

2. STERILITE DANS LE COUPLE

2.1. DEFINITION

Stérilité (médecine), incapacité à concevoir, porter ou donner naissance à un enfant.

2.2. CAUSES

La cause la plus courante de stérilité se situe au stade de la conception. Les médecins peuvent déterminer pourquoi un couple n'est pas capable de concevoir ou de mettre au monde un enfant dans environ 90 p. 100 des cas et ils peuvent soigner cette pathologie dans 50 p. 100 des cas environ. Sur 100 cas de stérilité, 40 environ sont liés à des problèmes féminins, 30 à 50 à des problèmes masculins et le reste aux problèmes générés par l'interaction des deux partenaires.

Au cours de l'acte sexuel, le sperme est émis en profondeur dans le vagin, près du col de l'utérus. Les spermatozoïdes migrent à travers la glaire cervicale dans l'utérus et jusqu'aux trompes de Fallope, où la fécondation a lieu. Si la fécondation a lieu, et si les autres conditions sont favorables, l'ovule fécondé va s'implanter dans la muqueuse utérine et la gestation commencera. Cependant, un dysfonctionnement ou un obstacle à quelque point que ce soit du processus empêchera la grossesse de se mettre en place.

Il existe de nombreuses causes de stérilité : anomalies hormonales ou organiques, maladies, usage excessif d'alcool et de drogues. Le problème peut se situer à n'importe quel maillon du processus de la reproduction. En premier lieu, la femme peut ne pas avoir d'ovulation ou l'homme ne pas produire de spermatozoïdes en quantité suffisante ; ou, au cours des étapes ultérieures, des problèmes anatomiques au niveau de l'utérus ou du col peuvent rendre ces organes incapables de permettre une grossesse. Dans certains cas, la stérilité n'est que passagère : anorexie, obésité, forte fièvre ou fatigue chronique.

Chez la femme, la cause la plus fréquente de stérilité est l'absence d'ovulation ; la deuxième cause est l'obstruction des trompes de Fallope. La stérilité masculine est moins bien connue car, jusqu'à il y a peu de temps, un homme capable d'accomplir un acte sexuel était obligatoirement fécond ; cela rendait les femmes entièrement responsables de la stérilité du couple. Il arrive pourtant fréquemment qu'une trop faible densité de spermatozoïdes empêche toute fécondation.

Des travaux montrent que le nombre de couples stériles augmente, même si un certain nombre de ceux-ci demandent à se faire traiter. Les médecins (les gynécologues pour les femmes et les andrologues pour les hommes) avancent d'autres explications : la forte augmentation des *voir* maladies sexuellement transmissibles (MST) qui peuvent laisser des lésions irréversibles de l'appareil génital, l'utilisation à long terme de pilules et de contraceptifs intra-utérins, etc. L'un des facteurs essentiels semble être également lié à l'âge de plus en plus tardif des maternités, car la fécondité diminue avec l'âge chez la femme. Le pic de fertilité se situe vers

18-19 ans, avec de faibles changements jusqu'à 25 ans. La fécondité commence ensuite à diminuer lentement jusqu'à 35 ans puis plus vite jusqu'à 40 ans avec enfin une chute rapide au fur et à mesure que la femme se rapproche de la ménopause. La fécondité masculine ne décline pas aussi rapidement et ne s'arrête pas aussi brutalement, mais il est probable qu'un homme de 50 ans soit moins fécond qu'un homme de 25 ou 30 ans.

2.3. TRAITEMENT

Les différentes investigations montrent que pour qu'il y ait une fécondation et une gestation normales, toutes les conditions suivantes doivent être réunies : ovulation et modifications hormonales permettant le bon déroulement de la grossesse, production suffisante de spermatozoïdes de bonne qualité, conditions chimiques et mécaniques satisfaisantes pour permettre aux gamètes de se rencontrer. Les recherches médicales ont permis de remédier aux dysfonctionnements éventuels. Chez la femme, l'ovulation peut être stimulée par des hormones, et l'obstruction des trompes de Fallope peut être débloquée par la chirurgie. Chez l'homme, un sperme trop pauvre peut être traité par hormonothérapie ; dans certains cas, la chirurgie peut, elle aussi, être efficace. Si ces méthodes ne sont pas suffisantes, le médecin peut proposer une insémination artificielle, processus au cours duquel le sperme est recueilli, concentré puis introduit dans les voies génitales de la femme.

