

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2008
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2008*

Le désir tardif d'enfant : quelle prise en charge ?

P. MERVIEL¹, E. LOURDEL¹, R. CABRY², R. TEMSTET²,
M. BRZAKOWSKI¹, C. CLAEYS¹, M.-F. OLIÉRIC¹, P. SANGUINET²,
F. BRASSEUR², I. HENRI², H. COPIN²
(Amiens)

L'âge moyen de la ménopause en France est de 49 ans, mais 10 % des femmes seront ménopausées à l'âge de 45 ans, 1 % avant 40 ans et 0,1 % avant 30 ans [1]. Ces données sont à mettre en parallèle avec l'âge moyen de la première grossesse en France, qui est aujourd'hui de 29 ans. Ainsi, de plus en plus de femmes désirent avoir une grossesse au-delà de 35 ans et risquent de se trouver confrontées à une difficulté de concevoir.

Naturellement, la fécondabilité d'un couple est de 25 % par cycle à l'âge de 25 ans pour la femme, 12 % à 35 ans et seulement 6 % à 42 ans (avec 50 % d'avortements spontanés, soit 3 % d'enfants de retour à la maison !). Il faut donc, avant toute prise en charge, évaluer les chances réelles du couple d'avoir un enfant, par :

- l'étude des facteurs féminins (réserve ovarienne et utérus),
- l'impact des facteurs masculins,

CHU Amiens - 124 rue Camille Desmoulins - 80054 Amiens cedex 1
1 - Service de Gynécologie Obstétrique et Médecine de la Reproduction
2 - Laboratoire de Biologie de la Reproduction et Cytogénétique
Contact : Pr. Philippe Merviel - E-mail : Merviel.Philippe@chu-amiens.fr

– l'analyse des autres facteurs pronostiques (type d'infertilité, primaire ou secondaire...).

Viendra ensuite la place des différentes thérapeutiques et des solutions alternatives.

A - AVANT LA PRISE EN CHARGE

1. Facteurs féminins pouvant limiter la prise en charge en AMP

Si la FIV +/- ICSI permet d'obtenir, jusqu'à un âge féminin de 37 ans, des taux de grossesse supérieurs à 20 %, ceux-ci chutent au-delà. Ainsi, à 42 ans, les chances de grossesse sont de 6 à 8 % par FIV, identiques à ceux observés en fécondation naturelle, sachant que la moitié des grossesses à cet âge se solderont également par un avortement spontané du 1^{er} trimestre [2]. Ces taux sont bien évidemment observés en cas de normalité utérine et ovarienne, et sont donc diminués en cas d'anomalie. La baisse de la fertilité avec l'âge féminin s'explique par la diminution avec les années de la réserve ovarienne (ce qui conduit à l'augmentation des doses sans augmenter la qualité ovocytaire), de la qualité ovocytaire (la FIV n'a jamais amélioré la qualité ovocytaire) et de la réceptivité utérine (d'où l'augmentation des embryons remplacés et la répétition des transferts), ainsi que par les perturbations de l'organisme (en particulier vasculaires).

La survenue d'une grossesse après 40 ans expose la femme à une surmortalité (6,9/100 000 naissances à 25 ans, 14/100 000 à 35 ans, 33/100 000 à 45 ans) et des complications gravidiques [3], sans compter le risque chromosomique chez l'enfant (risque de trisomie 21 de 0,3 % à 30 ans, 1,35 % à 40 et 2,5 % à 42 ans). De plus certaines pathologies peuvent apparaître avec l'âge : par exemple, le cancer du sein augmente chez les femmes de moins de 40 ans (plus de 10 % de l'ensemble des cancers du sein), avec le risque de se révéler au cours d'une grossesse tardive, d'où la nécessité de réaliser une mammographie +/- échographie en cas de prise en charge au-delà de 36 ans.

Ainsi, même si la sécurité sociale assure le remboursement à 100 % des frais inhérents à l'AMP jusqu'au 43^e anniversaire de la femme, il nous paraît important d'avertir les femmes de la baisse de la fertilité à partir de 35 ans, et de limiter la prise en charge en AMP entre 40 et 43 ans aux couples dont les chances de grossesse spontanée sont sensiblement inférieures à ce que l'AMP peut leur offrir.

1.a. La réserve ovarienne

L'évaluation de la réserve ovarienne (dosages hormonaux et échographie) est un préalable à la prise en charge d'une infertilité. Le bilan hormonal sera pratiqué au début du cycle menstruel (J 2 à J 5 du cycle) et comprend le dosage plasmatique de FSH, de LH et d'œstradiol, éventuellement complété par l'inhibine B et/ou l'AMH (hormone anti-müllérienne). Un taux constamment élevé de FSH (> 12 UI/l, a fortiori 15 UI/l) doit faire renoncer à la prise en charge, cependant des taux variables (parfois normaux) sont un signe d'insuffisance ovarienne débutante et devront faire adapter le traitement et interrompre celui-ci en cas de non-réponse. Pour Penarrubia [4] et Hazout [5], le seuil déterminant l'insuffisance ovarienne débutante se situe plus bas, à $9,5$ UI/l. Le taux de FSH est toujours à analyser en fonction de l'œstradiolémie, car un taux plasmatique élevé d'œstradiol (> 70 pg/ml) peut normaliser artificiellement la FSH par effet feed-back négatif. Noci [6] a montré qu'un taux de LH < 3 UI/l en début de cycle s'accompagnait d'une diminution du nombre d'ovocytes récupérés. Les dosages d'inhibine B ou d'AMH viennent en complément de la FSH et de l'œstradiol pour évaluer la fonction ovarienne. Un taux d'inhibine B < 45 pg/ml et/ou un taux d'AMH $< 1,6$ ng/ml sont des signes complémentaires d'insuffisance ovarienne dans ce contexte.

L'échographie pelvienne en début de cycle (J 3) permet le compte des follicules antraux de 2 à 5 mm, éléments prédictifs de la réponse à la stimulation ovarienne [7, 8] (Tableau I).

