faites sans que la relation entre le cancer du sein et médicaments inducteurs de l'ovulation ne soit établie avec certitude. Comme pour le cancer de l'ovaire, ces différentes études aboutissent à des résultats contradictoires [97].

Le risque génétique est aussi présent. La fréquence des anomalies chromosomiques augmente parallèlement à l'importance de l'altération du sperme. Elles sont dépistables par le caryotype et imposent le conseil génétique qui débouchera souvent sur une indication du diagnostic anténatal.

La FIV expose au risque de grossesses multiples, qui elles-mêmes augmentent considérablement le risque de grossesse pathologique et de prématurité. Dans la plupart des cas, il est en effet transféré plus d'un embryon, car le taux de grossesse augmente avec le nombre d'embryons transférés. Dans les statistiques françaises, **environ 20 % des grossesses obtenues sont gémellaires et moins de 1 % sont triples ou quadruples.**

Les grossesses multiples sont surtout observées avec les embryons morphologiquement parfaits, lors des premiers transferts et chez les patientes les plus jeunes. La prévention des grossesses multiples repose sur une politique prudente de transfert embryonnaire (généralement pas plus de 2 embryons par transfert) [98]

Le traitement de stimulation ovarienne, en faisant augmenter de façon majeure le taux d'œstrogènes, accroît le risque thromboembolique. Ce risque peut se manifester par la survenue de phlébites, d'embolie pulmonaire, voire d'accidents vasculaires cérébraux. Cette complication est rarissime chez les patientes sans facteurs de risque.

En revanche, le risque est augmenté en cas d'hyperstimulation ovarienne sévère (avec épanchement liquidien intra-abdominal) et chez les patientes à risque (antécédents de phlébite ou d'embolie pulmonaire, résistance à la protéine C activée, résistance à la protéine S, déficit en antithrombine 3 ...)[98] .

XIV. Brochure d'information des couples :

Afin de compléter les informations délivrées par le professionnel de PMA, nous avons pensé à élaborer une brochure d'information destinée aux couples infertiles chez qui une fécondation in vitro est proposée. Cette brochure a pour objectif principale la facilitation de la compréhension des techniques de la FIV et par conséquent, l'amélioration de l'observance ainsi que l'adhérence des couples.

Nous avons pris comme référence les recommandations publiées par la haute autorité de la santé (HAS) qui décrit les étapes à suivre pour obtenir une brochure constructive et valide scientifiquement [99].

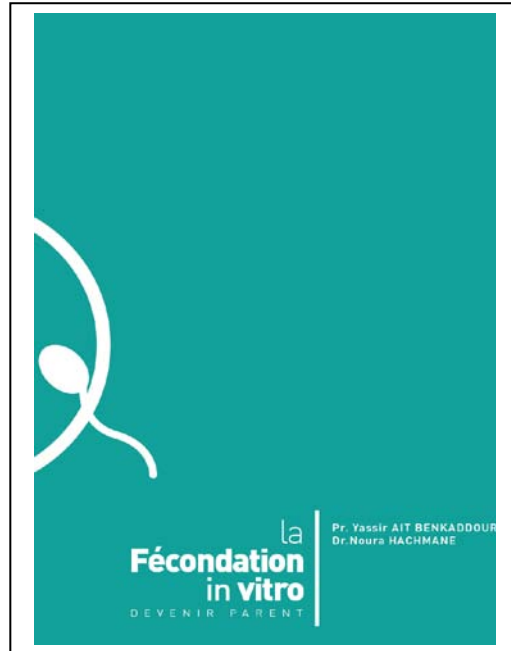


ÉLABORER UNE BROCHURE : LES QUATRE ÉTAPES-CLÉS [99]

1. Préparation Impliquer les patients et les usagers dès le début du projet et à ses différentes étapes au même titre que les professionnels de différentes disciplines
2. Conception de la brochure Réunir un groupe de travail multidisciplinaire (professionnels, patients, usagers, etc.) afin de définir le contenu du document à partir de la littérature et des enquêtes réalisées auprès des patients ou usagers
3. Test et diffusion de la brochure Le test auprès des patients ou des usagers permet de rechercher ce qui peut être amélioré dans la brochure, tant sur le fond que sur la forme. Il permet d'évaluer la compréhension et la perception des messages.
4. Évaluation de l'impact de la brochure Après une phase d'utilisation en routine de la brochure, l'évaluation de son impact permet de vérifier si les

objectifs visés ont été atteints et dans quelle mesure.

Le titre choisis pour notre brochure est « La Fécondation in Vitro : Devenir parent ». Les données présentées à travers cette brochure sont organisées comme suit :



Une première partie abordant le sujet de l'infertilité du couple, renforcée par quelques chiffres nationaux et internationaux.



Explication des étapes de la reproduction in vivo chez l'homme ainsi que chez la femme pour que le couple puisse comprendre ce qui se passe in vitro.

2. QU'EST CE QUE LA REPRODUCTION HUMAINE IN VIVO ?

LA PRODUCTION DES GAMÈTES

Chez vous mesdames :
Les ovocytes se forment dans l'ovaire de façon cyclique. Chaque ovocyte se trouve dans une petite poche de liquide ; le follicule. Le follicule produit des hormones sexuelles ovariennes (œstrogènes et progestérone). A chaque cycle (28 jours en moyenne), se produit un ovocyte qui arrivé à maturité sous l'influence des hormones, se libère dans la trompe au moment de l'ovulation. Cette ovulation est déclenchée par la production d'une hormone hypophysaire (LH), 14 jours après le début des dernières règles.

Chez vous messieurs :
Les spermatozoïdes se forment dans le testicule de façon régulière et continue. Une éjaculation produit 2 à 6ml de sperme. La concentration de spermatozoïdes est en moyenne 60 million/ml.

Comment se déroule la fécondation ?
Après le rapport sexuel, le spermatozoïde mobile émis dans la cavité vaginale traverse le col à travers la glaire, puis remonte de la cavité utérine jusqu'à la trompe. L'ovocyte libéré par l'ovaire fusionne avec le spermatozoïde au niveau de l'ampoule tubaire.

La fécondation est la principale étape de la reproduction. Toute une série d'événements se produisent pour former un œuf aboutissant à la formation d'un embryon.

La démarche diagnostique est clarifiée dans les pages qui suivent, afin d'améliorer l'adhésion des couples aux investigations proposées en cas d'infertilité.

L'infertilité demeure une réalité de couple. En effet les démarches entourant la prise en charge fait appel aux deux partenaires.

Il existe plusieurs volets de traitement des problèmes d'infertilité: traitement médical, chirurgical et les techniques d'assistance médicale à la procréation (PMA) comprenant l'insémination intra utérine (IUI), la fécondation in vitro classique (FIV) et l'injection intra cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI).

La fécondation in vitro étant indiquée principalement dans l'infertilité tubaire, l'infertilité masculine, l'endométriose sévère, le dysfonctionnement ovarien ainsi que l'infertilité inexplicable.

4. QUELLES SONT LES POSSIBILITÉS DIAGNOSTIQUES ?

POUR VOUS MESDAMES...
La fécondité féminine est multifactorielle. Elle dépend de la fois du cycle hormonal, du transport de l'ovule dans les trompes, du passage des spermatozoïdes à travers le col et enfin de la qualité de la cavité utérine pour permettre une bonne implantation de l'embryon.

