



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2007

THESE N° 66

LA PROCREATION MEDICALEMENT ASSISTEE EXPERIENCE DU SECTEUR PRIVE DE MARRAKECH

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../2007
PAR

Mlle. **Bouchra OUAGGAG**

Née le 25/04/1981 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Stérilité – Procréation médicalement assistée – Fécondation in vitro
Injection intra cytoplasmique de spermatozoïde.

JURY

Mr. **A. SOUMMANI**

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

PRESIDENT

Mr. **H. ASMOUKI**

Professeur agrégé de Gynécologie-Obstétrique

RAPPORTEUR

Mr. **H. ABBASSI**

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Mr. **M. SBIHI**

Professeur de Pédiatrie

Mme. **L. ESSADOUNI**

Professeur agrégée en Médecine Interne

JUGES

PLAN

<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>RAPPELS</u>	4
<u>I- Définition-Terminologie</u>	5
<u>II- Techniques de la PMA</u>	6
1- Techniques sans transfert embryonnaire : IA.....	6
2- Techniques avec transfert embryonnaire : FIV, ICSI.....	8
3- Techniques particulières de la PMA	20
<u>PATIENTS ET METHODES</u>	26
<u>RESULTATS</u>	30
<u>I- Données épidémiologiques générales</u>	31
<u>II- Description de la population</u>	33
1-Description de la population en FIV	33
2-Description de la population en ICSI.....	35
<u>III- Indications</u>	37
1-Les indications en FIV	37
2-Les indications en ICSI.....	39
3-Les indications selon l'origine des spermatozoïdes	41
<u>IV- Répartition des rangs des tentatives</u>	41
1- Répartition du rang de tentative en FIV.....	41
2-Répartition du rang de tentative en ICSI.....	42
<u>V- Protocoles de stimulation ovarienne</u>	43
1- Protocoles de stimulation utilisés en FIV.....	43
2- Protocoles de stimulation utilisés en ICSI	45
<u>VI- Caractères biologiques</u>	47
1- Caractéristique biologique en FIV	47

2–Caractéristiques biologiques en ICSI	49
<u>VII– Evolution des taux de succès</u>	51
1–Evolution des taux de succès en FIV	51
2–Evolution des taux de succès en ICSI	52
<u>VIII– Evolution des résultats selon l’âge des patientes</u>	55
1–Résultats en FIV selon l’âge des patientes	55
2– Résultats en ICSI selon l’âge des patientes.....	56
<u>IX– Evolution des résultats selon les indications</u>	57
1–Taux de grossesse selon l’indication en FIV	57
2–Taux de grossesse selon les indications en ICSI	58
<u>X– Evolution des résultats selon le rang de la tentative</u>	59
1– Les résultats en FIV selon le rang de la tentative.....	59
2– Les résultats en ICSI selon le rang de la tentative	60
<u>XI– Evolution des résultats selon le nombre d’embryon</u>	60
1–Résultats en FIV selon le nombre d’embryons transférés.....	60
2– Résultats en ICSI selon le nombre d’embryon transférés.....	62
<u>XII– Complications en PMA</u>	63
<u>DISCUSSION</u>	66
<u>I– Données épidémiologiques générales</u>	67
<u>II– Description des populations</u>	68
<u>III– Les indications en PMA</u>	70
<u>IV– Les protocoles de stimulation ovarienne</u>	73
<u>V– Les caractéristiques biologiques</u>	79
<u>VI– Evolution des taux de succès</u>	83
<u>VII– Evolution des grossesses obtenues</u>	85

<u>VIII- Evolution des résultats selon l'âge des patientes</u>	87
<u>IX- Evolution des résultats selon les indications</u>	90
<u>X- Evolution des résultats selon le rang de la tentative</u>	93
<u>XI- Evolution des résultats selon le nombre d'embryon</u>	94
<u>XII- Les complications en PMA</u>	98
<u>XIII- Aspects encadrant l'AMP</u>	102
<u>1- PMA et aspects éthiques</u>	102
1.1. Le modèle français	103
1.2. Dans les pays arabes	104
1.3. Quelques aspects « immoraux » de la PMA	105
<u>2- Aspects juridiques de la PMA</u>	106
<u>3- La PMA et point de vu de l'Islam</u>	108
<u>4- Aspect psychologique de la PMA</u>	110
<u>XIV- Organisation d'un centre d'AMP</u>	112
<u>CONCLUSION</u>	116
<u>RESUME</u>	
<u>ANNEXE</u>	
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	

ABREVIATION

Procréation médicalement assistée à Marrakech

AMP	: Assistance médicale à la procréation
CCO	: Complexes cumulo-ovocytaires
E2	: Oestradiolémie
FIV	: Fécondation in vitro
FIVC	: Fécondation in vitro classique
FIVD	: Fécondation in vitro avec sperme du donneur
FSH	: Hormone folliculo-stimulante
FSH rec	: FSH recombinante
GnRH	: Gonadotropin releasing hormone ou Gonadolibérine
HCG	: Human chorionic gonadotrophine
hMG	: Human menopausal gonadotrophine
HSO	: Hyperstimulation ovarienne
IA	: Insémination artificielle
ICSI	: Injection intra cytoplasmique de spermatozoïde
ICSID	: Injection intra cytoplasmique de spermatozoïde avec sperme du donneur
IAIU	: Insémination artificielle intra utérine
LH	: Hormone lutéinisante
Nb	: Nombre
OATS	: Oligo-astheno-tératospermie
OPK	: Ovaire poly-kystique
PMA	: Procréation médicalement assistée
Rec	: Recombinante
SHO	: Syndrome d'hyperstimulation ovarienne
UI	: Unité internationale
ZP	: Zone pellucide
%	: Pourcentage

INTRODUCTION

Procréation médicalement assistée à Marrakech

La stérilité est considérée, actuellement, comme un problème chronique de santé publique affectant les adultes jeunes. Elle s'observe dans toutes les classes sociales et concerne toutes les races. Partout dans le monde, la stérilité touche entre 10 et 15 % des couples (1).

Cette stérilité est souvent vécue comme un drame pouvant déstabiliser l'équilibre du couple et mettre en péril les liens sociaux.

Le siècle passé a connu la révolution d'une nouvelle technique de la procréation qui implique une équipe biomédicale hautement qualifiée et une instrumentation hautement sophistiquée, regroupées sous le sigle de la procréation médicalement assistée : PMA ; donnant espoir à tous ceux pour qui le projet d'avoir un enfant relevait du miracle.

La démarche devant une infertilité doit être rigoureuse et pluridisciplinaire. Etant donné la multiplicité des examens possibles, une hiérarchisation logique de ces examens est nécessaire pour éviter les efforts et les dépenses inutiles.

L'insémination intra utérine (IIU) a été proposée depuis plusieurs décennies dans la prise en charge des infertilités à trompes saines : masculines, cervicales et inexplicables avec des résultats décevants qui ont jeté le discrédit sur la méthode. C'est paradoxalement, depuis le développement des techniques de PMA que les IIU ont connu un regain d'intérêt grâce à l'usage de la stimulation de l'ovulation et de la préparation du sperme.

La fécondation in vitro (FIV) a connu de réels progrès permettant, à ce jour, la naissance de près de 400 000 enfants dans le monde (2).

L'avènement de nouvelles classes médicamenteuses comme les produits recombinants et le développement de l'injection intra cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) représentent une avancée majeure dans les techniques de la PMA. Depuis la première naissance, à la VUB (Université Libre Néerlandophone de Bruxelles) le 14 janvier 1992, l'ICSI s'est avérée pour la stérilité masculine ce que la FIV était déjà pour la stérilité d'origine féminine.

Au Maroc, plusieurs problèmes subsistent. C'est ainsi qu'on remarque que les techniques de la procréation médicalement assistée sont encore l'apanage du secteur privé et que le couple stérile désireux d'en bénéficier se retrouve confronté à des problèmes d'ordre éthique, juridique, religieux, mais surtout économique.

Procréation médicalement assistée à Marrakech

Le but de notre travail est de donner un aperçu général sur l'activité de la PMA à Marrakech tout en mettant l'accent sur ses principales techniques et sur les facteurs cliniques et biologiques qui conditionnent son succès ; nous discutons également certains aspects encadrant cette pratique notamment juridiques et organisationnels.

RAPPELS

I- Définition – Terminologie:

Le terme de la procréation médicalement assistée ou technique d'assistance médicale à la procréation (PMA ou AMP) est l'ensemble des techniques médicales et biologiques destinée à traiter ou pallier les troubles de la fertilité d'un couple (3-4) et permettent le rapprochement artificiel des gamètes afin de réaliser leur fécondation et l'obtention d'un embryon.

Ces techniques peuvent aussi avoir pour objet d'éviter la transmission à l'enfant d'une maladie grave et incurable de façon à ne transférer que les embryons qui seraient indemnes (5).

Outre l'insémination intra-utérine et la fécondation in vitro, on peut citer des techniques actuellement disparues telles que le GIFT ou Gamete Intra Fallopian Transfer, le ZIFT ou Zygote Intra Fallopian Transfer et le TET ou Tubal Embryo Transfer, abandonnées car nécessitent plusieurs intervention chirurgicales à risque.

Par ailleurs, le SUZI ou Sub Zonal Sperm Injection représente le premier procédé de micro-injection de spermatozoïdes, actuellement abandonnée, mais précurseur de techniques plus performantes telles que la fécondation in vitro par micro-injection, également appelée ICSI ou Intra Cytoplasmic Sperm Injection (6-7).

Le terme de la stérilité est utilisé de façon large pour désigner toutes les insuffisances réelles ou présumées, qui affectent la fécondité du couple. Il est donc nécessaire de rappeler les définitions de quelques termes (8-9-10-11).

Stérilité : c'est l'impossibilité totale de concevoir, pour un homme, une femme ou un couple, avec des rapports complets, de fréquence suffisamment rapprochée et sans contraception, après un délai de deux ans pour les femmes de moins de 35ans. Après 35ans, ce délai est réduit à un an voir 6 mois.

Fertilité : il s'agit d'une potentialité, c'est-à-dire, la capacité pour un couple d'avoir un enfant.

Hypofertilité : c'est la difficulté à concevoir, qui se traduit en pratique par un allongement du délai de conception. Elle est beaucoup plus fréquente que la stérilité vraie et correspond dans la majorité des cas à la situation réelle des 15 à 20 %.

Fécondité : Il s'agit d'un état, celui d'avoir un enfant. On parle de fécondité lorsque l'individu a conçu.

Procréation médicalement assistée à Marrakech

Infécondité : traduit donc l'absence d'enfant au sein d'un couple à un moment donné. Cette infécondité peut être primaire si le couple n'a jamais démarré une grossesse ; elle est secondaire si une grossesse évolutive ou non est intervenue.

Ainsi le temps permet d'identifier les couples stériles et hypofertiles pour lesquels une prise en charge diagnostique et thérapeutique est légitime. Bien entendu, cette limite de deux ans ne concerne que les couples jeunes. Lorsque l'âge de la femme dépasse 35ans la temporisation n'est plus de mise, car tout retard au traitement entraînerait une perte de chance (Tableau I).

Tableau I : Fertilité d'une population en fonction de la durée d'infécondité (12)

Durée d'infécondité	Taux de stérilité (%)	Fécondabilité des fertiles (%)	Fécondabilité totale (%)
0	3	25	24
6 mois	11	16	14
2 ans	52	8	4
5 ans	89	4	0,4

II- Techniques de la PMA :

1- Techniques sans transfert embryonnaire : Les inséminations artificielles

C'est la technique d'aide à la procréation la moins lourde, qui est proposée en premier chez les femmes infertiles, à trompes saines si la qualité du sperme le permet (6).

L'objectif d'une insémination artificielle est de faciliter la rencontre des gamètes mâles avec les gamètes femelles à l'intérieur de l'appareil génital de la femme en augmentant la concentration de spermatozoïdes au niveau du site de la fécondation au moment de l'ovulation, ce qui rendrait théoriquement possible une amélioration des taux de fécondation et de fécondabilité (Figure 1). Plusieurs variantes existent ; l'insémination intra vaginale et intra cervicale sont abandonnées en raison du faible taux de grossesses obtenues. Cependant, l'insémination intra utérine reste comparativement la plus efficace et la plus répandue des techniques utilisées.

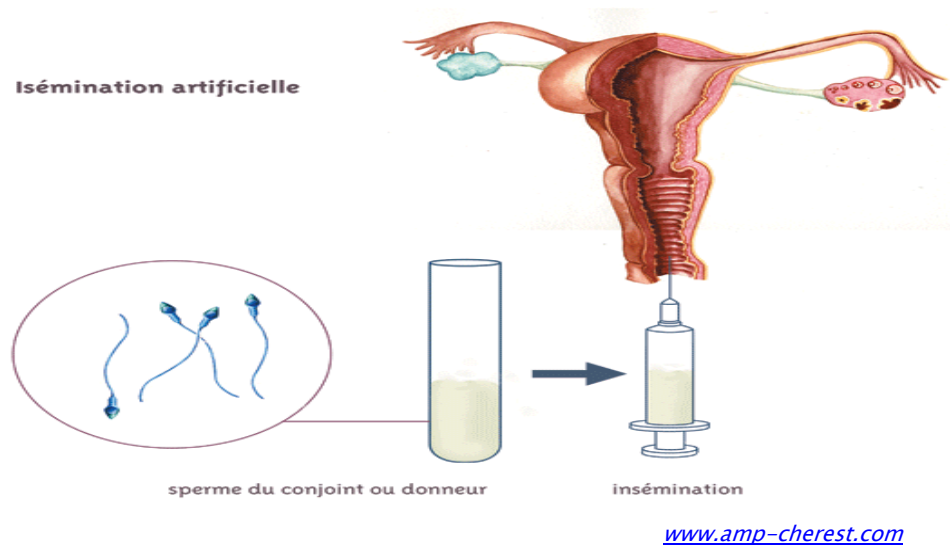


Figure 1 : L'insémination artificielle

Les indications de l'insémination artificielle intra utérine (IAIU) se sont initialement réservées aux troubles de l'éjaculation ou encore aux anomalies de l'interaction sperme-glaire, l'IAIU est aujourd'hui proposée dans une large gamme d'indication (Tableau II) (13-14).

Tableau II : Indications d'insémination intra utérine (15-16)

Trouble de l'éjaculation	Anatomique (Hypospadias) Neurologique (Ejaculation rétrograde, Impuissance) Psychologique (Impuissance)
Stérilité cervicale	Insuffisance de production de la glaire Qualité diminuée de la glaire Test de Huhner négatif
Facteurs masculins	Anomalies spermatiques (légère / modérée) Oligo-asthéo-téatospermies
Facteurs immunologiques	Anticorps glaire/plasma Anticorps sperme / plasma Anticorps sperme / glaire
Facteurs non spécifiques	Stérilité inexplicée Endométriose

L'IAIU est programmée le lendemain de la détection de l'ovulation (de la montée de LH) ce qui nécessite une surveillance contraignante pour la patiente ; pour cela la plupart des IAIU sont effectuées sur des cycles stimulés (stimulation pauci folliculaire). Selon les résultats FIVNAT

Procréation médicalement assistée à Marrakech

2000 (45), le taux moyen de grossesse par cycle est de 8 à 10 % et le taux de grossesse évolutive, jusqu'à l'accouchement est de 7 %.

De nouvelles techniques ont vu le jour devant le faible rendement des inséminations intra-utérines classiques :

-L'utilisation du cathétérisme des trompes sous contrôle coelioscopique ou échographique (par voie transcervicale), visant à obtenir une insémination intra tubaire directe. Mais, à cause des complications (traumatismes, infection et malaise vagal) potentielles, le bénéfice relatif de cette approche a été remis en question.

-L'insémination tubaire directe utilisant une injection sous pression à travers le col d'une suspension de 4 ml de sperme préparé, permettant un « flushing » spermatique nécessitant une étanchéité cervicale afin d'éviter tout reflux durant l'injection.

-Le FAST system (Fallopian Sperm Transfert system) est conçu spécialement pour les perfusions tubaires de sperme, il permet de supplanter les deux principaux inconvénients des approches précédentes, à savoir, le manque d'étanchéité cervicale et les difficultés techniques. Une étude récente a démontré l'efficacité supérieure de ce system à celui utilisé dans les inséminations intra-utérines simples (17).

2- Techniques avec transfert embryonnaire : FIV, ICSI

La procréation médicalement assistée commence toujours par une induction de l'ovulation qui a pour but d'assurer la croissance de plusieurs follicules, afin d'obtenir un nombre élevé d'ovocyte, donc d'embryon et par conséquent, augmenter les chances de grossesse par rapport à un cycle spontané. Un autre avantage de la stimulation ovarienne est de permettre de prendre le contrôle du cycle, cela permet de réaliser le prélèvement ovocytaire à l'heure choisie par l'équipe.

Plusieurs médicaments inducteurs de la maturation folliculaire peuvent être utilisés:

Les anti-œstrogènes : Citrate de clomifène (Clomid®, Serpafar®, Pergotim®)

C'est la première molécule de la stimulation ovarienne, utilisée depuis 1961. Son effet anti-œstrogène entraîne une disparition de l'effet feed-back négatif des œstrogènes sur l'axe

Procréation médicalement assistée à Marrakech

hypothalamo-hypophysaire ce qui augmente la sécrétion de la GnRH et la stimulation de la sécrétion de FSH, hormone de maturation folliculaire. Le citrate de clomifène a un effet néfaste sur la glaire et l'endomètre, il a été accusé d'augmenter le taux de fausse couche et de grossesses extra-utérines par contre l'hyperstimulation ovarienne sous citrate de clomifène est peu fréquente (6-18).

Les gonadotrophines : Elles agissent directement au niveau ovarien, sur les cellules de la granulosa et la thèque interne (18-19-20). Les premières gonadotrophines utilisées en thérapeutique étaient extraites d'hypophyses de cadavres humains, avec les risques actuellement connus de transmission de la maladie de Creutzfeldt Jacob. Puis, au début des années 60, les gonadotrophines étaient isolées à partir d'urines de femmes ménopausées sous le nom d'hMG (Human Menopausal Gonadotrophin), elle avait cependant une faible activité spécifique du fait de la présence de nombreuses protéines urinaires (source d'allergie) et d'être fortement dosée en LH alors qu'on sait maintenant que la FSH est l'hormone essentielle de la croissance folliculaire. Par la suite, avec le développement des techniques de la purification par l'industrie pharmaceutique, des préparations de FSH urinaire à faible activité LH furent introduites sur le marché. Elles précédaient les préparations de FSH hautement purifiées dont l'activité LH était quasi-nulle. On distingue ainsi trois stades de développement selon le degré de purification :

-Ménotropine (hMG) : composé de FSH, LH et de protéines urinaires. (Humegon®, Pergonal®, Menopur®, Merional®)

-Urofollitropine (FSH-P ou u-FSH) : Préparation purifiée de FSH à partir de la ménotropine où la LH a été supprimée mais pas les protéines urinaires.

-Urofollitropine hautement purifiée (FSH-HP) : Urofollitropine sans protéines urinaires. (Metrodine HP®, Fostimon®)

De nos jours, les progrès de la biologie moléculaires et du génie génétique ont permis, dans les années 90, la production in vitro de la FSH humaine recombinante (FSHrec) par les cellules eucaryotes. Ainsi, ces préparations assurent une absence totale d'activité LH, une très grande pureté et une activité spécifique élevée. Les FSHrec sont actuellement disponibles sous

Procréation médicalement assistée à Marrakech

deux formes : Gonale F® et Puregon® et les préparations de la LH recombinante sous le nom de Luveris® (21–22).

Les analogues de la GnRH : La GnRH est sécrétée de façon pulsatile par les neurones hypothalamiques et entraîne une libération de FSH et de LH par l'hypophyse. Chez la femme, cette sécrétion de gonadotrophines est sous l'influence de l'œstradiol et de la progestérone. Ce rétrocontrôle initie le pic de LH en milieu de cycle menstruel et entraîne l'arrêt de libération des gonadotrophines durant la phase lutéale (23). Les analogues de la GnRH agissent à l'étage hypophysaire par une stimulation initiale ou effet « flare up » dure 48 heures, faite d'une libération massive des gonadotrophines endogènes ; cette stimulation est suivie d'une phase de désensibilisation des cellules gonadotropes hypophysaire suite à l'internalisation des récepteurs de la GnRH et l'altération de la machinerie cellulaire. On réalise ainsi une hypophysectomie chimique qui dure quelques jours après son arrêt (période réfractaire) (15–24). Ce repos induit de l'hypophyse permet la suppression des pics prématurés de LH qui entraînaient l'abandon du cycle stimulé par les seules gonadotrophines.

Parmi les analogues de la GnRH les plus utilisés, on distingue la triptoréline (Décapeptyl®) et la nafaréline (Synarel®). Il existe des formes à action brève qui nécessitent une administration répétée par voie cutanée ou nasale et des formes à libération prolongée agissant pour une période de 30 à 40 jours.

Les antagonistes de la GnRH : Ces molécules agissent au niveau des récepteurs hypophysaires de la GnRH par liaison compétitive ce qui entraîne une inhibition immédiate de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires. Cette rapidité d'action les différencie des agonistes de la GnRH qui, eux, passent par un effet flare-up avant la phase de désensibilisation hypophysaire. Cette caractéristique permet de réduire la durée de la stimulation, les doses utilisées et le risque du syndrome d'hyperstimulation ovarienne (15–19–25). Cependant, selon certains auteurs, ils seraient associés à des taux de grossesses plus faibles que les agonistes (26). L'antagoniste peut être administré à faible dose de façon quotidienne (Cétrotide® 0,25mg) ou en dose unique (Cétrotide® 3mg) moins utilisé car créant un blocage excessif des gonadotrophines endogènes (6–18–25).

Procréation médicalement assistée à Marrakech

La stimulation ovarienne peut se faire selon plusieurs protocoles :

- **Protocoles agonistes longs** où ces derniers sont prescrits en deux phases. La première est une phase de désensibilisation, débutée en phase lutéale du cycle précédent. Elle doit être de durée assez longue pour laisser passer la phase de « Flare-up ». La désensibilisation, c'est-à-dire l'obtention du blocage complet de l'axe gonadotrope est obtenue en général en 15-20 jours. Deux formes de produit peuvent être utilisés : une forme quotidienne (Décapeptyl® 0,1 mg) en injections sous cutanées du J22 jusqu'au déclenchement par hCG ou une forme retard (Décapeptyl® 3mg) en une injection unique en intra musculaire à J23 du cycle précédent la FIV. La stimulation ovarienne par gonadotrophines exogènes ne peut débuter qu'après contrôle de la désensibilisation hypothalamo-hypophysaire qui se fait 15 à 18 jours après l'injection par un dosage de l'oestradiolémie (E2) et de la LH. L'E2 inférieure ou égale à 50pg/ml et la LH inférieure à 5 UI/ml autorisent le début de la stimulation (Figure 2).

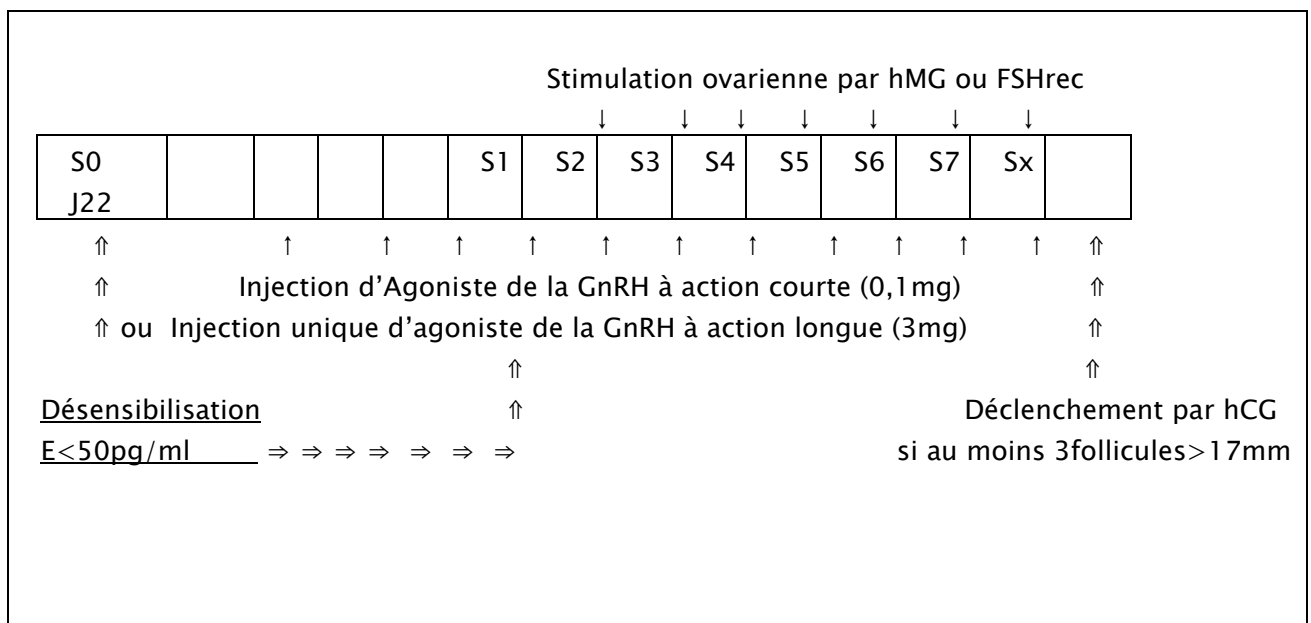


Figure 2 : Protocole agoniste long

- **Protocoles agonistes courts** : ils reposent sur l'utilisation de l'effet Flare up initial des agonistes, relayé par l'effet des gonadotrophines exogènes. Cet effet permet d'améliorer le recrutement folliculaire en cumulant la stimulation médicamenteuse avec celle de la FSH

Procréation médicalement assistée à Marrakech

endogène. L'agoniste est administré du 2^{ème} jour des règles au déclenchement de l'ovulation associé aux hMG ou à FSH. Ensuite, l'agoniste est maintenu pour mettre au repos l'axe hypothalamo-hypophysaire et éviter le pic prématuré de LH et une ovulation spontanée (Fig. 3).

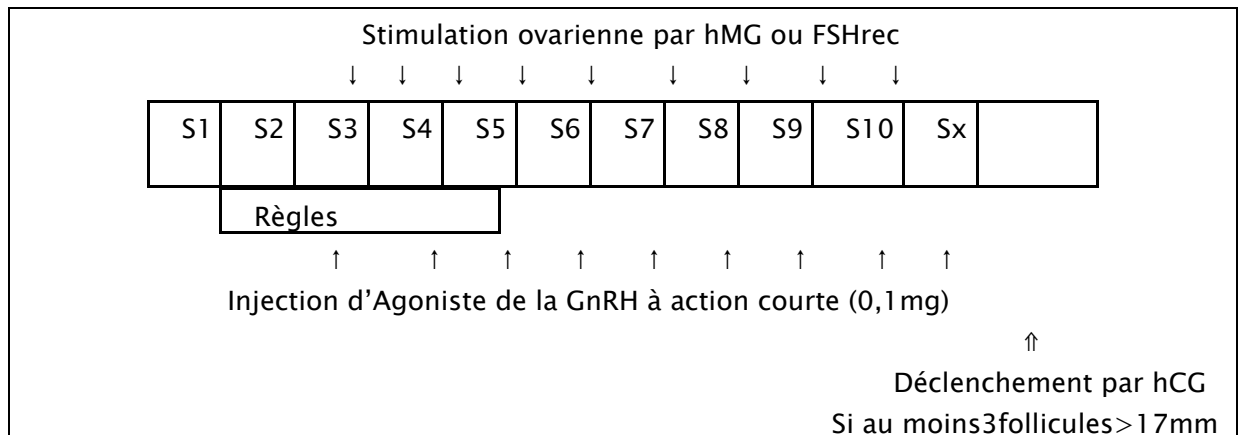


Figure 3 : Protocole agoniste court

- Protocoles antagonistes :

- à dose multiples : l'antagoniste est administré à dose faible (Cétrotide® 0,25 mg) en injection sous cutanée quotidienne au cours de la stimulation par gonadotrophine exogène types FSH ou hMG. Dans le schéma classique, les gonadotrophines sont débutés au début d'un cycle spontané, les antagonistes sont introduits le 6^{ème} jour de la stimulation et jusqu'au jour du déclenchement de l'ovulation. Leur dose est ajustée en fonction de la réponse ovarienne (27-28).

- à dose unique et plus forte (Cétrotide® 3mg) : elle peut être administrée au 7^{ème} jour de la stimulation (9^{ème} jour du cycle) en sous cutané. Cette dose offre une période de protection d'au moins quatre jours durant laquelle le pic de LH est bloqué.

Les gonadotrophines sont administrées dès le 2^{ème} jour du cycle et jusqu'au déclenchement (27-28) (Figure 4).

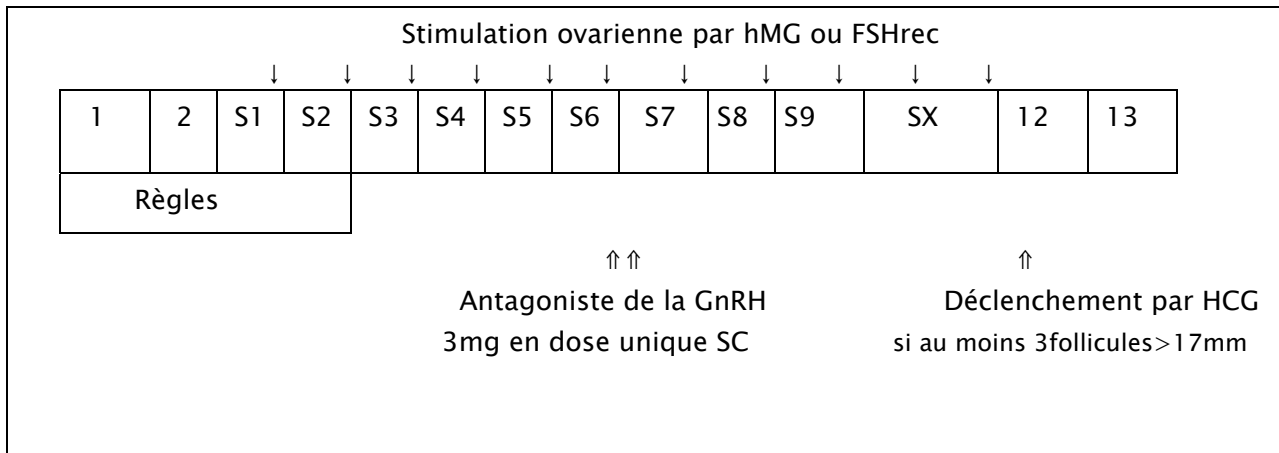


Figure 4 : Protocole antagoniste à dose unique

• Autres protocoles :

Autour de ces protocoles dits « standard », d'autres peuvent s'utiliser pour s'adapter aux multiples cas particuliers.

- Protocole ultra-court : L'agoniste de la GnRH n'est administré que les trois premiers jours du cycle. Ceci permet de réduire le pic spontané de LH dans les cycles stimulés par clomiphène-hMG. Pourtant la survenue de ce pic n'est pas totalement exclue.

- Protocole mini-court : Dans ce protocole, l'administration de l'agoniste dure 7 jours uniquement. Ceci permet d'éviter l'effet néfaste direct des agonistes sur la maturation finale du complexe cumulo-ovocytaire. Contrairement au protocole ultra-court, il n'y a pas de risque de pic de LH endogène (29)

-Citrate de clomiféne (SERPAFAR®) peut être utilisé à la dose de 2 à 4 comprimés par jour, soit au début du cycle (2^{ème} -6^{ème} jour du cycle) soit au milieu de la phase folliculaires (5^{ème} -10^{ème} jour du cycle) (27) ou bien il peut être utilisé en association avec les gonadotrophines ; le SERPAFAR® est débuté au 3^{ème} jour des cycles à raison de 2 comprimés, 2 fois par jour, associé aux gonadotrophines jusqu'au jour du déclenchement.

Le choix du protocole de stimulation dépend du profil hormonal des femmes. Les doses de gonadotrophines utilisées sont toujours ajustées au cas par cas en fonction des patientes. En présence d'une réponse excessive en cours de stimulation, la conduite la plus simple et la plus

Procréation médicalement assistée à Marrakech

sûre est de ne plus déclencher et d'annuler le cycle de stimulation. Si non, certains auteurs ont proposé une méthode appelée « coasting » en français « protocole d'atrésie contrôlée » basée sur l'arrêt de l'apport de gonadotrophines tout en poursuivant l'agoniste et en attendant que l'oestradiolémie chute en dessous d'une valeur seuil pour déclencher par hCG (30).

La surveillance, qui est impérative, est basée sur l'échographie ovarienne qui permet de déterminer le nombre et la taille des follicules et le dosage de l'œstradiol (E2) dont le taux doit être en fonction du nombre de follicules à raison de 200pg/ml par follicule. Le premier contrôle écho biologique se fait en général le 6^{ème} jour après le début de l'administration des gonadotrophines, il est ensuite quotidien ou tout les deux jours jusqu'au déclenchement de l'ovulation. Ce monitoring a aussi une valeur pronostic sur l'allure de la courbe ostrogénique (en augmentation progressive) et l'aspect de la muqueuse utérine (31).

Le déclenchement de l'ovulation est réalisé lorsqu'au minimum trois follicules ont atteint un diamètre supérieur à 17mm avec un taux d'œstradiol supérieur à 200pg/ml par follicule. Ce déclenchement consiste en l'injection de 10000 UI de gonadotrophines chorioniques humaines HCG (Pregnyl®, Profasi®) en intramusculaire ; 36 heures après cette injection, la ponction folliculaire est réalisée par voie trans-vaginale sous guidage échographique et sous anesthésie locale (bloc paracervical) ou générale.