Ainsi, sur un faisceau d'arguments négatifs (âge féminin, FSH élevée, inhibine B et/ou AMH basses et échographie ovarienne dépourvue de petits follicules), le médecin pourra décider d'une abstention

Tableau I : Prédiction du type de réponse ovarienne en fonction du nombre total de follicules antraux à l'échographie ovarienne à J3 du cycle menstruel [8]

| Nombre total de follicules antraux | Réponse attendue à la stimulation ovarienne |
|------------------------------------|--|
| < 3 | Taux de grossesse quasi nul, pas d'indication à la FIV |
| 3 à 5 | Réponse faible (augmentation des doses). Taux de grossesse faible |
| 6 à 7 | Bonne réponse, bons taux de grossesse |
| 8 à 15 | Excellente réponse, excellents taux de grossesse, faibles risques d'hyperstimulation ovarienne (HSO) |
| > 15 | Réponse de type « ovaires polykystiques ». Risques d'HSO. Excellents taux de grossesse |

thérapeutique. Au-delà de 40 ans, il est souhaitable de ne prendre en charge que les femmes à « réserve ovarienne satisfaisante » et « utérus normal ».

1.b. L'utérus

Le but de l'AMP est l'obtention d'un embryon, d'une implantation et d'un enfant. Il est essentiel de s'assurer avant toute prise en charge de la normalité de l'utérus et de sa vascularisation. Il n'existe pas à proprement parler de vieillissement de l'endomètre (exemple des grossesses chez des patientes en don d'ovocytes à des âges avancés), mais une altération de l'environnement endométrial (apparition de pathologies intracavitaires ou myométriales, anomalies de la vascularisation, défaut de maturation par altération de la fonction ovarienne). Ainsi, Dicker [9] relève 36,1 % d'anomalies intracavitaires après 40 ans contre 23,9 % avant.

L'utérus sera évalué par une échographie pelvienne par voie vaginale, complétée si nécessaire par une hystérocopie diagnostique ambulatoire. Le traitement hystérocopique d'une pathologie intracavitaire (myome, gros polype, synéchie, cloison importante) sera ensuite envisagé avant la prise en charge, en essayant de limiter le plus possible les conséquences obstétricales. Par contre, la cure chirurgicale des lésions myométriales (myome intramural) est plus discutée, et sera réservée aux myomes > 5 cm de diamètre. Néanmoins, à l'extrême, l'existence de synéchies étendues de la cavité utérine ou d'une adénomyose importante pourrait faire renoncer à une prise en charge en AMP. De même, un endomètre non stimuable par les œstrogènes endogènes ou exogènes (< 4-5 mm au 10^e jour de stimulation) est un élément de très mauvais pronostic. Certains traitements visant à augmenter l'épaisseur endométriale ont été essayés sans succès constants : aspirine, donneurs de monoxyde d'azote (NO), anti-oxydants, vitamines...

La vascularisation utérine doit être évaluée en cas d'échecs répétés d'implantation ou d'âge maternel avancé. Un index de pulsatilité (IP) supérieur à 3 est de mauvais pronostic [10]. La forme de la courbe avec la présence d'un notch protodiastolique est aussi un élément péjoratif pour la survenue d'une grossesse [11].

2. Facteurs masculins limitant la prise en charge en AMP

Pendant longtemps, l'âge paternel n'a pas été pris en compte comme critère péjoratif pour la fertilité. Désormais, on sait que le

vieillesse paternel est à l'origine de malformations (achondroplasie, maladie d'Apert, syndrome de Marfan et de Lesch-Nyhan, polykystose rénale, rétinoblastome bilatéral), d'anomalies congénitales (neurofibromatose de Recklinghausen), de mutations récessives liées à l'X comme l'hémophilie A et la myopathie de Duchenne, et d'anomalies caryotypiques (13 % des spermatozoïdes présentent des anomalies de structure chez un homme de plus de 44 ans). Il semble également que 5 à 10 % des trisomies 21 et 50 % des syndromes de Klinefelter pourraient être dus au vieillissement paternel [12]. Zhu [13] a confirmé ces données avec une augmentation de 30 à 40 % des syndromes polymalformatifs, des malformations des extrémités et des trisomies 21 après 40 ans (par rapport à un groupe d'hommes de moins de 30 ans ; l'âge des femmes dans les deux groupes étant de 20 à 29 ans). Ainsi, les CECOS (Centre d'Étude et de Conservation des Ovocytes et des Spermatozoïdes) ont limité dès leur création l'âge de leur donneur de sperme à 45 ans, et désormais la plupart des centres d'AMP ne prennent pas en charge les couples dont l'homme a plus de 60 ans.

3. Autres facteurs pronostiques

L'indication de la prise en charge en AMP (avec le plus mauvais pronostic de l'infertilité inexplicée de longue durée ou des causes multiples), le type d'infertilité (primaire ou secondaire ancienne, > 4 ans), et le rang de la tentative (> 3) sont également à prendre en considération pour évaluer les chances de grossesse en découlant.

Ainsi, J.-L. Pouly a présenté au cours d'un symposium consacré à la qualité en AMP un tableau permettant de calculer les chances de grossesse en fonction de différents éléments du bilan féminin (Tableau II).

B - QUELLE PRISE EN CHARGE ?