Entretien
Lors de l'entretien, on vous posera des questions sur :
• Votre cycle, sa fréquence et sa régularité
• Le timing des rapports sexuels, leur fréquence
• Vos antécédents gynécologiques, infectieux et chirurgicaux
• Le nombre de grossesses antérieures et leur déroulement

Examen gynécologique
Lors de l'examen gynécologique, un frottis cervico-vaginal sera réalisé avec une étude qualitative et bactériologique de la glaire à la recherche de toute infection vaginale. Par ailleurs, une échographie endovaginale serait nécessaire afin de visualiser l'intégrité de l'utérus, sa taille, et ses dimensions, ainsi que l'aspect des ovaires, leur taille et éventuellement la recherche de kyste ovarien.

La prise de sang
Une prise de sang effectuée au 3e jour du cycle puis au 21e jour pourrait donner des informations sur la qualité de votre cycle. Elle nous permettra de mieux cerner l'ovulation et l'équilibre hormonal pour une bonne nidation. Les hormones dosées sont : FSH, LH, œstradiol, et progestérone et en cas de troubles du cycle, on demanderait le dosage de : TSH, prolactine, testostérone, androsténedione, DHEAS. Des sérologies seront demandées au couple, notamment la sérologie syphilitique, hépatique et VIH.

Hystéro-salpingographie
Après avoir rempli la cavité utérine et les trompes par un liquide opaque aux rayons X, on visualisera la cavité utérine et la perméabilité tubaire. Cet examen dure moins de 30 minutes et se pratique en ambulatoire.

Hystérocopie, laparoscopie
En cas de suspicion particulière, on pourra vous proposer des examens plus invasifs permettant de visualiser et d'opérer soit à l'intérieur de la cavité utérine (hystérocopie) soit à l'intérieur de la cavité abdominale (laparoscopie), afin de visualiser le contour extérieur de l'utérus, son environnement, les trompes et les ovaires.

Hystérocopie:
Elle permet d'explorer la cavité utérine afin d'exclure des fibromes, des cicatrices ou des polypes pouvant diminuer la fécondité en introduisant un tube optique par les voies naturelles: vagin, col de l'utérus. Cet examen nécessitera souvent une anesthésie générale.

Cette liste n'est pas exhaustive, d'autres examens peuvent être proposés, en particulier en cas de maladies non gynécologiques qui peuvent interférer avec la fécondité.

L'étape clé de la brochure, est représentée par la description des différentes étapes de la Fécondation in vitro dans le but d'améliorer l'observance et le respect des conseils et des recommandations du professionnel de PMA aux couples. Cette partie résume de façon succincte les 4 principales étapes de la FIV proprement dite depuis la stimulation ovarienne au transfert embryonnaire.

5. Qu'entendons-nous par la fécondation in vitro ?

La fécondation in vitro signifie littéralement « fécondation dans du verre », vous avez peut être entendu parler des bébés de tubes à essai ?!!
En réalité, La fécondation in vitro est une technique biologique permettant d'obtenir une fécondation en dehors du corps humain. Elle reproduit au laboratoire la fécondation et les premières étapes du développement embryonnaire. Elle réalise ce qui se passe normalement dans la trompe : rencontre des ovocytes et spermatozoïdes ainsi que les premiers stades du développement embryonnaire.

Deux techniques se distinguent selon le mode d'obtention de la fécondation :
La fécondation in vitro conventionnelle sans micromanipulation, dans laquelle les spermatozoïdes sont déposés au contact des ovocytes et la fécondation se fait spontanément in vitro.
La fécondation in vitro avec micromanipulation appelée ICSI (Intra cytoplasmic sperm injection) consiste à injecter un spermatozoïde à l'aide d'une micropipette fine à l'intérieur d'un ovocyte pour obtenir une fécondation.

6. Quelles sont les différentes étapes de la fécondation in vitro ?

1 Stimulation ovarienne
2 Prélèvement d'ovocytes
3 Prélèvement de spermatozoïdes
4 En éprouvette, fécondation des ovules par les spermatozoïdes pour obtenir des embryons
5 Stimulatio[n]n d'un ou plusieurs embryons dans l'utérus de la femme

À partir de ce principe, la fécondation in vitro se déroule en plusieurs étapes successives : le contrôle de la maturation folliculaire, le recueil des gamètes, la phase biologique de fécondation, le transfert des embryons et la phase lutéale.

LE RECUEIL ET PRÉPARATION DES GAMÈTES :
Au début du cycle menstruel, l'hypothalamus sécrète une hormone appelée Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH). Cette hormone stimulant l'hypophyse, entraîne la sécrétion de la FSH (Follicle stimulating hormone) qui va entretenir la maturation d'un follicule. Une fois maturation obtenue, une autre hormone est sécrétée par l'hypophyse nommée Luteinizing Hormone (LH) responsable du phénomène d'ovulation. La mise au repos de l'hypophyse va nous permettre de maîtriser la stimulation des ovaires et d'éviter le déclenchement de l'ovulation à un moment inapproprié. Une fois maturation obtenue, l'administration de l'hCG permet l'induction de l'ovulation.

Ce traitement hormonal permet de multiplier le nombre d'ovocytes matures susceptibles d'être fécondés.

Une surveillance rigoureuse et régulière de la réponse ovarienne par monitoring échographique et dosages hormonaux est indispensable. Ainsi le traitement sera adapté en fonction de la réponse.

Le monitoring échographique correspond à la surveillance du développement folliculaire lors d'une stimulation ovarienne pour repérer le moment adéquat du déclenchement.

LE MONITORAGE DE L'OVULATION
Permet de contrôler la stimulation des ovaires par le traitement hormonal. Dans les ovaires, les ovocytes sont contenus dans de petites poches liquidiennes appelées follicules, qui ont deux caractéristiques intéressantes : d'une part, ils sécrètent des hormones (notamment l'oestradiol), décelables dans le sang à des taux croissants jusqu'à l'ovulation, et d'autre part, ces follicules grossissent régulièrement et sont visibles en échographie.

Le monitoring associe une prise de sang (permettant de doser l'oestradiol, la LH et la progestérone), à une échographie ovarienne destinée à compter et mesurer les follicules, ainsi qu'à mesurer l'épaisseur de l'endomètre. La surveillance débute généralement avec les règles, avant le début de la stimulation ovarienne, le second examen a lieu ensuite après la 5ème injection d'hormones, le 3ème examen généralement 3 jours plus tard. Il n'y a jamais moins de 3 examens, rarement plus de 5 examens, mais ceci dépendra évidemment de la réponse ovarienne au traitement de stimulation.

PONCTION DES FOLLICULES...
Le recueil des ovocytes est effectué en moyenne 36 heures après l'injection d'hcg (avant que le follicule ne libère l'ovocyte). Cette ponction est une petite intervention chirurgicale, classiquement réalisée par voie vaginale sous contrôle échographique. Le prélèvement peut se faire sous anesthésie générale ou sous anesthésie locale selon votre choix.

Le follicule ovarien observé, sera ponctionné par une aiguille fine afin de le vider de son liquide par aspiration puis sera confié à l'équipe du laboratoire pour rechercher la présence de l'ovocyte pour mise en fécondation.

