

A partir de quand s'inquiéter quand le bébé n'arrive pas ?

When should we start getting worry if baby is not coming ?

C. Autin

Département de Gynécologie-Obstétrique, C.H.U. Saint-Pierre

RESUME

Actuellement, on estime qu'un couple sur six éprouve des difficultés à concevoir. Classiquement un bilan d'infertilité est débuté après un an de tentatives infructueuses dans l'obtention d'une grossesse. Néanmoins, il est très certainement utile d'informer les couples avant ce délai des différents facteurs pouvant influencer la survenue d'une grossesse. Un bilan d'infertilité est toujours réalisé en parallèle chez les deux membres du couple et comprend différents examens dont le caractère invasif sera fonction des anomalies mises en évidence. La situation particulière des fausses couches à répétition nécessite un bilan précis mais ne permet malheureusement d'aboutir à une étiologie que dans moins de la moitié des cas. On distingue trois principales techniques de procréation médicalement assistée : le monitoring ovulatoire, l'insémination intra-utérine et la fécondation in vitro. La fécondation in vitro est une pratique actuellement très encadrée en Belgique, accessible à la majorité de la population et qui aboutit à une grossesse environ trois fois sur dix. Elle n'est pas dénuée de complications même si celles-ci restent peu fréquentes (2 %). Le généraliste a très certainement un rôle à jouer afin que la prise en charge des couples présentant une infertilité soit optimale du début à la fin.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 346-50

ABSTRACT

Currently, an estimated one out of six in couples has trouble to conceive. Normally a standard infertility evaluation is started, after one year of unsuccessful attempts in obtaining a pregnancy. Nevertheless, it is useful to inform couples before of different factors that can affect the occurrence of pregnancy. An initial evaluation of infertility is always carried out in parallel with the two members of the couple and includes various tests. The invasive nature of some examinations will depend on the findings of other tests. The particular situation of recurrent miscarriages requires special assessment but unfortunately less than half of the cases have identifiable causes. There are three main procedures of assisted reproductive technologies: ovulation monitoring, intrauterine insemination and in vitro fertilization. In vitro fertilization is a practice currently very supervised in Belgium, accessible to the majority of the population and resulting in a pregnancy about three times out of ten. There are some complications even if they remain uncommon (2 %). The family doctor has certainly a role to play in order to have optimal care of infertile couples from the beginning until the end.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 346-50

Key words : infertility, ART, miscarriage, IVF

INTRODUCTION

L'infertilité est communément définie comme l'absence de grossesse après un an de rapports sexuels réguliers et complets sans contraception.

Dans la population générale, on estime que 84 % des femmes seront enceintes au bout d'un an, 92 % après deux ans et 93 % après trois ans^{1,2}.

Même si la prévalence de l'infertilité est difficile à estimer, les spécialistes s'accordent actuellement à dire que 15 à 20 % des couples éprouvent des difficultés à concevoir³.

Habituellement, un bilan d'infertilité est débuté après 1 an de rapports sexuels réguliers sans obtention d'une grossesse.

Néanmoins, avant ce délai, il sera utile de réaliser

une anamnèse du couple. En effet, celle-ci permettra d'adresser un certain nombre de recommandations préalables à la survenue d'une grossesse et d'informer des effets nocifs sur la fertilité de certains facteurs (tabac, excès de poids, alcool, âge, etc.)⁴⁻⁶.

De même, une biologie préconceptionnelle sera utile pour informer la femme de son immunité vis-à-vis de diverses maladies infectieuses (varicelle, rubéole, toxoplasmose, cytomégalovirus) et éventuellement administrer une vaccination (rubéole, varicelle). Cela permettra parfois de diagnostiquer une hémoglobinopathie ou un portage de la mucoviscidose, de traiter une anémie ou un trouble thyroïdien, etc.

La prise d'acide folique sera également préconisée en préconceptionnel⁷.

Certains signes d'appel peuvent amener à débiter les investigations avant un an d'essais infructueux dans l'obtention d'une grossesse : l'âge avancé de la femme et/ou de l'homme, une aménorrhée, des antécédents urologiques chez l'homme (cure de cryptorchidie, torsion testiculaire, etc.).

BILAN D'INFERTILITE

Un bilan d'infertilité est toujours un bilan de couple. La fertilité avérée d'un des membres du couple ne le dispense pas des investigations. En effet une hypofertilité chez un des membres du couple peut être compensée par l'excellente fertilité de l'autre³.