Le contenu des follicules (ovocyte entouré de quelques cellules et le liquide folliculaire) est ainsi aspiré puis mis dans des tubes étiquetés au nom de la patiente et acheminé au laboratoire dans une enceinte isolée et chauffante à une température proche de 37°C.

L'examen des liquides de ponctions folliculaires à la recherche des ovocytes est réalisé à l'aide d'un stéréomicroscope (loupe binoculaire, grossissement 10 à 40 fois) muni d'une platine chauffante maintenue à 37°C. En cas de FIV classique : une fois les complexes cumulo-ovocytaires (CCO : ovocyte avec les cellules qui l'entourent) sont repérés, ils seront aspirés puis rincés avec du Ferticult® et mis en milieu de culture (IVF®) ; après ils seront conservés dans une étuve à 37°C en atmosphère humide sous 5% de CO₂. En cas d'ICSI : les CCO seront débarrassés des cellules folliculaires du cumulus par une double action : enzymatique en ajoutant dans le premier puits de la hyaluronidase, et mécanique par aspiration-refoulement des CCO dans une

Procréation médicalement assistée à Marrakech

micropipette 200µl. les ovocytes seront ensuite abondamment rincés dans le 2^{ème} et le 3^{ème} puits dans du milieu de culture recouvert d'huile minérale, et remis en étuve à 37°C, sous 5% de CO₂ durant au moins 30 minutes jusqu'à la micro-injection. Seuls les ovocytes matures (métaphase II) ayant émis leur premier globule polaire seront micro-injectés.

Le jour même de la ponction ovocytaire, le recueil du sperme est réalisé au laboratoire, après éjaculation dans un récipient approprié à usage unique. Un délai d'abstinence de trois à quatre jours a été conseillé auparavant. L'éjaculat est ensuite placé à l'étuve à 37°C sous 5% de CO₂ jusqu'à liquéfaction du liquide séminal (30 minutes environ après le recueil).

En cas d'éjaculation rétrograde, les spermatozoïdes seront récupérés dans les urines après alcalinisations de ces dernières. Dans des cas d'ICSI pour azoospermie, les spermatozoïdes peuvent être recueillis après un prélèvement du fluide épидидymaire ou une biopsie testiculaire.

Le sperme épидидymaire est obtenu par abord soit chirurgical avec micro-aspiration (MESA : micro-epididymal sperm aspiration) soit percutanée (PESA : percutaneous epididymal sperm aspiration) le fluide épидидymaire aspiré est ensuite rincé dans un milieu de culture puis examiné sous microscope inversé. Le sperme testicule est recueilli par abord soit chirurgical à ciel ouvert (TESE : testicular sperm extraction) soit percutané (TESA : testicular sperm aspiration) ; dans les deux cas, les fragments de pulpe testiculaire sont lavés dans du milieu de culture puis le tissu est dilacéré entre deux lames de verre et examiné sous microscope inversé. Après sédimentation des débris et des amas tissulaires, la suspension contenant les spermatozoïdes est recueillie. La préparation du sperme consistait à sélectionner et concentrer les spermatozoïdes les plus mobiles, à éliminer le plasma séminal, les germes, les débris cellulaires et les cellules mortes.

La fécondation in vitro consiste à recueillir les gamètes du couple pour réaliser une fécondation extra corporelle, puis à transférer les embryons obtenus dans l'utérus (Figure 5).

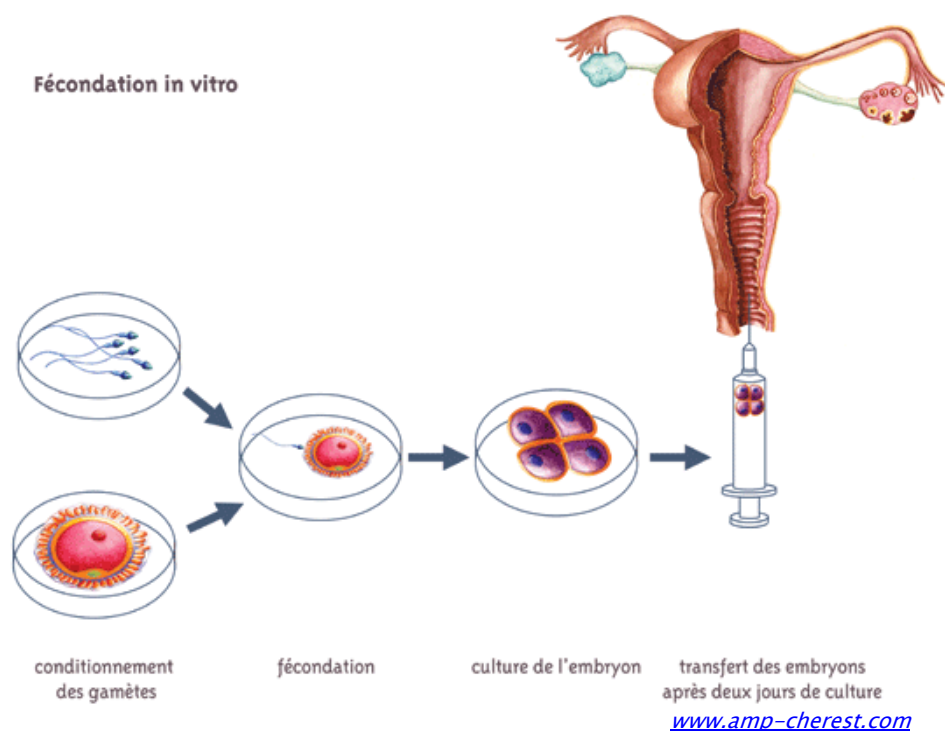


Figure 5 : Fécondation in vitro

Un bilan avant la fécondation in vitro doit être fait ayant pour but de s'assurer qu'il n'y a pas un obstacle technique contre-indiquant sa pratique.

-Etude de la cavité utérine : par l'échographie ou l'hystérogographie vérifiant la normalité de la cavité utérine en cas de stérilité masculine ; l'hystérocopie en cas d'infertilité inexplicée ou tubaire vu la fréquence des états inflammatoires de l'endomètre (32).

-Etude des trompes : commence à l'interrogatoire (IST, antécédents chirurgicaux, algies pelviennes évocatrices), elle repose sur la sérologie chlamydia, l'échographie pelvienne (images d'hydrosalpinx) et l'hystérosalpingographie qui est le moyen principal du dépistage des éventuelles anomalies tubaires. La coelioscopie est nécessaire dans les cas où l'hystérosalpingographie ne permet pas de conclure à la normalité des trompes.

-Bilan hormonal : pour avoir une idée sur le niveau de la réponse ovarien de la femme et son profil hormonal. Ainsi, les éléments en faveur d'une importante sensibilité ovarienne sont l'hyperandrogénie biologique, la LH élevée, l'aspect ovarien comportant de multiples follicules

Procréation médicalement assistée à Marrakech

en surface, à des degrés divers d'évolution (OPK). Les éléments en faveur d'une moindre sensibilité ovarienne (faible réserve ovarienne) sont l'âge, l'augmentation de la FSH qui témoigne de la plus grande résistance des ovaires au stimulus par les gonadotrophines ainsi que d'une plus grande difficulté pour produire des ovocytes convenablement matures et de taux bas d'inhibine à J3 du cycle.

-Bilan masculin : le sperme doit subir une préparation biologique dont la technique doit être adaptée en fonction des qualités du sperme.

-Test de transfert : il consiste à mesurer la profondeur de la cavité utérine à l'aide du même type de cathéter que celui qui sera utilisé pour le transfert lui-même. Ce test a pour intérêt de vérifier qu'il n'y a pas d'obstacle au passage du cathéter dans le col (ce qui rend le transfert impossible) et de diminuer le niveau de stress de la patiente en lui montrant qu'il s'agit d'un geste doux et indolore.

D'autres techniques dérivées de la FIV classique ont été proposées chez certaines femmes qui présentent des anomalies congénitales ou acquise, rendant impossible ou très difficile l'introduction du cathéter dans la cavité utérine. Elles consistent à transférer en intra tubaire le zygote à deux pronucléi ou l'embryon, sous guidage coelioscopique avec anesthésie générale (ZIFT : Zygote Intra Fallopian Transfert et TET : Tubal Embryo Transfer) (15).

En ce qui concerne l'injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes ICSI (Figures 6-7); elle a été mise au point par Palermo et Al. en 1992 bouleversant le traitement de la stérilité masculine en général ; ainsi des hommes considérés auparavant comme définitivement stériles peuvent maintenant avoir une descendance (33). Le but de l'ICSI est de faciliter le franchissement par le spermatozoïde des enveloppes entourant l'ovocyte (6-7). La micro-injection est réalisée à l'aide d'un micro-manipulateur qui comprend deux bras : l'un tiens une pipette de contention servant à immobiliser l'ovocyte par aspiration contre son extrémité mousse, l'autre tient la micropipette de ponction. Le spermatozoïde candidat à l'injection sera sélectionné parmi les spermatozoides qui ont été mis sur milieu avec de microgouttes visqueuses (5ul avec du polyvinyl pinolidone PVP) et qui ont migré à la périphérie.

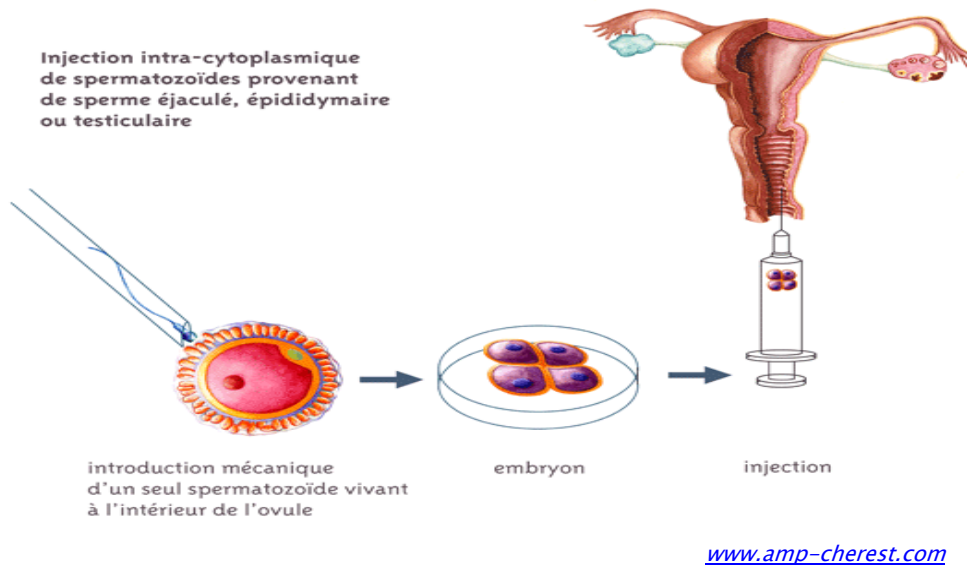


Figure 6 : La microinjection intracytoplasmique de spermatozoïde.

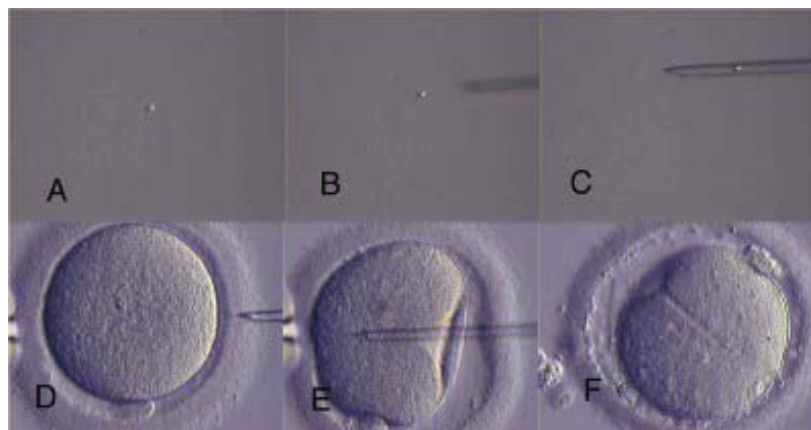


Figure 7 : Séquence d'une ICSI (34)

- A. Identification du spermatozoïde, B. Rupture du flagelle,
- C. Aspiration dans la pipette, D. Approche de l'ovocyte,
- E. Insertion de la pipette et rupture de l'oolemme,
- F. Insertion du spermatozoïde

La préparation est remise en milieu de culture à l'étuve à 37°C sous 5% de CO₂. Le lendemain matin au bout de 20 heures environ, un nouvel examen permet de repérer les deux

pronuclei confirmant la fécondation. Certains ovocytes s'atrévient après la micro-manipulation. Le surlendemain, les embryons au stade de deux à quatre cellules, sont classés selon la morphologie et le nombre de blastomères ou de cellules en quatre types A, B, C et D. (Figure 8)

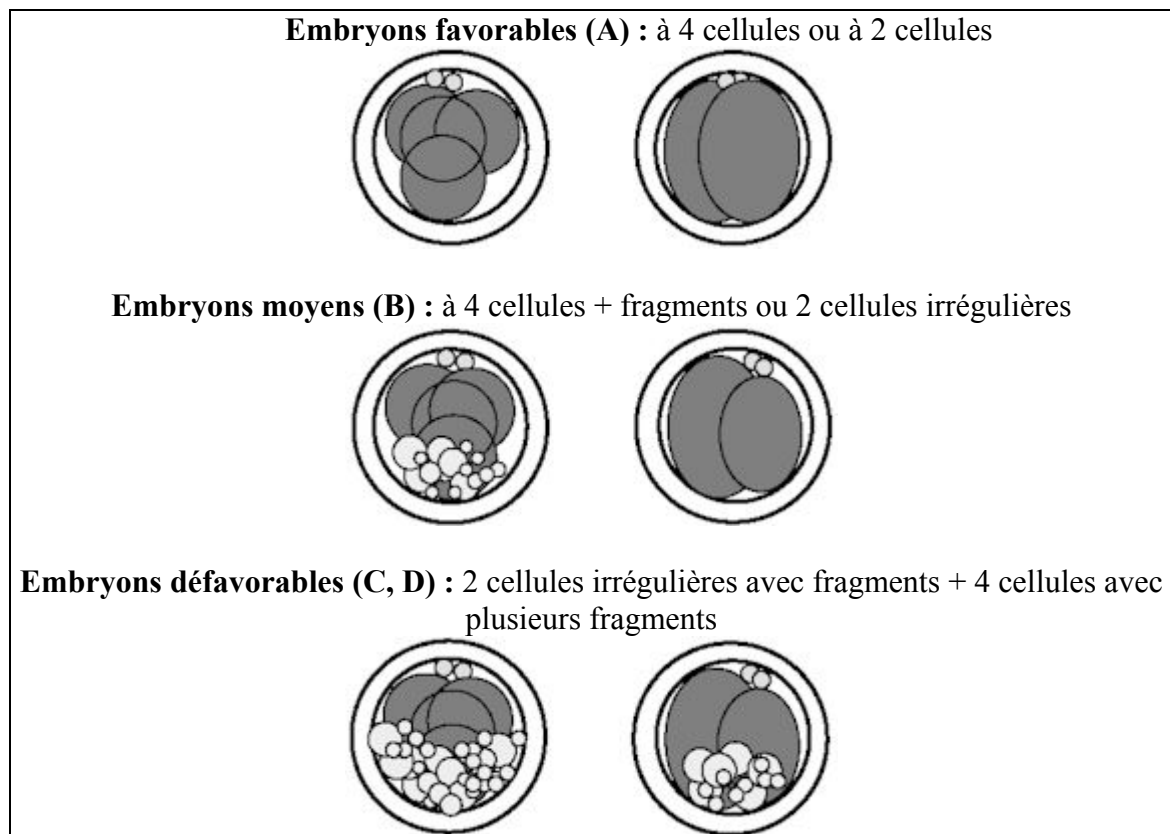


Figure 8 : Les types des embryons (38)

Le transfert embryonnaire est effectué à J2 chez la plupart des couples par voie vaginale à l'aide d'un fin cathéter (de Frydman), sous ultrason avec vessie à demi pleine et concerne des embryons sélectionnés en fonction de leur qualité et de la précocité de leur segmentation. Le chargement des embryons est réalisé par le biologiste. Les embryons surnuméraires peuvent être congelés à la demande des couples pour éventuel transfert ultérieur. Un dosage quantitatif des β HCG, 14 jours après le transfert permettait de faire le diagnostic de grossesse. Un taux de β HCG > 10 UI/ml est considéré comme positif. Une grossesse clinique est définie par un taux de β HCG > 1000 UI/ml et/ou la mise en évidence d'un sac gestationnel et

d'une activité cardiaque quatre à six semaines après le transfert embryonnaire. Une grossesse biochimique est définie par une élévation transitoire du taux de β HCG sans aboutir pour autant à une grossesse clinique. Une grossesse évolutive est définie par une grossesse aboutissant à une naissance vivante.

3- Techniques particulières de la PMA :

3.1 : La culture prolongée des embryons in vitro : Coculture et culture séquentiels

Dans le but d'améliorer le taux d'implantation, certaines équipes ont proposé de prolonger la culture des embryons in vitro jusqu'à stade de blastocyste puisque le taux d'implantation des embryons âgés de deux jours, transférés dans l'utérus, n'est que de 10 à 12 % par embryon. Ce faible taux d'implantation peut s'expliquer en partie par la fréquence élevée des anomalies chromosomiques mais aussi par la période inappropriée du transfert (à ce stade les embryons devraient être dans la trompe), à l'hypermotricité utérine et l'impossibilité de prédire le développement des embryons transférés (15).

La culture prolongée permet d'identifier et de d'éliminer les œufs dont la segmentation s'arrête après quelques divisions et de réaliser un transfert approprié plus physiologique (stade de blastocyste)

La coculture est la culture des embryons sur un tapis cellulaire d'origine génitale (cellules du cumulus, de la granulosa, de l'oviducte, de l'utérus) ou extra génitale (la lignée VERO qui est une lignée cellulaire établie de cellules épithéliales de reins de singe). Cette technique est particulièrement intéressante dans quatre situations :

- Les échecs d'au moins trois transferts d'embryons d'assez bonne qualité, à J2.
- L'obtention d'une grossesse unique : en cas de grand nombre d'embryons à J2 (>10 embryons) chez les jeunes femmes qui répondent bien à la stimulation, pour limiter les grossesses multiples particulièrement chez les patientes avec un utérus malformé ou de petite taille.

Le taux d'implantation plus élevé des blastocystes (21 % par blastocyste transféré) autorise un transfert numériquement plus faible sans altération des résultats.

Procréation médicalement assistée à Marrakech

- L'analyse de l'aptitude au développement des embryons lorsqu'un problème de qualité ovocytaire est suspecté.
- La congélation des embryons : la coculture permet de sélectionner les meilleurs embryons à congeler.

La pratique de la coculture a permis une meilleure connaissance de la biochimie de l'embryon et la fabrication de milieux de culture capable de maintenir un développement jusqu'au stade blastocyste sans coculture. Pour suivre au plus près les besoins de l'embryon au cours de son développement, on expose successivement les embryons à des milieux de culture différents c'est la culture en milieux séquentiels.

3.2- L'éclosion assistée ou Hatching:

Dans les conditions physiologiques, l'embryon se développe jusqu'au stade de blastocyste puis le blastocèle s'agrandit ; on obtient alors un blastocyste expansé qui possède une zone pellucide (ZP) de plus en plus fine. Sous l'action de lysines embryonnaires la zone pellucide embryonnaire s'amincit, s'ouvre et l'embryon sort pour s'implanter dans l'utérus. Les différents changements biochimiques que le blastocyste subit au cours des étapes de la fécondation in vitro, rendent cette ZP plus résistante aux protéases et donc dure « ZP hardening ». L'hypothèse que des anomalies de l'éclosion embryonnaire pouvaient être responsables d'échec d'implantation a été vérifiée par l'équipe américaine de Cohen et collaborateurs dès 1989 (35).

Faire l'éclosion assistée c'est créer artificiellement un trou dans la zone pellucide de l'embryon pour faciliter son éclosion ultérieure (Figure 9) (36).

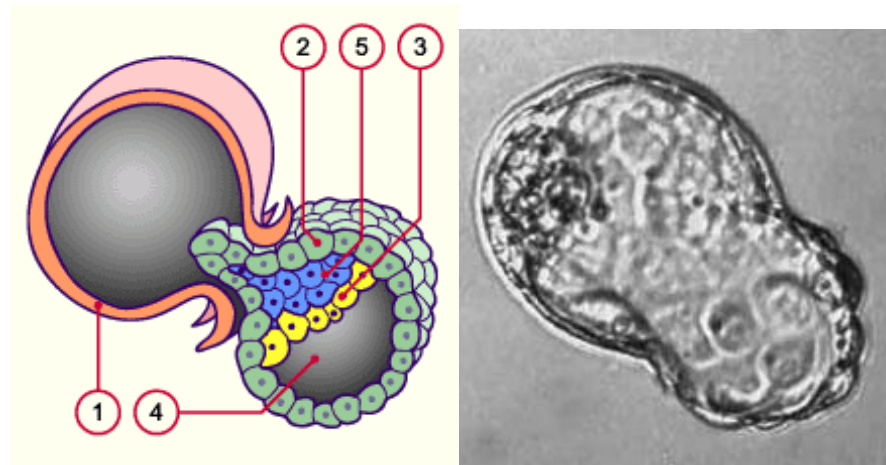


Figure 9 : schéma et aspect microscopique du Hatching (34)

1. Zone pellucide
2. Trophoblaste (masse cellulaire externe)
3. Hypoblaste (partie de la masse cellulaire interne)
4. Blastocèle
5. Epiblaste (partie de la masse cellulaire interne).

Elle peut se faire selon différentes techniques (37 – 38)

- . Eclosion assistée par technique mécanique (PZD : partial zona dissection) en utilisant une aiguille en verre pourembrocher la ZP de l'embryon. (MALTER et COHEN 1989) (39)
- . Eclosion assistée par technique chimique par une solution de tyrode acide (pH=2,3) (40).
- . Eclosion par technique enzymatique utilisant des techniques de pronase digérant la ZP.
- . Eclosion assistée par laser infra rouge développée par Obruca et collaborateur (35). La précision qu'elle offre aide à minimiser les dommages causés sur les embryons lors des manipulations (figure 9).

3.3- La congélation :

La pratique de la congélation vise des objectifs différents suivant qu'elle concerne les gamètes ou les embryons mais dans tous les cas, les principes des techniques cryobiologiques sont assez univoques, dans leurs grandes lignes.

Procréation médicalement assistée à Marrakech

Dans le but d'éviter la formation de microcristaux qui pourraient provoquer des lésions intracellulaires, deux artifices techniques sont utilisés : les cryoprotecteurs (glycérol, propanediol) et la descente programmée en paliers de 37°C à -196°C.

- La congélation des spermatozoides : elle permet de réaliser des fécondations différées, soit pour utiliser du sperme de donneur, soit qu'il s'agisse d'autoconservation, avant vasectomie ou traitement stérilisant. La récupération de la mobilité initiale des spermatozoides est incomplète car 20 à 30 % des spermatozoides ne récupèrent pas leur mobilité. Cette perte est d'autant plus importante que la qualité du sperme est médiocre, ce qui diminue l'intérêt de la congélation des spermatozoides oligo-asthénospermiques. Par contre le pouvoir fécondant du sperme congelé et décongelé est conservé, qu'il soit utilisé en insémination artificielle ou in vitro. Le risque d'anomalie du développement embryonnaire n'est pas augmenté.

- La congélation des ovocytes reste encore imparfaite comparée à celle des spermatozoides qui a fait la preuve de son efficacité. La récupération morphologique des ovocytes est mauvaise, inférieur à 50 %, du fait de la richesse en eau de ces cellules, inférieur à 25 % (41). De plus, le risque d'anomalies chromosomiques est important.

Plusieurs séries de protocoles cliniques de congélation-décongélation des ovocytes ont été présentées à l'ESHRE (Göteborg, Juin 1998). Les résultats montrent le peu de tentatives réalisées et le taux faible de grossesse obtenue

Si la congélation ovocytaire permet, imparfaitement, de conserver les gamètes féminins, les espérances menées sur la congélation du tissu ovarien visent aussi à conserver des follicules primordiaux en vue d'une greffe ultérieure (42).

- La congélation des embryons a pour intérêt principal de permettre un transfert différé d'une partie du lot d'embryons obtenus par fécondation in vitro afin de diminuer le risque de grossesse multiple. Différents protocoles de congélation de l'embryon humain ont été décrits utilisant des cryoprotecteurs différents dont l'efficacité optimale dépend du stade du développement embryonnaire (43). Après congélation-décongélation, la récupération de la vitalité des embryons est incomplète. Environ 35 % des embryons subissent une destruction totale, et pour les autres, il peut y avoir perte d'un ou plusieurs blastomères. Le taux de nidation

pour ces embryons est en moyenne de 5 % contre 10 % à 15 % pour les embryons frais. En revanche, il est démontré que la congélation n'augmente pas la survenue d'anomalies congénitales

3.4- Le don de gamètes : (45)

- **Don de sperme :**

L'insémination artificielle avec don de sperme (IAD) a peu plus de 100 ans puisque la première tentative réussie date de 1884, aux USA. Depuis les années 40, il est possible de congeler les spermatozoïdes sans modifier leur pouvoir fécondant et les premières naissances d'enfants conçus avec spermatozoïdes congelés datent de 1953 ; puis les banques de sperme deviennent de plus en plus nombreuses. Le don de sperme est indiqué en cas de stérilité masculine (azoospermie) ou en cas de pathologie génétique pouvant engager le pronostic vital ou entraîne un handicap sévère, qu'elle soit d'un risque élevé et que le diagnostic soit sûr et non accessible au diagnostic prénatal. Des demandes de sperme sont aussi faites en cas d'échecs d'ICSI et de FIV.

Les procédures de don de sperme commencent par la sélection des donneurs qui fait appel à un certain nombre de critères : le consentement obligatoire des deux membres du couple, la normalité des paramètres spermatiques, l'absence d'affections génétiques chez le donneur et dans sa famille (caryotype et enquête génétique), la recherche d'infection sexuellement transmissible.

- **Don d'ovocyte :**

Il consiste à utiliser l'ovocyte d'une tierce donneuse pour permettre une grossesse chez les patientes dépourvues d'ovaires fonctionnels (insuffisance ovarienne primitive : dysgénésie gonadique ou secondaire : ménopause précoce), ou chez qui les ovocytes sont inutilisables (maladies génétiques ou anomalie chromosomique) en encore en cas d'échecs répétés de la FIV ou réponse insuffisantes aux stimulations ovariennes. La première grossesse réalisée avec fécondation in vitro et don d'ovocyte a été publiée en 1984 après reproduction d'un cycle hormonal chez la receveuse par administration d'une association d'œstrogènes et de progestatifs. Le don d'ovocyte peut être direct ou anonyme répondant à un bilan préalable avec

Procréation médicalement assistée à Marrakech

sélection et obligation légale pour le choix de la donneuse qui fait une consultation psychologique systématique de manière à s'assurer de sa motivation.

Les équipes réalisant le don d'ovocyte limitent l'âge de la donneuse à 35 ans. Le bilan habituel pour une FIV et préparation endométriale est pratiqués chez la receveuse après une démarche entamée par le couple auprès d'un juge. Le praticien établit un document certifiant que le couple répond bien aux conditions prévues et qu'il ne présente pas de contre-indications médicales à l'accueil d'embryon.

Les résultats de la fécondation in vitro avec don d'ovocytes sont nettement supérieurs à ceux de la fécondation in vitro. Ces résultats peuvent s'expliquer par le recrutement de donneuses en général jeunes et fertiles.

Au Maroc : Le don de gamètes et d'embryons sont interdits par notre religion (Islam).

PATIENTS ET METHODES

Procréation médicalement assistée à Marrakech

Il s'agit d'une étude rétrospective cherchant à évaluer la pratique et les résultats de la procréation médicalement assistée (PMA) dans le secteur privé à Marrakech.

Notre étude s'est intéressée aux seuls résultats de la fécondation in vitro classique (FIV) et de l'injection intra cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI). Elle n'a pas inclus les résultats des inséminations artificielles effectuées à cause de l'absence de renseignements cliniques et techniques concernant cette thérapeutique sur les dossiers médicaux exploités.

Cette recherche a concerné les couples recrutés depuis 2000, où la PMA a vu le jour à Marrakech, jusqu'à 2005. Le nombre total des tentatives atteint 200, réparti comme suit :

-194 ponctions dont 131 ponctions pour ICSI et 63 ponctions pour FIV.

-6 tentatives déprogrammées (nombre de patientes ayant commencé une stimulation sans aboutir à une ponction ovocytaire). En fait, il est admis que la tentative ne débute vraiment qu'avec le cycle au cours duquel la PMA doit avoir lieu, mais souvent on entend par tentative, le fait de réaliser un prélèvement folliculaire (ponction) ; s'il n'a pas lieu, on dit que l'on renonce à la tentative de la PMA et que l'on préfère abandonner le cycle, soit à cause d'une réponse ovarienne insuffisante (un recrutement de moins de 3 follicules, un développement de structure kystique à l'échographie, une nécessité de stimuler avec des dose supérieurs à quatre ampoules d'hMG (300 UI), un taux d'oestradiolémie < 100 pg/ml 5 à 8 jours de stimulation dans les protocoles sans agoniste) ou bien à cause d'une réponse ovarienne excessive avec un risque d'hyperstimulation ovarienne (un recrutement de plus de 25 follicules à l'échographie ou un taux d'oestradiolémie supérieur à 5000 pg/ml

Tous les couples consultant pour infertilité sont vus à la consultation externe où un examen complet des deux conjoints suivi d'un bilan leurs sont demandés. Au terme de ce bilan, une aide à la procréation est proposée aux couples qui doivent bénéficier de ces techniques.

Nous avons réalisé l'étude et le calcul des moyennes des différents paramètres descriptifs en se référant aux données recueillies des dossiers des patientes.

A noter que les résultats globaux d'une activité de PMA n'ont pas une grande signification dans la mesure où ils dépendent d'un grand nombre de critères qui peuvent fortement les influencer.

Procréation médicalement assistée à Marrakech

Ceci étant, les résultats globaux, permettent de connaître l'importance d'une activité ; et de se faire ainsi à l'échelle du pays, une opinion sur l'apport des différentes techniques de PMA.

L'information a été recueillie par canevas à partir d'une enquête sur dossier et a concerné les données suivantes (Annexe) :

- L'âge de la femme
- La durée et le type de la stérilité
- L'étiologie de la stérilité (masculine « Azoospermie : absence totale de spermatozoïdes ; Oligospermie : moins de 20 millions spermatozoïdes/éjaculat ; Asthénospermie : <50% des spermatozoïdes mobiles après 60 minutes, <30% des spermatozoïdes mobiles après 180 minutes ; Tératospermie : la proportion des anomalies morphologique est supérieure à 70% », tubo-péritonéale, ovarienne, endométriose, inexpliquée).
- L'origine du sperme utilisé et éventuelle congélation de spermatozoïdes.
- Le bilan pré-PMA (hystéroggraphie, hystérocopie, coeliscopie, dosage hormonal. le spermogramme, test de migration survie TMS).
- Le type de PMA utilisé.
- Le type de protocole de stimulation ovarienne (court, long, antagoniste)
- Le produit de stimulation utilisé
- Le nombre de jours de stimulation, le nombre d'unité de gonadotrophine utilisé pour la stimulation et le taux d'œstradiol le jour du déclenchement.
- Le nombre d'ovocytes ponctionnés, le nombre d'embryons obtenus et leurs type (A, B, C, D), le nombre d'embryons remplacés ou transférés en intra utérin, le nombre d'embryons congelés, le nombre d'embryons congelés et remplacés.
- Les résultats de la tentative : abondons de cycle ou déprogrammation, échec de remplacement, grossesse chimique ou clinique, fausse couche, grossesse à terme.
- Les complications : hyperstimulation ovarienne, grossesse multiple, grossesse à haut risque, prématurité ...

Procréation médicalement assistée à Marrakech

Ces données ont été collectées auprès des cabinets de gynécologues privés puis complétés auprès des laboratoires. Ensuite les données ont été mises sur Excel puis analysées.

Les résultats en matière de succès sont exprimés par le nombre de grossesses cliniques obtenues, qui signifie un taux élevé de β HCG avec un sac gestationnel et des signes de grossesse (nausée, seins tendus), ce qui inclut les avortements spontanés, les grossesses ectopiques, les avortements tardifs et les morts in utero et non pas par le nombre de naissance vivante. Ce choix est justifié par le fait que la stérilité signifie l'absence de grossesse et que si la grossesse n'évolue pas, c'est le plus souvent pour une raison indépendante du traitement qui a été appliqué.