Parallèlement le partenaire doit faire don de son sperme. Il est préférable de disposer du sperme recueilli et traité le jour de la ponction. Le recueil doit se faire au laboratoire, ainsi l'éjaculat sera traité et préparé dans un bref délai. Un délai d'abstinence de 3 à 5 jours est souvent recommandé.

En cas de difficulté de prélèvement ou dans quelques situations particulières de stérilité masculine, il est souvent possible de prélever chirurgicalement des spermatozoïdes des canaux ou des testicules.

AU LABORATOIRE ...

La préparation de l'ovocyte
Après la ponction, le liquide folliculaire est immédiatement examiné au laboratoire. Les ovocytes sont facilement retrouvés dans le liquide folliculaire grâce à une loupe binoculaire et placés en culture à 37°C.

Le sperme
Il est recueilli par masturbation, au laboratoire de FIV, de façon analogue au spermogramme déjà réalisé.

Bien évidemment, la présence du conjoint est indispensable le jour de la ponction, le prélèvement de sperme ayant lieu généralement entre 8h30 et 9h30, avant le prélèvement des ovocytes.

Une abstinence sexuelle de 2 à 5 jours permet d'obtenir une qualité optimale du sperme.

Une abstinence trop longue diminue la mobilité des spermatozoïdes. Au laboratoire, un processus de filtration permet de sélectionner les spermatozoïdes les plus mobiles et de les rendre féconds.

Cette étape varie en fonction de la technique choisie :

S'il s'agit d'une FIV conventionnelle, Dans les 4 à 6 heures qui suivent la mise en contact des spermatozoïdes avec les ovocytes, un spermatozoïde va pénétrer dans l'ovocyte. Une incubation de 48 h à 37°C est alors nécessaire pour obtenir les premières divisions de l'oeuf fécondé qui devient un embryon.



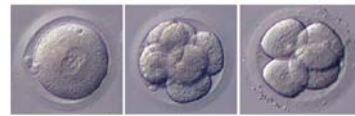
S'il s'agit d'une ICSI, un spermatozoïde unique sera micro injecté, introduit à l'intérieur de l'ovocyte préparé (débarassé des cellules qui l'entourent) à l'aide d'une aiguille fine.



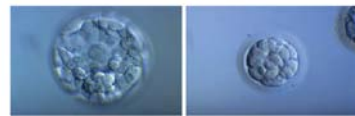
Vingt-quatre heures après la mise en fécondation, chaque ovocyte est examiné au microscope afin de s'assurer de la fécondation. Dans ce cas, deux noyaux seront visibles dans l'ovocyte.

Les ovocytes fécondés seront maintenus en culture pendant au moins un jour supplémentaire pour permettre les premières divisions.

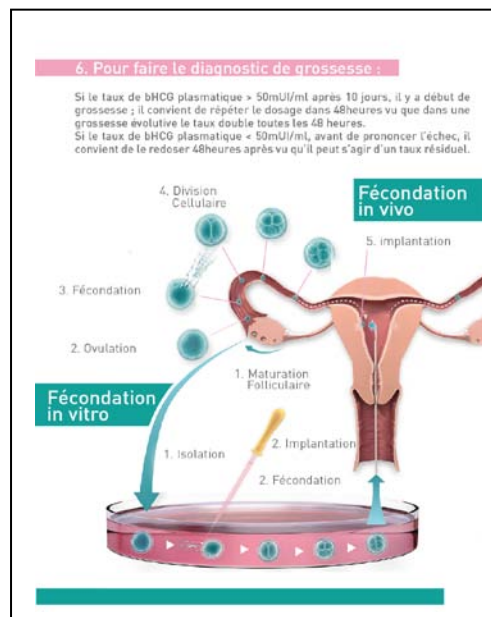
Dès ce jour, l'observation au microscope nous permet de déterminer la qualité des embryons et ainsi le meilleur sera suivi durant les premières étapes du développement jusqu'au stade de blastocyste ou un transfert sera programmé.



OVOCYTE FÉCONDÉ EMBRYON A 8 CELLULES EMBRYON A 4 CELLULES



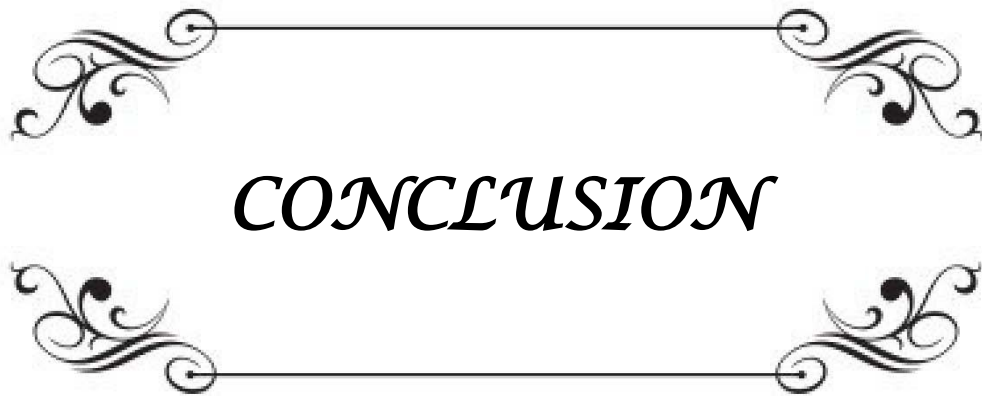
BLASTOCYSTE MORULA



Un glossaire est proposé à la fin définissant et expliquant les termes scientifiques utilisés dans les paragraphes de la brochure.

Vu que le contact direct avec le médecin est indispensable, des coordonnées utiles sont présentées pour faciliter l'accessibilité des partenaires aux professionnels de PMA.

A l'aide de **Mr Yassine LAGDROURI** infographiste spécialisé, les différents items de la brochure de FIV sont accompagnés de schémas qui nous sont propres.



CONCLUSION

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

Cette étude prospective menée sur 1 an dans le service de gynécologie obstétrique du CHU de Marrakech, nous a permis d'avoir une idée claire sur le profil des couples bénéficiant de la fécondation in vitro ainsi que la mise évidence du degré d'activité du service en matière de FIV.

Pour une approche plus globale et précise, il est souhaitable que les résultats des expériences des équipes de PMA au Maroc puissent être colligés dans un registre national mis à la disposition des centres pour pouvoir nous comparer aux autres expériences internationales.

Même avec un échantillon modeste (52 tentatives), notre étude nous a permis d'extraire quelques conclusions :

- Indications tubaires restent prédominantes
- Le transfert de plus de deux embryons ne fait qu'augmenter le risque de grossesses multiples
- Le respect des recommandations de la stimulation ovarienne permet de diminuer les risque de survenue de complications en particulier le syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Compte tenue de la difficulté d'adhésion au programme de fécondation in vitro, ainsi que la compréhension des différentes étapes de la technique, nous avons proposé une brochure d'information aux couples infertiles en langue française et prochainement après validation en langue arabe.