1. En cas de cause féminine à l'infertilité

1.a. L'insuffisance ovarienne : les « mauvaises répondeuses »

Les techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) ont permis de mettre en évidence une forme d'infertilité, autrefois classée dans le groupe des infertilités inexplicées, les insuffisances ovariennes (IO) débutantes ou occultes. Elles diffèrent de la ménopause

Tableau II : Facteurs prédictifs de grossesse, d'après J.-L. Pouly (communication au symposium « La Qualité en AMP », Mont Royal, 2 avril 2005)

| Âge de la femme | Réserve ovarienne | Rang de la tentative | Indications | Utérus |
|--|-------------------|----------------------|---------------------|------------------------|
| < 30 ; RR : 1,03 | Très faible ; 0,3 | 1 ; 1,07 | Tubaire ; 0,96 | Myome opéré ; 0,8 |
| 30-34 ; 1 | Faible ; 0,6 | 2 ; 1 | Endométriose ; 1,03 | Myomes opérés ; 0,9 |
| 35-37 ; 0,84 | Moyenne ; 0,85 | 3 ; 0,89 | Ovulatoire ; 1,05 | Petite synéchie ; 0,9 |
| 38-39 ; 0,62 | Bonne ; 1 | 4 ; 0,82 | Idiopathique ; 0,96 | Utérus cloisonné ; 0,8 |
| 40-41 ; 0,47 | Très bonne ; 1,05 | 5 ; 0,78 | Mixte ; 0,88 | Utérus DES ; 0,6 |
| ≥ 42 ; 0,24 | | ≥ 6 ; 0,65 | Multiple F ; 0,78 | Utérus unicorne ; 0,6 |
| | | | | Synéchie majeure ; 0,5 |
| Légendes : F : femme ; DES : Distilbène | | | | |
| <p>Exemple : Pour un centre d'AMP affichant un taux d'accouchement standardisé de 30 % :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 38 ans, bonne réserve ovarienne, 4^e tentative, endométriose, myomectomie : RR : $0,62 \times 1 \times 0,82 \times 1,03 \times 0,9 = 0,48$. Chances d'accouchement : $30 \% \times 0,48 = 14,4 \%$ - 42 ans, bonne réserve ovarienne, 1^e tentative, indication masculine pure, utérus normal. RR = 0,2. Chances d'accouchement = 6 % - 40 ans, réserve ovarienne faible, 3^e tentative, indication tubaire, utérus myomateux non opéré. RR = 0,3. Chances d'accouchement = 9 % - 26 ans, très bonne réserve ovarienne, 1^e tentative, indication masculine pure, utérus normal. RR = 1,3. Chances d'accouchement = 39 % | | | | |

précoce (IO prématurée) par l'absence de signes cliniques (aménorrhée, bouffées de chaleur), et n'apparaissent que lorsque la femme désire avoir un enfant. Certaines présentent des anomalies biologiques (IO débutante) rendant prévisibles l'insuffisance ovarienne, d'autres sont à marqueurs normaux (IO occulte) et ne se révéleront qu'en cas de stimulation ovarienne.

La définition des « mauvaises répondeuses » est extrêmement variable dans la littérature : nombre de follicules antraux < 2 ou < 5, FSH de base > 9,5 ou > 15 UI/l, œstradiolémie à J 6 de stimulation < 75 ou < 660 pg/ml, âge féminin > 40 ans, dose quotidienne de gonadotrophines > 300 UI/j, nombre d'ovocytes récupérés < 3 ou 6, ... Cette difficulté de définition tient aux multiples étiologies et tableaux cliniques auxquels peuvent correspondre une insuffisance ovarienne débutante.

Pour améliorer la réponse ovarienne de ces femmes à la stimulation, plusieurs protocoles ou traitements adjuvants ont été proposés [14] :

- les cycles naturels ;
- augmentation des doses de gonadotrophines ;
- citrate de clomiphène ;

- protocoles agonistes de la GnRH longs, courts, stop ou microdoses ;
- protocoles antagonistes de la GnRH ;
- hormone de croissance, citrate de clomiphène, monoxyde d'azote...

Les cycles naturels, puis semi-naturels, sont l'une des thérapeutiques actuellement proposées aux femmes mauvaises répondeuses. L'efficacité des cycles naturels varie, selon les équipes, de 0 à 23 % de grossesse clinique par ponction, avec comme facteur limitant l'échec de la récupération ovocytaire. Les cycles semi-naturels comprennent, outre de faibles doses de gonadotrophines, l'adjonction d'un antagoniste de la GnRH afin d'éviter une ovulation prématurée. Castelo-Branco [15] a rapporté les résultats de l'équipe de l'hôpital Antoine Béclère sur ce protocole administré soit à des femmes mauvaises répondeuses ou mauvaises implanteuses. Il observe dans les deux groupes des taux de grossesse par transfert supérieurs à 27 % (81 % de ponction par cycle débuté). Morgia [16] a comparé le cycle naturel (n : 114) avec le protocole agoniste court microdose (n : 101, avec en moyenne 5418 +/- 2880 UI de FSH administrées) : les taux d'implantation sont identiques.

L'augmentation des doses de gonadotrophines au-delà de 450 UI/j au début de la stimulation, ou en cours de stimulation lorsque le taux d'œstradiol est inférieur à 100 pg/ml au 6^e jour, n'a aucun intérêt en termes de recrutement folliculaire [17]. Il n'existe aucune différence entre l'utilisation de la FSH ou des hMG dans cette indication.

Les protocoles bloqués avec un agoniste de la GnRH, longs ou courts, ont été beaucoup étudiés. Il ressort de l'étude de la littérature une légère supériorité des protocoles longs à dose diminuée après la désensibilisation par rapport aux protocoles courts [18], différence s'atténuant avec un prétraitement par un œstro-progestatif [19] et l'utilisation de microdoses d'agoniste en protocole court [20]. Nous avons donc combiné ces deux dernières approches pour proposer un protocole en deuxième intention (Stédiril® 1 plaquette, puis 3 j après l'arrêt, association de Décapeptyl® 0,025 mg/j et de gonadotrophines (375 à 450 UI/j)), lorsque le protocole long avec agoniste de la GnRH (Décapeptyl® 0,1 mg/j à partir de J 21 du cycle, diminué à 0,05 dès la désensibilisation et maintenu ainsi jusqu'au déclenchement + gonadotrophines) ne nous avait pas donné une réponse folliculaire satisfaisante (≤ 5 ovocytes) à la 1^e tentative. Le délai séparant les deux types de protocole n'a pas excédé 6 mois. Nous rapportons dans le tableau III les résultats de cette étude (débutée à l'hôpital Tenon et