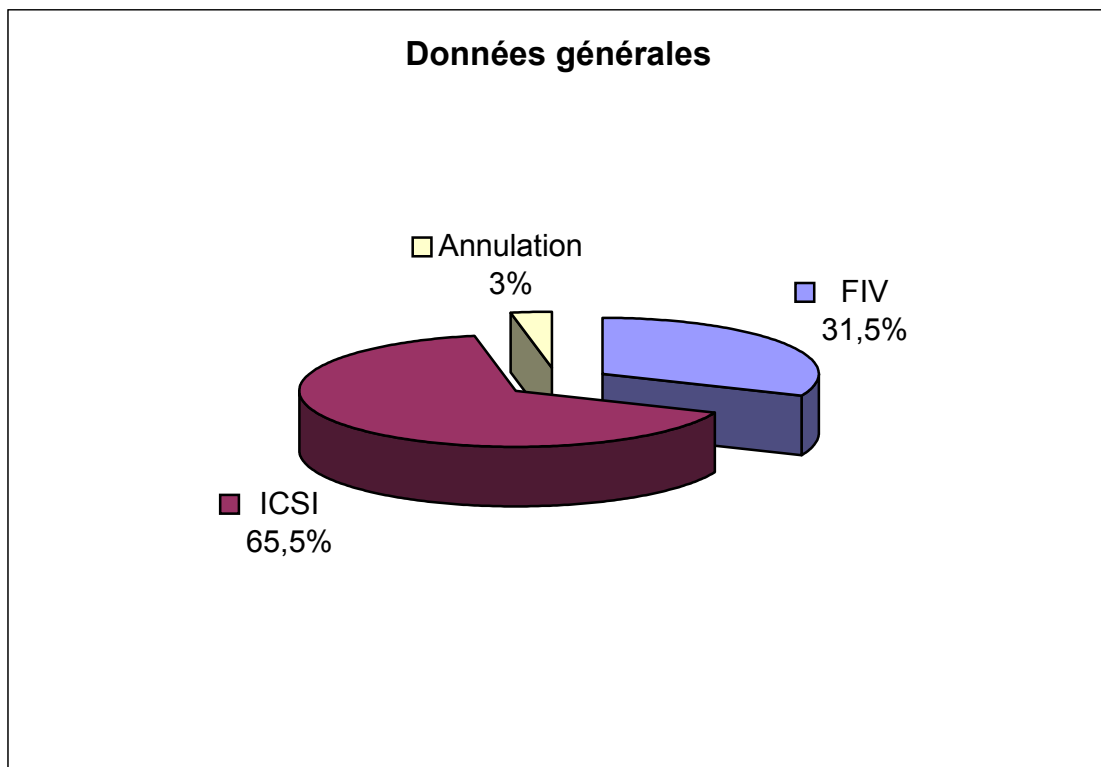
Ces résultats sont ensuite analysés en fonction de certains critères (l'âge, les indications, le rang de tentative, le nombre d'embryon transféré...)

RESULTATS

I- Données épidémiologiques générales :

Sur un échantillon de 200 tentatives, réparti entre 2000 et 2005 ; l'âge moyen des patientes était de 35,56 ans avec des extrêmes allant de 17 à 48 ans. La stérilité était dans 95% des cas primaire allant de 2 à 21 ans avec une durée moyenne de 8,15 ans.

Sur ce nombre total de tentatives pour procréation médicalement assistée (PMA), nous avons eu 194 ponctions ovocytaires réparties entre 63 FIV (31,5%) et 131 ICSI (65,5%) ; 6 abandons de cycle ont été notés. (Graphique 1 et Tableau III)



Graphique 1 : Données générales

Procréation médicalement assistée à Marrakech

L'activité PMA à Marrakech n'est pas constante durant les années. L'évolution du taux de ponctions est anarchique. Cependant, nous avons noté qu'entre 2001 et 2004, l'effectif des tentatives est passé du simple au quadruple.

Tableau III : Evolution de l'activité PMA durant les années.

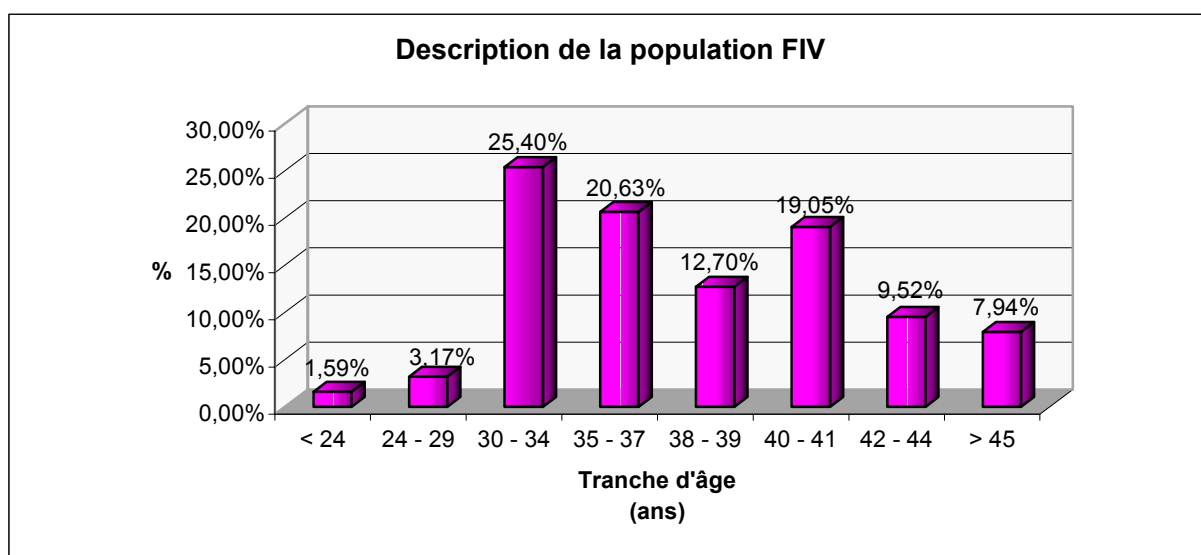
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	TOTAL
Total des Ponctions		4	<u>14</u>	37	40	<u>57</u>	42	194
Nombre de déprogrammation		1	2	2	0	0	1	6
FIV	Nombre (Nb)	1	7	20	7	11	17	63
	Pourcentage %	25	50	54,05	17,5	19,29	40,47	32,47
ICSI	Nombre (Nb)	3	7	17	33	46	25	131
	Pourcentage %	75	50	45,94	82,5	80,7	59,5	67,52

II – Description de la population:

1-Description de la population en FIV :

L'âge moyen des femmes pour toute la période d'étude était de 37,35ans. 68% de ces femmes avaient plus de 35ans et 20% avaient plus de 40ans.

La population décrite a été répartie par tranche d'âge et représentée sur le Graphique 2 :



Graphique 2 : Description de la population en FIV

L'évolution de l'âge des patientes était inconstante durant les années, cependant nous avons remarqué qu'il y avait une augmentation progressive du pourcentage des femmes âgées de plus de 40 ans, qui est passé de 14 % en 2001 à 43 % en 2003 pour atteindre 47 % en 2005.

Cette tendance à prendre en charge des femmes de plus en plus âgées en PMA implique que la durée de stérilité prise en charge en FIV est de plus en plus longue. Ainsi, la durée moyenne de la stérilité était de 8,68 ans ; elle était de 5,85 ans en 2001 puis elle a doublé en 2005 pour atteindre 10,41 ans. L'évolution de l'âge des patientes et de la durée de stérilité selon les années est détaillée sur le tableau IV.

Tableau IV : Description de la population en FIV selon les années

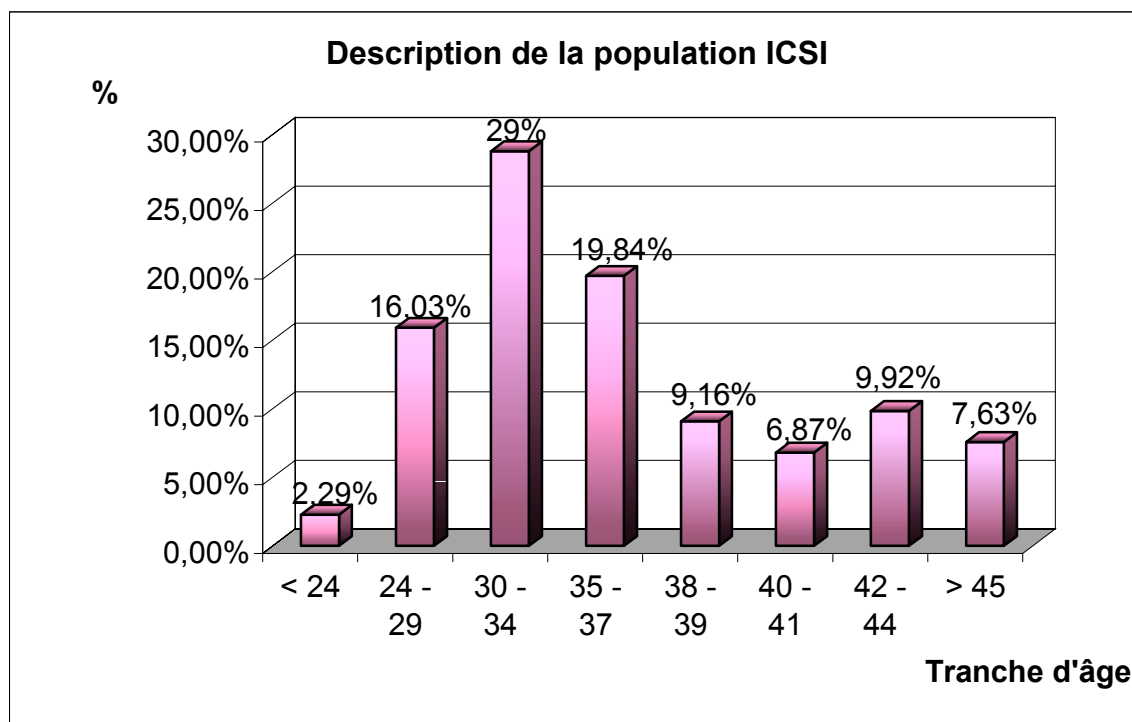
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	TOTAL
Effectif		1	7	20	7	11	17	63
Age moyen des patientes (ans)		42	37,42	37,55	36	37,36	35,29	37,35
≤24 ans	%	0	0	0	14,28	0	0	1,58
	Nb	0	0	0	1/7	0	0	1/63
25-29 ans	%	0	0	0	0	18,18	0	3,17
	Nb	0	0	0	0	2/11	0	2/63
30-34 ans	%	0	14,28	25	28,57	18,18	35,29	25,39
	Nb	0	1/7	5/20	2/7	2/11	6/17	16/63
35-37 ans	%	0	57,14	30	14,28	9,09	5,88	20,63
	Nb	0	4/7	6/20	1/7	1/11	1/17	13/63
38-39 ans	%	0	14,28	20	0	9,09	11,76	12,69
	Nb	0	1/7	4/20	0	1/11	2/17	8/63
40-41 ans	%	0	0	5	28,57	18,18	41,17	19,04
	Nb	0	0	1/20	2/7	2/11	7/17	12/63
42-44 ans	%	100	14,28	10	0	9,09	5,88	9,52
	Nb	1/1	1/7	2/20	0	1/11	1/17	6/63
≥45 ans	%	0	0	10	14,28	18,18	0	7,93
	Nb	0	0	2/20	1/7	2/11	0	5/63
≥35 ans	%	100	85,71	70	57,14	63,63	64,7	68,25
	Nb	1/1	6/7	14/20	4/7	7/11	11/17	43/63
≥40 ans	%	100	14,28	25	42,85	45,45	47,05	20,63
	Nb	1/1	1/7	5/20	3/7	5/11	8/17	13/63
Durée moyenne d'infertilité (ans)		5	5,85	7,75	10,71	8,54	10,41	8,68

2-Description de la population en ICSI :

Procréation médicalement assistée à Marrakech

Pour la période d'étude, l'âge moyen des patientes bénéficiant d'une ICSI était de 32 ans. Ces femmes ont été toujours un peu plus jeunes que celles des FIV classiques. Nous avons remarqué que le pourcentage des femmes incluses pour cette technique augmente avec l'âge jusqu'à 30-34 ans puis diminue pour ne pas dépasser 7 % après 45ans. Les patientes âgées de plus de 35ans ont représenté 53,43 % ; et 24,42 % des femmes avaient plus de 40ans.

Les tranches d'âge des femmes ayant eu une ICSI sont représentées sur le graphique 3.



Graphique 3 : Description de la population en ICSI

L'évolution de l'âge de femme est encore une fois inconstant durant les années. Grossièrement, comme en FIV, nous avons noté une augmentation progressive de l'âge des femmes.

L'infécondité a été de durée voisine, avec la même évolution au cours des années (Tableau V).

Tableau V : Evolution de l'âge dans la population en ICSI

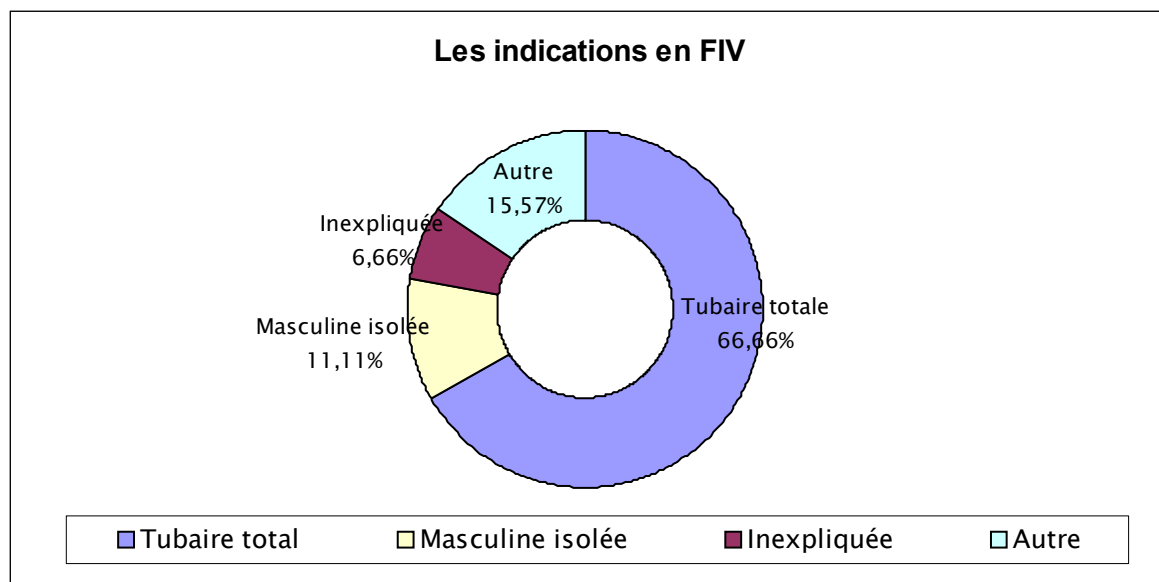
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total
Effectif		3	7	17	33	46	25	131
Age moyen des femmes		36.66	25.28	22.70	36.06	34.5	30	32.06
≤ 24 ans	%	0	14.28	0	0	2.17	4	2.29
	Nb	0	1	0	0	1	1	3
25-29ans	%	0	14.28	5.88	15.15	21.73	16	16.03
	Nb	0	1	1	15	10	4	21
30-34ans	%	33.3	28.57	35.29	24.24	28.26	32	29
	Nb	1	2	6	8	13	8	38
35-37ans	%	0	42.85	23.53	21.21	17.39	16	19.84
	Nb	0	3	4	7	8	4	26
38-39ans	%	66.6	0	5.88	9.09	6.52	12	9.16
	Nb	2	0	1	3	3	3	12
40-41ans	%	0	0	17.64	3.03	6.52	8	6.87
	Nb	0	0	3	1	3	2	9
42-44ans	%	0	0	5.88	21.21	6.52	8	9.92
	Nb	0	0	1	7	3	2	13
≥ 45 ans	%	0	0	5.88	6.06	10.87	8	7.63
	Nb	0	0	1	2	5	2	10
≥ 35 ans	%	66.6	42.85	58.82	60.6	47.82	52	53.43
	Nb	2	3	10	20	22	13	70
≥40 ans	%	0	0	29.41	30.3	23.91	24	24.42
	Nb	0	0	5	10	11	6	32
Durée moyenne d'infertilité (ans)		6	6.57	5	8.84	11.36	6.28	7.42

III- Indications:

1- Les indications en FIV :

La première indication de la FIV a été l'obstruction des trompes, conséquence habituelle de l'infection tubaire. L'obstacle est court circuité du fait de la fécondation extracorporelle. Dans notre étude, les indications tubaires ont représenté 66,66 % des indications pour une FIV, elles constituaient l'indication princeps en FIV malgré la chute à 45 % que nous avons noté en 2004. Elle a été associée à un facteur masculin dans 6,6 % des cas (Tableau VI et Graphique 4). Les indications masculines isolées ont été présentes dans 11,11 % des cas dans notre série et elles ont constitué la 4^{ème} cause après les étiologies ovariennes (les ovaires poly-kystiques, les insuffisances ovariennes) et l'endométriase.

La FIV a été réalisé chez 6,66 % des patientes après un bilan étiologique négatif fait d'hystérogaphie, hystéroscopie, coelioscopie et dosage hormonal chez la femme ; spermogramme avec test de migration survie TMS chez l'homme et bilan infectieux chez le couple.



Graphique 4 : Les indications en FIV

(NB : Autres indications : ovariennes, endométriase)

L'évolution des indications pour fécondation in vitro classique selon les années a montré une tendance à limiter les indications masculines isolée : 22 % des cas de FIV classique ont été indiqués en 2002 pour des anomalies de spermogramme isolées et uniquement 7 % en 2005. Encore une fois la fluctuation de l'activité de PMA selon les années à Marrakech ne permet pas d'analyser l'évolution des autres indications.

Tableau VI : L'évolution des indications en FIV

		2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total
Effectif (nombre de patiente)		1	5	18	6	11	13	45
Indication Tubaire isolée	%	0	0	33,33	66,66	36,36	38,46	33,33
	Nb	0	0	6/18	4/6	4/11	5/13	15/45
Indication Tubaire et masculine	%	100	40	11,11	16,6	0	0	6,6
	Nb	1/1	2/5	2/18	1/6	0	0	3/45
Indication Masculine isolée	%	0	20	22,22	16,67	9,09	7,69	11,11
	Nb	0	1/5	4/18	1/6	1/11	1/13	5/45
Total des indications tubaire	%	100	80	61,11	83,33	45,45	76,92	66,66
	Nb	1/1	4/5	11/18	5/6	5/11	10/13	30/45
Endométriose	%	0	20	5,55	0	18,18	7,69	11,11
	Nb	0	1/5	1/18	0	2/11	1/13	8/45
Indication Ovarienne (OPK. IO)	%	0	40	22,22	16,6	45,45	38,46	35,5
	Nb	0	2/5	4/18	1/6	5/11	5/13	16/45
inexpliquée	%	0	0	10	0	9,09	0	6,66
	Nb	0	0	2/18	0	1/11	0	3/45

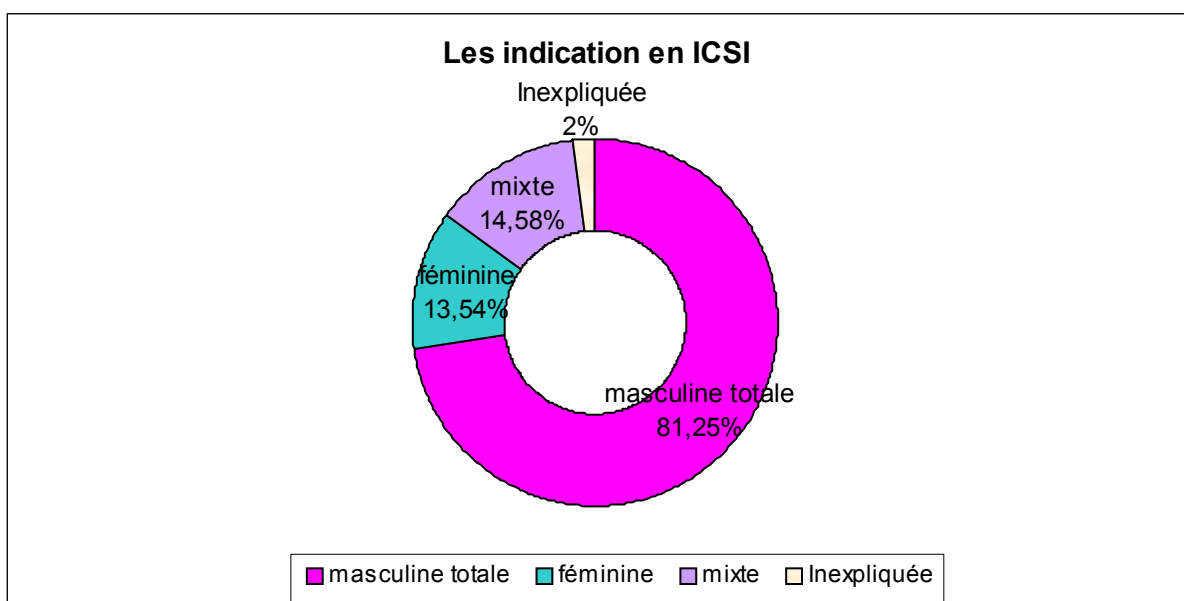
NB: Le total des indications tubaire est supérieur à la somme (Tubaire isolée + Tubaire et masculine) car il y a des indications tubaires associées à autre facteur non masculin (ovarien et endométriose).

Les cas d'endométriose étaient toujours associés à un autre facteur d'infertilité.

2- Les indications en ICSI :

Plus de 81 % des ICSI dans notre étude ont été réalisées dans le cadre d'une infertilité masculine.

Les OATS (Oligo-astheno-téatospermies sévères: <1million de spermatozoïdes/ml) ont représenté 60,41 % des indications masculines, comme le montre le tableau VII et graphique 5, suivies par les azoospermies qui ont représenté environ 19 % des cas. Dans 20 cas d'ICSI, une biopsie testiculaire a été effectuée avec congélation de spermatozoïdes. Les indications féminines ne représentent que 13,54 % des indications pour ICSI.



Graphique 5 : Les indications en ICSI

Ces indications féminines pour ICSI continuaient à augmenté surtout en 2005 où elles ont été trouvées dans 39 % des indications, dominés par les atteintes tubaires, après échec de FIV classique, suivi par les anomalies d'ovulation puis l'endométriose.

Tableau VII : L'évolution des indications en ICSI

Procréation médicalement assistée à Marrakech

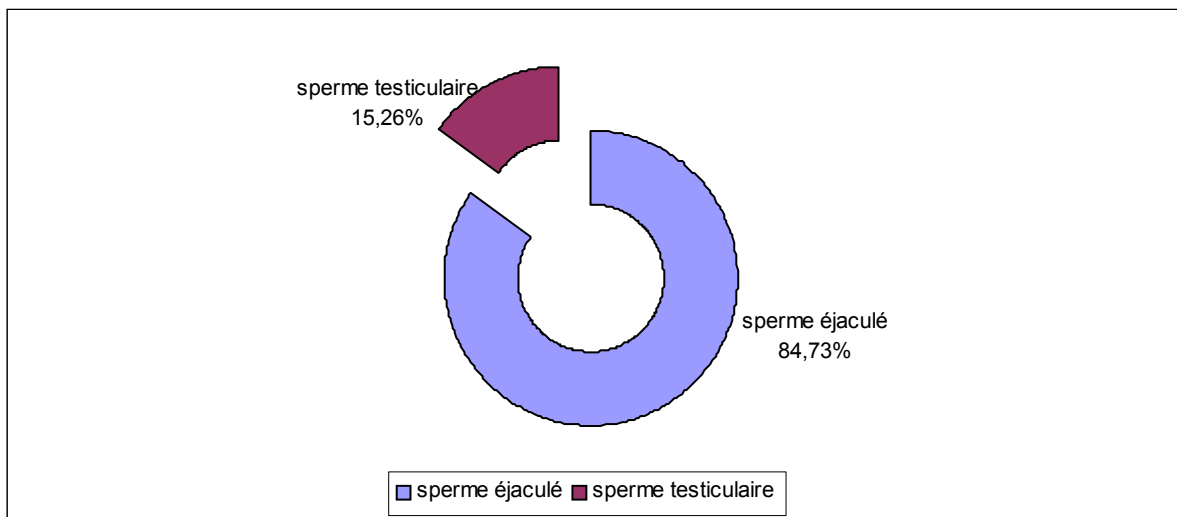
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	TOTAL
Effectif (Nb de patiente)		2	6	16	25	38	23	96
Total des indications masculines	%	100	83,3	81,25	16	86,84	60,86	81,25
	Nb	2/2	5/6	13/16	4/25	33/38	14/23	78/96
Indications masculines et tubaires	%	0	0	12,5	24	18,42	4,34	14,58
	Nb	0	0	2/16	6/25	7/38	1/23	14/96
Indications masculines isolées	%	100	66,66	37,5	52	57,89	47,82	54,16
	Nb	2/2	4/6	6/16	13/25	22/38	11/23	52/96
OATS	%	100	83,3	56,25	72	60,52	43,47	60,41
	Nb	2/2	5/6	9/16	18/25	23/38	10/23	58/96
Azoospermie	%	0	0	25	12	26,32	17,39	18,75
	Nb	0	0	4/16	3/25	10/38	4/23	18/96
Asthénospermie	%	0	0	0	4	7,89	0	1,04
	Nb	0	0	0	1/25	3/38	0	1/96
Indications non Masculines°	%	0	16,66	18,75	8	13,16	39,13	13,54
	Nb	0	1/6	3/16	2/25	5/38	9/23	13/96
*Tubaire	%	0	33,33	25	32	21,05	43,47	26,04
	Nb	0	4/6	4/16	8/25	8/38	10/23	25/96
°Ovarienne	%	0	16,6	25	20	21,05	17,39	16,6
	Nb	0	1/6	4/16	5/25	8/38	4/23	16/96
*Endométriose	%	0	16,6	6,25	8	13,15	8,69	8,33
	Nb	0	1/6	1/16	2/25	5/38	2/23	8/96
Inexpliquée	Nb	0	0	0	0	2	0	2

3- Les indications selon l'origine des spermatozoïdes :

Procréation médicalement assistée à Marrakech

Dans notre série, tous les cycles de FIV classique ont été réalisés après éjaculation au laboratoire. En cas d'absence de spermatozoïde dans le sperme (azoospermie) ou d'absence d'éjaculation, le sperme peut être recueilli chirurgicalement au niveau des voies génitales ou des testicules. 84,73 % des cycles ICSI ont été effectués avec du sperme provenant d'éjaculat frais et dans 15,26 % des cycles ont été réalisées après biopsies testiculaires avec utilisation de spermatozoïdes testiculaires, soit dans 20 cas pour ICSI (Graphique 6).

Dans notre expérience, un cas de biopsie testiculaire pour azoospermie a été suivi par une congélation des spermatozoïdes testiculaires.



Graphique 6 : Origine des spermatozoïdes

IV- Répartition des rangs des tentatives

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

1- Répartition du rang de tentative en FIV :

En fécondation in vitro classique, une seule tentative a été réalisée dans 55,55 % des cas, 13% des patientes ont bénéficié d'une 2^{ème} tentative et moins de 2 % des patientes ont eu recours à plus de 2 tentatives (Tableau VIII).

Tableau VIII : Les rangs de tentative en FIV:

Procréation médicalement assistée à Marrakech

	TOTAL des cas (sur un effectif de 63 ponctions pour FIV)	Pourcentage (%)
1 tentative	35	55,55
2 tentatives	8	12,7
3 tentatives	1	1,6
4 tentatives	1	1,6
Plus que 4 tentatives	1	1,6

2-Répartition du rang de tentative en ICSI :

Dans 6,10 % des cas, l'ICSI a été réalisée après échec de FIV classique. Une seule tentative d'ICSI a été réalisée chez 52 % des femmes. Le recours à une 2^{ème} tentative est observé dans 15 cas. Moins de 4 % des patientes ont eu recours à plus de 2 tentatives (Tableau IX).

Tableau IX : Les rangs de tentative en ICSI:

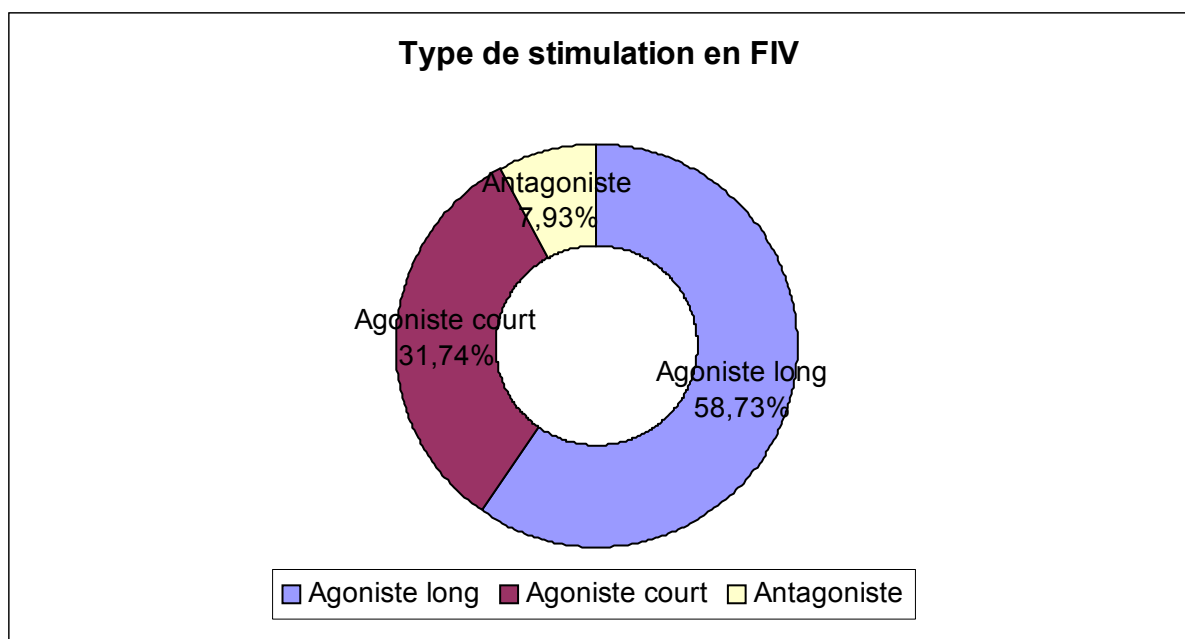
	TOTAL des cas (sur un effectif de 131 ponctions pour ICSI)	Pourcentage (%)
ICSI après échec de FIV	8	6,10
1 tentative ICSI	68	52
2 tentatives ICSI	15	11,45
3 tentatives ICSI	5	3,8
4 tentatives ICSI	2	1,5
Plus que 4 tentatives ICSI	1	0,76

V- Protocoles de stimulation ovarienne

Dans notre expérience, aucun cycle ovarien n'a été spontané. L'utilisation de gonadotrophines exogènes a été large pour tous les cycles ovariens associés aux agonistes de GnRH (pour majorer l'effet stimulateur des gonadotrophines ou pour créer un blocage hypophysaire permettant de contrôler le cycle ovarien et prévenir une ovulation prématurée) ou aux antagonistes de GnRH.

1- Protocoles de stimulation utilisés en FIV :

Les protocoles agonistes long étaient les plus utilisés : 58,73 % des cycles utilisés pour FIV classique, suivis par les protocoles agonistes court à 31,74 % limitant la durée de stimulation en bénéficiant de l'effet Flare up initial des agonistes. Les antagonistes de GnRH ne sont utilisés que dans 7,93% des cas (Graphique 7).



Graphique 7 : Les protocoles de stimulation ovarienne en FIV

Même si l'évolution de la pratique de la PMA à Marrakech n'était pas constante, on voit que l'évolution de l'utilisation des protocoles agonistes est en progression avec un passage

Procréation médicalement assistée à Marrakech

d'une prédominance des protocoles courts durant les premières années vers une prédominance des protocoles long depuis 2002.

Les antagonistes étaient introduits en FIV depuis 2003, leur utilisation reste toujours limité (Tableau X).

Tableau X : L'évolution des protocoles de stimulation en FIV

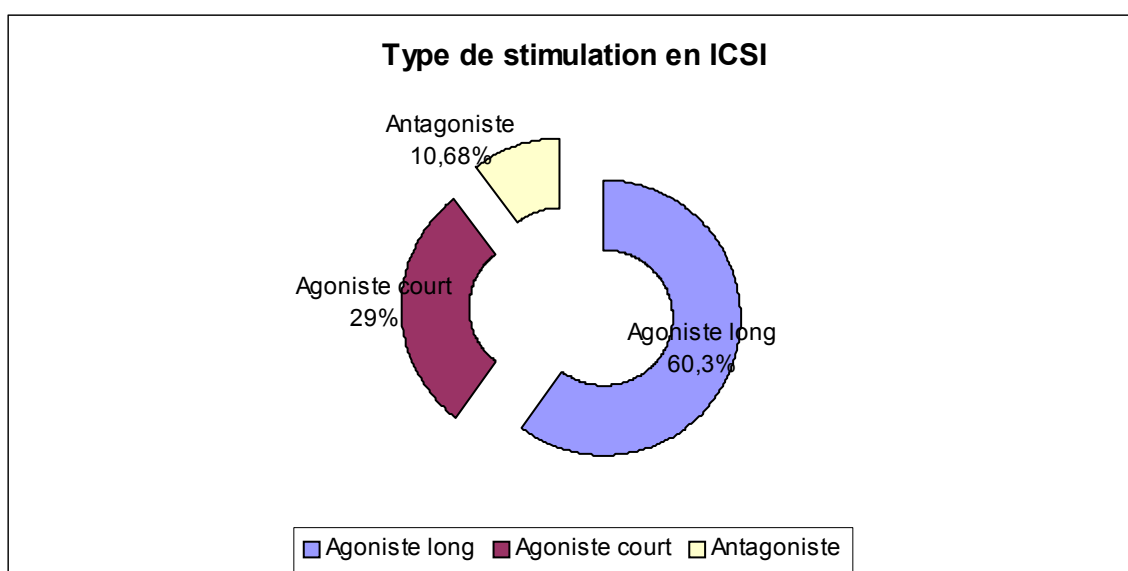
		Répartition des cycles						Total
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
Protocole agoniste long	%	0	28.57	65	42.85	90.9	52.94	58.73
	Nb	0	2/7	13/20	3/7	10/11	9/17	37/63
Protocole agoniste court	%	100	71.42	30	42.85	9.09	23.52	31.74
	Nb	1/1	5/7	6/20	3/7	1/11	4/17	20/63
Protocole antagoniste	%	0	0	0	14.28	0	23.52	7.93
	Nb	0	0	0	1/7	0	4/17	5/63
Nombre moyen d'unité de gonadotrophine		1125	1269.64	2143.24	2432.14	2336.81	2089.70	1899.42
Taux moyen d'Oestradiol en fin de stimulation		2302.52	2651.28	1682.83	1914.2	2167.71	1730.29	2074.8
Effectif		1	7	20	7	11	17	63

La durée moyenne de la stimulation dans notre étude était de 11 jours (11,38 j) durant laquelle 1899,42 UI de gonadotrophine en moyenne a été utilisées

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

2- Protocoles utilisés en ICSI :

Comme en FIV classique, les protocoles de stimulation ovarienne utilisant les agonistes étaient prédominants avec 60,3 % des tentatives pour ICSI en protocole agoniste long et 29 % en protocole court. Les antagonistes n'ont été utilisés que dans 10,7 % des cycles (Graphique 8).



