

ITEM 38 : ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

AMP = « ensemble des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception *in vitro*, la conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, le transfert d'embryon et l'insémination artificielle » (loi de bioéthique)

- Encadrée par la **loi de bioéthique de 1994** (révisée en août 2004 puis le 07 juillet 2011) **et par des règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en AMP (arrêté du 30 juin 2017)** : réalisée dans des centres agréés d'AMP chez des couples hétérosexuels infertiles vivants, en âge de procréer, après un bilan complet d'infertilité, après consentement préalable
- Ces techniques ont pour but de « remédier à l'infertilité d'un couple ou d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité »
- Le caractère pathologique de l'infertilité doit avoir été médicalement diagnostiqué
- Obstacle à AMP : décès d'un membre du couple, dépôt d'une requête en divorce ou en séparation de corps ou cessation de la communauté de vie, révocation par écrit du consentement par l'homme ou la femme
- Remboursé à 100% si âge de la femme < **43 ans** (sans limite légale pour l'homme)

Bilan pré-thérapeutique	Bilan médical	<ul style="list-style-type: none">- Examen clinique complet des 2 membres du couple- Statut sérologique datant de < 3 mois : VIH 1 et 2, hépatite B, hépatite C, syphilis → En cas de risque viral, la prise en charge en AMP est pluridisciplinaire, en centre spécialisé- Bilan spermatique datant < 1 an- Prélèvement vaginal (< 6 mois) + mise à jour des vaccinations (vérification rubéole et sérologie toxoplasmose)- Consultation psychiatrique ou psychologique obligatoire: éliminer une contre-indication psycho-social au don- Si délai > 12 mois entre le bilan et l'AMP : refaire le bilan		
	Conditions légales	<ul style="list-style-type: none">- PEC à 100% après demande d'entente préalable pour chacune des techniques envisagées- Consentements écrits signés auprès des cliniciens et des biologistes- Consentement écrit signé auprès du Tribunal de Grande Instance pour le don de gamète ou pour l'accueil d'embryons		
INDUCTION SIMPLE DE L'OVULATION	= Permet une ovulation après recrutement de 1-3 follicules maximum et une synchronisation de la rencontre des gamètes (en connaissant le jour de l'ovulation) - Indiqué en cas de trompe perméable si : Troubles de l'ovulation (SOPK ...)			
	Bilan minimal de base	<ul style="list-style-type: none">- Dosages hormonaux à J3 : FSH, LH, oestradiolémie- Contrôle de la perméabilité tubaire par hystérographie- Spermogramme		
	Médicament	Citrate de clomifène Clomid®	= Anti-œstrogène : pendant 5 jours à partir de J3 - En 1 ^{ère} intention si SOPK	
		Gonadotrophine SC	= FSH recombinante ou humaine purifiée : à petite dose	
		Pompe à LH-RH	= Libération pulsatile de LR-RH exogène - En 1 ^{ère} intention si aménorrhée d'origine hypothalamique	
	Réalisation	= Suivi par dosages hormonaux (oestradiol, LH) et échographie endo-vaginales : - Efficacité du traitement : maturation des follicules - But : obtention d'1 à 3 follicules mûrs → attente d'une ovulation spontanée ou déclenchement par une injection d'hCG (mimant le pic de LH) puis rapport sexuel 36h après, ou le lendemain du pic de LH → Eviter les rapports sexuels si ≥ 3 follicules recrutés : risque de grossesse multiple		
	Complication	<ul style="list-style-type: none">- Echec : absence de grossesse après 6 cycles d'induction simple avec test post-coïtal positif- Survenue de grossesses multiples (triplés ou plus)- Augmentation statistique du risque d'avortement spontané précoce et de GEU		
INSEM. INTRA-UTERINE	= Insémination d'une préparation de sperme capacité (du conjoint ou de donneur) dans la cavité utérine - Favorise la rencontre spermatozoïde-ovocyte dans les voies génitales féminines : contourne l'obstacle cervical et synchronise les spermatozoïdes mobiles à proximité du site de fécondation → A remplacé l' insémination intra-cervicale (même en cas de don de sperme sans anomalie de glaire cervicale)			
	Indications	<ul style="list-style-type: none">- Infertilité d'origine cervicale (test post-coïtal négatif) : absence de glaire, atcd de conisation haute...- Altération modérée du sperme : nécessite > 1 million de spermatozoïdes mobiles- Infertilité inexpliquée : - Après échec d'induction simple de l'ovulation - En 1^{ère} intention après bilan complet si infertilité ≥ 2 ans- Insémination avec sperme de donneur (IAD) : si conjoint atteint d'azoospermie ou de maladie génétique grave inaccessible au diagnostic anténatal		