Tableau III : Comparaisons entre un protocole d'agonistes de la GnRH long et un protocole court microdoses avec un prétraitement par un œstro-progestatif (type « Stédiril »). Les femmes sont leur propre témoin (Étude menée à l'hôpital Tenon et au CHU d'Amiens, en cours de publication)

| | Protocole Long (n cycles : 339) | Court microdose + OP (n : 310) | Significatif à p < 0,05 |
|--|--|---|---------------------------------------|
| Âge des femmes | 37,5 +/- 4,6 | | |
| Dose totale FSH (UI) | 4065 +/- 1684 | 5773 +/- 2005 | S |
| Durée de la stimulation | 11,6 +/- 2,1 | 13,3 +/- 2,3 | S |
| Nombre de cycles abandonnés | 64 (16,7 %) | 28 (7,9 %) | S |
| Œstradiol JhCG (pg/ml) | 614 +/- 307 | 1215 +/- 650 | S |
| Nombre de ponctions | 275 | 281 | |
| Nombre ovocytes total récupérés Ovocytes / ponction | 1049 3,8 +/- 2,8 | 1694 6,0 +/- 4,1 | S |
| Nombre ovocytes fécondés | 570 | 999 | |
| Taux de fécondation + clivage (%) | 54,3 | 58,9 | |
| Échecs de fécondation + clivage | 65 (17,0 %) | 37 (13,1 %) | |
| Nombre de transfert | 210 | 244 | |
| Nombre embryons / transfert | 1,4 | 2,0 | S |
| Grossesses cliniques (évolutives) | 14 (8) | 42 (39) | |
| Taux de grossesse clinique / transfert (%) | 6,6 | 17,2 | S |
| Taux de grossesse évolutive / transfert (%) | 3,8 | 15,9 | S |
| Nombre de cycles avec congélation | 12 | 39 | S |

poursuivie au CHU d'Amiens) chez 310 femmes, où la femme est son propre témoin (publication en cours).

Certaines équipes utilisent des protocoles avec les antagonistes de la GnRH chez les mauvaises répondeuses, avec des résultats prometteurs. Mohamed [21] a comparé un protocole agoniste court microdose à un protocole antagoniste multidose avec le cetrorelix. Toutes les patientes avaient eu une mauvaise réponse à la première tentative en protocole agoniste long. Si la durée de la stimulation et le taux d'œstradiol le jour du déclenchement sont significativement inférieurs dans le groupe antagoniste, par contre le nombre d'ovocytes récupérés et les taux de grossesse par transfert sont comparables entre les deux groupes. Copperman [22] a montré que les résultats en termes de grossesse après utilisation des antagonistes (déjà inférieurs de 2 à 3 % par rapport aux agonistes) décroissaient plus vite avec l'âge chez les patientes mauvaises répondeuses.

L'intérêt de l'utilisation de l'hormone de croissance (GH) pour augmenter la cohorte folliculaire n'a pas été confirmé, cependant il semble que la GH peut améliorer la maturation ovocytaire et le développement embryonnaire précoce [23]. L'adjonction du citrate de clomiphène n'a pas prouvé son efficacité, tout comme l'adjonction d'aspirine chez des patientes « mauvaises répondeuses » [24]. Par contre, une étude de Battaglia [25] utilisant un donneur de monoxyde d'azote (NO) retrouve une augmentation du nombre d'ovocytes, d'embryons transférés et du taux de grossesse, probablement secondaire à une amélioration de la vascularisation.

Il semble malgré tout qu'aucun protocole n'ait réellement prouvé une efficacité constante chez les femmes mauvaises répondeuses. Ceci tient au fait que souvent le taux de FSH élevé côtoie l'âge féminin élevé : comme l'a écrit Toner en 2003 [26], le taux de FSH reflète la quantité d'ovocytes récupérables alors que la qualité de ces ovocytes est en rapport avec l'âge féminin. Galey-Fontaine [27] a montré chez des femmes mauvaises répondeuses avec FSH normale des taux de grossesse de 23,8 % avant 36 ans et de 6,5 % après.

Nous pensons qu'après deux tentatives avec un protocole adapté chez une femme de plus de 40 ans avec moins de 4 ovocytes recueillis, une abstention thérapeutique ou un passage vers le don d'ovocytes (d'embryons) est alors souhaitable, de façon à ne pas entretenir chez ce couple des espoirs vains de grossesse.

1.b. L'échec d'implantation embryonnaire : « les mauvaises implanteuses »

L'épaisseur endométriale semblerait être un critère nécessaire, certes, mais pas suffisant pour juger de la capacité d'implantation d'un embryon. Une épaisseur au moins égale à 8 mm devrait être exigée au moment du déclenchement. Cependant, il est possible d'observer des grossesses avec des endomètres inférieurs à 8 mm, voire à 6 mm. Inversement, des muqueuses supérieures à 14 mm étaient considérées comme péjoratives jusqu'à ce que récemment, Dietterich [28] et Yoeli [29] aient montré sur respectivement 570 et 1218 patientes que les taux de grossesse étaient identiques avec des endomètres supérieurs à 14 mm ou entre 8 et 14 mm.

Par contre, l'aspect endométrial est prédictif de l'obtention d'une grossesse et de façon significative. Ainsi, Fanchin [30] a montré sur 121 femmes traitées que la précocité de l'échogénicité de l'endomètre est délétère et diminue considérablement les taux de grossesse (11 % dans ce cas *versus* 59 % pour l'aspect endométrial classique en triple

ligne). L'étude était faite de façon objective par un système de digitalisation de l'image et du calcul des gris sur la plus épaisse surface de l'endomètre. Une insuffisance lutéale, souvent observée après 35 ans, peut modifier la maturation endométriale (décidualisation) et être facteur de mauvaise implantation.