Graphique 8 : Les protocoles de stimulation ovarienne en ICSI

Les antagonistes ont été introduits depuis 2001, leur utilisation a augmenté progressivement durant les années pour atteindre 20 % en 2005. Malgré leur prédominance, les agonistes en protocoles long sont en diminution durant les années : passage de 82 % des cycles en 2002 à 52 % en 2005 (Tableau XI). Comme en FIV la durée moyenne de stimulation est de 11,27 jours, durant laquelle une dose moyenne plus élevée de gonadotrophines a été utilisée : 2338,55 UI. Tous les cycles ovarienne ont bénéficié du même monitoring déjà décrit en FIV, et la

Procréation médicalement assistée à Marrakech

courbe d'oestradiolémie a mis en évidence un taux d'oestradiol fin de stimulation inférieur à celui trouvé en FIV classique : 1701 versus 2074 pg/ml.

Les résultats concernant les protocoles utilisés en ICSI sont résumés dans le tableau XI.

Tableau XI : L'évolution des protocoles de stimulation en ICSI

		Répartition des cycles						Total
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
Protocole agoniste long	%	0	14.28	82.35	60.6	67.39	52.	60.3
	Nb	0	1/7	14/17	20/33	31/46	13/25	79/131
Protocole agoniste court	%	100	71.42	17.64	33.33	19.56	28	29
	Nb	3/3	5/7	3/17	11/33	9/46	7/25	38/131
Protocole antagoniste	%	0	14.28	0	18.18	13.04	20	10.68
	Nb	0	1/7	0	2/33	6/46	5/25	14/131
Nombre moyen d'unité de gonadotrophine		1491.66	2257.14	2690.41	2257.75	2675.55	2658.8	2338.55
Taux moyen d'oestradiol fin de stimulation		1320	1849.32	1997.39	1506.58	1726.11	1808.26	1701.27
Effectif		3	7	17	33	46	25	131

Les préparations hormonales utilisées pour la stimulation ovarienne sont des gonadotrophines exogènes extraites des urines des femmes ménopausées (hMG) ou purifiées ou encore fabriquées par génie génétique, dites recombinante. La forme des gonadotrophines la plus utilisée dans notre étude est la FSH recombinante (Gonal F®, Puregon®) qui a été utilisée pour la stimulation de plus de la moitié de tous les cycles de PMA comme le montre le tableau XII.

Tableau XII : Taux global d'utilisation des gonadotrophines

Gonadotrophines	Pourcentage d'utilisation
HMG (Humegon®, Pergonal®, Menopur®)	43%
FSH recombinante (Gonale F®, Puregon®)	54%
FSH urinaire purifiée (Fostimon®)	0.9%
Anti-oestrogène	0.9%
Imprécisés	1,2%

VI. Caractères biologiques

1- Caractéristique biologique en FIV :

Le nombre moyen d'ovocytes recueillis par ponction ovocytaire en vue d'une fécondation in vitro classique était de 4,26 avec un nombre moyen d'embryons obtenus de 3,14; soit un taux moyen de fécondation de 73,6 %. Ce taux signifie le pourcentage d'ovocytes recueillis qui seront fécondés (ou qui donneront un embryon). Le tableau XIII met en évidence la prédominance des embryons type A et B dans notre étude. Le remplacement ou le transfert embryonnaire en intra utérin a concerné essentiellement ces deux types embryonnaires et il a été effectué à J2 pour un nombre moyen de 2,31 embryons avec un extrême de 8 embryons remplacés. Ce nombre d'embryon transféré est grossièrement constant durant toutes les années.

Les procédures de congélation n'ont vu le jour qu'en 2005, où 6 embryons obtenus ont été congelés sur les 63 ponctions réalisées pour FIV classique. Deux replacements d'embryon décongelé ont été réalisés en FIV.

Tableau XIII: Caractéristiques biologiques en FIV

		2001	2002	2003	2004	2005	Total
Nombre d'Ovocytes ponctionnés		5.71 (40/7)	3.85 (77/20)	4.71 (33/7)	4.63 (51/11)	4 (68/17)	4.26 (269/63)
Nombre d'Embryons obtenus		3.71 (26/7)	2.25 (45/20)	4.14 (29/7)	4 (44/11)	3.17 (54/17)	3.14 (198/63)
Taux de fécondation		65 %	58.44 %	87.87 %	86.27 %	79.41 %	73.6 %
Type D'embryon	A	14	18	17	16	36	101
	B	5	8	0	5	14	32
	C	0	2	2	1	1	6
	D	0	0	0	0	0	0
Nombre d'Embryon remplacé		2.85 (20/7)	2 (40/20)	2.42 (17/7)	2.81 (31/11)	2.23 (38/17)	2.31 (146/63)
Embryon Congelé/ponction		0	0	0	0	0.35 (6/17)	0.095 (6/63)
Embryon Congelé / congélation		0	0	0	0	(6/1)	(6/1)
Embryon décongelé		0	0	0	0	2	2
Ponction blanche		0	0	0	1	0	1
Déprogrammation		2	2	0	1	0	5

2- Caractéristiques biologiques en ICSI :

Le nombre moyen d'ovocytes recueillis par ponction en ICSI est de 5 avec un nombre moyen d'embryons obtenus par ponction après microinjection intracytoplasmique de spermatozoïde préparé de 3,48 ; soit un taux de fécondation pour l'ICSI qui atteint 69,87 %.

Le transfert d'embryon dans la cavité utérine est comme en FIV classique était effectué 48 heures après la microinjection et a concerné en moyenne 2,44 embryons souvent de type A ou B. Dans un cas, il a été réalisé sous anesthésie générale à cause de la non coopération de la patiente.

La congélation d'embryon est par contre pratiquée depuis 2001 pour les embryons non transféré en cycle d'ICSI. Mais la pratique de cette technique reste très timide où le nombre d'embryons congelés par ponction ne dépasse pas 0,24.

L'évolution de ces paramètres en chiffre est représentée sur le tableau XIV.

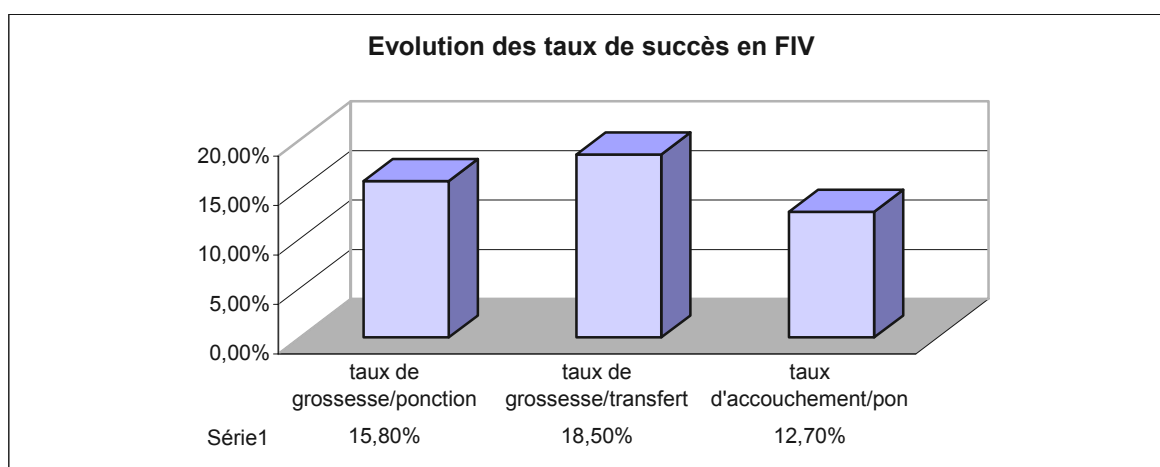
Tableau XIV: Caractéristiques biologiques en ICSI

		2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total
Nombre d'Ovocytes ponctionnés		2.3 (7/3)	6.71 (47/7)	6.17 (105/17)	3.69 (122/33)	4.87 (224/46)	5.96 (149/25)	4.99 (654/131)
Nombre d'Embryons obtenus		0.66 (2/3)	2.57 (18/7)	3.82 (65/17)	2.60 (86/33)	3.63 (167/46)	4.76 (119/25)	3.48 (457/131)
Taux de fécondation		28.57%	38.29%	61.9%	70.49%	74.55%	79.86%	69.87%
Type D'embryon	A	2	10	33	51	51	71	218
	B	0	2	11	6	2	24	45
	C	0	0	5	0	2	4	11
	D	0	0	0	0	0	0	
Nombre d'Embryons remplacés		0.66 (2/3)	1.85 (13/7)	2.94 (50/17)	2.09 (69/33)	2.52 (116/46)	2.8 (70/25)	2.44 (320/31)
Embryons congelés /ponction		0	0.28 (2/7)	0.11 (2/17)	0.39 (13/33)	0.11 (5/46)	0.4 (10/25)	0.24 (32/131)
Embryon Congelé/congélation		0	2 (2/1)	2 (2/1)	3.25 (13/4)	5 (5/1)	5 (10/25)	3.55 (32/9)
Embryons décongelés		0	0	0	2	0	0	2
Ponction blanche		1	0	1	2	1	1	6
Déprogrammation		1	0	0	0	0	1	2

VII- Evolution des taux de succès

1-Evolution des taux de succès en FIV :

Le taux moyen de grossesse par ponction en FIV, sur toute la période d'étude a été de 23,81 %. Dans ce taux nous n'avons trouvé que 15,8 % de grossesse clinique par ponction. Le reste du pourcentage a été fait de grossesse chimique qui n'est qu'une augmentation transitoire et isolée du taux de β HCG. Le taux de grossesse clinique par transfert a été de 18,5 %, éliminant les ponctions ovocytaires qui n'ont pas abouties à un transfert intra utérin d'embryon, soit à cause d'une absence de fécondation ou bien une fécondation effectuée par plusieurs spermatozoïdes et donc un zygote non viable. Parfois le transfert est annulé à cause d'un arrêt du développement embryonnaire ou un développement très médiocre. Le taux moyen de transfert par ponction dans notre étude est de 85,71 %. Ces grossesses cliniques ont évolué vers un accouchement dans 12,7 % des cas (Graphique 9).



Graphique 9 : Les taux de succès en FIV

En 2001, le taux de grossesse clinique par transfert était de 16,66 % sans accouchement contre 36,36 % en 2004 avec 18,18 % accouchement (Tableau XV).

Tableau XV: Evolution des taux de succès en FIV

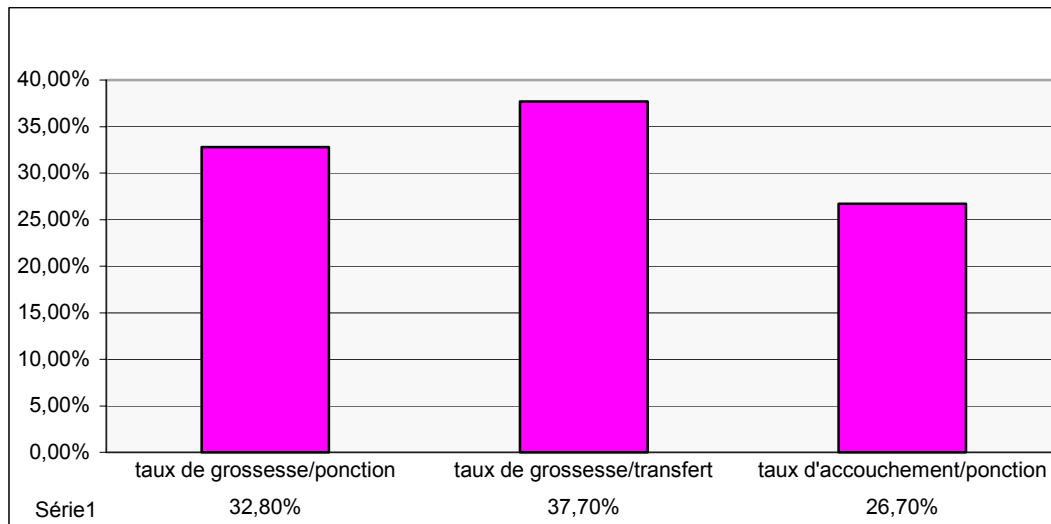
Procréation médicalement assistée à Marrakech

		2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total
Effectif		1	7	20	7	11	17	63
Taux de grossesse clinique/ ponction	%	0	14,28	30	14.28	18,18	0	15,8
	Nb	0	1/7	6/20	1/7	2/11	0/17	10/63
Taux de grossesse clinique /transfert	%	0	16,6	35,3	14.28	25	0	18,5
	Nb	0/1	1/6	6/17	1/7	2/8	0/15	10/54
Accouchement/ ponction	%	0	0	25	14.28	18.18	0	12.7
	Nb	0/1	0/7	5/20	1/7	2/11	0/17	8/63
Transfert /ponction	%	100	85.71	85	100	72.72	88.23	85.71
	Nb	1/1	6/7	17/20	7/7	8/11	15/17	54/63
Cycles avec congélation		0	0	0	0	0	1	1

2- Evolution des taux de succès en ICSI :

Le taux global de grossesses par ponction en ICSI, sur toute la période d'étude, a été de 42 % où les grossesses cliniques par ponction étaient de 32,8 % avec un taux moyen de transfert par ponction de 87 %. Et donc un taux de grossesse par transfert de 37,72 %.

Ces grossesses ont évolué vers l'accouchement dans 26,71% (Graphique 10).



Graphique 10 : Les taux de succès en ICSI

Les cycles avec congélation sont, comme en FIV, très peu réalisés.

Le taux de grossesse clinique par ponction était en augmentation progressive depuis 2003, il est passé de 27 % par ponction réalisé pour ICSI à 40 % en 2005. Ceci est suivi par une augmentation progressive des naissances après une ICSI allant de 18 % en 2003 à 36 % (Tableau XVI).

L'absence de transfert d'embryon en ICSI était due, en plus des raisons sus citées en FIV classique, à des ponctions ovariennes blanches ou la présence d'un risque d'hyperstimulation ovarienne.

Tableau XVI: Evolution des taux de succès en ICSI

Procréation médicalement assistée à Marrakech

		2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total
Effectif		3	7	17	33	46	25	131
Transfert/ ponction	%	100	100	94.11	72.72	93.47	88	87.02
	Nb	3/3	7/7	16/17	24/33	43/46	22/25	114/131
Taux grossesse clinique / ponction	%	33.33	28.57	35,3	27,27	32,6	40	32,8
	Nb	1/3	2/7	6/17	9/33	15/46	10/25	43/131
Taux grossesse clinique/ transfert	%	33.33	28.57	37,5	37,5	35	45,45	37,72
	Nb	1/3	2/7	6/16	9/24	15/43	10/22	43/114
Accouchement /ponction	%	33.33	28.57	35.3	18.18	23.91	36	26.71
	Nb	1/3	2/7	6/17	6/33	11/46	9/25	35/131
Cycles avec congélation		0	0	0	1	0	1	2

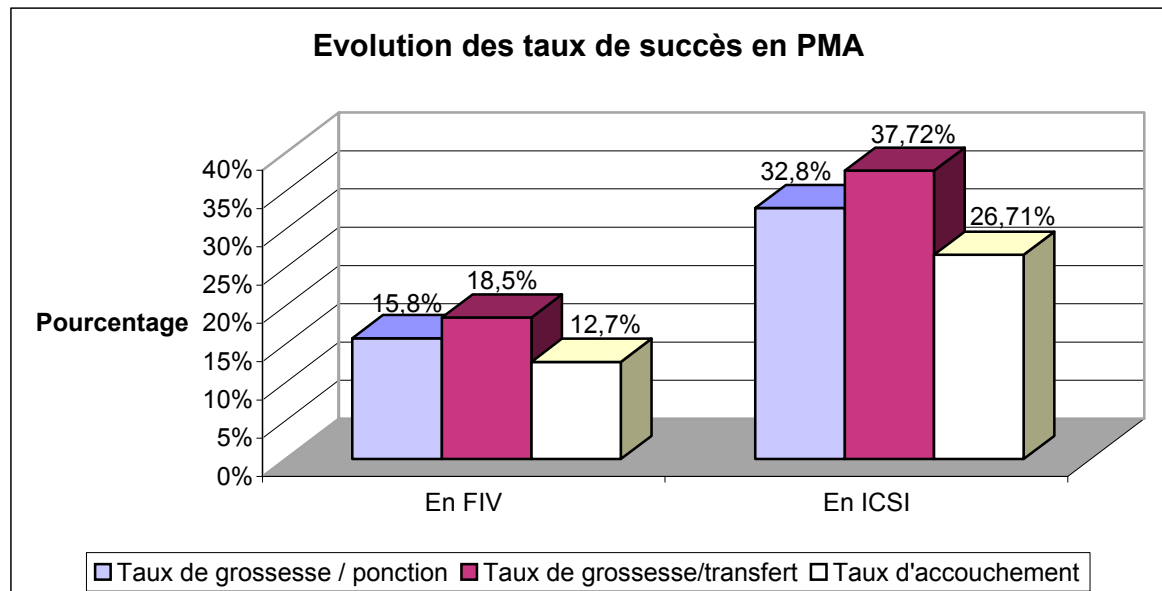
NB : Le nombre d'accouchement est inférieur au nombre de grossesses car il y a des grossesses chimiques (β HCG élevé) et des fausses couches.

En résumé, les résultats en matière de grossesse clinique par ponction et par transfert et le taux d'accouchement est plus important en ICSI qu'en FIV classique :

- **43 grossesses cliniques /131 ponctions en ICSI (soit 32,8 %) contre 10 grossesses /63 ponctions en FIV classique (soit 15,8 %).**
- Taux moyen de transfert est légèrement plus élevé en ICSI : 87.02 % en ICSI et 85.71 % en FIV.
- **43 grossesses cliniques /114 transferts en ICSI (soit 37,72 %) contre 10 grossesses cliniques/54 transferts en FIV (soit 18,5 %)**

Procréation médicalement assistée à Marrakech

– 35 accouchements / 131 ponction réalisées pour ICSI (soit 26.71 %) contre 8 accouchements / 63 ponctions réalisées pour FIV classique (soit 12.7 %) (Graphique 11).



Graphique 11 : Le taux des succès en PMA

VIII– Evolution des résultats selon l'âge des patientes

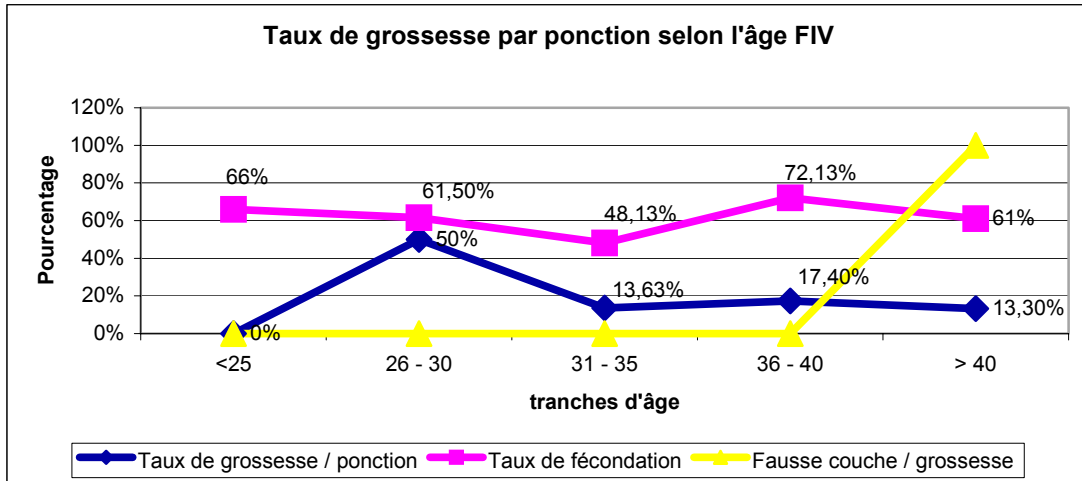
1– Résultats en FIV selon l'âge des patientes :

Le taux de grossesse clinique par ponction a atteint son pic chez les femmes entre 26 et 30 ans (50 % des grossesses). Un bon résultat a été aussi noté entre 35 et 37 (23 % des grossesses par ponction). Toutes ces grossesses ont évolué vers un accouchement.

Le taux d'accouchement diminuait avec l'âge surtout après 37 ans et s'effondre à partir de 42ans. Au delà de 45ans, une seule grossesse a été obtenue mais suivie d'un avortement précoce.

Le taux d'avortement a atteint son maximum à partir de 42 ans où toutes les grossesses ont été compliquées de fausse couche.

Les résultats en FIV classique selon l'âge des patientes sont représentés sur le graphique 13.

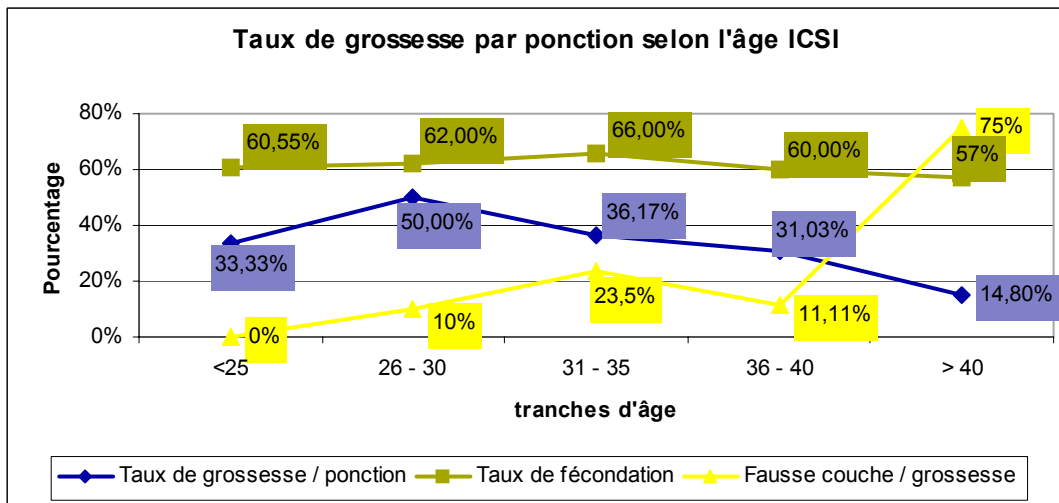


Graphique 13 : Résultats en FIV selon l'âge des patientes

2- Résultats en ICSI selon l'âge des patientes

En ICSI, le taux optimal des grossesses cliniques a été observé chez les femmes de 25 à 35 ans. Encore une fois, un taux élevé de grossesse clinique par transfert a été noté chez les femmes de 31 à 35 ans. Une diminution significative de ce taux a été observée au delà de 40 ans.

Le taux des fausses couches augmentait progressivement avec l'âge de la femme pour atteindre son maximum (74%) à partir de 40 ans (Graphique 14).



Graphique 14 : Résultats en ICSI selon l'âge des patientes

IX- Evolution des résultats selon les indications :

1- Taux de grossesse selon l'indication en FIV :

Le taux moyen des grossesses cliniques pour les indications tubaires a été de 13,33 % avec un taux d'accouchement de 66,66 %.

Dans les couples où un facteur masculin était associé à l'étiologie tubaire (8 cas), le taux de grossesse a été de 37,5 % (3cas).

12 % des couples souffrant d'une endométriose ou un problème ovarien chez la femme ont obtenu une grossesse (Tableau XVII).

Tableau XVII : Evolution du taux de grossesse en FIV selon les indications

INDICATION		Taux de grossesse/ponction	Taux de grossesse/transfert	Taux d'accouchement/grossesse
Tubaire isolée	%	8	8,7	100
	Nb	2/25	2/23	2/2
Tubaire et masculine	%	37,5	42,8	66,66
	Nb	3/8	3/7	2/3
Masculine isolée	%	16,66	20	100
	Nb	1/6	1/5	1/1
Total des tubaires	%	13,33	15,88	66,66
	Nb	6/45	6/39	4/6
Endométriose	%	12,5	20	100
	Nb	1/8	1/5	1/1
Ovarienne	%	11,11	14,28	50
	Nb	2/18	2/14	½
inexpliquée	%	33,33	50	100
	Nb	1/3	½	

2- Taux de grossesse selon les indications en ICSI :

Le taux moyen de grossesse pour les indications masculines a été de 33,4 % avec un taux d'accouchement par grossesse de 77,77 %. 28 % des patients souffrant d'une azoospermie ont

Procréation médicalement assistée à Marrakech

obtenu une grossesse qui a évolué vers l'accouchement dans 57 % des cas. Pour les indications non masculines, nous avons inclus les cas d'obstructions tubaires, d'endométriose et de dysovulations; le taux de grossesse dans cette catégorie a été de 34,78 % (Tableau XVIII).

Tableau XVIII : Evolution du taux de grossesse en ICSI selon les indications

Indications		Taux de grossesse /ponction	Taux de grossesse /transfert	Taux d'Accouchement par grossesse
Indications masculines totale	%	33,4	38,7	77,77
	Nb	36/106	36/93	28/36
Oligo-astheno- spermie	%	32,5	37,5	81,48
	Nb	27/83	27/72	22/27
Azoospermie	%	28	30,43	57,14
	Nb	7/25	7/23	4/7
Asthénospermie	%	33,33	33,33	100
	Nb	2/6	2/6	2/2
Masculine et tubaire	%	16,66	23	66,66
	Nb	3/18	3/13	2/3
Indications masculine isolée	%	37,14	38,23	88,46
	Nb	26/70	26/68	23/26
Indications non masculine	%	34,78%	40	62,5
	Nb	8/23	8/20	5/8

X- Evolution des résultats selon le rang de la tentative :

1- Les résultats en FIV selon le rang de la tentative

Procréation médicalement assistée à Marrakech

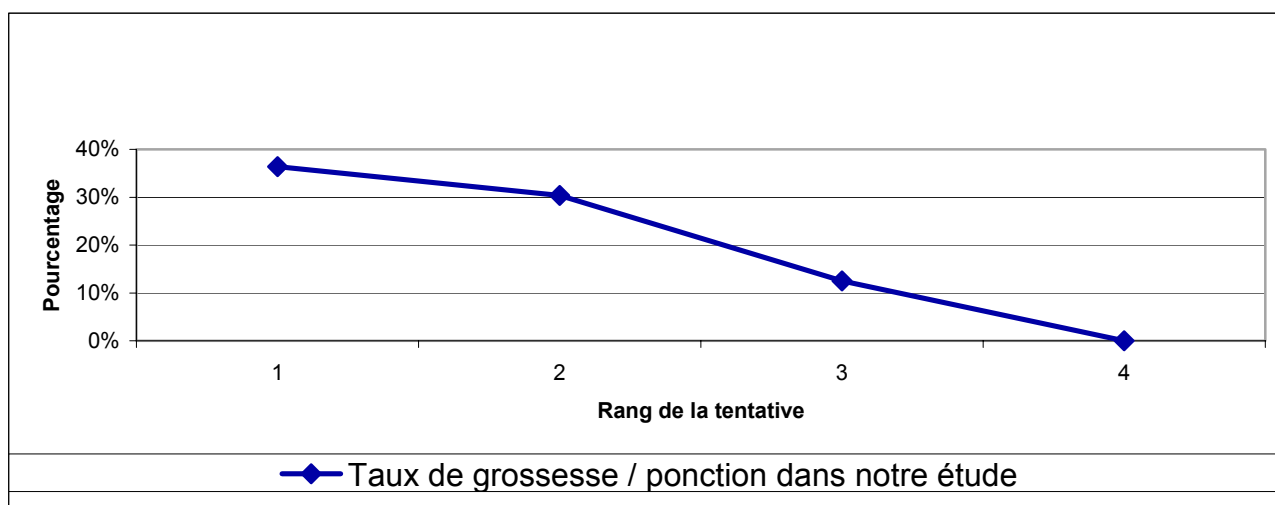
Pour la première tentative, le taux de grossesse a été de 20 %. A partir de la deuxième tentative, les taux de grossesse ont atteint 15 %. Au delà de la troisième tentative, les chances de grossesse étaient quasi-nulles (Tableau XIX).

**Tableau XIX : Taux de grossesse par ponction
selon le rang de la tentative en FIV**

Le rang de la tentative		Le taux de grossesse clinique /ponction
1	%	20
	Nb	7/35
2	%	15
	Nb	2/13
3	%	0
	Nb	0/3
4	%	50
	Nb	½
>4	%	0
	Nb	0/1

2- Les résultats en ICSI selon le rang de la tentative :

Pour la première tentative, le taux de grossesse a été de 36,36 %. A partir de la troisième tentative, les chances de grossesse n'ont pas dépassé 12 %. Le taux de grossesse était quasi-nulles après la quatrième tentative (Graphique 15) .



Graphique 15 : Taux de grossesse par ponction selon le rang de la tentative en ICSI

XI- Evolution des résultats selon le nombre d'embryon transférés

1-Résultats en FIV selon le nombre d'embryons transférés :

Aucune grossesse clinique n'a été notée après le transfert d'un seul embryon en FIV, par contre le taux moyen de grossesse chimique dans ce cas a été de 10 % (Tableau XX - XXI).

Le taux moyen de grossesse clinique pour 2 embryons transférés a été de 23,5 %. Il a dépassé 28 % en cas de transfert de 3 embryons puis a diminué pour le transfert de plus de trois embryons.

Tableau XX : Taux de grossesse clinique selon le nombre d'embryon transféré en FIV

Nombre d'embryon replacés	Taux de grossesse clinique
------------------------------	----------------------------

1	0%
2	23,5%
3	28,57%
4	22,22%
>4	25%

**Tableau XXI : Taux de grossesse globale en FIV
selon le nombre d'embryons transférés**

Nombre d'embryon transférés		Total de toute grossesse (clinique et chimique)
1	%	10
	Nb	1/10
2	%	41.17
	Nb	7/17
3	%	28.57
	Nb	2/7
4	%	25
	Nb	2/8
≥ 4	%	28.57
	Nb	2/7

2- Résultats en ICSI selon le nombre d'embryon transférés:

Le taux moyen de grossesse clinique pour le transfert d'un seul embryon en ICSI a été de 5,5 %.

Procréation médicalement assistée à Marrakech

Ce taux augmentait progressivement avec le nombre d'embryon pour dépasser les 53 % lors du transfert de 3 embryons et atteindre 55% avec 4 embryons remplacés.

Au delà de 4 embryons transférés, le taux de grossesses clinique a diminué (Tableau XXII-XXIII).