Les causes d'infertilité sont dans 1/3 des cas féminines, dans 1/3 des cas masculines et dans 1/3 des cas mixtes.

Le bilan de base va donc se faire simultanément chez l'homme et la femme.

Chez la femme, il comprendra pour commencer :

- une anamnèse complète (antécédents médico-chirurgicaux, gynéco-obstétricaux, allergies, traitement actuel, antécédents familiaux, mode vie, rapports sexuels, etc.) ;
- un examen clinique et gynécologique ;
- une prise de sang (groupe sanguin, électrophorèse de l'hémoglobine, dosages hormonaux, sérologies, mucoviscidose) ;
- une échographie pelvienne.

Chez l'homme, ce bilan débutera par :

- une anamnèse complète (antécédents médico-chirurgicaux, génito-urinaires, traitements, profession, mode vie, rapports sexuels, etc.) ;
- un examen clinique ;
- un spermogramme (tableau 1).

En fonction des résultats de ces premiers examens, le bilan pourra être complété par d'autres investigations.

Tableau 1 : Valeurs de référence des paramètres du sperme (O.M.S., 1999 et Krüger *et al.*, 1986).

Volume	≥ 2 ml
pH	7,2-8
Concentration	≥ 20 millions/ml
Numération	≥ 40 millions par éjaculat
Mobilité	≥ 50 % de mobilité totale (grade a et b) ≥ 25% de progression de grade a
Morphologie	≥ 30 % de forme normale (O.M.S., 1999) ≥ 14 % de formes normales (Kruger <i>et al.</i> , 1986)
Globules blancs	< 1 million/ml
Anticorps antispermatozoïdes IgG/IgA	≤ 40 %

Chez la femme :

- une hystérosalpingographie pour explorer la cavité utérine et/ou les trompes ;
- un test postcoïtal (ou test de Hühner) afin d'évaluer la survie des spermatozoïdes dans la glaire cervicale^{8,9}.

Chez l'homme :

- une prise de sang (hormonologie, maladies sexuellement transmissibles).

Si le bilan oriente vers certaines pathologies, on sera alors amené à réaliser des examens plus poussés.

Chez la femme :

- une hystérocopie pour diagnostiquer et éventuellement traiter une pathologie endométriale ;
- une laparoscopie pour préciser le *status* pelvien (perméabilité tubaire, adhérences, endométriose).

Chez l'homme, des altérations du spermogramme pourront amener selon leur importance à la réalisation :

- d'un examen clinique des voies génitales ;
- d'une échographie testiculaire ;
- d'analyses génétiques (caryotype, mucoviscidose, microdélétion du chromosome Y) ;
- d'une biopsie testiculaire en cas d'azoospermie (absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat).

Au terme d'un bilan de stérilité, chez 5 à 20 % des couples, on n'aura pas pu identifier d'étiologie à l'infertilité.

FAUSSES COUCHES A REPETITION

Dans certains cas, le problème ne réside pas dans l'obtention d'une grossesse mais bien dans la poursuite de cette grossesse jusqu'à son terme.

On parle de fausses couches (FC) spontanées à répétition après trois FC ou plus. Cela concerne 1 à 3 % des couples¹⁰.

Dans la pratique, on réalise un bilan étiologique après deux ou trois FC en fonction de l'âge de la patiente et de ses antécédents obstétricaux.

Il ne faut pas perdre de vue que les fausses couches affectent 15 % de la population générale et que ce taux s'accroît fortement lorsque l'âge de la femme augmente.

Le bilan classique des fausses couches à répétition comprend¹¹ :

- la recherche d'une cause **utérine** congénitale (utérus bicorne, utérus exposé au distillbène, cloison utérine) ou acquise (endométrite, synéchie, fibrome, polype).

Les examens de choix pourront être l'échographie pelvienne, l'hystérosalpingographie, l'hystérocopie et éventuellement l'IRM.

- la recherche d'une cause **hormonale** : troubles thyroïdiens, insuffisance lutéale, hyperprolactinémie, le diabète. Cela s'investigera par des dosages hormonaux ainsi qu'une glycémie ;
- la recherche d'une cause **cytogénétique**¹² par la réalisation d'un caryotype chez la femme et l'homme. Les anomalies chromosomiques sont présentes dans 46 % des fausses couches du premier trimestre mais un remaniement chromosomique parental n'est retrouvé que chez 3 à 6 % des couples présentant des fausses couches répétées ;
- la recherche des causes **immuno-hématologiques** : tout facteur de risque thrombogène maternel peut expliquer un arrêt de l'évolution d'une grossesse¹³. Il faudra donc réaliser un bilan sanguin dit de " thrombophilie " (dosage AC antiphospholipides, homocystéine, antithrombine, facteur V de Leyden, mutation de la prothrombine, protéine C et S).