Quand à partir du 10^e jour du cycle de stimulation de l'ovulation en FIV, l'épaisseur de l'endomètre ne dépasse pas 4-5 mm, il est licite de proposer un traitement adjuvant. On débute en général par l'administration d'oestrogènes par voie vaginale [31]. Letur-Kornisch [32] a montré qu'un traitement long (9 mois) combinant de la pentoxyfilline (Torental 400 mg x 2 par jour) et de la vitamine E (Toco 500 UI x 2 par jour) chez des patientes en insuffisance ovarienne prématurée améliorait l'épaisseur de l'endomètre d'au moins 2 mm. Deux femmes sur les 3 ont été enceintes après transfert de 2 embryons. D'autres types de traitement ont été proposés pour améliorer la vascularisation utérine : Sher [33], chez 4 patientes avec de bonnes réponses aux stimulations mais de mauvaises épaisseurs endométriales, a utilisé du Viagra® (donneur de NO et vasodilatateur). Les résultats montraient une chute de l'index de pulsatilité avec l'utilisation du Viagra® dès 7 jours et une augmentation de l'épaisseur de la muqueuse utérine à ≥ 10 mm pour trois d'entre elles qui ont obtenu une grossesse. Ces résultats montrent que le développement de l'endomètre, hormonodépendant, est aussi sous l'influence directe de la vascularisation utérine. Ohl [34] ne retrouve pas ces bons résultats avec les donneurs de NO dans son étude randomisée, sauf en cas de Doppler de l'artère utérine fortement perturbée.

La vascularisation utérine a été étudiée dans le cadre des échecs de FIV. Elle joue un rôle important dans la nidation. Avec la mesure de l'épaisseur endométriale, et surtout avec l'appréciation de la structure endométriale, l'examen Doppler (index de pulsatilité IP) peut prédire jusqu'à 47 % des échecs d'implantation [35]. Salle [36] a établi un score prenant en compte 7 paramètres (Tableau IV). Ce score pouvant aller de 0 à 20, aucune grossesse n'a été retrouvée pour un score entre 0 et 10 ; 34,7 % de grossesses entre 11 et 15 ; et 42 % de grossesses ≥ 16 . On peut ainsi attribuer à l'échographie couplée au Doppler essentiellement une bonne valeur prédictive négative. De même, l'appréciation de la vascularisation sous endométriale (mapping) est significativement plus marquée chez les patientes qui vont démarrer une grossesse [37]. En cas de résistances utérines élevées (IP > 3), certains auteurs ont proposé de congeler les embryons et de les replacer lors d'un cycle

Tableau IV : Évaluation du score utérin (d'après Salle [36])

| Paramètres étudiés | Score |
|---|--------|
| Épaisseur endométriale < 7 mm ≥ 7 mm | 0 3 |
| Aspect de l'endomètre Triple bande (grain de café) Autres | 3 0 |
| Échogénicité de l'endomètre Homogène Non homogène | 1 0 |
| Index de pulsatilité (IP) de l'artère utérine ≥ 3 > 3 | 4 0 |
| Notch protodiastolique Présent Absent | 0 2 |
| Flux de fin de diastole Présent Absent | 4 0 |
| Flux sous-endométrial Présent Absent | 3 0 |
| Total | 20 |
| Un score inférieur à 10 est de mauvais pronostic. | |

ultérieur plus favorable. Depuis les travaux de Wada [38] sur les cycles de transfert d'embryons congelés (57 % des femmes amélioreraient leur perfusion utérine sous aspirine), puis ceux de Rubinstein [39] et Waldenstrom [40] montrant un effet positif de la prescription de faible dose d'aspirine, d'autres études n'ont pas retrouvé des résultats aussi encourageants, en particulier Lok [24] chez des patientes mauvaises répondeuses. D'autres thérapeutiques ont été également essayées, héparine [41, 42] ou phyto-œstrogènes [43], avec des résultats inconsistants.

2. En cas de cause masculine à l'infertilité

L'introduction de la microinjection intra-cytoplasmique des spermatozoïdes (ICSI) a révolutionné les résultats en cas d'infertilité masculine sévère, permettant d'obtenir des taux de grossesse par ponction variant de 23,9 % à plus de 36 % par cycle. L'origine des spermatozoïdes

ne semble pas être un des éléments limitants de la technique, puisque lorsque l'on utilise les spermatozoïdes épидидymaires ou testiculaires, les taux de grossesse sont constants, comme en témoignent les chiffres rapportés par Van Steirteghem en 1995 [44] qui obtenait à partir des spermatozoïdes éjaculés 34 % de grossesse par ponction, sur sperme épидидymaire 39 % et sur sperme testiculaire 34 %.

L'impact des facteurs féminins sur le taux de grossesse existe après FIV + ICSI, comme en témoigne le taux de grossesse par ponction après ICSI, de l'ordre de 20 % entre 20 et 37 ans, passant à 18 % entre 38 et 39 ans et à 7 à 8 % après 40 ans. De même qu'en FIV, il existe une diminution des taux de grossesse avec le rang de la ponction, de 40 % après la cinquième ponction, et une augmentation avec le nombre d'embryons transférés (un embryon : 8 %, trois embryons : 30,5 %) (FIVNAT, 1996). En ICSI, comme en FIV classique, la réponse à la stimulation ovarienne, le nombre d'ovocytes recueillis, leur maturité et le nombre d'embryons obtenus sont des facteurs importants de succès [45].

De même, dans les cas où l'ICSI a été proposé comme recours en cas d'échecs ou de paucifécondations (TF < 20 %) en FIV classique, les résultats apparaissent moins bons que dans les autres indications [46]. Cette diminution de la performance de l'ICSI est le plus souvent liée à la part des facteurs féminins dans la stérilité du couple. Ziebe [47] rapporte des taux de grossesse par transfert significativement inférieurs ($p : 0,02$) lors d'échecs inexplicables de FIV par rapport aux cas d'anomalies du sperme (29 *versus* 46 %). De même, dans l'étude FIVNAT (1996), le taux de grossesse clinique par ICSI était de 20,6 %/ponction avec un sperme anormal contre 15,9 % en cas de sperme normal. Cependant, lorsque l'ICSI est proposée d'emblée en cas d'infertilité idiopathique, bien que les résultats soient comparables par rapport à la FIV classique en termes de grossesse, les cas d'échecs complets de fécondation sont évités (11 % des cas pour Ruiz [48] ; 22 % des cas pour Aboulghar [49]).