ANNEXES

ANNEXE 1 :

LISTE DE GRAPHIQUES ET DE FIGURES

FIGURE1 –DONNEES GENERALES

FIGURE2 –DESCRIPTION DE LA POPULATION FEMININE EN FIV

FIGURE3 –DESCRIPTION DE LA POPULATION MASCULINE EN FIV

FIGURE4 –EXPOSITION TABAGIQUE CHEZ LES COUPLES

FIGURE5 –DUREE DE L'INFERTILITE

FIGURE6 –INDICATIONS DE LE FIV

FIGURE7 –INDICATIONS MASCULINES EN FIV

FIGURE8 –PROTOCOLES DE STIMULATION OVARIENNE EN FIV

FIGURE9 –ORIGINE DES SPERMATOZOÏDES

FIGURE10 –TAUX DE GROSSESSES CLINIQUES SELON LES INDICATIONS DE LA FIV

FIGURE11 – TAUX DE GROSSESSES CLINIQUES SELON L'AGE DES PATIENTES

FIGURE12 –BILAN D'ACTIVITE DU CENTRE DE PMA HOPITAL OTHMANA TUNIS

FIGURE13 –EVOLUTION DES INDICATIONS TUBAIRES DE LA FIV SELON LA FIVNAT

FIGURE14 –EVOLUTION DES INDICATIONS MASCULINES DE LA FIV SELON LA FIVNAT

FIGURE15 : CRITERES DE CLASSIFICATION GARDNER (1998–1999)

FIGURE16 : BILAN FIVNAT : PONCTIONS, TRANSFERTS, GROSSESSES, ACCOUCHEMENTS ET ENFANTS
NES VIVANTS DE 2009 A 2012.

SCHEMA1 : PROTOCOLE DE STIMULATION AGONISTE LONG

SCHEMA2 : PROTOCOLE DE STIMULATION AGONISTE COURT

SCHEMA3 : PROTOCOLE DE STIMULATION ANTAGONISTE

ANNEXE 2 :

LISTE DES TABLEAUX

- TABLEAU I** : DESCRIPTION DE LA POPULATION EN FIV SELON LES TRANCHES D'AGE
- TABLEAU II** : CAUSES DE L'INFERTILITE DES COUPLES BENEFICIANT DE LA FIV
- TABLEAU III** : RANGS DE TENTATIVES EN FIV
- TABLEAU IV** : TAUX GLOBAUX D'UTILISATION DES GONADOTROPHINES
- TABLEAU V** : TAUX GLOBAUX D'UTILISATION DES PRODUITS DE DECLenchement
- TABLEAU VI** : CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES EN FIV
- TABLEAU VII** : DESCRIPTION DE LA POPULATION EN FIV (FIVNAT)
- TABLEAU VIII** : DESCRIPTION DE LA POPULATION EN FIV (ART USA)
- TABLEAU IX** : TYPE D'INFERTILITE CHEZ LES FEMMES (FIVNAT)
- TABLEAU X** : TYPE D'INFERTILITE CHEZ LES HOMMES (FIVNAT)
- TABLEAU XI** : INFERTILITE FEMININE, MASCULINE ET MIXTE (FIVNAT)
- TABLEAU XII** : ORIGINE DE L'INFERTILITE (ART USA)
- TABLEAU XIII** : INDICATIONS DE LA FIV (FIVNAT 2013)
- TABLEAU XIV** : INDICATIONS DE LA FIV (ART USA)
- TABLEAU XV** : REPARTITION DES PROTOCOLES FIVNAT
- TABLEAU XVI** : REPARTITION DES TYPES DE FSH/HMG
- TABLEAU XVII** : CARACTERISTIQUES DES ETUDES EVALUANT LES CRITERES DE DECLenchement
- TABLEAU XVIII** : CYCLES DE FIV SELON ART
- TABLEAU XIX** : ANNULATION DES CYCLES DANS LA LITTERATURE
- TABLEAU XX** : DISTRIBUTION DU NOMBRE D'EMBRYONS TRANSFERES PAR CYCLE (FIVNAT 2013)
- TABLEAU XXI** : TAUX DE FECONDATION EN ICSI DANS NOTRE SERIE ET DANS LA LITTERATURE
- TABLEAU XXII** : CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES DE LA FIV/ICSI (FIVNAT)
- TABLEAU XXIII** : EVOLUTION DES RESULTATS EN FIV (FIVNAT)
- TABLEAU XXIV** : TAUX DE GROSSESSE CLINIQUE/ TRANSFERT EN FIV
- TABLEAU XXV** : COMPLICATIONS LIEES A LA FIV

ANNEXE 3 :

FICHE D'EXPLOITATION

Hôpital mère enfant
Service de gynécologie obstétrique
Chef de service : Pr. A. SOUMANI

CHU Mohammed VI
N°Dossier:.....

Profil clinique, thérapeutique et évolutif des cas de fécondation in vitro réalisés au service de gynécologie obstétrique de l'hôpital mère enfant du CHU Mohammed VI de Marrakech

I. Interrogatoire

1. Age :

2. Origine : Pays Ville.....

3. Antécédents personnels :

• Médicaux : Tuberculose Oui Non
Maladie chronique Oui Non Si oui, laquelle :

• Chirurgicaux :
Extra gynécologique: Oui Non Si oui, laquelle :

Gynécologiques : Oui Non Si oui laquelle : GEU Autres.....

• Gynécologiques :

- Age des ménarches : précisé Oui Non
Si oui, lequel <11 ans 11-14 ans >14 ans
- Cycle menstruel : régulier irrégulier durée durée des règles.....
- Contraception : Pas de contraception Orale Autres
Si autre , préciser laquelle.....
- Infections génitales hautes : Oui Non
Si oui préciser : Endométrite Salpingite aigue Autres :
- Endométriose connue : Oui Non

• Obstétriques : Gestité.....gestes Parités..... pares

Grossesse antérieur Oui Non

Si oui, laquelle : Avortement Accouchement prématuré Accouchement à terme

• Toxiques : Jamais fumeur Fumeur actuel Ayant arrêté depuis plus de 3 mois (Ex fumeur) Alcoolisme tabagisme passif

4. Histoire de l'infertilité :

Type d'infertilité : Primaire Secondaire

Dosage du TSH taux :

Dosage du AMH taux :

1. Spermogramme non Fait fait

Volume (ml) : Concentration (million / ml) : Forme vivantes (%) :

formes mobiles(%) : formes anormales(%) :

Si fait préciser, Normal Hypospérmié Hyperspérmié Leucospérmié

 Oligospérmié Azoospermie Ashénospermie

 Nécrospérmié Tératospermie

2. Spermoculture Fait Non fait

Si fait préciser, Négatif Positif Si positif préciser le germe.....

3. Cause retenue de l'infertilité : Infertilité tubaire Infertilité masculine

Endométriose Cause utérine Dysovulation Inexpliquée Autres.....

Déroulement de la fécondation in vitro

1. Tentative antérieure de FIV Oui Non

Si oui, préciser le nombre des tentatives antérieures.....

.....

.....

.....

.....