**Tableau XXII : Taux de grossesse clinique
selon le nombre d'embryon transféré en ICSI**

Nombre d'embryons transférés	Taux de grossesse clinique
1	5,55%
2	30%
3	53,8%
4	55%
>4	40%

**Tableau XXIII: Taux de grossesse global (chimique et clinique)
en ICSI en fonction du nombre d'embryon transféré**

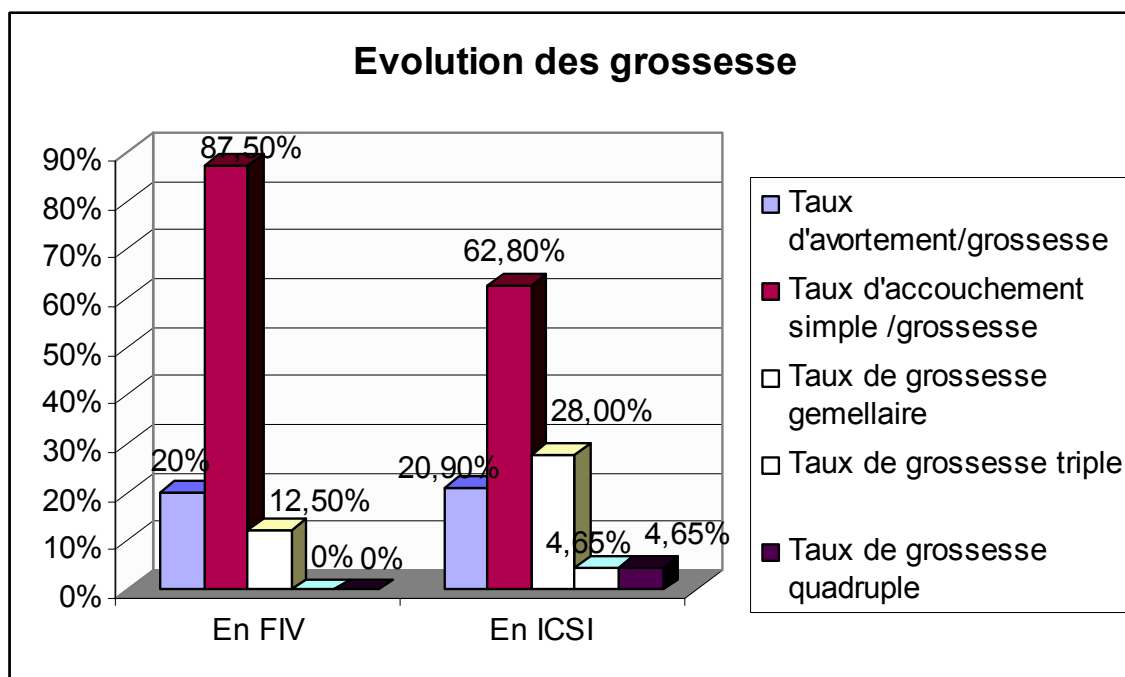
Nombre embryon		Total des grossesses cliniques et chimiques
1	%	25
	Nb	4/16
2	%	33.33
	Nb	10/30
3	%	64.28
	Nb	18/28
4	%	57.14
	Nb	12/21
> 4	%	60
	Nb	12/20

XII- Les complications en PMA

Dans notre étude, nous avons assisté à cinq cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne minime à modéré ayant nécessité un traitement symptomatique associant le repos avec une vessie de glace et des antispasmodiques dans tout les cas, une hospitalisation pour surveillance rapprochée dans un cas, et une intervention chirurgicale coelioscopique pour torsion d'annexe associée dans un autre cas. La prévention du syndrome d'hyperstimulation ovarienne était un souci primordiale chez 9 patientes ayant présenté une réponse ovarienne exagérée, en adaptant les doses des stimulants et parfois en faisant la suspension de l'administration des gonadotrophines et surtout par non injection d'hCG si cette réponse dépasse une certaine limite, dans un cas le transfert embryonnaire a été reporté avec une congélation des embryons. Sur les 10 grossesses obtenues en FIV classique, nous avons noté deux fausses couches en 2001 et en 2002 avec un cas de grossesse double. Aucune grossesse extra-utérine n'a été mentionnée en FIV classique.

En ICSI, la surveillance des 43 grossesses a montré l'évolution vers un avortement précoce dans 9 cas (20,9 %) et la présence d'une grossesse multiple dans 16 cas dont 12 doubles (27,9 %), deux triples (4,65 %) et deux quadruples (4,65 %). Ces dernières ont bénéficié d'une réduction embryonnaire pour les rendre triple après ponction sus pubienne trans-utérin écho guidé. La réduction a été aussi pratiquée sur une grossesse triple sur demande de la patiente. Aucune grossesse extra utérine n'a été mise en évidence.

L'évolution de toutes les grossesses cliniques obtenues par PMA est figurée sur le graphique 12.



Graphique 12 : Evolution des grossesses en PMA

Le suivi a également mis en évidence des complications obstétricales habituelles non majoré (menace d'accouchement prématuré, retard de croissance intra utérin et pré éclampsie). en 2002 : Les 6 accouchements ont été répartis comme suit : 4 naissances vivantes, une mort fœtale in utéro et un décès néonatal par prématurité. L'évolution des grossesses triples et quadruples réduites a été suivi par un accouchement à 39 SA par césarienne dans tout les cas avec un décès néonatal à cause d'une hernie diaphragmatique dans un cas. L'accouchement a été dans la majorité du temps par césarienne du fait de l'âge de la femme et le primiparité et surtout de l'anxiété du couple et de l'obstétricien lors de l'accouchement de ces grossesses.

DISCUSSION

I- Données épidémiologiques générales:

Au Maroc, l'introduction des techniques de la procréation médicalement assistée est récente et le nombre de centres spécifiques est très réduit.

En effet, le nombre moyen de ponctions réalisées par les centres de la PMA de France dépasse de très loin le nombre de ponctions réalisées dans les centres marocains de la procréation médicalement assistée : 35000 ponctions en moyenne par an réalisés à travers 92 centres PMA en France contre un chiffre marocain inconnu vu l'absence de registre national à travers un nombre très limité de centre : 18 centres marocains de PMA (2 à Agadir, 2 à Marrakech, 8 à Casablanca et 4 à Rabat).

D'autres facteurs expliquent cette limitation dans la pratique de la PMA :

-Le coût élevé que chaque tentative nécessite et l'absence d'un système de couverture efficace.

-Les contraintes socioculturelles qui rendent la stérilité encore un sujet tabou au Maroc, et la position de la religion par rapport aux techniques utilisées pourrait faire douter certain nombre de couple candidat à la PMA.

A Marrakech, 200 tentatives ont été enregistrées dans un centre PMA depuis 2000 jusqu'à 2005. Cet échantillon très limité ne permet pas de tirer des conclusions de cette étude, mais permettra d'avoir une idée sur la pratique des techniques de l'assistance médicale à la procréation dans notre ville.

Comme en FIVNAT(45), le taux de ponctions réalisées pour ICSI dépasse celui réalisées pour FIV :

54 % ICSI et 46 % FIV rapportées par FIVNAT.

67 % ICSI contre 32 % FIV dans notre étude.

Le pourcentage total des ICSI dans notre expérience est supérieur à celui rapporté par FIVNAT, ceci peut être expliqué par notre contexte socioculturel qui fait que quand l'homme est confronté à un problème de fertilité, il hésite moins à se prendre en charge que lorsque le problème concerne la femme.

II- Description des populations :

En fécondation in vitro classique, nous avons noté un âge moyen des patientes plus élevé dans notre étude que celui rapporté par FIVNAT(46) : 37,35 ans versus 34,7 ans

Cette différence peut être expliquée par plusieurs phénomènes :

-La consultation des couples stériles d'un centre spécialisé est en générale tardive vu le manque d'information et vu les croyances qui rendent la PMA le dernier recours après les marabouts et guérisseurs traditionnels.

-L'accès au soin n'est pas toujours possible devant le nombre réduit des centres (Casa, Rabat, Marrakech et Agadir) et le coût très élevé avec le manque de prise en charge.

Le profil des patientes ayant eu une FIV en France est détaillé dans le tableau XXIV.

Tableau XXIV : Bilan FIVNAT 2002: Description de la population en FIV (46)

Caractéristiques	1998	1999	2000	2001	2002
Age des femmes (ans)	34,11 ±4,6	34,21 ±4,5	34,41 ±4,5	34,61 ±4,5	34,7 ±4,6
≤ 24 (%)	1,2	0,9	0,9	1,0	1
25 - 29 (%)	16,0	14,9	14,5	13,0	12,4
30 - 34 (%)	36,5	36,7	36,5	35,5	35,8
35 - 37 (%)	21,2	22,1	21,4	22,1	21,1
38 - 39 (%)	11,5	11,4	11,9	12,6	12,6
40 - 41 (%)	7,7	8,6	9,0	9,6	9,8
42 - 44 (%)	5,4	4,7	5,4	5,8	6,3
≥ 45 (%)	0,6	0,6	0,4	0,3	1
Plus de 35 ans (%)	46,4	47,4	48,1	50,4	50,8
Plus de 40 ans (%)	13,7	13,9	14,8	15,7	17,1
Durée d'infertilité (ans)	4,91 ± 2,8	5,01 ± 2,9	4,91 ± 3,0	4,61 ± 2,9	4,5 ± 3

Procréation médicalement assistée à Marrakech

Comme en FIVNAT(46), le pourcentage des femmes dont l'âge est supérieur à 35 ans dépasse les 50 %. L'évolution des âges selon les années n'est pas constante dans notre étude. En FIVNAT, on remarque une évolution progressive de l'âge des patientes.

Cette différence est due au fait que notre échantillon est réduit et ne suit pas une courbe exponentielle car les centres exploités n'ont pas une activité uniquement PMA.

La durée moyenne d'infertilité dans notre série est le double de la durée moyenne rapportée par FIVNAT : 8,68 ans versus 4,5 ans. Ceci s'explique par les raisons citées si dessus qui retardent la prise en charge de la stérilité.

Dans notre étude comme dans les résultats FIVNAT, les femmes incluses dans les protocoles ICSI sont toujours un peu plus jeunes que celles des FIV classiques; l'âge moyen dans notre série était de 32 ans ; dans l'enquête FIVNAT, il est de 33,4ans (TableauXXV). Cependant, on note dans notre étude que plus de 50 % des femmes ont plus de 35 ans. La durée moyenne d'infertilité en ICSI est inférieure à celle retrouvée en FIV mais reste supérieure à celle rapportée par FIVNAT.

Tableau XXV : Bilan FIVNAT 2002: Description de la population en ICSI (46)

CARACTERISTIQUES	1998	1999	2000	2001	2002
Age des femmes (ans)	33,0 ±4,6	33,1 ±4,7	33,2 ±4,6	33,3 ± 4,6	33,4 ±4,7
≤ 24 (%)	2,4	2,1	2,1	2,3	2,2
25 - 29 (%)	22,2	22,6	21,1	19,7	18,9
30 - 34 (%)	39,1	37,5	37,6	37,8	39,1
35 - 37 (%)	18,4	18,9	19,5	20,0	18,8
38 - 39 (%)	8,7	8,8	9,3	9,9	9,9
40 - 41 (%)	5,5	6,4	6,8	6,6	6,6
42 - 44 (%)	3,2	3,3	3,3	3,5	4,1
≥ 45 (%)	0,4	0,4	0,3	0,2	0,4
Plus de 35 ans	36,2	37,8	39,2	40,2	39,8
Plus de 40 ans	9,1	10,1	10,4	10,3	11,3
Durée d'infécondité (ans)	5,0 ±3,0	4,9 ±3,0	4,8 ±3,1	4,4 ±2,9	4,4 ±3,0

III- Les indications en PMA :

Les indications médicales de la fécondation in vitro classique (FIV) peuvent schématiquement se diviser en deux catégories, les indications pour laquelle la FIV est la seule possibilité et les indications plus relatives où la FIV ainsi que l'ensemble des méthodes d'AMP peuvent être appliquées bien que la survenue spontanée d'une grossesse ne soit pas à exclure (47-48).

La première indication de la FIV a été l'obstruction tubaire. L'obstacle est court circuité du fait de la fécondation extracorporelle.

Si la chirurgie donne des résultats positifs dans 50 à 90 % des reperméabilisations proximales sur trompes saines ; dans les occlusions tubaires distales d'origine infectieuse, ce taux n'est plus que de 20 %. Les plus mauvais cas sont les obstructions bilatérales isthmiques et pavillonnaires ou lorsque les hydrosalpinx sont à paroi épaisses avec disparition des plis et lorsqu'il y a déjà eu réobstruction après une première chirurgie. La possibilité de FIV a fait disparaître les indications de plasties tubaires de mauvais pronostic et surtout à ne plus réopérer plusieurs fois.

Dans notre étude, les indications tubaires sont en tête de toutes les indications de FIV classique avec un taux qui dépasse celui rapporté par FIVNAT (46) : 66,66 % dans notre expérience versus 38,7 % à 45,6 % en France (Tableau XXVI).

Ce pourcentage élevé des indications tubaires dans notre contexte peut être expliqué par le taux encore très élevé des infections sexuellement transmissibles dans notre pays, dont les tableaux cliniques sont souvent insidieux et leur prise en charge thérapeutique est dans la majorité des temps retardée ou non adaptée. On peut aussi souligner la fréquence de la tuberculose génitale dans notre pays.

Les indications masculines deviennent actuellement de plus en plus nombreuses. Sont concernées les atteintes sévères du sperme (Oligo-astheno-tératospermies) avec cependant un nombre résiduel de spermatozoïdes raisonnable pour espérer une fécondation. On retient la

valeur seuil de 250.000 à 300.000 spermatozoïdes mobiles obtenus après capacitation (après préparation des spermatozoïdes au laboratoire). Le taux des indications masculines isolées dans notre série est un peu plus bas que celui rapporté par FIVNAT : 11,11% versus 21,3%.

Cette différence est peut être due au fait que l'âge des femmes est un peu plus élevé dans notre contexte ce qui pourrait faire pousser à faire plus d'ICSI en cas d'infertilité masculine.

L'association d'un facteur tubaire et masculin comme indication de la FIV est retrouvée dans 13,3% des cas dans notre étude, ceci rejoint les résultats publiés par FIVNAT.

On oriente également en FIV les cas d'endométrioses sévères, les stérilités immunologiques (anticorps anti-spermatozoïdes), les stérilités inexplicables après échecs répétés d'IIU (en moyenne quatre à six tentatives).

En pratique, les cas d'endométriose doivent être traités médicalement et/ou chirurgicalement, avant d'avoir recours à la fécondation in vitro. Cela est particulièrement important s'il y a des endométriomes. En effet, ils peuvent augmenter de volume sous l'effet de la stimulation, gêner l'examen échographique des ovaires lors du monitoring, perturber la ponction par aspiration de leur contenu épais et diminuer le nombre d'ovocytes recueillis. Lorsque la patiente a déjà été opérée, il faut se contenter de la simple ponction aspiration du contenu kystique avant la stimulation ou d'un traitement bloquant prolongé par agonistes de la GnRH (49).

Dans notre expérience, l'endométriose a été retrouvée dans 11,11% des cas et elle a été toujours associée à un facteur tubaire ; dans le rapport FIVNAT, elle n'est présente que dans 6,6%.

Les insuffisances ovariennes font 35,5% des indications de FIV classique dans notre étude.

Les indications idiopathiques ne représentent que 6,6% des cas dans notre étude contrairement à l'étude FIVNAT où 29,5% des cas de stérilité bénéficiant d'une FIV reste inexplicables. Ceci à cause des facteurs tubaires très souvent retrouvés chez la majorité de nos patientes.

Tableau XXVI : Bilan FIVNAT 2002: Evolution des indications en FIV (46)

INDICATIONS	1998	1999	2000	2001	2002
Tubaire isolée	31,7	29,3	26,4	26,8	24,8
Tubaire et masculine (FIVC)	16,7	15,4	15,4	15,1	13,5
Total des indications tubaires	49,3	45,6	42,7	42,4	38,7
Masculine isolée (FIVC)	20,6	22,8	22,5	23,6	21,3
Endométriose isolée	6,0	5,7	5,8	5,9	6,1
Autres causes / non précisées	1,0	1,3	4,4	1,2	2,0
idiopathique	19,5	21,7	22,4	24,6	29,5
Significativité (globale)	P<0.01				

Les indications de l'ICSI sont essentiellement masculines :

- Oligo-asthéo-tératospermies (OAT) sévère (<1 million de spermatozoïdes/ml).
- OAT moyennes avec échec de FIV.
- Anomalies spermatiques : anomalies de l'acrosome, microcéphales, syndrome de flagelles courts, dyskinésies flagellaires.
- Auto-immunisation anti-spermatozoïde à taux très élevés d'anticorps (IgG et IgA >70%) sans fécondation lors de FIV précédentes.
- Auto conservation de spermés pour maladies dont les traitements sont toxiques pour la spermatogénèse.
- Azoospermie (un prélèvement de spermatozoïdes épидидymaires ou testiculaires est nécessaire).

Dans notre étude ainsi que dans le rapport FIVNAT, les infécondités masculines sont en tête des indications pour ICSI avec un pourcentage d'environ 70% (Tableau XXVII).

Procréation médicalement assistée à Marrakech

Ces indications sont dominées dans notre études par les OATS (60,40%) suivie par les azoospermies (18,75%). 13,55% des cas, les ponctions pour ICSI ont été réalisées avec un spermogramme normal ; en France, ce taux atteint 30,7% des cas.

Ceci peut être en rapport avec l'explication donnée dans le rapport FIVNAT concernant l'augmentation du taux des indications après échec de la FIV classique.

Tableau XXVII : Bilan FIVNAT 2002: Evolution des indications en FIV (46)

INDICATIONS	1998	1999	2000	2001	2002
Masculine isolée (ICSI-C)	65,2	62,6	58,5	63,0	57,2
Masculine et tubaire (ICSI-C)	13,5	12,5	11,6	11,7	9,6
Total des indications masculines	79,4	76,0	71,4	76,3	69,3
Indications non masculines	20,6	24,0	28,6	23,7	30,7

Selon le rapport FIVNAT 2002 (46), les ICSI sont réalisées dans 88,3 % des cas avec du sperme éjaculé, et dans 6,3 % des cas, avec du sperme obtenu par ponction ; ceci va dans le même sens que nos résultats (Tableau XXVIII).

Tableau XXVIII : Bilan FIVNAT 2002: Origine de sperme utilisé en ICSI (46)

	1998	1999	2000	2001	2002
Origine du sperme (conjoint) %	99,1	99,6	98,7	98,4	97,7
Ejacule, frais (%)	88,2	87,8	87,6	87,8	88,3
Epididyme, frais (%)	2,3	1,9	1,5	1,3	0,8
Testicule, frais (%)	2,9	3,1	2,5	2,0	1,6
Epididyme / testicule, congelé (%)	3,5	3,6	3,8	3,9	3,9
Congelé, autre raison (%)	2,2	2,7	3,3	3,3	2,9

IV- Les protocoles de stimulation ovarienne:

En FIVNAT, le protocole agoniste long est le plus utilisé aussi bien en FIV qu'en ICSI à une valeur entre 64 % et 66 %, mais ce taux est en diminution nette en faveur des protocoles antagonistes qui atteignent les 24 % des protocoles utilisés surtout en ICSI.

Dans notre étude, en FIV comme en ICSI, presque 60% des protocoles de stimulation utilisés étaient des protocoles agonistes long.

Les protocoles agonistes courts même s'ils sont utilisés en 2^{ème} position, leur pourcentage dépasse celui rapporté par l'enquête FIVNAT(46) : 29-31% dans notre série contre 10-15% en France. Nos contraintes économiques, l'âge avancé de nos patientes et la non programmation fréquente des cycles de stimulation peuvent expliquer ce taux un peu élevé des protocoles agoniste courts dans notre contexte.

Pour les gonadotrophines, l'utilisation de la FSH recombinante dans notre série, dépasse à peine 50% vu que nos patientes supportent intégralement les frais de leur démarche et puisque les hMG restent relativement moins chers que la FSH recombinante. On remarque aussi que cette utilisation de la FSH recombinante est plus fréquente en cas d'ICSI où le plus souvent il s'agit d'une infertilité masculine.

En FIVNAT(46), la stimulation s'est profondément modifiée au cours des dernières années avec, en 1998, un passage à la FSH recombinante qui, en 1999, est utilisée dans près de 90% des cycles.

De nouvelles présentations de la FSH recombinantes continuent à apparaître ; les follitropines alpha et bêta sont maintenant disponibles sous une galénique nouvelle permettent à la fois un ajustement plus précis des doses sans gâcher le produit et favorisent l'auto-injection en utilisant un stylo injecteur des cartouches de produit actif que l'on charge. Le concept Filled-by mass est apparu suite à cet avènement des formes recombinantes, qui a permis pour la première fois la quantification de la FSH basée sur son poids en µg par des méthodes physicochimiques plus élaborée (50). L'activité FSH était depuis les 30 dernières années déterminée par son degré de glycosylation qui détermine ces caractéristiques pharmacologiques et son activité au niveau des récepteurs (51) avec une variabilité importante de cette activité d'un

Procréation médicalement assistée à Marrakech

lot à l'autre ; ceci pourrait expliquer les différences de réponse entre deux stimulations ovariennes avec une modification apparente du seuil de FSH nécessaire à l'obtention d'une croissance folliculaire.

Il a été démontré qu'il existe une corrélation étroite entre la masse de FSH (μg) et son activité biologique (50). Une étude a comparé 66 patientes stimulées par la rFSH FbM (Filled by mass), calibrage des lots selon leur poids, par la méthode SE-HPLC (Size Exclusion High Performance Liquid Chromatography) à 65 patientes stimulées par de la FSHr FbIU (Filled by International Unit), calibrage des lots par unités internationales, c'est-à-dire par la méthode classique. Le premier groupe a montré une homogénéité du nombre d'ovocytes à la ponction et du taux de grossesse, les patientes ayant des caractéristiques identiques dans les deux groupes (52). Cette nouvelle méthode pourra améliorer la qualité des préparations de FSH avec une meilleure homogénéité des réponses cliniques.

La dernière actualité des gonadotrophines est la FSH à libération prolongée (FSH-CTP ou FSH-C-terminal peptide ou corifollitropine-alpha) qui a une bonne tolérance avec une demi-vie à 94,7 heures, ce qui est 2 à 3 fois supérieur à la FSH recombinante (53). L'apparition de cette molécule peut inciter à revoir de nouveaux protocoles comportant moins d'injection. La première grossesse après utilisation de la FSH-CTP a récemment été publiée par une équipe hollandaise (54)

Le taux global des unités de gonadotrophines utilisées en FIV est beaucoup plus bas dans notre étude que dans l'étude FIVNAT (1900 contre 2538) ceci est dû à l'utilisation un peu élevée des protocoles courts dans notre étude par rapport à FIVNAT.

En ICSI, le taux global de gonadotrophines utilisées en stimulation se rapproche aux résultats publiés par FIVNAT (2339 unités dans notre étude et 2393 unités en FIVNAT) avec un taux d'œstradiol de fin de stimulation qui reste inférieure dans notre série à cause de l'âge avancé de nos patientes et donc la fréquence de mauvaises répondeuses.

La littérature décrits des protocoles dits « step » qui consistent à l'administration de gonadotrophines par paliers progressifs de posologie soit croissante (step up) soit décroissante (step down) afin de mimer les variations physiologiques de la FSH endogène chez des patientes

présentant une anovulation chronique. Leur efficacité est clairement démontrée mais leur utilisation nécessite toujours une grande prudence : choix éclairé de la dose de départ, respect des critères d'annulation ou de déclenchement. Le terrain sur lequel est effectuée la stimulation est essentiel à connaître pour faire le choix du protocole le plus adapté c'est-à-dire efficace mais sans risque de perdre le contrôle de la stimulation. Sur les terrains du syndrome des ovaires polykystiques, les protocoles « step » sont particulièrement recommandés pour les cycles de stimulation avec ou sans fécondation in vitro (55).

Quant aux antagonistes, leur manipulation reste un peu limitée et inconstante dans notre expérience ; leur taux global d'utilisation ne dépasse pas 8% en FIV et 10,7% en ICSI. Ce sont des produits qui sont encore nouveaux dans notre pratique.

Dans la littérature on trouve que la stimulation ovarienne sous antagonistes en dose unique présente des avantages par rapport à celles sous agonistes : une durée totale de traitement plus courte, une quantité d'HMG utilisé moindre et donc un coût moindre, ainsi qu'une moins grande fréquence de complications à type de syndrome d'hyperstimulation ovarienne. C'est ce qu'a montré Olivennes (56) en 2000, où il a comparé le protocole long classique au cours d'une étude multicentrique : Dans le premier groupe, 115 femmes ont reçu 3mg de cétrorelix (Cetrotide®) au 7^{ème} jour du cycle ; dans le second groupe, 39 patientes ont été traitées par 3,75 mg de triptoreline (Décapeptyl) au milieu de la phase lutéale précédente. Les caractéristiques et les résultats de la stimulation ovarienne dans les deux groupes sont présentés dans le tableau XXIX.

**Tableau XXIX : Caractéristiques et résultats de la stimulation
du groupe agoniste et du groupe antagoniste** (Olivienne 2000)

	Groupe Cetorelix	Groupe triptoreline
Pourcentage des femmes avec pic de LH sous analogue	0	2,8
Nombre total moyen d'ampoule d'HMG utilisées	24,3	35,6
Oestradiolémie moyenne le jour d'injection d'HCG (pg/ml)	1786	2549
Nombre moyen d'ovocyte	9,2	12,6
Taux de fécondation	50,5%	54,7%
Taux moyen de grossesse clinique	22,6%	28,2%
Taux moyen de syndrome d'hyperstimulation ovarienne	3,5%	11,1%

Par contre, les résultats de la stimulation en terme de nombre d'ovocytes recueillis et de taux de fécondation sont un peu moins bons sous antagonistes qu'au cours du protocole long.

Une méta-analyse de la Cochrane Database a été réalisée en 2002 (57). Elle regroupe les données des 5 premiers essais randomisés comparant l'efficacité des protocoles avec antagonistes à celle du protocole « gold standard » actuel. Ces études utilisaient des doses de 0.25 mg de Ganirelix® ou Cetorelix®, à l'exception d'une étude où une dose unique de cetorelix® 3mg a été utilisée. Cette analyse a concerné 1796 patientes, 1211 en protocole antagoniste et 585 en protocole agoniste. Les résultats confirment ceux des études précédentes à savoir, une diminution des doses des gonadotrophines exogènes et un taux de grossesse légèrement plus faible dans les groupes antagonistes.

Le déclenchement de l'ovulation, dans notre expérience, se fait uniquement par l'HCG (Pregnyl®). ANTOINE. JM et al. ont étudié l'utilisation des hormones recombinantes (58) ; dans un essai thérapeutique multicentrique qui a étudié, chez des patientes désensibilisées par un analogue de la GnRH en vue d'une FIV, le rôle de la LH recombinante (Luveris®) à différentes

Procréation médicalement assistée à Marrakech

doses, il est apparu que l'administration de 10000 U de LH était une dose suffisante pour obtenir une bonne luteinisation des cellules de la granulosa et induire la reprise de la méiose de l'ovocyte. La qualité des ovocytes obtenus ne paraissait pas différente de celle observée après l'administration d'HCG ; avec une demi-vie plus brève de LH (6 à 10 heures) lui confère l'avantage de réduire le risque d'hyperstimulation ovarienne, mais inversement d'être moins longtemps efficace pour soutenir le corps jaune. On l'utilisera également pour stimuler le développement folliculaire dans les cas d'hypogonadisme avec carence marquée en LH. Les premières études réalisées avec LH recombinante ont confirmé la possibilité d'obtenir des grossesses dans tel cas et montré que l'adjonction de LH en fin de phase folliculaire permettrait l'atrésie des follicules secondaires et éviterait le développement pluri folliculaire qui survenait généralement en son absence (59).

Sous antagoniste de la GnRH, les taux plasmatiques de LH et d'œstradiol sont plus faibles que sous protocole long classique. Des essais sont en cours pour juger de l'adjonction de la LH recombinante dans ces situations. Les résultats préliminaires n'ont à priori pas montré des bénéfices en termes de nombre d'ovocytes à la ponction ni en terme de grossesse. Seul l'oestradiolémie est abaissée avec une différence significative (60).

L'HCG recombinante (Ovitrelle®) qui est une choriogonadotrophine alpha produite par des techniques d'ADN recombinante à partir de cellules CHO (Chinese Hamster Ovary) peut être utilisée chez les femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires pour déclencher l'ovulation et la luteinisation après stimulation de la croissance folliculaire, avec une dose de 250 mg qui est équivalente à environ 6500 UI de HCG urinaire (58). L'utilisation de la LH par voie orale est encore en voie d'évaluation ; des essais précliniques chez le rat ont permis d'obtenir une ovulation in vivo après une dose orale unique (Agoniste de la LH) de 12,5 mg /kg. La fécondation des ovocytes obtenus chez ces rates a permis une implantation normale des embryons de bonne qualité (61).

V- Les caractéristiques biologiques:

En FIV, le nombre moyen d'ovocyte ponctionné est plus bas dans notre étude que dans l'étude FIVNAT(46) : 4,26 versus 8,8 (Tableau XXX). Cette baisse est due peut être à l'utilisation de dose moins importante de gonadotrophines au cours de la stimulation ovarienne pour FIV et au profil « mauvaise répondeuse de nos patiente ».

Le nombre moyen d'embryon obtenus se rapprochent dans les deux études, aux alentours de 4 embryons, mais reste inférieur dans notre étude par rapport à FIVNAT.

Le taux d'embryon par ovocyte ou le taux de fécondation est plus élevé dans notre étude que dans l'étude FIVNAT (73% versus 56%). Ceci s'explique par le fait qu'avec un nombre d'ovocyte recueillis inférieurs à celui de FIVNAT, on obtient un nombre d'embryon proche dans les 2 séries. Une étude spécifique comparant les doses de gonadotrophines utilisés et le nombre d'ovocytes et d'embryons recueillis serait intéressant vu les constatations établies

Concernant la congélation des embryons, elles sont très peu faite dans notre expérience; ce qui rend les résultats en matière de nombre d'embryon congelé/ ponction et le nombre d'embryon congelé / congélation ininterprétables. Ce manque de congélation d'embryon dans notre contexte est dû essentiellement au manque de législation marocaine, au coût que nécessite une congélation (L'azote coûte cher, la prise en charge des couples est absente) et au fait aussi que ces centres ne sont pas spécifique uniquement en PMA. Ainsi le nombre moyen d'embryon transféré/ponction dans notre étude est le double de ce qui se passe en France (2,3 versus 1,8).

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

Tableau XXX : Bilan FIVNAT 2002 : Caractéristiques biologiques en FIV (46)

CARACTERISTIQUES	1998	1999	2000	2001	2002	p
Ovocytes totaux	8.6 ± 5,7	8.5 ± 5,6	8.9 ± 5.8	8.8 ± 5,7	8.5 ± 5,7	p<0,05
Ovocytes inséminés	8.2 ± 5.6	8.2 ± 5.5	8.6 ± 5.5	8,5 ± 5,5	8,2 ± 5,4	p<0,05
Embryons totaux	4.33 ± 4.1	4.55 ± 4.0	4.91 ± 4.2	5.01 ± 4.2	4.82 ± 4.1	P<0.05
Taux d'embryon par ovocyte recueilli (%)	50.5±32	53.9±32	55 ± 33	56.7 ± 31	56.4 ± 31	NS
Embryons congelés par ponction	0.86 ± 2.2	0.89 ± 2.1	1,07 ± 2,3	0.95 ± 2,2	0.87 ± 2,0	NS
Embryons congelés par Congélation	4.02 ± 2,9	3.97 ± 2,8	3.85 ± 2,8	3.99 ± 2.9	3.77 ± 2.6	P<0.05
Embryons transférés par ponction	1.96 ± 1.3	1.85 ± 1,2	1.88 ± 1.1	1.80 ± 1.1	1.73 ± 1.1	P<0,05
Embryons transférés par transfert	2,42±0,89	2,36±0,83	2,28±0,80	2,26±0,76	2,21±0,77	p<0,05
Transferts de blastocystes	4.7	4.9	5.5	6.4	6.3	NS

En ICSI, la comparaison de nos résultats à ceux de FIVNAT retrouve les même constations que celles faites en FIV ; à savoir un nombre moyen d'ovocyte recueillis plus bas (5 ovocytes contre 9,5 publiés en 2002 par FIVNAT) (Tableau XXXI).

Tableau XXXI : Bilan FIVNAT 2002 : Caractéristiques biologiques en ICSI

CARACTERISTIQUES	1998	1999	2000	2001	2002	P 2001- 2002
Ovocytes totaux	9,4 ±5,6	9,4 ±5,7	9,8 ±5,8	9,7± 5,7	9,4 ±5.6	p<0,05
Ovocytes injectés	7,4 ±4,7	7,4 ±4,7	7,6 ±4,8	7,6 ±4,8	7,3 ± 4.5	p<0,05
Embryons totaux	4,33±3,2	4,47±3,3	4,69±3,5	4,67±3,4	4,62±3.4	NS
Taux d'embryon par ovocyte Injecté (%)	59,3 ±27	61,3 ±27	62,0 ±27	61.8 ±27	62,9 ±28	NS
Taux d'embryon par ovocyte Recueilli (%)	47,6 ±25	49,4 ±28	49,9 ±28	50.2 ±26	50,7±26	NS
Embryons congelés par ponction	0,88±1,9	0,85±2.0	1,08±2,1	0,94±2,4	0,88±1.9	p<0,05
Embryons congelés par congélation	3,53±2,3	3,65±2,5	3,51±2,4	3,73±2,5	3,45±2.3	p<0,05
Embryons transférés par ponction	2,25±1,1	2,15±1,1	2,12±1.0	2,10±1.0	2,05 ±1	P<0,05
Embryons transférés par transfert	2,46±0,9	2,41±0,8	2,31±0,8	2,28±0,79	2,23±0.79	p<0,05
Transferts de blastocystes (%)	0,3	1,7	2,4	4.8	5.7	NS

Le nombre moyen de zygote dans notre série, dans le rapport FIVNAT et dans l'expérience tunisienne (11) se rapprochent grossièrement (aux alentours de 4 embryons) avec un taux de fécondation moyen dans notre étude de 69%. Ce taux est proche de celui rapporté par les différentes séries publiées et qui varie entre 60% et 70% (tableau XXXII).