Il n'existe par contre pas d'indication à la pratique d'une ICSI en cas d'infertilité tubaire avec un sperme normal [49, 50].

C - LES ALTERNATIVES DE LA PRISE EN CHARGE

1. Place des inséminations intra-utérines

L'âge féminin est l'un des facteurs importants de succès des inséminations intra-utérines (IIU). Dans une étude que nous avons réalisée sur 1038 cycles d'IIU (*in press*), le taux de grossesse évolutive par couple varie de 38,5 % avant 30 ans, à 26,3 % après 35 ans et à 12,5 % après 40 ans (différence à $p < 0,000001$ avant 30 ans et après 40 ans). Ce seuil de 40 ans est également retrouvé par Nuojua-Huttunen [51] qui retrouve, dans sa série de 811 IIU 13,7 % de grossesse par cycle avant 40 ans et 4,1 % après, sans notion de naissance post-IIU après 42 ans. De même Bronte [52], sur 9963 cycles d'IIU, rapporte 18,9 % de grossesses avant 26 ans, 11,1 % après 35 ans et 4,7 % après 40 ans. Cette observation est reprise par Goverde [53] qui considère que l'âge féminin est le principal facteur à prendre en compte dans le choix entre IIU et FIV. Ainsi, les inséminations intra-utérines ne feront pas partie des traitements de première intention en cas de désir tardif de grossesse au-delà de 35, et a fortiori après 40 ans. Elles pourront être proposées aux couples en cas d'échecs des tentatives de FIV, comme alternative avant le don d'ovocytes ou d'embryons. Le même constat est bien entendu valable pour les stimulations simples de l'ovulation, où les résultats en termes de grossesse sont inférieurs aux IIU.

2. Le don d'ovocytes

C'est la technique de choix en cas d'insuffisance ovarienne prématurée ou de mauvaise réponse à la stimulation [54]. Les résultats français se sont améliorés après l'abrogation de la congélation embryonnaire : en 2005, 23,5 % d'accouchements/transfert en cas de transfert synchrone et 16 % si transfert après congélation embryonnaire. Les résultats européens 2004 font état d'un taux moyen d'accouchements de 39,6 % par transfert [55]. L'âge moyen des femmes françaises donnant leurs ovocytes explique en grande partie cette différence de résultats. Le principal problème de cette technique est la pénurie des donneuses d'ovocytes qui entraîne un refus d'inscription des femmes en insuffisance ovarienne au-delà de 40 ans dans la plupart des centres d'AMP.

3. L'accueil d'embryon

L'accueil d'embryons peut se définir comme une sorte d'adoption prénatale avec, par rapport à l'adoption, pour la femme receveuse, l'opportunité de vivre une grossesse et un accouchement. Bien que les décrets relatifs au don d'embryons (appelé par la loi « accueil d'embryons ») datent de 1999, seuls 12 centres d'AMP le pratiquent en France sur les 21 ayant obtenu l'agrément. Les données du BLEFCO qui portent sur tous les transferts depuis le début de l'activité (septembre 2002) rapportent 174 transferts et 47 grossesses (27 %) [56]. Aux USA, cette technique s'est développée avec 702 transferts d'embryons et 35,5 % de naissances [57].

L'accueil d'embryons est simple techniquement mais il soulève de nombreuses questions [58, 59]. En France, ovocytes, spermatozoïdes et embryons sont mis sur le même plan par la loi et soumis à l'anonymat et à la gratuité. Dans l'accueil d'embryons, les couples qui n'ont plus pour de multiples raisons de projet d'enfant, donnent leurs embryons congelés restants, mais certains voudraient pouvoir continuer à les protéger de loin (ce qui leur est impossible). Ceci explique peut-être pourquoi le nombre de couples qui donnent leurs embryons est finalement extrêmement restreint. De plus, la tendance actuelle aux stimulations de l'ovulation modérées va sans doute progressivement réduire le nombre d'embryons congelés, ce qui mettra peut être fin à cette alternative et aux interrogations qu'elle soulève.

4. Et après ?

L'adoption est souvent présentée comme l'ultime solution si tout a échoué. Enfin, les femmes restant infertiles se sentent dévalorisées dans leur statut de femme et le médecin doit savoir plus que jamais utiliser les mots adaptés pour en parler [60]. L'idéal serait bien sûr de reconnaître les femmes à risques d'insuffisance ovarienne (cas familiaux, chirurgies ovariennes répétées, endométriose), de leur conseiller d'avoir des enfants tôt, voire de leur proposer une auto-conservation ovarienne ou ovocytaire, tout en étant conscient des résultats encore très limités de ces techniques. La greffe de fragment d'ovaire d'une donneuse compatible a également été proposée [61].

CONCLUSION

Connaître les différents facteurs pouvant conduire à une réduction de la fertilité avec l'âge, inciter les couples à procréer le plus tôt possible et adapter les traitements en fonction de leur chance de concevoir, doivent être les objectifs d'une prise en charge adaptée du désir d'enfant tardif. En cas d'échecs, il faudra alors trouver les mots pour amener le couple à réaliser le deuil de l'enfant à venir et se tourner vers l'adoption ou le don d'ovocytes ou d'embryons.