Au début des années 1980, la large publicité faite autour des enfants conçus en laboratoire a donné un nouvel espoir aux femmes dont les trompes de Fallope avaient été obturées. Cette méthode de fécondation in vitro (FIV) s'est rapidement répandue en dépit de son coût assez élevé et des problèmes éthiques qu'elle soulève. Des femmes peuvent également recevoir, par implantation, des ovules provenant d'autres femmes, après qu'il y ait eu fécondation par FIV ou par des techniques d'insémination artificielle classiques.

2.4. ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION (AMP)

2.4.1. QUE SIGNIFIE « ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION » (AMP) ?

Les Procréations Médicalement Assistées ou techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) sont l'ensemble des techniques médicales et biologiques qui comportent la manipulation des gamètes, avec ou sans Fécondation In Vitro (FIV), dans le but d'obtenir une grossesse chez un couple qui sans cela risquerait de demeurer infécond.

Ces techniques peuvent aussi s'appliquer dans le cas de risques importants de transmission à l'enfant de maladies graves et incurables de façon à ne transférer que les embryons qui en seraient indemnes.

Les techniques d'Assistance Médicale à la Procréation incluent en théorie :

- Les inséminations artificielles :
 - Insémination Artificielle avec sperme du Conjoint (IAC),
 - Insémination Artificielle avec sperme du Donneur (IAD),
- La Fécondation In Vitro Et Transfert d'Embryon (FIVETE),
- L'injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes ou ICSI (Intra-Cytoplasmic Spermatozoid Injection).

2.4.2. QUE FAUT-IL SAVOIR DES TECHNIQUES D'INSEMINATION ARTIFICIELLE

L'insémination artificielle consiste à introduire de façon instrumentale les spermatozoïdes dans le tractus génital féminin, éventuellement au niveau du col, mais essentiellement dans la cavité utérine pour favoriser la rencontre des gamètes mâles et femelles.

2.4.3. DEMARCHES OBLIGATOIRES PRE-THERAPEUTIQUES

Après examen complet des deux partenaires, le couple doit confirmer par écrit sa demande d'AMP. Pour chacun, il convient de vérifier des examens dits de sécurité sanitaire : sérologies HIV 1+2, hépatite B, hépatite C, syphilis (. Une entente préalable doit être établie par le médecin. Les bilans spermatiques doivent dater de moins de 3 mois (spermogramme (, spermoculture; test de migration survie) et les sérologies doivent dater de moins de 12 mois. Dans le cadre du don, deux démarches supplémentaires sont nécessaires : une consultation auprès d'un psychiatre ou d'un psychologue pour éliminer toute contre-indication au don et signature d'un consentement auprès du juge du TGI.

2.4.4. TECHNIQUE

2.4.4.1. Préparation du sperme

L'insémination n'emploie que les seuls spermatozoïdes, préalablement sélectionnés du sperme frais ou congelé du conjoint ou d'un donneur.

Les gamètes sont mis en suspension dans un faible volume de milieu, 0,25 à 0,30 ml, juste suffisant pour remplir la cavité utérine.

2.4.4.2. Stimulation de l'ovulation

L'insémination intra-utérine en cycle spontané n'a démontré son efficacité dans deux indications mécaniques : la stérilité cervicale isolée ou l'impossibilité d'avoir des rapports sexuels complets. Dans tous les autres cas, elle ne donne de bons résultats qu'associée à une stimulation de l'ovulation. La stimulation doit être monitorée (c'est-à-dire évaluée par échographie pelvienne et/ou dosages hormonaux plasmatiques) pour réduire le risque de grossesse multiple.

2.4.4.3. Insémination

La préparation est introduite au niveau du corps utérin à l'aide d'un fin cathéter qui franchit le col utérin.

Le moment de l'insémination est un des facteurs essentiels du succès : 36 h après le déclenchement artificiel de l'ovulation, ou le lendemain du pic spontané de LH.

2.4.5. INDICATIONS

Ces techniques ne peuvent se concevoir que si les trompes utérines sont perméables et qu'un nombre suffisant de spermatozoïdes mobiles est récupéré après préparation du sperme. Il faut injecter au moins 1 million de spermatozoïdes mobiles (500 000 spermatozoïdes d'après le GBP-AMP) pour espérer obtenir une grossesse.

2.4.6. Insémination Artificielle avec sperme du Conjoint (IAC)

La première indication est la stérilité cervicale, par absence de glaire ou notion de glaire hostile, l'insémination permettant alors aux spermatozoïdes de passer l'obstacle que représente le col utérin.