Tableau XXXII : Taux de fécondation en ICSI dans notre équipe et dans la littérature

	Nombre de cycles	Taux de fécondation%
Notre série	131	69
Série tunisienne(11)	339	62
Oehninger et al. (62)	102	60,9
Vanderswalem et al. (63)	740	63
Palermo et al. (64)	756	71,5
Mansour et al (Egypte) (65)	650	61
Payne et al. (66)	100	67
FIVNAT bilan 2002 (46)	31757	62,9

Le nombre d'embryon replacé était de 2,44 en moyenne dans notre expérience avec un taux de transfert par ponction de 87%. L'enquête FIVNAT rapporte en 2002 un nombre d'embryons transférés de 2.0, ce taux est en diminution continue depuis 1995 du fait de la nouvelle législation française en matière de PMA qui limite le nombre d'embryon replacés à 2. Porcu-Buisson et al. (67) transfèrent, comme nous, 2,4 embryons en moyenne avec un taux de transfert par ponction de 90,6%. Ainsi, comme en FIV, nous transférons un nombre d'embryons un peu plus élevé que les autres équipes dont la politique actuelle est de ne transférer qu'un à deux embryons afin de diminuer le taux de grossesses multiples et leurs complications (obstétricales, fœtales, néonatales, psychologiques et financières) souvent difficiles à gérer pour les couples. Notre taux de transfert par ponction était également plus élevé que les taux observés dans la littérature. Ceci peut être dû au fait que nous n'avons inclus que les ponctions productives.

Les résultats de la congélation dans notre étude sont comme en FIV, ininterprétables vu le petit nombre réalisé. On note la fréquence élevée du transfert d'embryon type A dans notre étude, aussi bien en FIV qu'en ICSI.

Le tableau XXXII résume les caractéristiques biologiques en France concernant l'ICSI (46).

VI- Evolution des taux de succès

1- Evolution des taux de succès en FIV

Le taux de grossesse clinique par ponction constaté dans notre étude était de 15,8%. Le bilan 2002 de FIVNAT(46) rapporte des chiffres un peu plus élevé : 20%.

Le taux de grossesses, toute grossesse incluse, par ponction dans notre étude était de 23% avec une fréquence des grossesses chimiques (élévation isolée du HGC sanguine) qui explique cette différence des taux de grossesses.

L'évolution des taux de grossesse dans les rapports FIVNAT est presque constante durant les années (Tableau XXXIII). Dans notre étude l'évolution des résultats était anarchique vu que l'activité de la procréation médicalement assistée n'est pas constante dans les centres privés de Marrakech.

Tableau XXXIII : Bilan FIVNAT 2002: Evolution des résultats en FIV (46)

Année	1998	1999	2000	2001	2002
Transferts / ponction (%)	81,0	81,4	83,5	79,6	78,4
Cycles avec congélation (%)	18,8	22,7	26,3	23,7	23,2
Taux de grossesses / ponction (%)	20,8	21,4	21,7	20,0	19,9
Taux de grossesses / transfert (%)	25,7	26,5	26,2	25,1	25,4
Accouchement / ponction	17,0	17,1	17,2	16,5	16,4

Ce taux de grossesse clinique est réalisé avec un taux de transfert /ponction plus élevé dans notre étude que ce qui est rapporté par FIVNAT : 85,7 % versus 78 %, et avec un programme de congélation d'embryon très modeste.

Le taux d'accouchement par ponction dans notre série suit les mêmes résultats et reste aussi inférieur à ce qui est décrit par FIVNAT (12,7% contre 16,7%).

2- Evolution des taux de succès en ICSI :

Procréation médicalement assistée à Marrakech

Nous avons obtenu un taux de grossesse clinique de 32,8% par ponction et de 37,7% par transfert. Le bilan 2003 de la FIVNAT (45) rapporte des taux moins élevés des grossesses cliniques : 23,8% par ponction et 25,9% par transfert.

Ceci peut être expliqué par l'hétérogénéité des centres Français de la PMA inclus dans le bilan FIVNAT.

L'ESHRE (68) dans son 4^{ème} bilan annuel de l'an 2000 auquel ont participé 569 centres de PMA, rapporte des taux de grossesses cliniques par ponction de 26,6%, le taux de grossesse clinique par transfert était de 28,7% avec des extrêmes allant de 20,5% à 44,3%. Là aussi, l'hétérogénéité de ces centres est à prendre en considération.

Lorsque nous comparons nos résultats avec ceux publiés par certaines équipes individuelles, nous constatons que nos taux de grossesses cliniques par transfert sont à peu près semblables à ceux retrouvés dans la littérature (Tableau XXXIV).

**Tableau XXXIV : Taux de grossesse clinique/transfert en ICSI
dans notre équipe et dans la littérature**

	Nombre de cycle	Taux de grossesse clinique/transfert(%)
Notre expérience	131	37,7
Expérience de Rabat (69)	435	28
l'hôpital Aziza Othmana de Tunis (11)	339	32,4
Oehninger et al. (62)	102	31,9
Vanderswalmen et al. (63)	740	29
Palermo et al. (64)	756	43,9
Mansour et al. (65)	650	30,5
Payne et al. (66)	100	32

VII- Evolution des grossesses obtenues

1- Evolution des grossesses en FIV :

Le taux global des grossesses obtenues par ponction dans notre étude était de 23,8 % incluant les grossesses cliniques (15,8 % par ponction) et les grossesses chimiques (8 % par ponction) qui indiquent uniquement une augmentation de l'HCG urinaire ou sanguin.

Dans l'enquête FIVNAT(46), les 22 % des grossesses par ponction ont évolué vers l'accouchement dans 78,2 % des cas avec 22 % de grossesses gémellaires et 0,56 % de triplet. Les GEU ont été enregistrés dans 2,8 %. Ces résultats dépassent les nôtres sauf pour les fausses couches où on note un pourcentage un peu plus élevé dans notre expérience : 18,1% des grossesses ont été avorté selon le rapport FIVNAT et 20% de nos grossesses après FIV ont été soldées par une fausse couche spontanée. Les 8 grossesses évolutives ont donné 87,5% de naissances simples (n=7) et 12,5% de jumeaux ; aucune grossesse triple ni grossesse extra-utérine n'a été rapportée. Le taux d'accouchement par ponction pour la FIV était de 12,7 %, il est inférieur à celui rapporté par les centres Français (16,7%). Ces résultats sont comparés à ceux de Rabat (69) et des centres français dans le tableau XXXV.

Tableau XXXV : Evolution des grossesses obtenues en FIV dans notre étude et dans la littérature

	Notre étude	Expérience de Rabat (69)	FIVNAT (46)
Taux de grossesse /ponction (%)	15,8	28	22
Taux d'accouchement/ponction (%)	12,7	18,8	16,4
Taux d avortement (%)	20	35	16,4
Taux de GEU (%)	0	2,7	2,8
Taux de grossesse gémellaire (%)	12,5	6,75	22
Taux de grossesse triple (%)	0	5,4	0,56

2- Evolution des grossesses en ICSI:

Parmi les 43 grossesses cliniques obtenues, 20,9 % (n=9) d'entre elles ont évolué vers un avortement spontané. Le taux est un peu plus élevé que ce que rapporte FIVNAT(46) : 16,9%.

Cependant, Parinaud rapporte dans l'enquête de la BLEFCO(70) un taux d'avortement de 24,2%. En fin Kupka et al. (71) rapporte un chiffre de 23% à partir du registre national.

L'expérience tunisienne (11) a trouvé un taux de fausse couche de 28,4% (sur un taux de grossesse/transfert de 26,43%).

Sur les 43 grossesses évolutives obtenues, nous avons enregistré :

41,86 % de naissances simples (n=18)

27,9 % de jumeaux (n=12)

4,65 % de triples (n=2)

4,65 % de quadruples (n=2)

Le bilan 2002 de FIVNAT (46) rapporte 75% de naissance simple, 22,8% de grossesse gémellaire et seulement 0,88% de triple. Parinaud (enquête BLEFCO) (70) et Porcu-buisson (67) rapporte des résultats similaire à ceux de FIVNAT. A Rabat, 15,65 % des grossesses gémellaires sur 435 ponctions pour ICSI on été noté avec 1,73 % des grossesses triples.

Il est clair que dans notre série, ce taux plus élevé de grossesse multiple est expliqué par le nombre élevé d'embryon transféré. Politique répandue dans le secteur privé qui, en cherchant un résultat plus au moins sûr en matière de grossesse, ne fait qu'augmenter le taux de grossesses multiples et leurs complications avec le recours dans certains cas à des réductions embryonnaires.

La survenue des grossesses multiples après AMP doit être considérée comme un effet secondaire majeur (72). La meilleure solution est de réduire le nombre d'embryon transféré. Hamamah et Al. ont défendu, à travers une analyse bio-cliniques des études prospectives relatives au transferts embryonnaire (73), la stratégie du transfert sélectif d'un seul embryon ou le « single embryo transfer SET » associée à une congélation embryonnaire permettant d'obtenir un taux de grossesse satisfaisant avec une diminution significative du taux de grossesse multiple.

La réduction embryonnaire présente un paradoxe puisqu'il s'agit d'interrompre l'évolution d'un ou de plusieurs fœtus lorsqu'il y a une grossesse multiple de haut rang obtenue après FIV.

Ces réductions embryonnaires qui entraînent un risque de fausse-couche de près de 10 % devraient voir leur pratique diminuer en fonction d'une politique de transfert embryonnaire prudente (72).

VIII– Evolution des résultats selon l'âge des patientes :

Le taux de succès varie en fonction de certains facteurs maintenant bien identifiés : l'âge de la femme, la durée de l'infertilité, les indications. Il faut donc savoir quelle population est analysée (le couple dont la femme a plus de 40 ans et le conjoint une anomalie de sperme ne peut être comparé à un couple dont la femme est âgée de 25 ans et dont le conjoint à un sperme correct). En particulier, l'âge de la femme est un facteur très important, à 38 ans les résultats chutent de moitié, toute chose étant égale par ailleurs. La durée de l'infertilité va dans le même sens, plus celle-ci est longue moins les chances de succès sont élevées. A l'inverse, plus le nombre d'embryons transférés est grand plus la chance de survenue d'une grossesse est grande mais celle d'une grossesse multiple également (74).

1– Evolution des résultats selon l'âge en FIV :

Dans notre étude, les taux de grossesses cliniques ainsi que le taux d'accouchement diminuent avec l'âge, surtout après 37 ans, devenant nul après 42ans, où le taux d'avortement atteint son maximum du fait des aberrations chromosomiques essentiellement.

Nos résultats et ceux de FIVNAT(46) vont dans le même sens avec des différences dans les pourcentages dues à notre échantillon réduit. Selon le rapport 2002 de la FIVNAT, l'âge est un facteur dont l'influence est majeure. Le taux de succès en FIV est stable de 20 à 30 ans puis décroît légèrement de 30 à 37 ans pour chuter de façon dramatique au-delà (Tableau XXXVI).

Tableau XXXVI : FIVNAT 2002 : Résultats en FIV selon l'âge des patientes (46)

Age patiente	Taux de grossesses cliniques par ponction et par an					Total		
	1998	1999	2000	2001	2002	Gross / ponction	Acct/ grossesse	Acct/ ponction
≤ 24	22,5	16,4	21,2	24,9	15,7	20,8	79,7	16,6
25 - 29	22,9	24,4	23,8	24,1	23,7	23,7	84,0	19,9
30 - 34	24,0	24,0	24,6	22,8	23,0	23,7	83,3	19,7
35 - 37	20,7	21,9	22,8	20,5	20,4	21,3	78,6	16,7
38 - 39	19,0	17,9	18,5	17,8	17,4	18,2	72,4	13,2
40 - 41	15,2	16,6	15,6	12,2	14,7	14,9	68,8	10,3
42 - 44	9,4	11,2	12,2	8,5	8,6	10,0	64,7	6,5
≥ 45 (n)	3,1 (98)	6,1 (115)	4,8 (63)	2,2 (45)	4,7 (106)	4,5	28,6	1,3

Une publication algérienne a aussi mis le point sur l'importance de procréer avant la période de pré ménopause ; elle a signalé que même si le développement des techniques de PMA a permis des résultats importants suivant la même règle de diminution avec l'âge :

28-30% de grossesse à 36ans ; 13% entre 40 et 41ans et 10% entre 42 et 43 ans (89) ; les grossesses obtenues à un âge avancé constituent des grossesses à risque de pathologie maternelle et fœtale.

2- Evolution des résultats selon l'âge en ICSI :

Nos résultats montrent que le taux de grossesse clinique / ponction diminuent de façon significative avec l'âge passant de 50 % chez les âgées de 26-30 ans à 14 % chez les plus de 40 ans.

Procréation médicalement assistée à Marrakech

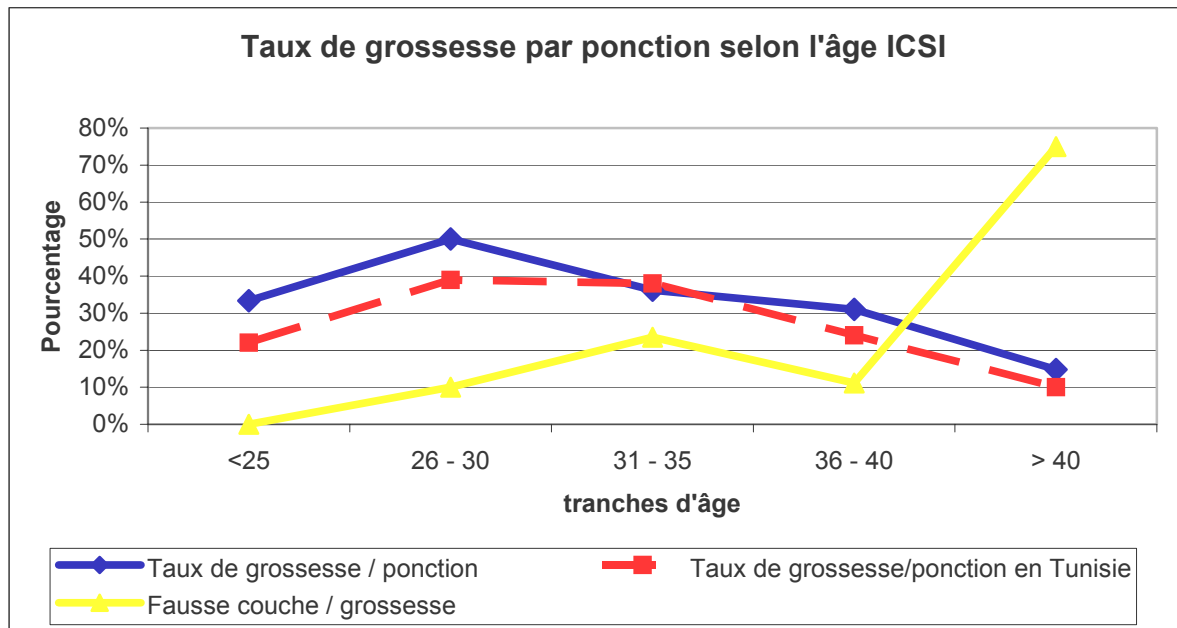
Ces résultats sont similaires à ceux rapportés par la FIVNAT en 2002, qui trouve une diminution des taux de grossesse clinique/ponction en fonction de l'âge des femmes, passant de 27% avant 30 ans à moins de 10% au delà de 40 ans (Tableau XXXVII).

Tableau XXXVII : FIVNAT 2002: Résultats en ICSI selon l'âge des patientes(46)

Age patiente(ans)	Taux de grossesses cliniques par ponction et par an					Total		
	1998	1999	2000	2001	2002	Grossesse/ponction	Accouchement/grossesse	Accouchement / ponction
≤ 24	21,3	29,0	31,5	26,9	27,8	27,4	79,0	21,5
25 - 29	26,9	27,8	28,2	25,7	28,3	27,4	82,5	22,6
30 - 34	25,7	27,7	26,4	25,5	26,2	26,3	84,2	22,1
35 - 37	23,4	25,7	23,0	23,1	23,0	23,6	78,9	18,6
38 - 39	18,9	21,3	18,7	18,2	20,0	19,3	74,1	14,4
40 - 41	15,3	16,4	16,5	15,2	13,9	15,6	67,0	10,3
42 - 44	8,3	13,9	10,2	7,8	8,9	9,8	57,4	5,6
≥ 45 (n=)	5,0 (60)	8,1 (62)	2,1 (48)	0,0 (29)	4,8 (42)	5,0	66,7	3,3

Cet effet de l'âge joue par de nombreux aspects : la réponse à la stimulation est moindre, les ovocytes sont de moins bonne qualité, le taux d'implantation est réduit, les risques de grossesse biologique ou de fausses couches sont très augmentés (surtout après 40 ans). Ce phénomène de vieillissement est génétiquement programmé. Rien ne laisse supposer des progrès en la matière dans les 5 ans à venir.

L'expérience tunisienne (11) a montré les mêmes résultats : taux de grossesse/transfert de 38% entre 31 et 35 ans passe à 24 % entre 36 et 40 ans (Graphique 16).



Graphique 16 : Résultats en ICSI selon l'âge des patientes dans notre étude et dans l'expérience tunisienne (11)

Plusieurs autres auteurs ont rapporté l'impact négatif de l'âge de la femme sur le succès de l'ICSI : Parinaud dans l'enquête BLEFCO (70), Oehninger et al (62)....

On remarque également que le taux de fausses couches augmente avec l'âge : 0% chez les femmes de moins de 25 ans et 75% après 40 ans, ce qui a été confirmé aussi par d'autre étude. En FIVNAT, 50% des fausses couches ont été signalées à 42ans selon le dernier rapport, en Tunisie (11) 0% de fausse couche avant 25 ans et 40% entre 36 et 40 ans.

On peut donc déduire que l'âge avancé de la femme a un effet péjoratif sur le taux de grossesse clinique en PMA et aussi sur l'évolutivité des grossesses puisqu'il augmente le taux de fausses couches.

IX- Evolution des résultats selon les indications:

Dans notre expérience les pourcentages des grossesses obtenues en FIV selon les différentes indications sont à prendre avec beaucoup de précaution vu le faible effectif des indications masculines isolées, l'endométriase (ne dépassant pas 13%), les infertilités mixtes et les infertilités inexplicables (6%).

Procréation médicalement assistée à Marrakech

Selon FIVNAT (45–46), le meilleur taux de grossesse est retrouvé en FIV avec des indications tubaires (26,9%) par contre ce sont les FIV avec indications masculines qui détiennent le plus mauvais taux de grossesse par ponction (19,5%) (Tableau XXXVIII). Dans notre étude, le taux de grossesses par ponction en cas de stérilité masculine ne dépasse pas 17%.

Selon le dernier rapport de la FIVNAT (45–46), la cause de la stérilité a une influence moyenne sur le résultat. Les meilleurs sont obtenus quand du sperme de donneur est utilisé. Les plus mauvais quand il y a une anomalie du sperme (en FIV classique).

Le nombre de spermatozoïdes préparés nécessaire est d'environ 100 000/ml pour un ovocyte. Cette concentration de spermatozoïdes peut être obtenue, même en cas d'oligo-asthéo-térato-spermie sévères après des procédures de concentration. Mais, les résultats sont comme même limités par la qualité du sperme initial. En effet, le taux de fécondation diminue avec la qualité du sperme, de 63% pour les spermés normaux à 5 % pour une OATS très sévère (90). De plus le taux de segmentation diminue encore plus puisque 93 % des œufs provenant d'une fécondation par sperme normal donnent un embryon, alors que seulement 56 % des œufs provenant d'un sperme de mauvaise qualité donnent un embryon. Pour les autres indications, il existe des différences mais qui sont relativement faibles.

Tableau XXXVIII : Résultats en FIV selon FIVNAT 2002 : Taux de grossesse selon les indications (46)

INDICATIONS	TAUX PAR ANNÉE, PAR PONCTION					TAUX GLOBAL	
	1998	1999	2000	2001	2002	/ponction	/transfert
Tubaire isolée	21,5	22,6	20,8	19,9	21,9	21,3	24,6
Tubaire et masculine	18,5	19,1	21,3	17,9	17,7	19,1	23,5
Tubaire et FIVD	25,2	25,8	27,9	26,1	30,0	26,7	31,8
Total des tubaires	20,6	21,5	21,1	19,3	20,5	20,6	24,3
Masculine isolée (FIVC)	18,9	19,1	21,8	19,1	18,6	19,6	27,4
Masculine isolée (FIVD)	29,7	26,9	28,3	24,2	26,5	27,4	32,0
Endométriose isolée	23,7	24,2	20,1	22,2	22,8	22,6	27,4
Autres causes	20,3	16,8	22,0	20,9	19,6	20,1	25,2
Idiopathique	21,1	22,6	22,7	20,9	18,9	21,4	26,4

Procréation médicalement assistée à Marrakech

Une étude Egyptienne menée par NH.SAllam et AL a montré que l'administration des agonistes de GnRH en cas d'endométriome durant 3 à 6 mois précédant la PMA augmente les chances d'avoir une grossesse clinique (91)

Dans notre expérience en ICSI, nous avons constaté que les taux de grossesse les plus élevés étaient observés dans les infertilités masculines pures (37%) alors que dans les infertilités mixtes (masculine et tubaire) ce taux s'abaissait à 16,66%.

Ces résultats vont dans le même sens que le rapport annuel de FIVNAT (45-46) : le meilleur taux de grossesse à 25% sur un problème masculin isolé et le taux le plus bas : 21,8% retrouvé en cas d'association d'un problème tubaire et un problème de spermogramme (Tableau XXXIX).

Salat Baroux et al. (92) ont trouvé des taux de grossesse statistiquement plus élevés dans le groupe d'infertilité masculine que dans le groupe d'infertilité féminine.

Li et al. (93) ont réalisé une étude prospective au cours de laquelle ils ont étudié les résultats de l'ICSI sur différents groupes de patients : Un groupe I présentant une infécondité masculine sévère et un groupe II présentant des antécédents d'échec de FIV classique. Le groupe II comportait 3 sous groupes :

Le sous groupe II-1 présentait une dysovulation, le sous groupe II-2 une infécondité tubaire et le sous groupe II-3 une infécondité inexplicée. Le taux de fécondation, de grossesse clinique/transfert et d'implantation étaient similaires quel que soit l'origine de l'infertilité.

Nous avons obtenu un taux de grossesse clinique/transfert comparable quelque soit le type de l'infertilité masculine. Cette constatation est retrouvée dans la littérature où plusieurs auteurs s'accordent sur le fait que le succès de l'ICSI est indépendant de la numération, de la mobilité ou de la morphologie des spermatozoïdes.

**Tableau XXXIX : Résultats en ICSI selon FIVNAT 2002:
Taux de grossesse selon les indications (46)**

Indications	Taux de grossesse par année et par ponction					Taux global de grossesse	
	1998	1999	2000	2001	2002	/Ponction	/Transfert
Masculine isolée (ICSIC)	24,4	26,5	25,3	24,2	25,8	25,2	27,2
Masculine isolée (ICSID)	25,6	28,7	30,9	20,6	20,1	24,8	26,4
Masculine et tubaire (ICSIC)	21,7	23,9	21,9	20,2	20,5	21,8	23,7
Masculine et tubaire (ICSID)	29,4	17,5	21,4	23,6	16,1	21,1	23,1
Total des masculines	24,0	26,1	24,9	23,5	24,8	24,6	26,6
Indications non masculines	22,7	24,4	22,6	21,4	21,6	22,5	24,8
Origine du sperme							
Ejacule, frais	24,4	25,7	24,6	23,0	24,0	24,4	26,3
Epididyme, frais	24,2	27,1	25,1	32,1	29,6	27,2	29,3
Testicule, frais	21,5	20,8	18,7	25,7	25,4	21,7	25,9
Epididymaire ou testiculaire congelé	25,4	27,9	25,2	22,6	25,2	25,2	27,6
Congelé ,autre raison	22,0	29,4	21,8	22,5	18,7	23,2	25,5

X- Evolution des résultats selon le rang de la tentative

Contrairement aux idées reçues, c'est la première tentative qui offre le plus de chance de succès. Au-delà les chances diminuent mais de façon relativement peu importante.

Nos résultats dans ce contexte vont dans le même sens que les résultats de la FIVNAT (46).

Les données de FIVNAT montrent bien que le taux de succès après une FIV classique décroît avec le rang de la tentative, passant de 20,2% à la première tentative à 7,3% à la 7^{ème} tentative.

Procréation médicalement assistée à Marrakech

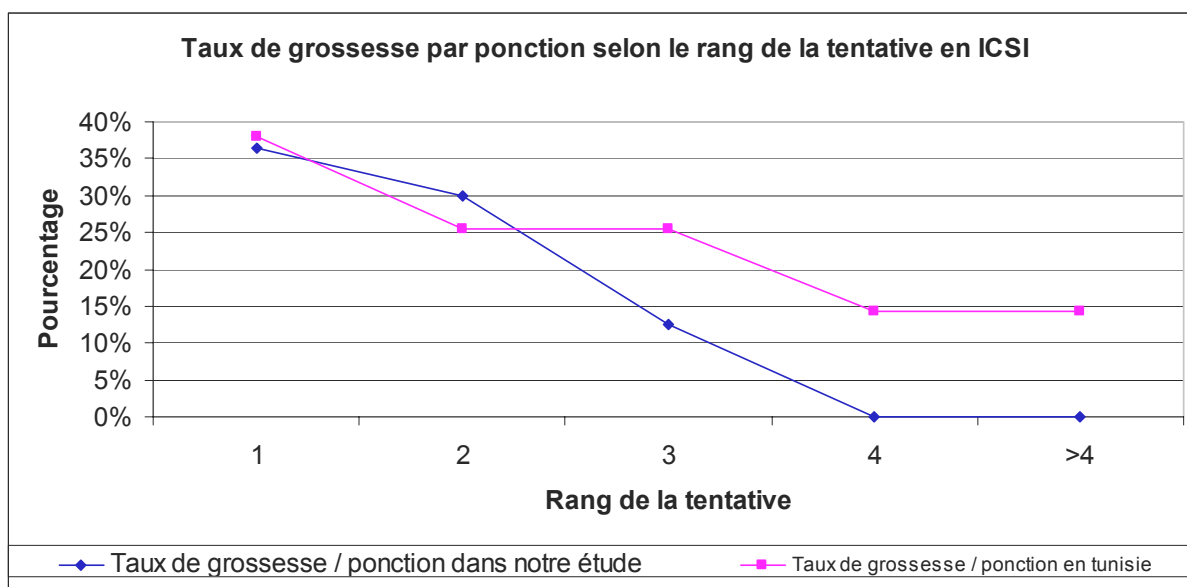
Aussi en ICSI, La FIVNAT rapporte que la première tentative est celle qui offre le plus de chances et que ces chances diminuent de 40% à partir de la 6^{ème} tentative (46).

Deux arguments peuvent être proposés pour expliquer cette baisse :

D'une part, l'âge de la femme progresse avec le rang de la tentative.

D'autre part, et à l'image de ce qui est observé en fertilité naturelle, ce sont en général les couples les moins fertiles qui vont poursuivre une succession de cycles d'ICSI sans grossesse. Une sélection s'opère ainsi progressivement et tend à écarter les couples aux meilleures chances et à garder ceux dont le pronostic est moindre.

Le taux de grossesse selon le rang de la tentative dans notre étude et dans l'expérience tunisienne (11) est représenté sur le graphique 17.



Graphique 17 : Taux de grossesse selon le rang de la tentative dans notre étude et en Tunisie

XI- Evolution des résultats selon le nombre d'embryon transférés:

1- Evolution des résultats selon le nombre d'embryon replacé en FIV :

Le meilleurs taux de grossesse est observé dans le transfert de 3 embryons aussi bien dans notre étude que dans le rapport FIVNAT(46) (Tableau XL).

Le transfert de plus de 3 embryons n'augmente pas le taux de grossesse.

Procréation médicalement assistée à Marrakech

Ainsi la politique, encore régnante au Maroc, du transfert de beaucoup d'embryon pour augmenter le taux de grossesse, doit être changée car elle ne fait qu'augmenter le taux de grossesse multiples et de leurs complications.

Tableau XL: Taux de grossesse en FIV selon le nombre d'embryon remplacé

Nombre d'embryon remplacés	Taux de grossesse dans notre étude (%)	Taux de grossesse dans FIVNAT (%)
1	0	11
2	23,5	28,8
3	28,57	29,4
4	22,22	23,5
>4	25	24,1

En 2003, FIVNAT(45) a publié le taux de grossesse selon le nombre d'embryon transféré (Tableau XLI). La stratégie de transfert visant à réduire le risque de grossesse multiple se voit bien ici, puisque les transferts électifs de 2 embryons sont associés au taux de grossesses le plus élevé.

Tableau XLI : FIVNAT 2003 : Taux de grossesse selon le nombre d'embryon transféré (47)

N Embryons	Embryons supplémentaires	TOTAL
1	Non	14,5 (n=76)
	Oui	21,6 (n=634)
2	Non	24,4 (n=123)
	Oui	36,1 (n=2279)
3	Non	16,2 (n=37)
	Oui	31,6 (n=446)
≥4	Non	0,0 (n=5)
	Oui	23,7 (n=59)

Procréation médicalement assistée à Marrakech

Trek El Toukhy et Al. ont mis l'accent sur l'augmentation du risque des grossesses multiples au delà de 3 embryons transférés avec ce qui en suit de complications materno-fœtales, de morbidité néonatal et d'impact psychologique et économique et ils ont proposé autres stratégies telle la culture de blastocystes, le triage préimplantatoire d'embryon et la cryoconservation embryonnaire en limitant le nombre d'embryon transféré (UK législative) comme moyen de prévention des grossesses multiple sans réduire les taux de succès de la FIV (94).

2- Evolution des résultats selon le nombre d'embryon replacé en ICSI :

On note une augmentation significative du taux de grossesse clinique/transfert en fonction du nombre d'embryon transféré de 30% lorsque 2 embryons ont été transféré à 55% lorsque 4 ont été transférés. Nos résultats sont concordants avec ceux rapportés dans la littérature.

En effet, la FIVNAT (46) rapporte une augmentation du taux de grossesse en fonction du nombre d'embryons transférés de 7,9% pour un embryon, à 30,5% pour trois embryons et à 32,4% pour quatre embryons soit un taux de grossesse multiplié par 5 lorsque plus de trois embryons sont transférés.

Nos résultats en matière de taux de grossesse selon le nombre d'embryon replacés sont comparés aux résultats français et tunisiens dans le tableau XLII.

**Tableau XLII: Taux de grossesse en ICSI
selon le nombre d'embryon replacé selon la littérature**

Nombre d'embryon replacé	Taux de grossesse clinique dans notre étude (%)	Taux de grossesse clinique selon FIVNAT % (46)	Taux de grossesse clinique en Tunisie% (11)
1	5,55	10	13,4
2	30	29	20
3	53,8	29,7	32,4
4	55	29	48,7
>4	40	26	43,7

Procréation médicalement assistée à Marrakech

Selon FIVNAT (46), les chances d'accouchement augmentent avec le nombre d'embryons transférés. Ainsi pour un groupe homogène qui aurait un taux d'accouchement moyen de 23 % par transfert, le taux d'accouchement est de 10 % pour le transfert d'un seul embryon, 23 % pour le transfert de 2 embryons, 29 % pour le transfert de 3 embryons, 31 % pour le transfert de 4 embryons et 33 % pour le transfert de 5 embryons (46).

Cependant, l'accroissement des chances d'accouchement va avec une augmentation du risque de grossesse multiple encore plus importante. Par exemple pour un risque de grossesse multiple de 15 % en transférant 2 embryons, il serait de 23 % avec 3 embryons, 35 % avec 4 embryons et 37 % avec 5 embryons (46).

Pour un risque de grossesse triple de 3 % avec le transfert de 3 embryons, ce risque passe à 6 % avec le transfert de 4 embryons et 8 % avec le transfert de 5. Cependant ces chiffres ne traduisent qu'une vérité relative car il existe une multiplicité de situation. Selon l'âge, le nombre d'embryons obtenus, leur qualité, le jour du transfert, les données peuvent changer énormément. Ainsi on arrive assez vite à la conclusion que plus on a d'embryons et moins il faut en replacer

L'étude de Porcu-Buisson et al. (67) a trouvé un taux de grossesse clinique de 20% lorsqu'un embryon était transféré, 28,9% lorsque deux embryons étaient transférés et 28,1% lorsque trois embryons étaient transférés. Il existait donc peu de différence en terme de grossesses évolutives entre deux ou trois embryons transférés contrairement à notre étude.

Le transfert de plus de 4 embryons dans notre étude donne un taux de grossesse clinique /transfert plus faible.

Le transfert de plus de quatre embryons sous entend le plus souvent une mauvaise qualité embryonnaire, un rang élevé de tentative ou une patiente plus âgée, ce qui explique le succès moins bon de l'ICSI.

Des résultats similaires sont retrouvés par la FIVNAT(46) et par Porcu-Buisson (67). Par conséquent, ces données ont amené certaines équipes à ne transférer électivement que deux embryons et exceptionnellement trois embryons.

XII- Les complications en PMA :

Toutes les techniques médicales exposent à des risques ou des complications et les techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (FIV ou ICSI) n'y échappent pas. Cependant le risque d'une AMP est faible comparativement à la plupart des gestes médicaux (74). Au cours de la stimulation ovarienne, une réponse exagérée de gravité variable peut survenir, définissant le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) classé selon l'OMS en trois degrés de sévérité : (75-76)

-Un SHO léger caractérisé par une augmentation de volume ovarien ne dépassant pas 5cm de diamètre avec apparition de kystes et sensation d'inconfort abdomino-pelvien (pesanteur, tension abdominale).

-Un SHO modéré qui associe une augmentation importante du volume ovarien qui peut atteindre jusqu'à 12 cm, une distension abdominale qui peut s'accompagner de signe d'irritation gastro-intestinale (nausées, vomissements et diarrhée).