Mots clés : insuffisance ovarienne, stimulation ovarienne, microinjection intracytoplasmique des spermatozoïdes, don d'ovocytes

Bibliographie

- [1] Christin-Maître S, Pasquier M, Donadille B, Bouchard P. L'insuffisance ovarienne prématurée. *Annales d'Endocrinologie* 2006;67:557-66.
- [2] FIVNAT 2000.
- [3] Bouvier-Colle MH, Varnoux N, Breart G. Maternal deaths and substandard care: the results of a confidential survey in France. Medical experts committee. *Eur J Obstet Gynecol* 1995;58:3-7.
- [4] Penarrubia J, Balasch J, Fabregues F, Carmona F, Casamitjana R, Moreo V, Calafell JM, Vanrell JA. Day 5 inhibin B concentrations as predictors of assisted reproductive technology outcome in cycles stimulated with gonadotrophin-releasing hormone agonist-gonadotrophin treatment. *Hum Reprod* 2000;15:1499-504.
- [5] Hazout A. Inhibin B is a good marker of ovarian follicular reserve. *Gynecol Obstet Fertil* 2002;30:252-3.
- [6] Noci I, Biagiotti R, Maggi M, Ricci F, Cinnotti A, Scarselli G. Low day 3 luteinizing hormone values are predictive of reduced response to ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1998;13:531-4.
- [7] Syrop CH, Willhoite A, Van Voorhis BJ. Ovarian volume: a novel outcome predictor for assisted reproduction. *Fertil Steril* 1995;64:1167-71.
- [8] Toner JP. Ovarian reserve, female age and the chance for successful pregnancy. *Mi-nerva Ginecol* 2003;55:399-406.
- [9] Dicker D, Goldman JA, Ashkenazi J, Feldberg D, Dekel A. The value of hysteroscopy in elderly women prior to in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET): a comparative study. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1990;7:267-70.
- [10] Cacciatore B, Simberg N, Fusaro P, Tiitinen A. Transvaginal Doppler study of uterine artery blood flow in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 1996;66:130-4.
- [11] Ardaens Y, Gougeon A, Lefebvre C, Thomas P, Leroy M, Leroy JL, Dewailly D. Contribution of ovarian and uterine color Doppler in medically assisted reproduction techniques (ART). *Gynecol Obstet Fertil* 2002;30:663-72.
- [12] Auroux M. Treatment of sterility in couples: is there an age limit for men? *Contracept Fertil Sex* 1996;24:9-10.
- [13] Zhu JL, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Basso O, Olsen J. Paternal age and congenital malformations. *Hum Reprod* 2005;20:3173-7.
- [14] Merviel P, Lourdel E, Boulard V, Cabry R, Claeys C, Olieric MF. L'insuffisance ovarienne débutante : quels protocoles ? *Gynecol Obstet Fertil* 2008; in press.
- [15] Castelo-Branco A, Frydman N, Kadoch J, Le Du A, Fernandez H, Fanchin R, Frydman R. The role of the semi natural cycle as option of treatment of patients with a poor prognosis for successful in vitro fertilization. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004;33:518-24.
- [16] Morgia F, Sbracia M, Schimberni M, Giallonardo A, Piscitelli C, Giannini P, Aragona C. A controlled trial of natural cycle versus microdose gonadotrophin-releasing hormone analog flare cycles in poor responders undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004;8:1542-7.
- [17] Land JA, Yarmolinskaya MI, Dumoulin JC, Evers JL. High-dose human menopausal gonadotrophin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1996;65:961-5.
- [18] Weissman A, Farhi J, Royburt M, Nahum H, Glezerman M, Levran D. Prospective evaluation of two stimulation protocols for low responders who were undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2003;79:886-92.
- [19] Surrey ES, Bower JA, Hill DM, Ramsey J, Surrey MW. Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998;69:419-24.
- [20] Feldberg D, Farmi J, Ashkenazi J, Dicker D, Shalev J, Ben-Rafael Z. Microdose GnRH agonist is the treatment of choice in poor responders with high FSH levels. *Fertil Steril* 1994;62:343-6.
- [21] Mohamed KA, Davies WAR, Allsopp J, Lashen H. Agonist flare-up versus antagonist in the management of poor responders undergoing in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 2005; 83:331-5.
- [22] Copperman AB. Antagonists in poor responders patients. *Fertil Steril* 2003;80:S16-24.
- [23] Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Improvement of delivery and live birth rates after ICSI in women aged > 40 years by ovarian co-stimulation with growth hormone. *Hum Reprod* 2005; 20:2536-41.
- [24] Lok IH, Yip SK, Cheung LP, Yin Leung

PH, Haines CJ. Adjuvant low-dose aspirin therapy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004;81:556-61.

[25] Battaglia C, Salvatori M, Maxia N, Petraglia F, Facchinetti F, Volpe A. Adjuvant L-arginine treatment for in-vitro fertilization in poor responder patients. *Hum reprod* 1999;14:1690-16.

[26] Toner JP. Age = egg quality, FSH level = egg quantity. *Fertil Steril* 2003;79:491.

[27] Galey-Fontaine J, Cedrin-Durnerin I, Chaibi R, Massin N, Hugues JN. Age and ovarian reserve are distinct predictive factors of cycle outcome in low responders. *Reprod Biomed Online* 2005;10:94-9.

[28] Dietterich C, Check JH, Choe JK, Nazari A, Lurie D. Increased endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotropin injection does not adversely affect pregnancy or implantation rates following in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2002;77:781-6.

[29] Yoeli R, Ashkenazi J, Orvieto R, Shelef M, Kaplan B, Bar-Hava I. Significance of increased endometrial thickness in assisted reproduction technology treatments. *J Assist Reprod Genet* 2004;21:285-9.

[30] Fanchin R, Righini C, Ayoubi J.M, Olivennes F, de Ziegler D, Frydman R. New look at endometrial echogenicity: objective computer-assisted measurements predicts endometrial receptivity in in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2000;74:274-81.

[31] Tourgeman DE, Slater CC, Stanczyk FZ, Paulson RJ. Endocrin and clinical effects of micronized estradiol administered vaginally or orally. *Fertil Steril* 2001;75:200-2.

[32] Letur-Konirsch H, Delanian S. Successful pregnancies after combined pentoxifylline-tocopherol treatment in women with premature ovarian failure who are resistant to hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2003;79:439-41.