Les autres indications, stérilités masculines, stérilités féminines à trompes perméables, immunologiques, idiopathiques, reposent sur une logique moins établie : l'idée générale est d'assurer la présence dans les trompes d'un maximum de spermatozoïdes alors que la réponse ovarienne est sensée être optimisée par la stimulation afin de majorer les chances de fécondation.

2.4.7. Insémination Artificielle avec sperme de Donneur (IAD)

Elle est indiquée en premier lieu lorsque le conjoint présente une stérilité définitive. Elle est également demandée en raison d'un risque élevé de transmission paternelle d'une maladie génétique grave inaccessible au diagnostic préimplantatoire ou au diagnostic prénatal. Dans certains cas d'oligospermie extrême ou d'azoospermie avec échec d'une fécondation in vitro avec ICSI, le couple peut alors se tourner vers une AMP avec tiers donneur. Enfin, avec l'épidémie de SIDA, certains couples dont le conjoint est séropositif, ont souhaité avoir accès à un sperme de donneur. Ces indications, discutées au cas par cas avec l'infectiologue sont en passe de diminuer depuis la parution d'un décret récent autorisant, sous certaines conditions strictes, l'AMP intraconjugale.

Le don est anonyme et gratuit. Le choix du donneur se fait sur une compatibilité de groupe sanguin et sur des caractéristiques phénotypiques (couleur de la peau, des yeux, des cheveux...).

La pénurie actuelle de donneurs engendre un délai d'attente pour les couples de 18 à 24 mois entre l'inscription et la réalisation des IAD. En dehors de l'impossibilité d'accéder à une publicité pour le don de gamètes, les volontaires doivent satisfaire à différentes exigences qui entraînent encore une diminution des dons effectifs :

- il faut être bénévole et âgé de moins de 45 ans,
- avoir fait la preuve de sa paternité au moins une fois,
- vivre en couple,
- avoir l'accord de l'épouse ou de la compagne,
- accepter les règles de l'anonymat.

2.4.8. QUE FAUT-IL SAVOIR DES TECHNIQUES DE FECONDATION IN VITRO ET TRANSFERT D'EMBRYON (FIVETE) ?

2.4.8.1. La Fécondation In Vitro (FIV)

Dans la Fécondation In Vitro (FIV) dite « classique », la confrontation entre gamètes mâles et femelles est assurée en dehors de l'appareil génital féminin, par insémination simple « in vitro ». La FIV réalise en dehors de l'organisme ce qui se fait normalement dans la trompe de la femme : captation de l'ovocyte mature par le pavillon tubaire, transport des spermatozoïdes jusqu'à l'endroit où doit avoir lieu la fécondation, en général l'ampoule tubaire (achèvement de leur capacitation en cours de route), fécondation, transport de l'œuf jusqu'à la cavité utérine où doit avoir lieu son implantation, tout en assurant les conditions nécessaires aux premières segmentations embryonnaires.

Les principales indications en sont :

- la stérilité tubaire
- l'endométriose

- les stérilités dites « idiopathiques »
- les troubles de l'ovulation en seconde intention
- les échecs d'IAD (FIV-D)

2.4.8.2. La fécondation assistée

Les indications de FIV couplée à une technique de micro-injection (ICSI) se sont rapidement diversifiées. Il s'agit alors d'injecter directement par intervention humaine un spermatozoïde dans chaque ovocyte mature recueilli.

Aucun test ne permet de prévoir de façon certaine la fécondance d'un sperme. Les biologistes apprécient la faisabilité d'une tentative en faisant un test de préparation du sperme, ce qui leur permet de juger du nombre de spermatozoïdes dont ils pourront disposer lors de la tentative. Plusieurs recueils successifs du sperme sont parfois proposés au patient :

- sur sperme éjaculé, qu'il y ait une authentique OligoAsthénoTératoSpermie (OATS) ou que le sperme soit dit « normal »
- dans le cadre d'une azoospermie.

2.4.8.3. LA PHASE BIOLOGIQUE

❖ Traitement des spermatozoïdes

Le jour de la ponction folliculaire, le conjoint réalise un prélèvement de sperme. Dans certains cas particuliers, l'équipe médicale s'est assurée d'une réserve suffisante de gamètes mâles par autoconservation préalablement à la stimulation folliculaire.