2. Protocole :

- Protocole clomifère FSH :

- Sans désensibilisation :

- Agoniste de GnRH :

 o Décapeptyl retard : Décapeptyl rapide :

 o Type : long : court :

- Antagoniste GnRH : non : oui :

 Si oui préciser : médicament ; cetrotide : orgatul na :

 Mode ; dose multiple : dose unique :

3. Nombre de follicule :

- > à 18 mm : ; le jour l'HCG :

- Entre 14 et 18 mm : ; le jour l' HCG :

4. Recueil des ovocytes :

- Heure de ponction /pic HCG :heures
- Voie de ponction : Transvaginale Coelioscopique Abdominale
- Type d'analgésie : Anesthésie locale Sédatation Anesthésie générale
- Nombre des follicules ponctionné :
- Complications liées à la ponction : Absente Pelvipéritonite Hémorragie
Complications liées à l'anesthésie Ponction blanche

5. Insémination

- Nombre d'ovocytes récoltés :
- Totalement immature : , moyennement mature : , parfaitement mature :
- Nombre des spermatozoïdes préparés* :
- <100 000 entre 100 000 et 150 000 >150 000

*spermatozoïdes normaux, féconds, mobiles et débarrassés de toutes traces de liquide sérial

- la technique utilisée : FIV classique , ICSI
- Nombre des ovocytes inséminés :
- Nombre des embryons visibles à H₄₈ post insémination :

Qualité : A : B : C : D :

6. Transfert embryonnaire :

-nombre d'embryon congelé.....

-Type de cycle : Naturel : sub : semi-naturel :

- nombre d'embryon transfert : taux

qualité : A : B : C : D :

- Transcervical Intratubaire Transmyométrial

- Transfert échoguidé Oui Non

- Complications du transfert : Absente Infections Grossesse extra utérine

Hyperactivité parasymphatique Autres

7. Phase lutéale

- Non soutenu
- Soutenue par HCG Voie..... Dose..... Durée.....
- Soutenue par Progestérone Voie..... Dose..... Durée.....
- Complications de la phase lutéale: Oui Non
Si oui préciser lesquelles :.....

8. Suivi de la grossesse

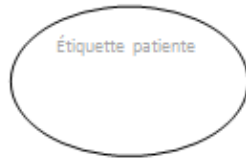
- β HCG + : Oui Non
- Sac gestationnel à l'échographie pelvienne : Oui Non
- Nombre des fœtus.....
- Grossesse menée à terme : Oui Non
- Si non : Grossesse arrêtée Avortement Prématurité

9. Accouchement :

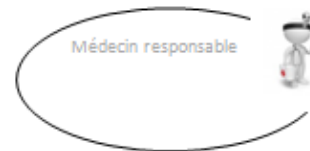
- mode d'accouchement : voie haut voie basse :
- poids de naissance du bébé :

ANNEXE 4 :


DOSSIER MEDICAL



Fécondation in vitro



A° Identité :

 _____


Nom/prénom : -----

Age : -----

Adresse : -----

Tel : -----

Durée de mariage : -----

 _____

Nom/prénom : -----


Age : -----

Adresse : -----

Tel : -----

Durée de mariage : -----

B° Bilan :

 ATCD

IST : -----

Toxiques : -----

Contraception : -----

Durée..... Arrêtée depuis.....

Chirurg : -----

Médical : -----


Cycle : régulier / irrégulier Min-----

Durée des règles ----- Max-----

Poids----- taille-----

Sérologies

HIV +/-	Rub +/-
HBS +/-	Toxo +/-
HVC +/-	

 ATCD

IST : -----

Toxiques : -----

Chirurg : -----

Médical : -----

Nbre de rapport /jour-----

Poids----- taille-----

Sérologies

HIV +/-
HBS +/-
HVC +/-
Syph +/-

Exploration Hysteroscopie : ----- ----- Hystéro-salpingographie : ----- ----- Echographie : ----- -----	Spermogramme : ----- ----- Spermoculture : ----- ----- Caryotype : ----- -----
Protocole----- produit stim----- dose initiale----- -----	Technique



Dosage hormonal

date						
jour						
E2						
P						



Gch						
Nbre total de follicules <input style="width: 50px; height: 15px;" type="text"/>						
Dte						
Epaiss/ type						
Dose stiml						
Ttt associés						
Clinicien						

D° Prélèvement ovocytaire :

Operateur ----- -----
Date -----
Anesthésie : sans <input type="radio"/> AG <input type="radio"/> AL <input type="radio"/>
Nbre d'ovocyte -----
Notes <div style="background-color: #f4a460; width: 100%; height: 40px;"></div>

E° transfert d'embryons :

Date-----	clinicien-----	biologiste-----			
Nbre d'ovocytes fécondables -----					
Nbre d'embryons obtenus -----	A <input type="radio"/>	B <input type="radio"/>	C <input type="radio"/>	D <input type="radio"/>	
Technique : FIV <input type="radio"/>	ICSI <input type="radio"/>	IMSI <input type="radio"/>	CP <input type="radio"/>	DPI <input type="radio"/>	MIV <input type="radio"/>
Nbre d'embryons transférés ----- à -----					
Nbre d'embryons prévus pour congélation -----					
Cathéter utilisé : simple <input type="radio"/>	u-soft <input type="radio"/>	mémoire <input type="radio"/>	rigide <input type="radio"/>		
Control échographique	<div style="background-color: #f4a460; width: 100%; height: 60px;"></div>				

Resultat :



RÉSUMÉS

RESUME

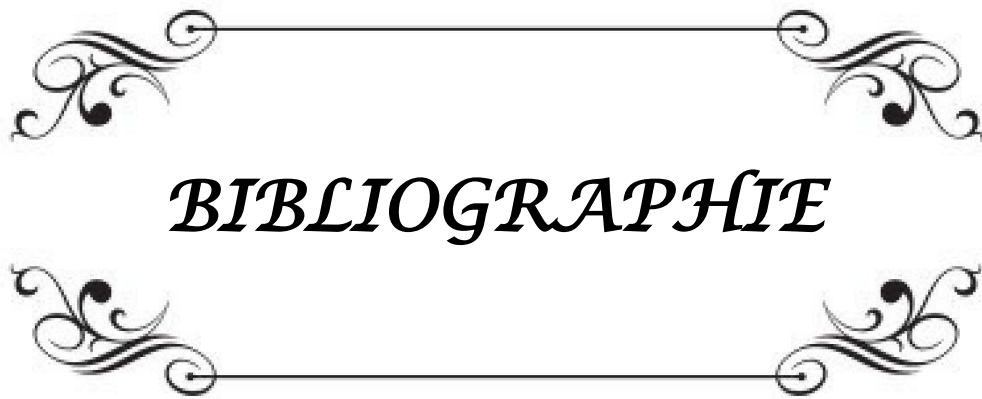
La fécondation in vitro (FIV) représente un immense espoir pour les couples infertiles, au Maroc 1 couple/5 consulte pour infertilité selon la SMFC (société marocaine de fertilité et contraception). Ce travail a pour objectif d'étudier le profil épidémiologique des couples bénéficiant de la fécondation in vitro (FIV) au service de gynécologie- obstétrique du CHU Mohammed VI de Marrakech. Nous avons réalisé une étude auprès de notre service, récoltant de façon prospective les dossiers des patients ayant bénéficié de techniques de fécondation in vitro, en 2014. Le nombre total des tentatives est de 52 reparti comme suit 3.8% FIV classique (%) et 96.2% ICSI (%). La moyenne d'âge des patientes était de 34.5 ans et de 39.6 chez les patients. La stérilité était dans 100% des cas primaire allant de 1 à 20 ans avec une durée moyenne de 8,21 ans. 12% des couples sont exposés au tabagisme. L'origine de l'infertilité était féminine dans 47.5% des cas (35% tubaire, 10% ovarienne et 2.5% d'origine endométriosique), masculine dans 20% des cas et mixte et inexplicée dans 15% et 17.5% des cas respectivement. Toutes les tentatives ont été réalisées après stimulation ovarienne ; les protocoles agonistes long étaient les plus utilisés. Globalement le taux de grossesse clinique par ponction était de 27 % et de 27.45% de grossesse par transfert, avec un taux de transfert par ponction de 98%. Aucune grossesse extra-utérine n'a été mentionnée en FIV ou en ICSI. La surveillance (monitorage), qui est impérative, est basée sur l'échographie ovarienne seule dans 93.9% qui permet de déterminer le nombre et la taille des follicules et le dosage de l'oestradiol (E2) dans 6.1% dont le taux doit être en fonction du nombre de follicules à raison de 200pg/ml par follicule. La performance de l'activité FIV à Marrakech, même débutante, se situe aux normes nationale, maghrébine et aussi internationales, avec quelques différences dues au faible échantillon de l'étude. Afin de compléter les informations délivrées par le professionnel de PMA, nous avons pensé à élaborer une brochure d'information destinée aux couples infertiles chez qui une fécondation in vitro est proposée. Cette brochure a pour objectif principale la facilitation de la compréhension des techniques de la FIV et par conséquent, l'amélioration de l'observance ainsi que l'adhérence des couples.