[33] Sher G, Fish J.D. Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVF. *Hum Reprod* 2000;15:806-9.

[34] Ohl J, Lefebvre-Maunoury C, Wittemer C, Nisand G, Laurent MC, Hoffmann P. Nitric oxide donors for patients undergoing IVF. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2002;17:2615-20.

[35] Coulam CB, Bustillo M, Soenksen DM,

Britten S. Ultrasonographic predictors of implantation after assisted reproduction. *Fertil Steril* 1994;62:1004-10.

[36] Salle B, Bied-Damon V, Benchaib M, Desperes S, Gaucherand P, Rudigoz RC. Preliminary report of an ultrasonography and colour Doppler uterine score to predict uterine receptivity in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 1998;13:1669-73.

[37] Schild RL, Holthaus S, d'Alquen J, Fimmers R, Dorn C, van Der Ven H, Hansmann M. Quantitative assessment of subendometrial blood flow by three-dimensional-ultrasound is an important predictive factor of implantation in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 2000;15:89-94.

[38] Wada I, Hsu CC, Williams G, Macnamee MC, Brinsden PR. The benefits of low-dose aspirin therapy in women with impaired uterine perfusion during assisted conception. *Hum Reprod* 1994;9:1954-7.

[39] Rubinstein M, Marazzi A, Polak de Fried E. Low-dose aspirin treatment improves ovarian responsiveness, uterine and ovarian blood flow velocity, implantation, and pregnancy rates in patients undergoing in vitro fertilization: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled assay. *Fertil Steril* 1999;71:825-9.

[40] Waldenstrom U, Hellberg D, Nilsson S. Low-dose aspirin in a short regimen as standard treatment in in vitro fertilization: a randomized, prospective study. *Fertil Steril* 2004; 81: 1560-4.

[41] Fiedler K, Wurfel W. Effectivity of heparin in assisted reproduction. *Eur J Med Res* 2004; 9:207-14.

[42] Stern C, Chamley L, Norris H, Hale L, Baker HWA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of heparin and aspirin for women with in vitro fertilization implantation failure and antiphospholipid or antinuclear antibodies. *Fertil Steril* 2003;80:376-83.

[43] Unfer V, Casini ML, Gerli S, Costabile L, Mignosa M, Di Renzo GC. Phytoestrogens may improve the pregnancy rate in in vitro fertilization-embryo transfer cycles: a prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril* 2004; 82:1509-13.

[44] Van Steirteghem A, Tournaye H, Van der Elst J, Verheyen G, Liebaers I, Devroey P. Intracytoplasmic sperm injection three years after the birth of the first ICSI child. *Hum Reprod* 1995; 10:2527-8.

- [45] Sherins RJ, Thorsell LP, Dorfmann A, Dennison-Lagos L, Calvo LP, Krysa L, Coulam CB, Schulman JD. Intracytoplasmic sperm injection facilitates fertilization even in the most severe forms of male infertility: pregnancy outcome correlates with maternal age and number of eggs available. *Fertil Steril* 1995;64:369-75.
- [46] Oehninger S, Vecek L, Lanzendorf S, Maloney M, Toner J, Muasher S. Intracytoplasmic sperm injection: achievement of high pregnancy rates in couples with severe male factor infertility is dependent primarily upon female and not male factors. *Fertil Steril* 1995;64:977-81.
- [47] Ziebe S, Andersen AN, Andersen AG, Mikkelsen AL, Lindenberg S. Results of intracytoplasmic sperm injection in relation to indication. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:335-9
- [48] Ruiz A, Remohi J, Minguez Y, Guanes PP, Simon C, Pellicer A. The role of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in couples with unexplained infertility after failed intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1997 Jul;68(1):171-3.
- [49] Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Amin YM, Kamal A. Prospective controlled randomized study of in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in the treatment of tubal factor infertility with normal semen parameters. *Fertil Steril* 1996;66:753-6.
- [50] Bukulmez O, Yarali H, Yucel A, Sari T, Gurgan T. Intracytoplasmic sperm injection versus in vitro fertilization for patients with a tubal factor as their sole cause of infertility: a prospective, randomized trial. *Fertil Steril* 2000; 73: 38-42
- [51] Nuojuua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* 1999;14: 698-703.
- [52] Bronte A, Stone PD, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP. Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. *Obstet Gynecol* 1999;180:1522-64.
- [53] Goverde A, Vermeiden J, Schats R, Ruten F, Schomaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilization in idiopathic subfertility: a randomised trial and cost effectiveness analysis. *Lancet* 2000;355:13-7.
- [54] Trounson A, Leeton J, Besanko M, Wood C, Conti A. Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilized in vitro. *BMJ* 1983;286:835-9.
- [55] Andersen AN, Goossens V, Ferraretti AP, Bhattacharya S, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG; European IVF-monitoring (EIM) Consortium; European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2008;23:756-71.
- [56] Wittemer C, Betahar-Lebugle K. Etat des lieux de l'accueil d'embryon en France. *Médecine de la Reproduction Gynécologie Endocrinologie* 2008;10:18-20.
- [57] Keenan J, Finger R, Check J, Daly D, Doods W and Stoddart J. Favorable pregnancy, delivery and implantation rates experimented in embryo donation programs in the United States. *Fertil Steril* 2008; in press, on line.
- [58] Lelannou D. Réflexions sur l'accueil d'embryon. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35:1089-91.
- [59] Belaisch-Allart J. L'accueil d'embryon : jouons-nous aux apprentis sorciers ? *La Lettre du Gynécologue* 2007;324:3-4.
- [60] Nelson L, Covington S, Rebar R. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril* 2005; 83:1327-32.
- [61] Kanzevolsky L, Notrica J, Neuspiller F, Polak de Fried E. Resumption of ovarian function in a patient with premature ovarian failure after human fresh heterologous, heterotopic ovarian transplantation. *Fertil Steril* 2002;3:S216.