INSEMINATION	Réalisation	<ul style="list-style-type: none">- Traitement inducteur de l'ovulation par gonadotrophine sous-cutanée (FSH) avec monitorage folliculaire (œstradiolémie, LH, écho) : développement d'1, 2, voire 3 follicules (maturité follicule : 16-20 mm)- Déclenchement de l'ovulation dès 1 ou 2 follicules de taille optimale à l'écho : injection d'hCG- Préparation du sperme en laboratoire : capacitation et sélection des plus mobiles- Insémination intra-utérine du sperme préparé 36h après déclenchement avec un cathéter souple		
	Résultats	<ul style="list-style-type: none">- Taux de grossesse/cycle = 10% à 15% avec sperme du conjoint, 17% avec sperme de donneur→ 6 tentatives PEC à 100%		
	Complication	<ul style="list-style-type: none">- Echec : après 4-6 cycles → envisager une fécondation in vitro- Grossesse multiple (risque inférieur à la fécondation <i>in vitro</i>)		
	Don de sperme	<ul style="list-style-type: none">= Géré par les CECOS (centre d'étude et conservation des œufs et du sperme humain)- Don volontaire, anonyme et gratuit, possible si : homme majeur < 45 ans, en bonne santé, après évaluation sanitaire (dépistage IST), caryotype normal, consentement signé- Pour bénéficier du don : consultation des médecins de la reproduction, évaluation psychologique et consentement signé auprès du Juge du Tribunal de Grande InstanceDepuis 2011 : plus de nécessité d'avoir déjà procréer, extension de l'utilisation de sperme de donneur de 5 à 10 enfants		
FECONDEMENT IN VITRO SIMPLE	= Fécondation en laboratoire par mise en contact simple des gamètes <i>in vitro</i> pendant 24h et transfert dans l'utérus maternel			
	<ul style="list-style-type: none">- Reproduit la fécondation et les 1^{ère} divisions de l'embryon en laboratoire			
	Indications	<ul style="list-style-type: none">- Infertilité féminine :<ul style="list-style-type: none">. D'origine tubaire : obstruction bilatérale. Endométriose- Infertilité masculine par anomalie sévère du sperme (oligo-asthénospermie) : après préparation du sperme en laboratoire pour sélectionner les spermatozoïdes (test de migration-survie)- Troubles ovulations : après échec stimulation ovarienne et/ou insémination intra-utérine- Infertilités idiopathiques : absence de grossesse en 18 mois, bilan normal avec coelio explo normale		
	Réalisation	1	<ul style="list-style-type: none">= Stimulation ovarienne pour le recueil d'une dizaine d'ovocytes matures :- Injection sous-cutanée de fortes doses de gonadotrophine (FSH ± LH)- Déclenchement médicamenteux de l'ovulation (injection d'hCG)- Ponction des follicules par voie vaginale écho-guidée 36h après le déclenchement de l'ovulation au bloc opératoire sous AG ou AL- Vitrification ovocytaire (congélation ultra-rapide des ovocytes à -196° dans l'azote liquide) en cas de don d'ovocyte, d'autoconservation ou pour une tentative ultérieure de FIV- Une maturation est à réaliser <i>in vitro</i> si :<ul style="list-style-type: none">. Le risque de sd d'hyperstimulation est important : SOPK. Cancer hormono-dépendant. Traitement à instaurer rapidement	
		2	<ul style="list-style-type: none">- Sperme recueilli et préparé pour sélectionner les spermatozoïdes les plus mobiles- FIV : mise en présence de chaque ovocyte avec 100 000 spermatozoïdes préparés- 20 à 24h après : repérage de zygotes obtenus et d'éventuelles anomalies- 40 à 48h après : embryons au stade 4 cellules	
		3	<ul style="list-style-type: none">= Transfert de 1 ou 2 embryon dans la cavité utérine : au stade 4 cellules (48h), 8 cellules (72h) ou de blastocyte (J5)- Dosage de l'hCG plasmatique 12 jours après transfert (15j post-ponction) à répéter jusqu'à ce que l'embryon soit implanté→ Les embryons surnuméraires sont conservés en cas d'échec, pour une FIV ultérieure pour un autre enfant (consultation chaque année du couple par écrit)→ En cas d'abandon du projet parental, les embryons peuvent être détruits, accueillis par un autre couple, donnés à la recherche ou pour la préparation de thérapie cellulaire	
		→ Résultat : 20-25% de grossesse → 4 tentatives de FIV/enfant PEC à 100%		
Complication	<ul style="list-style-type: none">- Stimulation ovarienne : syndrome d'hyperstimulation, torsion d'annexe sur ovaire stimulé- Ponction ovocytaire (rare) : infection, plaie vasculaire ou digestive- Risque ↗ de GEU (transfert rétrograde de l'embryon) et de grossesse multiple			
Don d'ovocyte	<ul style="list-style-type: none">- Recours = absence d'ovocyte : insuffisance ovarienne, Turner, dysgénésie gonadique, chimio...- Don volontaire, anonyme et gratuit : femme majeure 18-37ans, en bonne santé, ayant ou non des enfants, avec l'accord du compagnon ou du mari			