ABSTRACT

In vitro fertilization (IVF) is a great hope for infertile couples. This work aims to study the epidemiology of couples receiving IVF in obstetrics and gynecology department of the University Hospital Mohammed VI Marrakech. Our study is prospective over a 1 year period (January 2014–December 2014). The total number of attempts is 52%, 3.8 conventional IVF (%) and 96.2% ICSI (%). The average age of patients was 34.5 years and 39.6 for patients. infertility was in 100% of cases ranging from primary 1 to 20 years with a mean of 8.21 years. The cause of infertility in women was 47.5% of cases (35% tubal, 10% ovarian and 2.5% of endometriosis origin), male in 20% of cases and mixed unexplained in 15% and 17.5% respectively. All attempts have been made after ovarian stimulation; long agonist protocols were the most used. Overall, the clinical pregnancy rate per retrieval was 25% with a birth rate of 23% or 6% delivery by puncture. No ectopic pregnancy was mentioned by IVF or ICSI. The monitoring was based on the single ovarian ultrasound in 93.9% and the dosage of estradiol (E2) in 6.1%. To complete the information provided by professional PMA, we thought to develop an information booklet for infertile couples for whom IVF is proposed. This brochure main objective of facilitating the understanding of the techniques of IVF and therefore the improved compliance and adherence couples.

ملخص

يمثل تخصيب الأنابيب أملا كبيرا للزوج العقيم. الهدف من هذا البحث هو دراسة الخصائص الایبیدیمولوجية للزوج المسفيد بقسم أمراض النساء والتوليد بالمستشفى الجامعي محمد السادس. دراستنا ترقبية تهم الأزواج المستقيدين من تخصيب الأنابيب على مدى فترة سنة (يناير 2014 - ديسمبر 2014). إجمالي عدد المحاولات هو 52% مقسمة كالتالي 3.8% تخصيب تقليدي 96.2% والحقن المجهري. متوسط عمر المرضى 34.5 عاما بالنسبة للذكور و 39.6 عاما بالنسبة للإناث. العقم كان في 100% من الحالات ابتدئ مع مدة تتراوح من 1 إلى 20 سنة بمتوسط 8.21 سنوات. وكان العقم نسوي في 47.5% من الحالات (35% أنبوبي، و 10% مبيضي و 2.5% بسبب بطانة الرحم)، ذكوري في 20% من الحالات ومختلط وغير مبرر في 15% و 17.5% على التوالي. كل المحاولات تمت بعد تنشيط المبيض، البروتوكولات المضادة المطولة كانت الأكثر استخداما. وعموما، كان معدل الحمل السريري بالحقن 25% مع معدل مواليد 23% أي 6% من الولادات بالحقن. لم تذكر أي حالة حمل خارج الرحم لا عن طريق التلقيح الاصطناعي أو الحقن المجهري. واستند الرصد على الموجات فوق الصوتية للمبيض في 93.9%، وقياس نسبة الاستراديول في الدم في 6.1%. لاستكمال المعلومات المقدمة من طرف إحصائي الإنجاب بمساعدة طبية، فكرنا في تطوير كتيب معلومات للأزواج الذين يعانون من العقم و الذين يقترح عليهم تخصيب الأنابيب. الهدف الرئيسي لهذا الكتيب تسهيل فهم تقنيات تخصيب الأنابيب وبالتالي امتثال والتزام احسن من طرف الأزواج.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Jeff Wang, Mark V Sauer**
In Vitro fertilization (IVF) : a review of 3 decades of clinical innovation and technological advancement
Therapeutics and Clinical Risk Management 2008:2(4) 355–364
2. **Repère médical n° 6,**
Les jeux de l'assistance médicale à la procréation au Maroc 2014
3. **Katherine Péloquin, Ph. D. Psychologue,**
L'infertilité une réalité sociale et conjugale sur laquelle il faut se pencher.
l'Université de Montréal et chercheure au Centre de recherche interdisciplinaire sur les problèmes conjugaux et les agressions sexuelles (CRIPCAS)
4. **la Practice Commite of The American society on Reproductive Médecine, 2006**
5. **B. HÉDON**
Recommandations pour la pratique clinique : La prise en charge du couple infertile
CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français)
6. **la Société Marocaine de Fertilité et de Contraception (S M F C)**
<http://www.smfc-fercofiv.ma/>
7. **J. Mandelbaum**
Histoire de la fécondation in vitro
Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain 2010 chapitre 5
8. **Steptoe PC, Edwards RG**
(1978) Birth after the reimplantation of a human embryo. Lancet 2: 366
9. **P. Troude, E. Bailly, J. Guilbert, J. Bouyer, E.**
De La Rochebrochard, for the DAIFI Group. Spontaneous pregnancies among couples previously treated by in vitro fertilization.
Fertil Steril. 2012 Jul;98(1):63–8. Epub 2012 Apr 21.
10. **J. Pouly**
Résultats de l'assistance médicale à la procréation en France: sommes nous mauvais?
Gynécologie obstétrique et fertilité 35 (2007)30–37

11. **Remah MA Kame**
Assisted Reproductive Technology after the birth of Louise Brown
Kamel, Gynecol Obstet 2013, 3:3
12. **Jane Squires, PhD; Paul Kaplan, MD**
Developmental Outcomes of Children Born After Assisted Reproductive Technologies
Infants & Young Children Vol. 20, No. 1, pp. 2-10 2007 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.
13. **De Mouzon, V. Goossens, S. Bhattacharya, al.**
Assisted reproductive technology in europe, 2006 : results generated from european registers by eshre. Hum Reprod, 25 (8) :1851-62, 2010.
14. **FIVNAT-CH Société Suisse de Médecine de la Reproduction**
Annual report 2013, *Version 02.09.2014*
15. **American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology**
Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report. Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2014.
16. **FIVNAT-CH Société Suisse de Médecine de la Reproduction**
Annual report 2012
17. **American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology**
Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report. Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2008- 2012.
18. **R.Elic**
Actualité en infertilité
Encycl. Med. Chir. Gynécologie ; 5-A-07
19. **ML.Couet**
Abord du couple infertile
Encycl. Med. Chir. Gynécologie ; 739-A-10
20. **Association des obstétriciens et gynécologues du Québec**
[<http://www.gynecoquebec.com/fr/santedelafemme/sujets-interets/details.php?noSujetInteret=14>].