Dans plus de 50 % des cas, la cause des fausses couches restera inexpliquée.

TECHNIQUES DE PROCREATION MEDICALEMENT ASSISTEE (PMA)

Dans une minorité de situations d'infertilité, on pourra traiter directement l'étiologie de l'infertilité et restaurer ainsi la fertilité sans devoir recourir à des traitements d'aide à la procréation³.

Exemple : reperméabilisation tubaire, polypectomie, myomectomie, etc.

Dans la majorité des cas, on fera appel à une des techniques de PMA :

- le monitoring ovulatoire ;
- l'insémination intra-utérine ;
- la fécondation *in vitro*.

Le monitoring ovulatoire

Il consiste à surveiller le cycle menstruel par prises de sang et échographies vaginales jusqu'à l'ovulation.

Il sera essentiellement indiqué en présence de cycles irréguliers de manière à mieux programmer les rapports sexuels.

Il est très souvent associé à un traitement inducteur de l'ovulation par citrate de clomiphène (Clomid®), pompe à LHRH ou gonadotrophines.

Les risques de ces traitements sont les grossesses multiples vu la possibilité de développement de plusieurs follicules matures et plus rarement le syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

L'insémination intra-utérine (IIU)

Cette technique consiste à déposer dans la cavité utérine une préparation de sperme à l'aide d'un cathéter.

Elle est principalement indiquée dans :

- les anomalies du col de l'utérus ou de la glaire cervicale ;
- les anomalies modérées des paramètres du sperme ;
- les stérilités idiopathiques.

Elle peut également être indiquée lorsque l'on doit recourir à un donneur de sperme anonyme.

Les IIU sont le plus souvent associées à une légère stimulation ovarienne.

Les taux de succès des IIU sont autour de 10 à 15 % par cycle.

Les complications des IIU sont celles liées au traitement inducteur de l'ovulation.

La fécondation *in vitro* (FIV)

La fécondation *in vitro* consiste à mettre en contact " *in vitro* " des ovocytes et du sperme de manière à obtenir un ou plusieurs embryons puis à transférer à l'aide d'un cathéter le ou les embryon(s) dans l'utérus de la femme.

On peut distinguer les étapes suivantes nécessaires lors d'un traitement de FIV :

- stimulation ovarienne associée à inhibition hypophysaire ;
- prélèvement ovocytaire ;
- recueil de sperme ;
- la fécondation *in vitro* " classique " ou l'ICSI (*intra cytoplasmic sperm injection*) permettant d'obtenir des embryons (figure) ;
- la culture des embryons ;
- le transfert embryonnaire (réalisé de 2 à 5 jours après le prélèvement des ovocytes).

Les principales indications de la FIV sont :

- l'imperméabilité tubaire ;
- les altérations sévères des paramètres spermatiques ;
- l'endométriose sévère ;
- les échecs d'IIU ;



Figure : ICSI (Intra cytoplasmic sperm injection). Laboratoire de procréation médicalement assistée, C.H.U. Saint-Pierre, octobre 2003.

- celles liées à la ponction d'ovocytes : pertes de sang, infections, lésions organes abdominaux ;
- celles liées à la grossesse débutante : grossesse extra-utérine, grossesse multiple.

PLACE DU MEDECIN GENERALISTE

Du fait du rapport privilégié du médecin généraliste avec ses patients, il a très certainement un rôle à jouer dans la prise en charge de l'infertilité.

Le généraliste pourra conseiller les couples et les aider dans la modification de certains facteurs pouvant influencer la fertilité (tabac, rapports sexuels, excès de poids, prise de médicaments, etc.).

Il pourra débiter le bilan d'infertilité puis orienter vers le spécialiste ou le centre adéquat. Il pourra informer le couple des techniques de PMA existantes, de leurs taux de succès et de leurs complications.

Tout au long du traitement, il pourra assurer un soutien psychologique et logistique auprès des couples.

Enfin, en cas de complications liées à une technique de PMA, il pourra la diagnostiquer, éventuellement la traiter ou orienter la patiente vers le service adéquat.