-Un SHO sévère où les ovaires deviennent volumineux et kystiques avec un grand diamètre qui dépasse 12 cm. Aux symptômes de l'hyperstimulation modérée s'ajoute un épanchement ascitique, éventuellement associé à d'autre épanchement (pleural, péricardique). Ce stade s'accompagne d'une hémococoncentration avec oligurie du fait d'une hyperperméabilité vasculaire secondaire à l'hyperoestrogénie qui entraîne également une hyperproduction des prostaglandines. Les formes les plus sévères peuvent associer des troubles ioniques, hémodynamiques et de la coagulation sanguine avec possibilité de survenue d'accident thromboemboliques. Un syndrome de détresse respiratoire peut s'installer.

L'HSO se manifeste généralement dans la semaine qui suit l'injection d'hCG. Elle peut apparaître plus tardivement, généralement comme conséquence d'une implantation embryonnaire avec réapparition d'hCG circulante et reprise de la stimulation ovarienne.

L'hyperstimulation des ovaires (HSO) soumis à la stimulation hormonale observée dans 1 à 2 % des cas, atteint rarement le stade de gravité nécessitant une hospitalisation ou des traitements appropriés (74). Dans notre étude, 2,5% des cas ont présenté un syndrome d'hyperstimulation minime à modéré. Elle est liée à une hypertrophie ovarienne kystique par

lutéinisation massive et brutale des follicules pré-ovulatoire. Plus récemment, la participation d'autres facteurs comme ceux appartenant au système rénine-angiotensine-aldostérone, certaines cytokines telles que l'IL1 et IL6, le TGF α et le VEGF (facteur de croissance vaso-endothélial) au phénomène de perméabilité capillaire fait actuellement l'objet d'investigation prometteuse (77).

Les femmes à risque d'HSO sont les plus jeunes (moins de 37 ans), anovulatoires ou oligo-anovulatoires avec des taux normaux de gonadotrophines hypophysaires. Dans cette catégorie, les patientes porteuses d'ovaires polykystiques (OPK) ou qui présentent un profil endocrinien type OPK (inversion du rapport FSH/LH) sont particulièrement susceptibles aux formes sévères du SHO, même sous faible stimulation ovarienne sont plus sujettes à cette complication. La présence de taux élevés d'E2 (78) et/ou l'existence de multiples follicules à l'échographie le jour de l'administration de l'hCG sont considérées comme étant des facteurs de risques pour le SHO, même s'il a été décrit l'apparition du SHO chez des patientes ayant un taux normal voire bas d'E2 plasmatique (79). La prévalence en FIV est de 3-6 % pour les formes modérées et de 0.1-2 % pour les formes sévères. Les formes mineures constituent 20-33 % des cycles de FIV (80).

Du point de vue thérapeutique, l'apparition des protocoles avec agonistes de la GnRH a considérablement augmenté l'incidence des formes sévères d'HSO par rapport au cycle stimulés par citrate de clomifène/hMG. Il s'agit là d'un facteur directement contrôlable par le clinicien (81).

Des études ont d'ailleurs montré que des régimes de stimulation plus douce, comme le step-up chronic low dose et les stimulations minimales en FIV, réduisent significativement le taux d'HSO et de grossesses gémellaires (77).

Des accidents thrombotiques sont également observés après induction d'ovulation en l'absence de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, dont certains ont été fatals. Le risque thrombotique est évidemment majoré par l'association de plusieurs facteurs de risque : obésité, âge élevé, thrombophilie qu'elle soit congénitale ou acquise comme la présence d'anticorps antiphospholipides.

Procréation médicalement assistée à Marrakech

La fréquence élevée de lupus systémique et de syndrome des antiphospholipides découverts à l'occasion d'une complication de l'induction d'ovulation souligne la nécessité de rechercher de telles maladies avant la mise en route d'une induction d'ovulation (82).

La torsion d'annexe (ovaire et trompe) est une complication assez courante lors des PMA (45). Lors de la stimulation et après, l'ovaire augmente de volume et peut se tordre autour de son pédicule. La torsion d'ovaire se traduit par une douleur très brutale, très intense, unilatérale et irradie souvent vers le rein et vers l'aîne. Elle constitue une urgence diagnostique et thérapeutique. Dans notre étude, un cas de torsion associé à une hyperstimulation modérée a été rapporté ayant nécessité une intervention coelioscopique.

Autres complications à court terme liées à la stimulation ovarienne ont été décrites par Olivienne et Frydman (83) et sont d'autant plus marquées que la stimulation folliculaire en vue de PMA est intense, on observe : une prise de poids et une perturbation du cycle.

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

En revanche, l'impression prévaut que les patientes suivies pour infertilité ont un risque accru de cancer de l'ovaire et que le risque est plus particulièrement présent chez celles qui ne parviennent pas à mener une grossesse à terme malgré les traitements (84). En ce qui concerne le cancer du sein, plusieurs études ont été faites sans que la relation entre le cancer du sein et médicaments inducteurs de l'ovulation ne soit établie avec certitude. Comme pour le cancer de l'ovaire, ces différentes études aboutissent à des résultats contradictoires (85).

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

Procréation médicalement assistée à Marrakech

Les aneuploïdies gonosomiques décrites dans les spermatozoïdes des hommes présentant une azoospermie non obstructive pourrait être associée à un caryotype sans anomalie (mosaïque gonadique) et imposerait en théorie un diagnostic prénatal systématique pour toute ICSI pour oligo-astheno-térato-spermie extrême (86).

Les grossesses obtenues par PMA sont plus souvent compliquées que les grossesses spontanées, avec d'avantage d'hypertension artérielles gravidiques, de retards de croissance in utero, de prématurité et de césariennes. Ces complications sont liées à l'âge moyen des mères, plus élevé dans le cas des grossesses FIV, à la prématurité et surtout aux grossesses multiples : dans le dossier FIVNAT(46), le taux de césarienne est de 26,1% pour des grossesses uniques, 40,9 % pour les jumeaux et 89,5 % pour les triples ou plus (87). En ce qui concerne les malformations congénitales des enfants issus de PMA, les études publiées dans la littérature sont contradictoires. Un point rassurant a été publié par diverses études internationales (47) montrant que le taux de malformations à la naissance n'est pas plus élevé que ce que l'on est en droit d'attendre, ceci aussi bien après la fécondation in vitro classique que après congélation mais récemment une méta-analyse menée par Hansen et Al à travers 25 études récentes internationales a montré qu'il y a un risque des anomalies néonatales après PMA plus élevé de 30 % par rapport à une naissance normale (88). Selon le dernier rapport de la FIVNAT(46), les données actuelles sont suffisantes pour être affirmatif sur certains points :

- En FIV, il n'existe pas d'augmentation du risque malformatif à grossesse comparable. En effet il faut savoir que le risque malformatif est un peu plus élevé chez les jumeaux et triplés.
- En ICSI, les données sont plus complexes : pour les ICSI avec sperme éjaculé, le risque malformatif ne semble que très légèrement augmenté pour les anomalies chromosomiques gonosomiques (ambiguïté sexuelle). Deux études laissent penser à une augmentation du risque de malformation cardiaque mais ceci a été infirmé par plusieurs autres études (46). Par contre, le risque de transmettre un problème de stérilité masculine existe, mais ne peut pas être correctement évalué à ce jour.

Procréation médicalement assistée à Marrakech

Pour les ICSI avec sperme épидидymaire, il n'y a pas d'augmentation du risque à la condition de prendre les précautions inhérentes au risque de transmission d'une mucoviscidose. Là aussi le risque de transmission d'une stérilité masculine existe. Pour les ICSI avec sperme testiculaire, FIVNAT(46) retrouve une augmentation du risque d'anomalies chromosomiques.

Ce risque n'a pas été retrouvé dans les autres séries qui sont plus courtes.

Cependant, il faut garder à l'esprit que le risque malformatif existe pour toute grossesse mais que les moyens d'exploration actuels (protocole HT21, échographie, amniocentèse) permettent le dépistage dans environ 75 à 80 % des cas (46).

XIII- ASPECTS ENCADRANT L'AMP :

La question n'est pas : oui à la vie et à la liberté de faire n'importe quoi ; mais plutôt, à quelle condition pouvons-nous, dans le cadre éthique, juridique et religieux qui nous régit, mettre en balance la légitimité de la liberté de la science et de la liberté des individus, en particulier des parents qui ont souhaité bénéficier d'une PMA et le fait que cela s'inscrive dans le cadre du respect de la vie.

1- PMA et aspects éthiques (3)

L'éthique, c'est-à-dire l'appréciation de ce qui est valorisant, de ce qui est au service de plus d'humanité, s'élabore au jour dans l'expérience que vit chacun. Tout progrès ne profite pas nécessairement à la vie humaine ; de plus l'intérêt économique peut l'emporter sur toute considération d'humanité.

L'éthique n'est pas une affaire de spécialiste, elle appartient à l'ensemble de la population qui portera les conséquences bénéfiques ou destructrices de ces évolutions.

L'assistance médicale à la procréation est proposée comme l'une des solutions possibles au problème humain et social de l'infécondité. Elle peut être perçue comme préférable à l'adoption, parce qu'elles offrent au couple infécond la possibilité de procréer.

Mais cette position, qui met au premier plan les avantages qu'une parenté dite biologique ou génétique comporterait pour le couple, ne doit pas cacher les difficultés et incertitudes qu'impose cette médication de la procréation.

Procréation médicalement assistée à Marrakech

Il ne faut pas manquer d'attirer l'attention sur les conséquences éventuelles de certaines méthodes actuellement en expérimentation. Ces méthodes pourraient en effet contribuer au développement de pratiques qui doivent faire l'objet de discussion éthique et scientifique approfondie, par exemple le diagnostic génétique sur l'embryon in vitro ou le transfert de matériel génétique.

Certains pays ont choisi de mettre en place rapidement une législation espérant un meilleur contrôle de ces méthodes. Cependant, en dehors de tout cadre législatif, les techniciens et les biologistes qui pratiquent l'AMP ont souvent le sentiment d'être en face de leurs décisions.

1.1. Le modèle français : (95-96-97-98)

L'AMP doit toujours répondre à une demande parentale et toute indication de celle-ci en dehors de l'infertilité est proscrite.

- La prise en charge ne peut concerner qu'un couple formé d'une femme et d'un homme (Hétérosexuel), en âge de procréer, marié ou en mesure d'apporter une preuve d'une vie commune de plus de deux ans. Les deux membres du couple doivent être vivants au moment de la réalisation de l'AMP, en pratique, le respect de cette condition est assuré par l'exigence d'un double consentement signé au moment de chacune de ces opérations et renouvelé avant chaque transfert.
- Le praticien doit être en effet s'assurer de la réalité du désir de l'enfant chez l'homme comme chez la femme.
- Une information claire, précise et adaptée doit être donnée au couple bénéficiaire d'AMP au cours des entretiens et doit porter sur :
 - Les causes de leur infertilité.
 - Le choix de la ou des techniques envisagées avec les chances de succès pour le couple.
 - Les différentes contraintes qu'il peut engendrer aussi bien d'ordre matériel, financier ou psychologiques et les risques potentiels à court et à moyen terme.
 - éventuelles solutions alternatives : chances de concevoir spontanément, chirurgie des trompes et des voies excrétrices masculines...

Procréation médicalement assistée à Marrakech

–éventualité de devoir arrêter la prise en charge.

–possibilité ouverte par l'adoption.

–état actuel et encore limité des connaissances concernant l'état de santé des enfants nés après AMP, tout en encourageant le couple aux études épidémiologiques qui pourront lui être proposées.

- Les documents nécessaires à la mise en œuvre de l'AMP doivent être conservés dans un respect complet de la confidentialité.
- L'embryon est considéré comme un être humain à part entière qui ne peut être traité comme « l'objet » instrumental de la volonté d'autrui et qui interdit toute expérimentation sur l'embryon et le diagnostic préimplantatoire (DPI)
- L'utilisation de la PMA et du DPI à des fins pure convenance personnelle est proscrite.
- Le recours aux mères porteuses ou mères de substitution moyennant rémunération ou non est jugé immoral
- Enfin, l'AMP eu sein du couple aboutit à des enfants dont l'identité est celle de ses deux parents, il n'existe donc aucune difficulté pour établir leur filiation.

1.2. Dans les pays arabes : (99–100–101)

Dans le monde arabe et musulman, les fondements éthiques qui guident les décisions en matière de science et de technologie diffèrent souvent d'un pays à l'autre. C'est pourquoi le conseil de l'académie islamique du Fiqh en Arabie Saoudite a proposé, durant la session de 1997, la création d'un comité constitué d'experts et d'oulamas, chargés de définir les règles éthiques en biologie qui pourraient éventuellement être adoptées par les états islamiques. En attendant donc de définir les règles éthiques, qui servent à réglementer ce domaine, les principes de l'Islam servent de jurisprudence à la réflexion bioéthique.

La PMA ne peut donc être mise en œuvre qu'en respectant certaines principes notamment :

- Le mariage représente un contrat entre un homme et une femme, ainsi une troisième personne ne peut interférer dans leur vie sexuelle ni contribuer à la procréation d'un de leurs enfants en fournissant des gamètes, un embryon ou prêtant un utérus.

Procréation médicalement assistée à Marrakech

- Le don d'embryon est interdit parce que l'enfant à venir ne sera pas en filiation biologique avec le père.
- Le FIV d'une veuve ou d'une femme divorcée avec la semence cryo-conservée de son mari n'est pas admise, car cette femme n'a plus le statut de mariée.
- Dans un couple où un homme est totalement et définitivement infertile, la stérilité doit être acceptée et aucun traitement ne devrait être tenté.
- Au sujet des embryons surnuméraires, ils restent à la propriété du couple tant que leur contrat de mariage est valide. Ce couple, d'un commun accord, peut décider de les laisser dépérir ou peut éventuellement le céder à toute recherche qui se destine à une finalité exclusivement thérapeutique et qui ne vise pas à changer le patrimoine génétique de l'embryon.
- Les réductions embryonnaires sont permises lorsque c'est le seul espoir pour assumer le déroulement harmonieux d'une grossesse, la viabilité d'un futur enfant ou lorsque la vie de la mère est en danger. Elles sont éthiquement justifiées sur le plan médical ; en ayant recours à cette procédure on ôte la vie pour donner la vie.

1.3. Quelques aspects immoraux de la PMA :

Dans certains pays comme le Canada, les Etats-Unis ou la France, des femmes célibataires et des couples de lesbiennes ont fait état de demande à l'insémination artificielle (101-102)

L'insémination post-mortem a la défaveur dans tous les pays : la mort du conjoint devrait correspondre à la disparition de tout droit de procréer, si non c'est créer délibérément un orphelin (101). Le don des gamètes ou d'embryons pose de nombreux problèmes lorsque celui-ci intervient au sein de la même famille, comme ce qui était rapporté en Afrique du sud (102-103), où le père d'un homme stérile offre son sperme à sa belle fille, ou la grand-mère offre de porter les enfants génétiques de sa fille et de son gendre. La PMA offrirait donc des possibilités de transgressions d'interdits tels que l'inceste.

2- Aspects juridiques de la PMA :

Procréation médicalement assistée à Marrakech

Grâce à son succès, l'AMP a été revendiquée comme un droit pour toute femme et tout homme pour satisfaire son désir d'enfant.

En France, depuis 1994, l'AMP est structurée par deux grandes lois dénommées dans le langage courant : « lois de bioéthique ».

Il s'agit de la loi 94-653 qui a pour objet principal, l'établissement dans le code civil de dispositions d'ordre public destinées à garantir le respect du corps humain et la loi 94-654 qui transpose ces principes généraux dans le code de la santé, et il en découle que : (98-104-105)

✓ La PMA est destinée à répondre à la demande parentale d'un couple et elle a pour objet de remédier à l'infertilité dont le caractère pathologique a été médicalement diagnostiqué, elle peut également avoir pour objectif d'éviter la transmission à l'enfant d'une maladie d'une particulière gravité (105).

✓ L'homme et la femme formant le couple doivent être vivants, en âge de procréer, mariés ou en mesure d'apporter la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans et consentants préalablement au transfert des embryons ou à l'insémination (105).

✓ Il ne peut être conçu avec des gamètes ne provenant pas d'un au moins des deux membres du couple (106-107).

✓ Le fait de procéder à des activités d'AMP à des fins autres que celles définies par la loi est puni de 5 ans d'emprisonnement et de 500000 F (76224 euros) d'amende.

✓ L'utilisation d'embryon humain à des fins industrielles ou commerciales est punie de 7 ans d'emprisonnement et de 700000 F (106714 euros) d'amende.

✓ A titre exceptionnel, l'homme et la femme formant le couple, peuvent accepter que soient menées des études sur leurs embryons, leur décision est exprimée par écrit et ces études doivent avoir une finalité médicale et ne peuvent porter atteinte à l'embryon (105-108).

✓ Les actes cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation doivent être effectués sous la responsabilité d'un praticien nommément agréé à cet effet dans chaque établissement ou laboratoire autorisé à les pratiquer (105).

✓ Une demande d'AMP ne peut être confirmée qu'à l'expiration d'un délai de réflexion d'un mois à l'issue du dernier entretien, cette confirmation doit être par écrit (105).

Procréation médicalement assistée à Marrakech

- ✓ Compte tenu de l'état des techniques médicales, les deux membres du couples peuvent décider par écrit, qu'il sera tentée la fécondation d'un nombre d'ovocyte pouvant rendre nécessaire la conservation d'embryons, dans l'intention de réaliser leur demande parentale dans un délai de 5 ans durant lequel ils seront consultés chaque année sur le point de savoir s'ils maintiennent toujours leur demande parental (105-108).
- ✓ A titre exceptionnel, les deux membres du couple peuvent consentir par écrit à ce que les embryons conservés soient accueillis par un autre couple remplissant les conditions d'accueil (108).
- ✓ En cas de décès d'un couple, le membre survivant est consulté par écrit sur le point de savoir s'il consent à ce que les embryons conservés soient accueillis par un autre couple (108).
- ✓ L'accueil de l'embryon est subordonné à une décision de l'autorité judiciaire, qui reçoit préalablement le consentement écrit du couple à l'origine de sa conception ; le juge doit s'assurer que le couple demandeur remplit les conditions d'accueil et que le couple est susceptible d'offrir à l'enfant à naître une stabilité sur les plans familial, éducatif et psychologique (107-108-109).
- ✓ Le couple accueillant et celui y ayant renoncé ne peuvent connaître leurs identités respectives (109). Le fait de divulguer une information nominative est puni de 2 ans d'emprisonnement et de 200000 F (30490 euros) d'amende.
- ✓ Aucun paiement, quelle qu'en soit la forme, ne peut être alloué au couple ayant renoncé à l'embryon (105-109).
- ✓ Le transfert d'un embryon sans avoir pris connaissance des résultats de dépistage de maladies infectieuses exigée par la loi est puni de 2 ans d'emprisonnement et de 200000 F d'amende (105).

L'examen des lois d'autres pays de l'Europe en matière de PMA permet de mettre en évidence que : (110)

-les lois espagnole et britannique sont les seules qui n'excluent pas les femmes célibataires de l'assistance médicale à la procréation ; elles sont également les seules qui permettent

Procréation médicalement assistée à Marrakech

l'insémination artificielle et le transfert d'embryons post-mortem.
-les lois allemande et suisse n'autorisent pas le diagnostic préimplantatoire.
-les lois espagnole et britannique sont les plus libérales en matière de recherche sur l'embryon.

Aux pays arabes, la réglementation des nouvelles techniques reproductives demeure jusqu'à présent à l'état de projet et souffre toujours d'un vide juridique qui ne peut rester sans solution.

3- La PMA et point de vu de l'Islam

L'Islam a toujours approuvé les interventions et les découvertes scientifiques, dans la mesure où les unes ou les autres ne portent aucune atteinte au respect de l'être humain, dans son vivant et après sa mort. Cela a pu être déduit à maintes reprises à partir du Coran et des hadiths du prophète Mohammed (que le salut et la bénédiction soient sur lui) :

Ainsi Dieu dit dans le saint Coran : « *Et dis plutôt : mon seigneur ! Augmente ma science* » Sourate TAHA. Aya 114. Le prophète Mohammed dit dans son hadith : « *Apprenez la science du berceau à la tombe* » et dit encore « *Apprenez la science même en chine* ».

Au sujet de nouvelles techniques procréatives, les musulmans dans leurs efforts de recherches personnelles n'ont rien à codifier ni à décréter, tout au plus ils examinent le Coran et les textes de la Sunna, pour en tirer ce qui peut être toléré, conformément à l'esprit de la loi divine. C'est ce qui définit sous le nom de l'Ijtihad.

Les principaux travaux traitants ce sujet ont été publiés par :

- L'Académie du Royaume du Maroc, session de Novembre 1986, sous le titre de « Problèmes éthiques engendrés par les nouvelles maîtrises de la procréation humaine » (99-111)
- Le conseil de l'assemblée des Fqihis islamiques : Décisions et recommandations à propos des bébés éprouvettes et insémination artificielle dans la 7^{ème} session 1984 et la 8^{ème} session à Jeddah (112)
- L'assemblée des fqihis islamique tenu à Jeddah en 1985 (2^{ème} session) et Oman en 1987 (3^{ème} session) et à Jeddah en 1988 dans la 3^{ème} session (113)

Procréation médicalement assistée à Marrakech

- La 1^{ère} conférence internationale sur la bioéthique de la recherche en reproduction humaine dans le monde musulmane–Caire : Décembre 1991 (114)
- Les Fatwas des Oulamas : Cheikh Jad Al Hak, Cheikh Youssef El Karadawi, Mohammed Chaltout (115–116)

Ils en ressortent que:

L'Islame ne tolère que deux méthodes de la PMA, il s'agit de l'insémination artificielle et la fécondation in vitro (115–117–118–119)

Ces techniques ne peuvent être mises en œuvre que sous certaines conditions : (115–116)

- Qu'elles ne soient pratiquées qu'au sein d'un couple uni par le lien de mariage, c'est-à-dire que les techniques de procréation faisant à une tiers donneur sont condamnées dans l'Islam, qui considère que la participation d'une troisième personne par son vivant pour concevoir un enfant, est similaire à un acte d'adultère.
- Que ces techniques ne se justifient que lorsque d'autres thérapeutiques médicales et chirurgicales ont échoué ou sont vouées à l'échec.
- Qu'elles soient obligatoirement décidées par le couple qui doit s'engager à assurer ses obligations envers l'enfant à venir.
- Qu'elles soient pratiquées sous la direction d'un médecin compétent, médecin engagé par la foi, pénétré de la crainte de Dieu.

Certains Oulamas, désapprouvent la masturbation appliquée pour le recueil du sperme et la considèrent comme acte immorale (112–118–120). D'autres interdisent le procédé de la réduction embryonnaire au cours de la FIV (118) comme Dieu le prescrit dans le saint coran : « Quiconque tue une personne innocente, n'ayant ni tué, ni crée du désordre sur la terre, c'est comme s'il a tué toute l'humanité. Et quiconque sauve une seule personne, c'est comme s'il sauve toute l'humanité » Sourate Maïida. Aya 33

Concernant les mères porteuses, la 7^{ème} session de l'assemblée des Fquihs islamiques tenue à la Meque ; décision N°5 chapitre 2, a déclaré que cette méthode est permise à condition que cette mère porteuse doit être une co-épouse du mari et les gamètes utilisés appartiennent

Procréation médicalement assistée à Marrakech

au couple. Mais l'assemblée est revenue sur cette décision dans la 8^{ème} session devant les problèmes qu'elles posent concernant la filiation de l'enfant envers les deux mères (112)

En ce qui concerne la congélation du sperme, elle est jugé illicite du fait de la crainte de faire perdre au sperme ses qualités naturelles dues à sa propre fluidité, alors que celui-ci doit être utilisé frais (112-113) comme il est dit dans le saint coran : «*Que l'homme regarde de quoi il a été créé, d'une eau jaillante*» Sourate Triq ; Aya 5-6. De plus, le sperme ne doit pas être congelé de la crainte des erreurs d'étiquetage au cas où cette pratique devient banale.

Enfin cette prohibition est valable également pour les expérimentations menées sur les embryons et les manipulations génétiques de celui-ci, qui doit bénéficier de toute circonstance et quelque soit le stade de son développement du respect dû à la dignité humaine (114-116-121).

4- Aspect psychologique de la PMA

Le désir d'avoir un enfant est instinct naturel autant chez la femme que chez l'homme. Depuis toujours, des hommes et des femmes ont souffert d'être privés d'enfants, cet état de chose était attribué à une malédiction.

La procréation est donc l'un des objectifs majeurs du couple hétérosexuel, mais, quand l'infécondité se place pour rendre difficile la réalisation de cet objectif, cela aura surement des répercussions psychologiques majeurs car les difficultés voire l'absence de capacité à procréer, débouchent souvent sur une crise d'identité (5).

L'annonce d'une stérilité au couple entraîne toujours une désorganisation psychique plus au moins profonde selon l'accord ou le désaccord important qui unit le couple. Le rapport psychique fertilité-sexualité est infiniment complexe et se traduira différemment selon le couple. Les conséquences de cette annonce peuvent se manifester soit par l'apparition d'un rejet sexuel chez certains, chez d'autres, par une sexualité débridée ou encore, lorsque la réorganisation est possible, par un accord durable (122), ce remaniement interne aboutira soit au renoncement ou à la réalisation du désir d'enfant par les PMA ou l'adoption.

Procréation médicalement assistée à Marrakech

Au terme des étapes diagnostiques, de multiples réactions intra et interpersonnelles des partenaires peuvent surgir : Chez l'homme par exemple, l'acceptation du diagnostic est ressentie comme une atteinte de son corps viril, du fait de l'indissociabilité culturelle des concepts de virilité et de fertilité. L'acceptation est habituellement le point de départ d'une phase dépressive fondée sur un fort sentiment d'incapacité, de culpabilité envers la femme et de perte d'identité sexuelle (123).

L'homme peut avoir également d'autres comportements, il peut par une attitude phobique, éviter d'aborder le sujet en se camouflant derrière un activisme professionnel ou sportif en remettant toujours au plus tard la prise en compte du problème. Comme il peut avoir d'autres attitudes tels que : l'abandon, troubles sexuels, sexualité extra conjugale, toxicomanie, agressivité... bref une crise d'identité (124).

Quant à la femme, elle ne se conçoit pas autre que mère porteuse et donneuse de vie. Lorsqu'elle apprend qu'elle est stérile, elle se trouve envahie d'une charge inhibitrice au niveau de la pensée et de l'action avec des réactions comme : une dépression, un sentiment de culpabilité, une frustration du besoin, des difficultés sexuelles.

Face à cette stérilité, l'attitude du praticien doit être de comprendre d'abord et de traiter ensuite. Responsabiliser l'un des deux partenaires est une erreur de la part du médecin. La vie et les relations dans ce couple désolidarisé risquent de grands bouleversements (124).

La PMA impose une dissociation entre la sexualité et la procréation. Des études ont été engagées sur la dimension psychologique de la PMA au travers de la problématique féminine et masculine, mais aussi d'autres aspects tels que les échecs de la PMA et les embryons surnuméraires considérés par certaines femmes comme des enfants potentiels avec difficultés de les abandonner dans le froid.

Certaines patientes peuvent ressentir les différents gestes médicaux de la PMA comme intrusifs et les vivre comme intolérable atteinte à l'intégrité corporelle. Beaucoup d'hommes évoquent les problèmes liés aux répercussions de la médicalisation de leur couple.

Les femmes essaient de banaliser ces difficultés pour éviter toute suspension concernant l'enfant à venir, alors que les hommes les plus contraints à ce type de rapport peuvent

Procréation médicalement assistée à Marrakech

manifestent leur agressivité ou leur angoisse à des moments clés du parcours (par exemple par le refus ou l'impossibilité de donner du sperme au moment de la ponction)

Une négociation très dure s'engage parfois dans le couple après l'échec de la deuxième tentative ou souvent l'homme déclare à sa femme refuser de poursuivre.

D'autres couples, nombreux, semblent plus unis par leur désir d'enfant que par le désir sexuel et les hommes se présentent alors dans un registre d'identification féminine, jouant un rôle maternant vis-à-vis de leur femme.

Les entretiens psychologiques et l'analyse de tous les facteurs qui interviennent dans le processus de la procréation, sont nécessaires avant de se lancer dans le projet parental.

XIV- Organisation d'un centre d'AMP :

1- Les conditions d'exercice de la médecine de reproduction :

L'établissement désirant pratiquer la médecine de la reproduction doit comporter une unité répondant aux conditions suivantes : la conformité des lieux, la désignation d'un médecin coordinateur de l'unité qui doit être obligatoirement un spécialiste en gynécologie obstétrique et d'un biologiste.

La pratique médicale concernant la biologie de la reproduction humaine se caractérise par le fait que la prise en charge, qui concerne un couple infertile, suppose la mise en œuvre de moyens diagnostiques et thérapeutiques nécessitant des compétences multidisciplinaires.

La qualité et la cohérence de cette prise en charge nécessitent par conséquent une unité de lieu qui assure la qualité de l'accueil, la notion de centre clinique et biologique au sein duquel le couple infécond pourra bénéficier de l'ensemble des explorations et traitements nécessités par son état.

L'ensemble des cliniciens et biologistes participant à l'activité d'AMP constitue une équipe multidisciplinaire, à laquelle doivent s'adjoindre en cas de besoin, l'andrologue, le généticien et le psychologue. Elle a pour rôle outre la vérification de la motivation des couples et

leur information, de discuter préalablement, à tout acte d'AMP, au cours de réunions régulières, des indications, des protocoles de stimulation ovarienne et du choix de la technique d'AMP.

2- Conception d'un centre PMA: (37)

Un site central d'accueil et d'orientation des couples est en continuité avec le secrétariat. Celui-ci prépare les plannings quotidiens et gère en temps réels les résultats des examens complémentaires et le suivi des dossiers. Un support informatique permet d'améliorer la gestion quotidienne, d'exploiter scientifiquement les résultats, de participer au contrôle de qualité et de réaliser les connexions avec les fichiers nationaux.

Les locaux de consultation permettent la réalisation des actes propres à chaque discipline concernée. La proximité du laboratoire de spermologie et du lieu de stockage des prélèvements congelés est souhaitable. L'organisation géographique de ces locaux doit maintenir un accueil individuel et la discrétion souhaitée par les couples. La nécessaire discrétion n'est pas incompatible avec un contrôle absolu de l'identification des prélèvements.

Le pivot d'un centre d'AMP est représenté par une pièce affectée au monitoring des inductions de l'ovulation ; les dossiers en cours y sont centralisés. La salle d'échographie et les cabines de prélèvements veineux y sont attenantes.

Les prélèvements de gamètes et les transferts d'embryons supposent une ou plusieurs salles annexées au bloc opératoire réservées à l'AMP et équipé d'un matériel permettant la pratique d'une anesthésie générale et d'une réanimation en cas de besoin. Les contraintes de chariotage des patients et de sécurité des anesthésies et analgésies ne permettent pas toujours de séparer totalement cette activité de l'activité chirurgicale.

La contiguïté avec le laboratoire d'AMP est optimale à l'interaction entre chirurgien et biologistes. Le laboratoire, intégré au centre d'AMP, est en relation directe avec le secrétariat et surtout le centre de monitoring. La programmation des tentatives, conjointe avec les autres partenaires de l'AMP, évite autant que possible l'irrégularité de la charge quotidienne du travail, élément indispensable du contrôle de qualité.

Un matériel lourd voit son nombre adapté à la charge du centre (Tableau XLIII).

Procréation médicalement assistée à Marrakech

L'ensemble du matériel en contact avec les gamètes et les embryons doit être à usage unique ; lorsqu'il est fourni non stérile, il doit être stérilisé suivant un protocole qui doit faire l'objet d'une procédure écrite et validée (37). Les milieux de culture et réactifs préparés ou reconstitués au laboratoire doivent porter la date de leur préparation et de leur péremption. Ils doivent être conservés dans des conditions appropriées respectant les normes indiquées par les fabricants. Les appareils doivent être régulièrement et efficacement nettoyés, décontaminés, entretenus et contrôlés.

Tableau XLIII : Le matériel nécessaire en FIV-ICSI

Actes réalisés	Matériels spécifiques nécessaires
Préparation du sperme éjaculé	Hotte à flux laminaire Microscope à contraste de phase et platine chauffante Centrifugeuse à frein et contrôle de la vitesse de rotation Etuve à atmosphère contrôlée (hygrométrie, CO ₂ et / ou N ₂ /O ₂ /CO ₂)
Culture des ovocytes, embryons et Spermatozoides testiculaires	Stériomicroscope et microscope inversé placés dans une enceinte stérile et thermorégulée. Etuve à atmosphère contrôlée (hygrométrie, CO ₂ et / ou N ₂ /O ₂ /CO ₂)
Coculture	Pièce de culture surpressée avec un sas
Congélation des gamètes et des embryons surnuméraires	Congélateur programmable, source d'azote liquide containers de stockage à long terme
ICSI	Microscope inversé à contraste de phase avec son vidéo, platine chauffante, deux micromanipulateurs dont un en xyz et quatrième dimension dans une enceinte stérile sur une table anti-vibration Microseringues d'injection et de contention et Microinjecteur électronique Etireuse, microforge et micromeule

Procréation médicalement assistée à Marrakech

Le personnel médical nécessaire pour le fonctionnement d'un centre PMA comporte des biologistes de reproduction ayant la responsabilité du laboratoire d'AMP, des gynécologues obstétriciens ayant la responsabilité de coordinateur de l'unité d'AMP, des anesthésistes réanimateurs, urologue andrologues, médecins ayant des compétences en échographie, médecins généticiens ; à coté de ce corps médical, l'aide précieuse des infirmières, sages femmes, techniciens en biologie, psychologues et secrétaires est nécessaire. Ces compétences doivent être diversement réparties et en nombre adapté au volume et au type d'activité.