21. **Shea O. Rutstein , Iqbal H.Shah,**
DHS Comparative reports 9 : Infecundity, infertility, and childlessness in Developing Countries. september 2004 , p. 1 – 3
22. **Selima Fourati, Anis Chaker .al**
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
23. **H Dechaud E Grenaud N Aligier B Hedon**
Fécondation in vitro et injection intracytoplasmique du spermatozoïde (ICSI)
Encyclopédie Médico–Chirurgicale 755–A–10
24. **Dinh–Kheim Tran, Jean–Louis Leroy. al**
La stérilité tubopéritonéale
Encyclopédie Médico–Chirurgicale 750–A–10
25. **Isabelle LA COUR**
EVOLUTION DES INDICATIONS DE LA FIV
<http://www.gfmer.ch/>
26. **American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology**
Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report. Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2012
27. **C. Falk and S. A. Kaufman.**
What constitutes a normal semen ; Fertil Steril, 1(6) : 489–503, 1950.
28. **Dubin and R. D. Amelar.**
A plea for a more scientific approach in the treatment of male infertility. Fertil Steril, 34(1) :74–5, 1980.
29. **Menkveld, J. A. Van Zyl, T. J. Kotze, and G. Joubert.**
Possible changes in male fertility over a 15–year period. Arch Androl, 17(2) :143–4,.
30. **Olivennes, A. Hazout, and R. Frydman.**
Assistance médicale a la procréation. Masson, 2006.

31. **Patrick J. Rowe, Frank H. Comhaire, al.**
WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge:Cambridge University Press, 1st edition, 2000.
32. **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.
33. **J. Eijkemans, A. M. Lintsen, C. C. Hunault, al.**
Pregnancy chances on an ivf/icsi waiting list :
a national prospective cohort study. Hum Reprod, 23(7) :1627-32, 2008.
34. **Mieusset and L. Bujan.**
Testicular heating and its possible contributions to male infertility : a review. Int J Androl, 18(4) :169-84, 1995.
35. **Terriou, C. Giorgetti, E. Hans, J. L. Spach,al.**
Subzonal sperm insemination and total or extreme asthenozoospermia : an effective technique for an uncommon cause of male infertility. Fertil Steril, 60(6) : 1057-61, 1993.
36. **The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)**
<https://www.rcog.org.uk/>
37. **American Society of reproductive Medicine (ASRM)**
<https://www.asrm.org/?vs=1>
38. **European Society of reproductive Medicine**
<http://www.eshre.eu/>
39. **B. HÉDON**
Infertilité inexpiquée :quelle prise en charge ?
Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale -Volume 2009 publié le 9.12.2009
COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
40. **C.Dechanet, J.Belaisch-Allart**
Elements de pronostic de la prise en charge du couple infécond
Journal de Gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction (2010) 39,s9-s26
41. **Olivennes F, Hazout A, Frydman R.**
Assistance médicale à la procréation. Paris: Masson, Abrégés; 2002

42. **Florence LESOURD.**
Stimulation Ovarienne Gynécologie Obstétrique et Médecine de la reproduction
CHU Paule de Viguié Toulouse 2010
43. **S. IBALA-ROMDHANE**
LES NOUVELLES TECHNOLOGIES DE L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION (AMP) ET
LA QUALITE DES GAMETES ET DES EMBRYONS
Thèse doctorale n° : 143-2010
44. **LES MEDICAMENTS INDUCTEURS DE L'OVULATION Recommandation de l'Affsaps 2004**
AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE EDITION D'AVRIL
2004
45. **Farnaz Sohrabvand M.D., Shahrzad Sheikhhassan**
Comparison of highly purified urinary versus recombinant FSH
Iran J Reprod Med Vol. 10. No. 3. pp:229-236, May 2012
46. **Qiaohong Lai, Hanwang Zhang, Guijing Zhu**
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
47. **F. Olivienne**
Utilisation des antagonistes du GnRH dans la stimulation ovarienne
Les XXIIIème JTA 2000 ; infertilité>induction ovarienne
48. **D. Minaretzis, MM.Alper, SP. Oskowitz, SM.Lobel, JF.Mortola**
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
49. **S. Salama, A. Torre, et al.**
Le monitoring de l'ovulation: passé, present et perspectives
Gynécologie obstétrique et fertilité 39(2011) 245-254
50. **J.Taieb, C. Benattar, et al.**
Hormone determination in the management and monitoring of cycles of medically-
assisted reproductive technology ;
ann Biol Clin (Paris) 2003; 61(5): 533-40

51. **C.Dechanet, J.Belaisch–Allart et al.**
Elements prognostic de la prise en charge du couple infertile
Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction 2010
52. **L.VILLARET**
TRAITEMENTS D'INDUCTION DE L'OVULATION ET DE STIMULATION POUR FIV
Aide Médicale à la procréation– HCE 2011
53. **H.Yarali, G.Bozdog, et al.**
Intracytoplasmic sperm injection outcome of women over 39:an analysis of 668 cycles.
Arch Gynecol obstet 2010; 349–54
54. **R.Ron–El, A.Razied, et al.**
Outcomes of assisted reproductive technology in women over the age of 41
Fertil Steril 2000; 74;471–5
55. **A.Lass, C.Croucher, et al.**
One thousand initiated cycles of in vitro fertilization.Fertil Steril 1998;70:1030–4
56. **G.Serour, R.Mansoue et al.**
Analysis of 2386 consecutive cycles of in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection using autologous oocytes in women aged 40 years and above.Fertil Steril 210;94(5)1707–12.
57. **S.Klipstein, M.Regan, et al.**
One last chance for pregnancy : a review of 2705 in vitro fertilization cycles initiated in women age 40 years and above.Fertil Steril 2005 ;84 ;435–45
58. **A.Hourvitz, R.Machtinger, et al.**
Assisted reproduction in women over 40 years of age : how old is too old ?Reprod Biomed Online 2009;19:599–603.
59. **American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology**
Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report.: USA; 2013
60. **F. Lamazou ,F. Fuchs , M. Grynberg**
Annulations en fécondation in vitro : mauvais pronostic, mauvaises répondeuses, ou variabilité de la réponse à la stimulation ? Analyse de 142 annulations
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction Volume 41, n° 1 pages 41–47 (février 2012)

61. **L.Reyftmann, H.Déchaud, et al.**
Le cycle naturel en fécondation in vitro chez les mauvaises repondeuses
Gynécologie Obstétrique et fertilité 35(2007) 352–358
62. **M.Dumont**
Qualité et selection des embryons
Qualité de la prise en charge au laboratoire D'AMP, Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction (2008) 37,s9–s13
63. **La conservation des embryons, pourquoi, comment.**
Conception/rédaction : PCA Associés l'Agence de la biomédecine
– Édition 2012
64. **Dessolle L, de Larouzière V, Ravel C, Berthaut I, Antoine JM, Mandelbaum J.**
Congélation lente et vitrification des ovocytes humains matures et immatures.
Gynécol Obstet Fertil 2009 (37) : 712–719.
65. **Camus A, Clairaz P, A. Ersham, Van Kappel A L, Savić G, Staub C.**
The comparison of the process of five different vitrification devices.
Gynécol Obstét & Fert 2006 (34): 737–745.
66. **Luyet BJ.**
The vitrification organic colloids and of protoplasm.
Biodynamica 1937; 1:1–14.
67. **N.Noyes N, E.Porcu , et al.**
Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies.
Reprod Biomed Online. 2009 Jun;18(6):769–76.
68. **JF.Guérin .**
Prolongation of embryonic cultures and value for blastocyst stage transfer. There is a benefit to prolonging embryonic cultures to the blastocyst stage
69. **Blake DA, Farquhar CM, Johnson N, Proctor M.**
Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception.
Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD002118.