En FIV classique, il s'agit de préparer une suspension de spermatozoïdes dont les caractéristiques sont aussi proches que possible de celle qui se trouve dans le tractus génital féminin en cas de normospermie .

Il existe différentes méthodes de préparation des spermatozoïdes, mais la plus utilisée est la séparation du sperme sur un gradient de densité. Le culot obtenu est ensuite re-suspendu dans du milieu de culture, le pourcentage de formes mobiles ainsi que la numération sont évalués. En fécondation in vitro, le nombre de spermatozoïdes nécessaires est d'environ 100000/ml contenant un ovocyte.

En fécondation in vitro avec micro-injection ou ICSI, la même séquence est utilisée lorsque que cela est possible, mais ici, un seul spermatozoïde est introduit dans le cytoplasme ovulaire à l'aide d'une micropipette.

Les spermatozoïdes frais ou congelés de toute origine (éjaculat, biopsie testiculaire contenant des spermatozoïdes) peuvent être utilisés, à condition qu'ils soient vivants.

Après préparation selon les techniques, les spermatozoïdes sont placés dans une solution de Poly-Vinyl-Pyrrolidone (PVP) qui les immobilise par sa viscosité.

Le spermatozoïde retenu est chargé dans la micropipette après cassure de son flagelle afin de lui enlever toute mobilité. Il est ensuite introduit dans le cytoplasme d'un ovocyte décoronisé.

❖ **Traitement des ovocytes**

Une des conséquences de la stimulation est l'hétérogénéité de la cohorte ovocytaire. Tous les degrés de maturation peuvent être constatés. Dans la pratique actuelle, tous les ovocytes sont mis en fécondation en FIV et seuls les ovocytes jugés matures après décoronisation sont micro-injectés en ICSI.

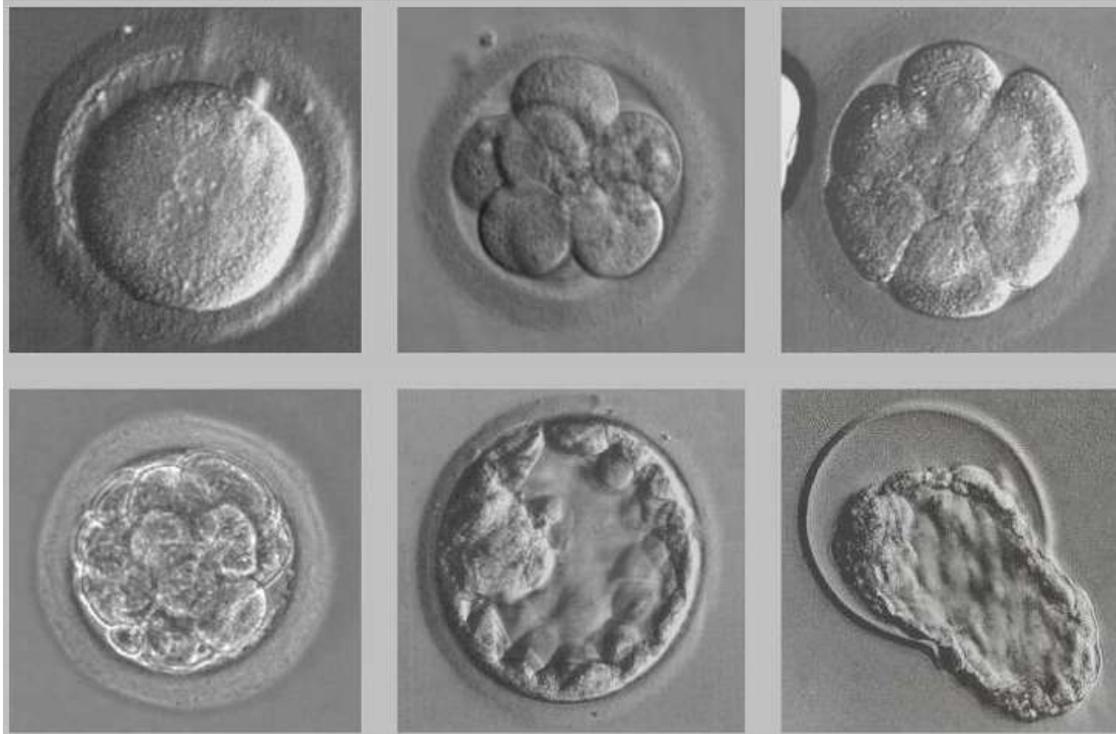
❖ **Observation des embryons**

L'observation des zygotes peut avoir lieu 20 à 24 heures après la fécondation in vitro. L'intérêt de l'examen détaillé des zygotes est de vérifier la réalité de la fécondation et d'en détecter d'éventuelles anomalies. Elle peut donner des renseignements utiles mais il y a souvent des faux positifs et des faux négatifs.