FIV-ICSI	= FIV avec injection intra-cytoplasmique de sperme : micro-injection d'un spermatozoïde directement dans le cytoplasme ovocytaire puis transfert dans l'utérus	
	Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Oligo-asthéo-tératospermie majeure non amélioré par le test de migration - cryptozoospermie sévère - Azoospermie obstructive : recueil de spermatozoïde par biopsie épидидymaire ou testiculaire - Echec de fécondation in vitro classique - Risque de transmission d'une maladie génétique grave (maladie monogénique autosomique, ou liées au chromosome X récessive ou dominante) → Après bilan d'infertilité masculine : consultation andrologique, enquête génétique, caryotype sanguin (↗ de fréquence des anomalies chromosomiques)
	Réalisation	<ul style="list-style-type: none"> - Recueil ovocytaire identique à la FIV classique (stimulation-déclenchement-ponction) avec sélection des ovocytes matures (en métaphase II) ou maturation ovocytaire <i>in vitro</i> (MIV) - Injection directe d'1 spermatozoïde dans le cytoplasme ovocytaire, puis transfert embryonnaire → Résultat : 25-30% de grossesse/tentative - Diagnostic pré-implantatoire : maladies monogéniques autosomiques ou liées à l'X, embryons prélevés au 3^e ou 5^e jour de développement
	Complications	<ul style="list-style-type: none"> - Complications de la stimulation ovarienne, ponction ovocytaire, ↗ GEU et grossesse multiple - Problème éthique : conséquences à long terme pour l'enfant non connues, risque théorique de transmettre à l'enfant une pathologie responsable d'infertilité masculine (mucoviscidose, translocation chromosomique paternelle, microdélétion Y...)
Test de migration-survie		= Test au Percoll = centrifugation de l'éjaculat en milieu spécial → gradients différents selon les composants du sperme (les spermatozoïdes les plus mobiles sont dans la zone la plus dense) → sélection des plus mobile et examen : concentration, qualité de la mobilité, morphologie et survie (mobilité après 24h) <ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic : anomalie du spermogramme, sélection d'une technique d'AMP - AMP : optimisation du sperme pour utiliser les spermatozoïdes plus mobiles pour une IAC ou une FIV
Risque de grossesse multiple		= Transfert d'embryon in utero : balance entre un taux d'implantation satisfaisant (10-15%/embryon) et le nombre d'embryons transférés (avec un risque de grossesse multiple) <ul style="list-style-type: none"> - Transfert d'1 embryon si : de bonne qualité, congélation des autres embryons, infertilité masculine - Transfert de 2 embryons si : de mauvaise qualité, pathologie de l'endomètre
Complications de la stimulation ovarienne		<ul style="list-style-type: none"> - El mineurs : prise de poids, asthénie, baisse de libido, céphalées, métrorragies, mastodynies, bouffées de chaleur, troubles digestifs, pertes de mémoire... - El majeur : - Allergie aux produits utilisés et risque anesthésique <ul style="list-style-type: none"> - Risque d'accident thrombotique - Syndrome d'hyperstimulation ovarienne - Torsion d'annexe : sur un ovaire stimulé avec multiples follicules de grande taille - Abscès ovarien ou pelvien, hémopéritoine, plaie digestive ou vasculaire
		= sécrétion de substance vasoactive par les cellules de la granulosa en réponse à l'injection d'hCG → augmentation de la perméabilité capillaire <ul style="list-style-type: none"> - Syndrome d'hyperstimulation grave dans 2% des cycles - Hypovolémie, anasarque, insuffisance rénale aiguë, SDRA - Accident thrombo-embolique, leucocytose dans les formes importantes → Le risque thromboembolique reste augmentée pendant la grossesse suivante : anticoagulation préventive pendant le 1^{er} trimestre