70. **Mangalraj AM, Muthukumar K, Aleyamma T, Kamath MS, George K..**
Blastocyst stage transfer vs cleavage stage embryo transfer.
J Hum Reprod Sci. 2009 Jan;2(1):23–6.
71. **Dominguez F, Gadea B, Mercader A, Esteban FJ, Pellicer A, Simón C.**
Embryologic outcome and secretome profile of implanted blastocysts obtained after coculture in human endometrial epithelial cells versus the sequential system.
Fertil Steril. 2010 Feb;93(3):774–782.
72. **Kattal N, Cohen J, Barmat LI.**
Role of coculture in human in vitro fertilization: a meta-analysis.
Fertil Steril. 2008 Oct; 90(4):1069–76.
73. **Rubio C, Simón C, Mercader A, Garcia-Velasco J, Remohí J, Pellicer A.**
Clinical experience employing co-culture of human embryos with autologous human endometrial epithelial cells.
Hum Reprod. 2000 Dec;15 Suppl 6:31–8.
74. **DK.Gardner, M.Lane, WB.Schoolcraft.**
Physiology and culture of the human blastocyst.
J Reprod Immunol. 2002 May–Jun;55(1–2):85–100
75. **DA.Blake , CM.Farquhar , N.Johnson, et al.**
Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception.
Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD002118.
76. **L. Rienzi**
Imagerie embryonnaire
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction
Vol 36, N° SUP2 – octobre 2007 pp. 22–26
77. **S. Serghini**
La procréation médicalement assistée : expérience d'un centre privé à Rabat
Thèse de médecine N°193 ; 2004 Rabat
78. **S. Oehninger, L. Veeck, S.Lanzendorf, M.Maloney, J.Toner, S. Muasher**
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

- 79. P. Vanderzwalmen et Al.**
Two essential steps for a successful intracytoplasmic sperm injection: injection of immobilized spermatozoa after rupture of the oolemma.
Hum Reprod 1996; 11:540-7
- 80. Palermo et Al.**
Aggressive sperm immobilization prior to intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa improves fertilization and pregnancy rates.
Hum Reprod 1996; 11:1023-9
- 81. R. Mansour, M. Aboulghar et Al.**
intracytoplasmic sperm injection in six hundred and fifty consecutive cycles;
The Egyptian IVF-ET center experience. Middle East Fertil Soc J 1996; 1:55-60
- 82. J. Parinaud**
Pratique de l'ICSI en France: Donnée de l'enquête BLEFCO.
Contracept Fertil Sex 1997; 25:602-6
- 83. MS. Kupka et Al.**
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
- 84. J. Lansac**
Les grossesses multiples Chu Tours 2011
- 85. S. Hamamah, C. Tricki, V. Loup, et al.**
Le 'single embryo transfer' : une alternative pour prévenir les grossesses multiples
JTA , 2006.
- 86. R. FRYDMAN**
Controverse - résultats, évolution des techniques de PMA FIVNAT, JTA 1996
- 87. Schenker**
Clinical aspect of ovarian hyperstimulation syndrome
Eur. J. Obstet. Gynecol. Biol 2000; 85,1:13-20
- 88. JG. Whelan, NF. Vlahos**
The ovarian hyperstimulation syndrome
Fertil. Steril. 2000 ; 73,5 :883-896

- 89. C. Righini**
Abrégés assistance médicale à la procréation
Septembre 2003 ; 11 : 164–165
- 90. MA. Aboulghar**
Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), Estradiol level has an important role in the prediction of OHSS.
Hum. Reprod. 2003 ; 18(6) : 1140–1141
- 91. R. Orvieto**
Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome. Challenging the estradiol mythos
Hum. Reprod 2003 ; 18(4) : 665–667
- 92. F. Oliviennes**
Abrégés Assistance médicale à la procréation, Edition 2003
- 93. K. El Mouatacim, R. Alehiane, W.Bisbis, T. Chraibi, N. Samouh, A.Himmi**
Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne: de la prevention au traitement
Maghreb Médical 2003; 23: 80–2
- 94. D. Le Thi Huong*, B. Wechsler, J.C. Piette**
Induction d'ovulation, lupus et antiphospholipides
Rev Méd Interne 2001 ; 22 : 111–7
- 95. F. Oliviennes, R. Frydman**
Les complications des grossesses après PMA
Jobgyn 1995, 1: 332–341
Procréation médicalement assistée à Marrakech
- 96. J. Belaisch, A. Bechelot, J. De mouzon**
Ovulation stimulation
Contracept. Fertil. Sex. 2000; 26: 473–5
- 97. A. Louise, D.PH Brinton, S.Karman, et Al.**
Ovulation induction and cancer risk
Fert. Steril. 2005; 83:261–74
- 98. Effets secondaires et complications**
<http://www.fiv.fr>
- 99. HAS june 2008**
How to produce an information brochure for patients and users of the healthcare system

قسم الطبيب

أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أُرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِ اللَّهِ
وَسَعْيِي فِي اسْتِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ
وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِ رِعَايَتِي الطَّبِيبِيَّةِ لِلْقَرِيبِ
وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، أَسَخَّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ .. لَا لِأَدَائِهِ.

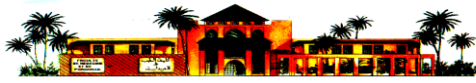
وَأَنْ أُوقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرُنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ
الطَّبِيبِيَّةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ

اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ



جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 68

سنة 2015

**تخصيب الأنابيب،
تجربة قسم أمراض النساء والتوليد
بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم .../.../2015

من طرف

الآنسة نورة حشمان

المزداة في 23 نونبر 1989 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراة في الطب

الكلمات الأساسية :

العقم - إنجاب بمساعدة طبية- تخصيب الأنابيب- الحقن المجهري للحيوانات المنوية

اللجنة

الرئيس	السيد ع. سوماني أستاذ في أمراض النساء والتوليد
المشرف	السيد ي. آيت بنقودور أستاذ مبرز في أمراض النساء والتوليد
الحكام	السيد ح. أسموكي أستاذ مبرز في أمراض النساء والتوليد
	السيدة أ. بصير أستاذة مبرزة في أمراض النساء والتوليد
	السيد ل. بوخاني أستاذ مبرز في أمراض النساء والتوليد