CONCLUSION

Procréation médicalement assistée à Marrakech

L'assistance médicale à la procréation est une discipline qui comprend plusieurs techniques bio-médico-chirurgicales destinées à venir en aide aux couples infertiles en leur offrant la possibilité d'avoir un enfant.

Cette étude rétrospective menée sur 5 ans dans le secteur privé de Marrakech, nous a permis d'une certaine mesure d'avoir une idée sur la pratique des techniques de la procréation médicalement assistée dans notre ville et sur les facteurs cliniques et biologiques qui conditionnent le succès de la FIV d'une part et de l'ICSI d'autre part. Pour une approche plus globale de la PMA au Maroc, il serait souhaitable que d'autres études soient menées dans les 14 autres centres existants et surtout qu'un registre national soit mis en place pour pouvoir comparer nos résultats à ceux des autres pays.

Compte tenu du contexte socioculturel et religieux du Maroc, on aurait pu imaginer une réticence par rapport à la pratique de ces nouvelles méthodes de procréation, or l'analyse des taux de recrutement des patients, entre 2001 et 2004, montre que l'effectif des tentatives est passé du simple au quadruple ; cependant, l'activité PMA à Marrakech est débutante et n'est pas constante durant les années. L'évolution de taux de ponctions est anarchique.

Par ailleurs, la performance de l'activité PMA à Marrakech, même débutante, se situe aux normes nationale, maghrébine et aussi internationales, avec des taux de grossesse clinique de 16% en FIV et 33% en ICSI ; et des taux d'accouchement de 13% en FIV et 27% en ICSI avec un taux de fausses couches aux alentours de 20%. Le programme de congélation d'embryon reste très modeste.

Même avec un échantillon modeste (200 tentatives), notre expérience en matière de PMA nous permet de tirer quelques conclusions :

- Les indications tubaires restent les indications princeps en FIV contre les OATS qui sont majoritaires en ICSI.
- L'âge avancé de la femme (>37 ans) est un facteur de mauvais pronostic pour les chances de grossesses.
- Les chances d'avoir une grossesse n'augmente pas avec la multiplication des tentatives

Procréation médicalement assistée à Marrakech

- Le transfert de plus de 2 embryons ne fait qu'augmenter le risque de grossesses multiples.

Enfin, l'implication du pouvoir publiques pourrait faire bénéficier un plus grand nombre de patients des méthodes de la procréation médicalement assistée et ceci par la création de centres de PMA au niveau des centres hospitaliers universitaires, la création d'association de couples stériles, la contribution des organismes de prévoyance sociale pour la prise en charge de ces couples et la mise en œuvre de programme d'information et de sensibilisation.

RESUMES

Procréation médicalement assistée à Marrakech

Les techniques d'assistance médicale à la procréation (PMA) représentent aujourd'hui un outil indispensable pour la prise en charge de la stérilité du couple.

Le but de notre travail est d'avoir une idée sur la pratique des techniques de la PMA à Marrakech et sur les facteurs cliniques et biologiques qui conditionnent le succès de la FIV d'une part et de l'ICSI d'autre part.

Nous avons réalisé une étude auprès des cabinets de gynécologues privés de Marrakech, récoltant de façon rétrospective les dossiers des patients ayant bénéficié de techniques de procréation médicalement assistée, entre 2000 et 2005. Du fait de l'absence de renseignements concernant les inséminations réalisées, nous nous sommes proposés de limiter l'étude à la fécondation in vitro classique et l'injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes. Il existe deux centres PMA à Marrakech mais seulement un centre qui a participé à notre étude.

Le nombre total des tentatives atteint 200, réparti comme suit : 194 ponctions dont 131 ponctions pour ICSI (67,52 %) et 63 ponctions pour FIV (32,47 %). 6 tentatives déprogrammées. L'étude du profil épidémiologique a révélé que l'âge moyen des patientes était de 35,56 ans, la stérilité était dans 95% des cas primaire allant de 2 à 21 ans. Les indications tubaires représentent 66,66 % des indications pour une FIV classique et plus de 81% des ICSI ont été réalisées dans le cadre d'une infertilité masculine. Toutes les tentatives ont été réalisées après stimulation ovarienne ; les protocoles agonistes long étaient les plus utilisés. Globalement le taux de grossesse clinique par ponction était de 27 % avec un taux d'accouchement par grossesse obtenu de 81 %. Aucune grossesse extra-utérine n'a été mentionnée en FIV ou en ICSI. Les cycles avec congélation d'embryon sont très peu réalisés. Le taux de grossesse clinique était influencé significativement par l'âge de la femme, le rang de la tentative et le nombre d'embryons transférés. La performance de l'activité PMA à Marrakech, même débutante, se situe aux normes nationale, maghrébine et aussi internationales, avec quelques différences dues au faible échantillon de l'étude. La mise en œuvre de la procréation médicalement assistée est subordonnée à des règles religieuses, éthiques et juridiques encore flous dans notre pays. Reste la problématique économique qui limite le recours à cette thérapie et qui nécessite l'implication du pouvoir publiques.

ABSTRACT

Medically assisted procreation (MAP) techniques have become an essential therapy for infertile couples.

Our goal in this study is to learn about MAP practice in Marrakesh and to evaluate the clinical and biological factors necessary for the success of these techniques.

We carried out a retrospective study by collecting information from private gynecologists in Marrakesh on patients that had benefited from MAP during the period 200–2005. Marrakesh has a total of two MAP centre but only one centre took part in our study. Because of the lack of information regarding performed inseminations, we limited our study to the classic in vitro fertilization (IVF) and to the intra cytoplasmic injection of spermatozoid (ICSI).

There was a total of 200 trials distributed as follows: 194 ovocyter punctures that includes 131 punctures for ICSI (67,52 %) and 63 punctures for IVF (32,47 %), and 6 trials were canceled. The epidemiological study showed that the average ages of patient was 35,56 years ; Infertility, was primary in 95 % of the cases starting from 2 to 21 years old. The tubal indications represented 66,66 % for a classic FIV and more than 81 % of the ICSI in our study were performed for male infertility. All the trials were performed after ovarian stimulation. In global terms, the rate of clinical pregnancy per puncture was 27 % with 81 % rate of birth per pregnancy. The cycles with embryo freezing were not frequently used. The rate of clinical pregnancy was significantly influenced by the age of the woman, the trial's rank and the number of transferred embryos.

The performance of the medically assisted procreation in Marrakech is still in the beginning nevertheless it fulfills national, Maghrebian and international's standards, with some discrepancies due to the limited number of samples for this study. The medically assisted procreation's practice is subject to ethical, legal and religious rules that remain unclear in our country. Also Remains the economic problems limiting the access to the techniques of medically procreation assisted and this requires the intervention of the public sector.

ملخص

تمثل اليوم تقنيات المساعدة الطبية للإنجاب أداة ضرورية لتأمين تحمل عقم الزوجين. من أجل إعطاء فكرة عن ممارسة تقنيات المساعدة الطبية للإنجاب بمراكش وعن العوامل السريرية والبيولوجية التي تكيف نجاح الإخصاب في بيئة مصطنعة من جهة وحقن الحيوان المنوي داخل الحشوة (هيولي الخلية) من جهة أخرى، أنجزنا دراسة استيعادية استعرضت ملفات المرضى الذين استفادوا من المساعدة الطبية للإنجاب داخل القطاع الخاص للصحة بمراكش من 2000 إلى 2005. استنتجنا من الدراسة دورات التعشير داخل الرحم (IUI) لعدم تواجد المعطيات الخاصة بهذه التقنية في الملفات المدروسة. اقترحنا إذن حصر دراستنا على دورات الإخصاب في بيئة مصطنعة (FIV) ودورات حقن حيوان منوي داخل الحشوة (ICSI).

العدد الإجمالي لدورات المساعدة الطبية للإنجاب وصل إلى 200 موزعة كما يلي: 131 دورة حقن حيوان منوي داخل الحشوة (ICSI) (67.52 %)، 63 دورة إخصاب في بيئة مصطنعة (FIV) (32.47 %) و 6 دورات ملغاة.

دراسة الجانب البيئي كشفت ما يلي:

السن المتوسط للمريضات وصل إلى 35.56 عام. 95 % من الحالات كان العقم فيها أوليا، تراوحت مدته بين سنتين و 21 سنة. العوامل النفيرية (البوقية) مثلت 6.66 % من دوافع الإخصاب في بيئة مصطنعة وأكثر من 81% من دورات الحقن المجهري للحيوان المنوي داخل الحشوة قد أنجزت من أجل عقم ذكري. كل الدورات أنجزت بعد تنبيه مبيضي.

إجماليًا، النسبة المتوسطة للحمل قاربت 27% والنسبة المتوسطة للولادات بالنسبة لعدد الحمل المحصل عليه وصلت إلى 81%. استعمال دورات تجميد الجنين كان جد قليل. تأثرت نسبة الحمل السريري بشكل ملموس بسن المرأة، عدد المحاولات وعدد الأجنة المنقولة.

إن نتائج المساعدة الطبية للإنجاب بمراكش، ولو مبتدئة، إلا أنها غير بعيدة عن المعايير الوطنية، المغربية وأيضًا العالمية مع بعض الاختلافات الراجعة إلى ضعف العينة المدروسة. ويبقى تفعيل الإنجاب الطبي الموجه متعلق بقواعد أخلاقية، دينية وقانونية ما تزال في بلدنا تعرف بعض الغموض، تضاف إليها الإشكالية الاقتصادية التي تحول دون استفادة كل الشرائح الاجتماعية من هذه التقنيات العلاجية الجديدة.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) **A. André Van Steirteghem**
Réalisation et défit après un quart de siècle d'assistance médicale à la reproduction.
JTA 2005. <http://pro.gyneweb.fr>
- 2) **H. Dechaud, E. Grenaud, N. Aligier, B. Hedon**
Fécondation in vitro et injection intra cytoplasmique de spermatozoïde
Encycl. Med. Chir, Gynecologie 2003 ; 755-A-10, 16p
- 3) **Batman, S.N'ouaes**
Ethique et assistance médicale à la procréation
Encycl. Med. Chir, Gynecologie 1999; 755-A-30: 5p
- 4) **D. David, P. Ravid**
Assistance médicale à la procréation et problème de filiation
Encycl. Med. Chir, Elsevier-Paris 2000; 37-204-G-40.
- 5) **E. Weil**
Problème psychologique de l'assistance médicale à la procréation
Encycl. Med. Chir. Gynécologie 1999 (Paris -France); 755-A-25
- 6) **A. Barbara**
Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne : mise au point à propos d'un cas
Thèse médicale N° 86 ; 2001 ; Bordeaux .France
- 7) **B. Hedon, Arnal, C. Humeau, P.Boulot**
Fécondation in vitro
Encycl. Med. Chir. Gynécologie 1999 (Paris -France); 755-A-10
- 8) **ML.Couet**
Abord du couple infertile
Encycl. Med. Chir. Gynécologie 1999 (Paris -France); 739-A-10
- 9) **R.Elic**
Actualité en infertilité
Encycl. Med. Chir. Gynécologie 1999 ; 5-A-07
- 10) **A.Benhaddou**
Stérilité masculine : Actualité diagnostique et thérapeutiques
Thèse de médecine N°373. 2000 ; Casablanca

- 11) **M. Meriah**
Bilan d'activité d'un centre d'assistance médicale à la procréation de l'hôpital
Aziza Othmana de Tunis
Thèse de médecine N°141. 2006 ; Rabat
- 12) **JR. Zorn, M. Sasale**
Stérilité du couple
Collection abrégé de médecine, Edition Masson ; 1999
- 13) **J. Belaisch–Allart, J.M. MayenGa, M. Plachot**
Controverse: pour ou contre l'insémination intra-utérine intra-conjugale
Reproduction humaine et hormones 2000 ; 13 :491–496
- 14) **R. Frydman, B. Hedon, M. Plachot**
Stérilité féminine et procréation médicalement assistée
Progrés Gynécol 1998 ; 5,1 :3–13
- 15) **F. Olivienne, A. Hazout, R. Frydman**
Assistance médicale à la procréation
Collection abrégé de médecine. Paris : Edition Masson ; 1997 :82
- 16) **R. Fanchin**
Abrégés Assistance médicale à la procréation ; Septembre 2003 ; 6 :88
- 17) **R. Franchin**
Abrégés Assistance médicale à la procréation ; septembre 2003 ; 6 :95–97
- 18) **A. Mensier, P.Lopez**
Induction de l'ovulation
Encycl. Med. Chir. (Paris–France), Gynécologie, 85–A–20, 1999 : p7
- 19) **M. Ludwig, LG. Westergaard, K. Dietrich, Yding Andersenc**
Developments in drug for ovarien stimulation.
Best pract. Res. Clin. Obst. Gynecol, 2003 ; 17 :231–47
- 20) **S. Hammamah, E. Saliba, M. Benhmed, F.Gold**
Médecine et biologie de reproduction
Collection gynécologie Obstétrique. Paris: Edition Masson; 1999:37

- 21) **PR. Brinsden, F. Akagbosu, LM.Gibbons, S. Lancaster, D. Gourdon, P.Engrand**
A comparison of efficacy and tolerability of two recombinant human follicle-stimulating hormone preparation in patients undergoing in vitro fertilization embryo transfer
Fertil Steril 2000; 73: 114-116
- 22) **L. Haslin, G. Csemczyk, H. Wramsby, G. Fried**
Recombinant follicle stimulating hormone in vitro fertilization treatment clinical experience with follitropin alpha and follitropin beta
Human Reprod 2000; 15: 239-244
- 23) **O. Ortman, JM. Weiss, K. Diedrich**
Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists : mechanism of action
Reprod. BioMed. Online 2002 ; 5 (suppl 1): 1-7
- 24) **JN. Hugues, I. Cedrin-Durnerin**
Les protocoles avec analogues du GnRH revisités
Contracept. Fertil. Sex. 1997 ;25 :445-56
- 25) **F. Oliennes, PH.Bouchard, R.Frydman**
Utilisation des antagonistes du GnRH en fécondation in vitro.
Reprod. Hum. Horm. 1998 ; 11 :603-8
- 26) **Fivnat, JL. Ponly, A. Bachelot, J. Demonzon, A.Devaux**
Comparaison agonistes-antagonistes dans la stimulation pour FIV: Les données de la FIVNAT 2001-2002
Gynecol. Obstet. Fertil 2004
- 27) **F. Olivienne, A. Hazout, R. Frydman**
Assistance médicale à la procréation
Collection abrégé de médecine. Paris : Editions Masson ; 2002 :194
- 28) **M. Ludwig, LG. Westergaad, K. Dietrich, Y. Andersenc**
Developments in drugs for ovarian stimulation
Best Pract. Res. Clin. Obstet Gynecol; 2003; 17:231-47
- 29) **A. Hazout, O. De Ziegler, C. Cornel, H.Fernandez, R. Frydman**
Comparison of short 7-day and prolonged treatment with gonadotrophin-releasing hormone agonist desensibilisation for controlled ovarian hyperstimulation.
Fertil. Steril; 1999; 59: 596-600

- 30) **H. Dechaud, T.Anahory, N.Algier, F.Amal, C.Humeau, B.Hedon**
Coasting for the management of an excessive response to ovarian hyperstimulation
Gynecol Obstet Fertil 2000; 28:115-119
- 31) **G.Sher, C.Hebert, G.Maassarani, JM.Jacob**
Assesment of the late proliferative phase endometric by ultra sonography in parents undergoing in-vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET)
Hum. Repod. 1999; 6:232-235
- 32) **L. Cravello. G. Prau, C. D'Ercol, V. Roger, B. Blane**
Indentification and traitement of endometritis.
Contracept. Fertil. Sex; 25:585-586, 1997
- 33) **GD. Palermo, H.Jaris, P.Devroey, Van Streirtegheim**
A prengnancies after intracytoplasmic sperm injection of a single spermatozoa into an oocyte
Lancet; 1992; 340:17-18
- 34) www.chuv.ch/dgo/dgo
CHU Lausan
- 35) **M. Dummont-Hassan**
Abrégés assistance médicale à la procréation
La procréation . Septembre 2003 9:132
- 36) **Les division de segmentation et la migration de l'embryon le long des tompes.**
L'éclosion du blastocyste. Embryologie humaine, Embryogenèse. Module 5, Préimplantation
<http://www.embryology.ch/francais/evorimplantation/furchung03.html>
- 37) **S.Hamamah, V. Loup, T. Analory, L. Reftmann, H. Dechand, B. Hedo**
Améliorer le taux de success en AMP: le possible et les limites "Aspet biologique"
JTA 2005. <http://pro.gyneweb.fr>
- 38) www.amp-cherest.com
- 39) **HE. Malter, J. Cohen**
Blastocyst formation and hatching in vitro following zona drilling of mouse and human embryos
Gamete. Res. 1989: 24, 67-80

- 40) **C.Frong, A.Bongso, J. Kumar, A.Trounson, S.Ratman**
Blastocyst transfer after enzymatic of zona pellucida: improving in vitro fertilization and understanding implantation. *Human Reprod.* 1998; 13, 10, 2926–2932
- 41) **B. Demrici, J. Lornage, B.salle, L. Frappart, M. Franck**
Follicular viability and morphology of sheep ovaries after exposure to cryoprotectant and cryoconservation with different freezing protocols
Fertil Steril 2001; 75:754–762
- 42) **K.Otay, G.Kartikaya**
Ovarian function after transplantation of frozen banked autologous ovarian tissue
New Engli. Med 2000; 342; 1919
- 43) **A. Tiitinen, M.Halttunen, P. Harkki, P. Vuoristo, C. Hydengranskog**
Elective single embryo transfer: The value of cryopreservation. *Human Reprod* 2001; 16; 1140–1144
- 44) **P.Barriere, S.Hammamah, S.Lansac**
Pratique de l'assistance médicale à la procréation
2ème edition Masson Paris 1996
- 45) **Michel Herlicoviez**
Bilan FIVNAT 2003
www3.chu-rouen.fr/NR/rdonlyres/
- 46) **FIVNAT : Les statistiques de la fécondation in vitro en France**
<http://perso.orange.fr/fivnat.fr/>
- 47) **J.L.Vonnez**
Procréation médicalement assistée
In : Médecin et hygiène 2002 : 1362
- 48) **A.Dorra**
Fécondation in vitro
In : Panorama du médecin 2000 : 13
- 49) **M.Cosson, F.Goffinet, F.Golfier, J.Lansac, H.Marret**
Recommandation pour la pratique : le kyste de l'ovaire
J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 2001 ; 30 (suppl4) : 457–45112

- 50) **R. Dribergen, R. Basset, G.Baer, E.Chavez, G.Arpaie, F.Antonetti**
Improvement in quantification of r-FSH activity: SH-HPLC vs the in vitro rat bioassay
Hum. Reprod. 2002; 17(Supp1): p480
- 51) **S. Craus, Z. Chaia, EH. Pellizzar, SB. Cigorrage, A. Ullloa-aguirre, S. Compo**
Human FSU isoforms: carbohydrate complexity as determinant of in vitro bioactivity
Molecular and cellular endocrinology 2001; 23:41-49
- 52) **JN. Hugues, DH. Barlow, Z.Rosenwaks, I. Cerdin-Durnerin, S.Robson, L.Pidoux**
Improvement in consistency of response to ovarian stimulation with recombinant humain follicle stimulating hormone resulting from a new method for calibrating the therapeutic preparation
Reprod. Biomed. Online 2003; 6(2):185-190
- 53) **C. Pervès-Kechemair, M. Mayer**
Stimulation ovarienne contrôlée : une nouvelle gonadotrophine recombinante à action prolongée, la corifollitropine alpha (Org 36286)
Revue [Médecine Thérapeutique / médecine de la reproduction. Volume 7, Numéro 3, 163-9, Mai-Juin 2005.](#)
- 54) **NGM. Beckers, NS.Macklon, P.Devroy, PJ.Boerrigter, B.Fausser**
First live birth after ovarian stimulation using a chimeric long-action human recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) agonist (recFSH-CTP) for in vitro fertilization
Fertil. Steril. 2003;79(3):621-623
- 55) **J.N. Hugues, I C.Durnerin**
Les protocoles « step »
[Médecine Thérapeutique / médecine de la reproduction. Volume 7, Numéro 3, 175-82, Mai-Juin 2005](#)
- 56) **F. Olivienne**
Utilisation des antagonistes du GnRH dans la stimulation ovarienne
Les XXIIIème JTA 2000 ; infertilité>induction ovarienne
www.lesjta.com

- 57) **D. Minaretzis, MM.Alper, SP. Oskowitz, SM.Lobel, JF.Mortola**
Gonadotropin-releasing hormone antagonist versus agonist administration in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation : cycle performance and in vitro steroidogenesis of granulosa-lutein cells
Am. J. Obstet. Gynecol. 2000 ; 172 :1518-1525
- 58) **JM. Antoine, E. Loumaye, S. Alvarez, P. Marviel, D. Cornet, J. Mandelbeum et Al.**
L'utilisation en clinique des hormones recombinantes (FSH, LH, HCG)
Contracep. Fertil. Sex. 1999 ; 21 :141-6
- 59) **M. Arguinzoniz, L. Duerr-Myers, P. Engrand, A. Piazzzi, E. Loumaye**
The efficacy and safety of recombinant human luteinizing hormone for minimizing the number of pre-ovulatory follicles in WHO group anovulatory women treated with rhFSH
ESHRE : 16th annual meeting, Bologna, June 25-28 2000
Hum. Reprod 2000 ; 15 :Abstract book 1, 0-176, 71
- 60) **I. Cedrin-Durnerin, D.Grangé-Dujardin, A.Laffy, I.Parneix, N. Massin, J.N. Hugues**
Is there a need for recombinant LH in GnRH antagonist treated cycles ?
19th Annual Meeting of ESHRE ; Madrid : 0-004
- 61) **R. Hassen**
Oral LH agonist : Computer aided molecular design
7th international symposium on GnRH Analogues
Cancer and human reproduction 2003 ; Feb 6-7 ; Amsterdam. Netherlands
- 62) **S. Oehninger, L. Veeck, S.Lanzendorf, M.Maloney, J.Toner, S. Muasher**
Intracytoplasmic sperm injection: achievement of high pregnancy rates in couple with severe male factor infertility is dependent primarily upon female and male factors
Fert. Steril. 1995; 64:977-981
- 63) **P. Vanderzwalmen et Al.**
Two essential steps for a successful intracytoplasmic sperm injection: injection of immobilized spermatozoa after rupture of the oolemma.
Hum Reprod 1996; 11:540-7
- 64) **Palermo et Al.**
Aggressive sperm immobilization prior to intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa improves fertilization and pregnancy rates.
Hum Reprod 1996; 11:1023-9

- 65) **R. Mansour, M. Aboulghar et Al.**
intracytoplasmic sperm injection in six hunder and fifty consecutive cycles;
The egyptian IVF-ET center experience. Middle East Fertile soc J 1996; 1:55-60
- 66) **Payne et Al.**
Succesful treatment of severe male factor infertility in 100 consecutive cycles using
intracytoplasmic sperm injection.
Hum Reprod 1994; 9: 2051-7
- 67) **Porcu-Buisson et Al.**
Evolution des grossesses et état des enfants à la naissance à l'hôpital de la
conception à Marseille.
Gynéco Obstét Fertil. 2001; 29:34-8
- 68) **The European IVF-monitoring programme for the European Society of Human
Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Euope,
2000. Results generated from European registers by ESHRE.**
Hum Reprod 2004; 19:490-503
- 69) **S. Serghini**
La procréation médicalement assistée : expérience d'un centre privé à Rabat
Thèse de médecine N°193 ; 2004 Rabat
- 70) **J. Parinaud**
Pratique de l'ICSI en france: Donnée de l'enquête BLEFCO.
Contracept Fertil Sex 1997; 25:602-6
- 71) **MS. Kupka et Al.**
Impact of reproductive history on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm
injection outcome: evidence from the German IVF registry.
Fertil Steril 2003; 80:508-16
- 72) **A. VAN STEIRTEGHEM**
Réalisations et défis après un quart de siècle d'Assistance Médicale à la Procréation
JTA ; 2005. www.lesjta.com
- 73) **S. Hamamah, C.Tricki, V. Loup, A. Pellicer, N. Rey, L. Reftmann et Al.**
Le 'single embryo transfer' : une alternative pour prévenir les grossesses multiples
JTA , 2006. www.lesjta.com

- 74) R. FRYDMAN
Controverse – résultats, évolution des techniques de PMA
FIVNAT, JTA1996 www.lesjta.com
- 75) Schenker
Clinical aspect of ovarian hyperstimulation syndrome
Eur. J. Obstet. Gynecol. Biol 2000; 85,1:13-20
- 76) JG.Whelan, NF.Vlahos
The ovarian hyperstimulation syndrome
Fertil. Steril. 2000 ; 73,5 :883-896
- 77) C. Righini
Abrégés assistance médicale à la procréation
Septembre 2003 ; 11 : 164-165
- 78) MA. Aboulghar
Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), Estradiol level has an important role in the prediction of OHSS.
Hum. Reprod. 2003 ; 18(6) : 1140-1141
- 79) R. Orvieto
Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome. Challenging the estradiol mythos
Hum. Reprod 2003 ; 18(4) : 665-667
- 80) F. Oliviennes
Abrégés Assistance médicale à la procréation, Edition 2003
- 81) K. El Mouatacim, R. Alehiane, W.Bisbis, T. Chraibi, N. Samouh, A.Himmi
Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne: de la prevention au traitement
Maghreb Médical 2003; 23: 80-2
- 82) D. Le Thi Huong*, B. Wechsler, J.C. Piette
Induction d'ovulation, lupus et antiphospholipides
Rev Méd Interne 2001 ; 22 : 111-7
- 83) F. Oliviennes, R. Frydman
Les complications des grossesses après PMA
Jobgyn 1995, 1: 332-341

- 84) **J. Belaisch, A. Bechelot, J. De mouzon**
Ovulation stimulation
Contracept. Fertil. Sex. 2000; 26: 473-5
- 85) **A. Louise, D.PH Brinton, S.Karman, MD. Moghissi, MD. Bert Scossia, L. Carolyn et Al.**
Ovulation induction and cancer risk
Fert. Steril. 2005; 83:261-74
- 86) **J.Belaisch, A.Devaux, JP. Ayel, J. De Mouzon, FIVNAT**
Women of 40 and older in IVF and ICSI : The FIVNAT data
Gynecol. Obstet. Fertil 2004 ; 32 : 730-6
- 87) **M. Van Den Bergh, MK.Hohl, CH. De Geyter, AM.Stalberg, C. Limoni**
Ten years of Swiss National IVF Register FIVNAT-CH. Are we making progress ?
Reprod Biomed Online 2005 ; 11 :632-40
- 88) **M. Hansen, C. Bower, E. Milne, N. de Klerk, J. J.Kurinzuk**
Assisted reproductive technologies and the risk of birth defect- Asystematic review
Hum Reprod. 2005 ; 20 (2) : 328-338
- 89) **Nedir**
Deuxièmes journées scientifiques de la clinique Fériel : Assistance médicale à la procréation
Journal El Watan, 2006 ; 2006-02-25
- 90) **S. Oehninger, TF. Kruger, T. Simon, D. Jones, J. Mayer, S. Lanzendorf et Al**
Acomparative analysis of embryo implantation potential in patients with severe teratozoospermy undergoing in vitro fertilization with a high insemination concentration or intracytoplasmic sperm injection
Human. Reprod 1996 ; 11 :1086-1089
- 91) **HN. Sallam, JA.Grasia-Velasco, S. Dias, A. Arici**
Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization for women with endometriosis
Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25 ; (1) : CD004635
- 92) **J. Salat-Baroux, J. Mandelbaum, JM. Antoine, P. Merviel, J. Blaish, S. Boullu et Al**
Indication d'ICSI : Influence possible de la qualité ovocytaire sur le srésultats
Contracept. Fertil. Sex. 1995 ; 23 :481-3

- 93) **Z. Li, H. Lin, X. Zhang, W.Xio**
Intracytoplasmic sperm injection in cases with history of vitro fertilization failure
Asian J Andro. 2003 ;1 :69-72
- 94) **T.ElToukhy, Y.Khalaf, P. Braude**
IVF results : Optimize not maximize
Am J Obstet Gynecol 2006 ; 194 :322-31
- 95) **J. Michaud**
Ethique et PMA
Pédiatrie, 1993; 48, 12: 854-856
- 96) **Elier**
Ethique et AMP
Encycl. Med Chir Gynécologie 1999; 755-A-30
- 97) **J. Cohen**
Ethique et PMA
Sexologie, 1995; 4, 16: 16-18
- 98) **C.Byk**
La bioéthique en France: Un passage éclaté? Semaine juridique 1991; 40, 3526: 293-298
- 99) **Albarma**
Procréation invitro: Problème d'éthique.
Publication de l'académie du Royaume du Maroc
Collection "session" Agadir 1986
- 100) **M. Bennis**
Les techniques d'assistance médicale à la procreation
La caducée 1999; 36
- 101) **J.L Baudoin, R. Larousse**
Produire l'homme de quel droit
Etude juridique et éthique de la PMA
Presse Univ de France 1987
- 102) **I. Salmoa**
Stérilité et PMA
Thèse de doctorat en médecine. Aix Marseille; N°20317

- 103) **R. Frydman, P. Madelenat, J. Milliez, A. Proust**
Ethique, religion, droit et procréation
Fevrier 2004; 35-39
- 104) Arrêtée de 12 Janvier 1999 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en assistance médicale à la procréation
- 105) **Code de la santé publique (partie législative)**
Chapitre 2bis: assistance médicale à la procreation
Journal officiel de 30 juillet 1994 (France)
- 106) **T. Emanuelle**
Obstétrique: Problèmes juridiques soulevés par la grossesse et la naissance
Encycl. Med Chir (Paris) 5150 A-0-80-11
- 107) **M. Le guent devalay**
Assistance médicale à la procreation
CHU de rennes; Service de médecine légale; 1998
- 108) **A. Mauron**
La législation sur les procreations médicalement assistées et l'article 24 de la constitution
Médecine et hygiène; 1995; 53; 20-90
- 109) **J. Rajncharpel Messa**
La bioéthique entre dans la loi
Biofutur 1994. 138: 41-42
- 110) **L'assistance médicale à la procréation et la recherche sur l'embryon**
www.senate.com
- 111) **S. Bassil, S. Gordts, PE. Mathieu, T. Dumont, M. Pensis, M. Misolle, S. De Cooman**
Procréation médicalement assistée techniques, résultats, critiques
Louvain medical DA. 1995; 114, 1:31-43
- 112) **قرار مجلس المجمع الفقهي الإسلامي لرابطة العالم الإسلامي حول التلقيح الاصطناعي و أطفال الأنابيب**
- الدورة الخامسة، مكة المكرمة 1402، القرار الرابع، ص: 92-93.
- الدورة السابعة، مكة المكرمة 1404، القرار الخامس، ص: 137-143.
- الدورة الثامنة، مكة المكرمة 1405، القرار الثاني، ص: 105-157.

- 113) قرارات و توصيات مجمع الفقه الإسلامي، منظمة المؤتمر الإسلامي حول أطفال الأنابيب و التلقيح الاصطناعي الداخلي و الخارجي.
- الدورة الثانية، جدة 1985، القرار الخامس، ص: 14.
- الدورة الثالثة، جدة 1987، القرار الرابع، ص: 34-82.
- الدورة الرابعة، جدة 1988، القرار الأول، ص: 58-55.
- 114) Farouk Mohamed Nabahan محمد فاروق النبهان
الطوابق الفقهية للإنجاب المشروع في الشريعة الإسلامية.
منشورات أكاديمية المملكة المغربية، سلسلة دورات اكادير 1986، 175-187.
- 115) Ali Jad Al Hak علي جاد الحق
فتوى حول التلقيح الاصطناعي في الإسلام
الفتاوى الإسلامية من دار الإفتاء المصرية، مسلسل 8 رقم 1227/59، مجلس 9 ص: 3213-3322.
- 116) Mohamed Chalout محمد شلوت
الفتاوى حول أطفال الأنابيب
مطبوعات الإدارة العامة للثقافة الإسلامية بالأزهر.
- 117) PA. Gloor
Attitude des religions face à la procréation, l'Islam.
Cahiers de sexologie clinique 1992 ; 18 : 18
- 118) Abdelhadi boutaleb عبد الهادي بوطالب
ضبط الإنجاب لقواعد الأخلاق
منشورات أكاديمية المملكة المغربية، سلسلة دورات اكادير 1986، 111-127.
- 119) Idriss khalil إدريس خليل
التحكم في تقنيات الإنجاب.
منشورات أكاديمية المملكة المغربية، سلسلة دورات اكادير 1986.
- 120) Dariusch Atighetchi
Islamic tradition and medically assisted reproduction
Molecular and Cellular Endocrinology 169 (2000) 137-141
- 121) Mohamed abdeljaouad mohamed محمد عبد الجواد محمد
بحوث في الشريعة الإسلامية و القانون في الطب الإسلامي
أحكام الشريعة الإسلامية في أطفال الأنابيب، ص: 101-131، القاهرة 1991

- 122) **B. Hédon, R. Frydman, M. Piachot**
Stérilité féminine et PMA; chapitre: aspects éthiques
Editions Doin 1990
- 123) **Mimoun.S, Lachcar.P**
Gynécologie psychosomatique et PMA.
IX JTA fort de France 1994
- 124) **Harakat.H**
La psychologie du couple infertile.
Les cahiers du médecin, 1999 ; 2,16