BIBLIOGRAPHIE

1. te Velde ER, Eykemans R, Habbema HDF : Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction. *Lancet* 2000 ; 355 : 1928-9
2. Bongaarts J : A method for the estimation of fecundability. *Demography* 1975 ; 12 : 645-60
3. Delvigne A, Delbaere A, Dubois M : Comprendre et traiter l'infertilité. Editions Cortex, 2007
4. Juhl M, Nyboe Andersen AM, Gronbaek M, Olsen J : Moderate alcohol consumption and waiting time to pregnancy. *Hum Reprod* 2001 ; 16 : 2705-9
5. Joesoef MR, Beral V, Aral SO, Rolfs RT, Cramer DW : Fertility and use of cigarettes, alcohol, marijuana and cocaine. *Ann Epidemiol* 1993 ; 3 : 592-4
6. Jensen TK, Scheike T, Keiding N, Schaumburg I, Grandjean P : Fecundability in relation to body mass and menstrual cycle patterns. *Epidemiology* 1999 ; 10 : 422-8
7. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C : Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2001 ; (3) : CD001056

- les stérilités idiopathiques de longue durée (> 4 ans) ;
- l'âge de la femme > 40 ans.

La FIV se pratique dans le monde depuis 1978.

En Belgique, la FIV ne peut se pratiquer que dans des centres agréés disposant d'un programme de soins " Médecine de la Reproduction " (AR du 15 février 1999). Ces Centres sont tenus d'enregistrer toutes leurs données auprès du " BELRAP " (*Belgian Register for Assisted Procreation*) et le contrôle de ces données est assuré par le Collège des Médecins " Médecine de la Reproduction ".

Depuis le 1^{er} juillet 2003, en Belgique, les frais de laboratoire sont remboursés moyennant le respect de certaines règles (tableau 2).

Enfin depuis juillet 2007, une loi assure un cadre juridique à la procréation médicalement assistée.

Les taux de succès de la FIV peuvent être résumés ainsi : 30 % de grossesses par transfert et 20 % de naissances vivantes.

Les complications de la FIV sont peu fréquentes (2 %) et peuvent être divisées en trois groupes³ :

- celles liées à la stimulation ovarienne : inconfort lié au développement des follicules, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, torsion ovarienne ;

Tableau 2 : Critères de remboursement de la fécondation *in vitro* en Belgique depuis le 01/07/2003 (Annexe 15 de l'Arrêté Royal du 04/06/2003).

- Age de la femme \leq 42 ans ;
- 6 essais maximum ;
- Nombre d'embryons transférés réglementé :

Age	Essai n° 1	Essai n° 2	Essais n° 3 à 6
\leq 35 ans	1 embryon	1 à 2 embryon(s) selon qualité	Maximum 2 embryons
> 35 et \leq 39 ans	Maximum 2 embryons	Maximum 2 embryons	Maximum 3 embryons
> 39 et \leq 42 ans	Pas de limite du nombre d'embryons transférés		

8. Overstreet JW : Evaluation of sperm-cervical mucus interaction. *Fertil Steril* 1986 ; 45 : 324
9. Oei SG, Helmerhorst FM, Bloemenkamp KW *et al.* : Effectiveness of the postcoital test : randomised controlled trial. *BMJ* 1998 ; 317 : 502
10. Mares P, Gris JC, Sina D, Ripart-Neveu S, de Tayrac R : Prise en charge actuelle des fausses couches spontanées à répétition. *Endocrinologie et Reproduction* 2004 ; 6 : 5-6
11. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L : An informative protocol for investigation of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1994 ; 9 : 1328-32
12. Stephenson MD, Awartoni KA, Robinson WP : Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage : a case control study. *Hum Reprod* 2002 ; 17 : 446-51
13. Gris JC, Perneger TV, Quéré I *et al.* : Antiphospholipid/antiprotein antibodies, hemostasis-related autoantibodies and plasma homocysteine as risk factors for a first early pregnancy loss : a matched case control study. *Blood* 2003 ; 102 : 3504-13

Correspondance et tirés à part :

C. AUTIN
C.H.U. Saint-Pierre
Département de Gynécologie-Obstétrique
Rue Haute 322
1000 Bruxelles
E-mail : candice_autin@stpierre-bru.be

Travail reçu le 30 avril 2008 ; accepté dans sa version définitive le 13 juin 2008.