L'examen des embryons se fait en principe 40 à 48 heures après l'insémination. Cet examen, outre l'intérêt théorique qu'il peut présenter, est très utile au choix des embryons à transférer.

En effet, le taux de grossesse par transfert augmente avec le nombre d'embryons transférés jusqu'à un certain seuil, mais avec pour corollaire une majoration du risque de grossesse multiple. Différents paramètres entre en ligne de compte (âge de la patiente, rang de la tentative...) et le choix du nombre d'embryons à transférer doit être décidé au cas par cas.

Les embryons surnuméraires, après recueil du consentement du couple, peuvent être congelés. Ils feront l'objet d'un remplacement après préparation de l'endomètre sans repasser par toutes les étapes de la fécondation in vitro.



Embryon humain se développant in vitro. 1 : Œuf fécondé. 2 : Division en 8 cellules. 3 : Adhésion cellulaire. 4 : Morula compactée. 5 : Blastocyste. 6. Éclosion de la zone pellucide

2.4.8.4. TRANSFERT EMBRYONNAIRE

C'est la dernière étape du processus de la fécondation in vitro. Elle pourrait paraître la plus facile car sur le plan gynécologique le geste du transfert embryonnaire est le plus souvent sans difficulté. Mais il doit être préparé et réalisé avec attention pour éviter qu'un transfert embryonnaire inadéquat soit la cause de l'échec final de toutes les étapes antérieures. Il a lieu actuellement dans la majorité des cas à 48 h de la ponction. Il peut-être aussi plus tardif à cinq ou six jours, au stade blastocyste , mais ceci nécessite l'utilisation d'autres milieux de culture.

Le transfert a lieu en ambulatoire, le plus souvent au laboratoire de fécondation in vitro lui-même afin d'éviter toute manipulation inutile et tout transport embryonnaire qui pourrait intervenir négativement sur ses capacités de développement.

La phase lutéale est habituellement soutenue par l'administration de progestérone naturelle parfois associée à de l'hCG en injectable selon les habitudes des équipes médicales.

Le premier dosage de β -hCG plasmatique a lieu 14 jours après la ponction folliculaire. Pour être interprétable le dosage de β -hCG plasmatique doit être fait au moins 7 jours après la dernière injection d'hCG exogène pour éviter un faux-positif.

2.4.8.5. PROBLEMES ETHIQUES

Au cours de la fécondation in vitro, le médecin est amené à prélever plusieurs ovules (obtenus artificiellement par stimulation médicamenteuse des ovaires) et à provoquer la formation de plusieurs embryons, qui constituent une réserve autorisant de nouvelles tentatives d'implantation en cas d'échec.

Il existe au moins deux sources de dérive eugénique potentielle qui pourrait se produire à la suite de changements législatifs ou d'un relâchement de la surveillance par les organismes de contrôle. La première dérive est une sélection arbitraire des donneurs des banques de sperme, fondée sur des critères non médicaux ou non étayés scientifiquement. Le second risque provient de la technique du diagnostic pré-implantatoire, qui permet de détecter et d'éliminer les embryons porteurs d'une anomalie génétique lors d'une fécondation in vitro. Actuellement, cette pratique est limitée aux affections graves et incurables dont le risque de transmission héréditaire est réel et élevé. Le diagnostic pré-implantatoire est réservé à l'heure actuelle à deux centres français.

Outre la déontologie qui règle les activités professionnelles et qui s'applique à tous les médecins, une loi a été votée en France le 29 juillet 1994, relative au respect du corps humain, au don et à l'utilisation des produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal. Elle affirme que la stérilité doit être considérée comme un problème de santé publique. Elle inscrit la nécessité d'interroger les parents sur l'histoire médicale de leur famille, sur la nature de leur relation et le sérieux de leur engagement à vouloir un enfant. En effet, celui-ci n'est pas seulement un être biologique, mais un symbole de la paternité et de la filiation charnelle et généalogique. Toutes ces considérations confèrent une spécificité à cet acte, qui peut poser un problème délicat au corps médical, dont la fonction ne doit être ni de juger, ni de vérifier l'identité déclinée par les patients lors de la consultation.