PLACE DE L'AMP EN ONCOFERTILITE

= En cas d'altération iatrogène de la fertilité : insuffisance ovarienne prématurée par destruction des follicules ovariens
 - TTT anti-cancéreux : **chimiothérapie forte dose** (notamment agents alkylants), **radiothérapie pelvienne** ou **corps entier**
 - TTT par **agents alkylants** de pathologies non cancéreuses : lupus, sclérodermie...
 → Loi de bioéthique (2004) : « toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux » → Plateforme régionale de cryobiologie

Transposition ovarienne	= En cas de radiothérapie pelvienne : déplacement chirurgicale de l'ovaire en gouttière pariéto-colique pour l'extraire du champ d'irradiation
FIV pour congélation des embryons	= Technique de référence : FIV en urgence avant le début de la chimiothérapie - Patiente majeure, en couple, avec un projet parental antérieur à l'annonce du cancer - Stimulation et ponction d'ovocytes matures pour mise en fécondation avec les spermatozoïdes du conjoint : délai de 2 semaines avant le début du traitement → Problèmes éthiques et législatifs : devenir des embryons en cas de séparation ou de décès...
Cryoconservation d'ovocytes matures	- Stimulation ovarienne puis ponction folliculaire pour cryoconservation par vitrification - Possible chez la femme pubère avec une bonne réserve ovarienne (< 35 ans), même célibataire au moment du traitement oncologique
Maturation in vitro d'ovocytes immatures	- Si stimulation ovarienne non possible (cancer hormono sensible, chimiothérapie en urgence) - Ponction en l'absence de stimulation (ovocytes immatures) - maturation in vitro puis vitrification des ovocytes matures obtenus
Cryoconservation de tissu ovarien (stade expérimental)	= Peut être proposée à tout âge, notamment chez la jeune enfant - Prélèvement d'une partie ou de la totalité d'un ovaire par coelioscopie et congélation de fragments de cortex ovarien (riches en follicules primordiaux) - Grefe du prélèvement lors du désir de grossesse : reprise de la folliculogénèse → Risque potentiel de réintroduction de cellules cancéreuses (notamment en cas de leucémie)