



B. LE CYCLE AVEC ANTAGONISTES

(figure 4b: Protocole de stimulation type antagoniste)

1. Mise au repos des ovaires

Le premier jour des règles, vous débuterez la prise d'une pilule oestro-progestative ou progestative antigonadotrope. Ces pilules sont à prendre 1x/jour, à heure fixe.

Pourquoi mettre au repos les ovaires?

Il a été démontré que la mise au repos préalable des ovaires permet d'obtenir une cohorte de follicules plus homogène lors de la stimulation. Autrement dit, cela augmente les chances d'obtenir un nombre plus grand d'ovocytes mûrs.

De plus, la prise de la pilule permettra d'organiser le timing de la stimulation et le moment du prélèvement, ce qui est confortable aussi bien pour vous que pour l'ensemble de l'équipe de PMA.

Enfin, pour les patientes « mauvaises répondeuse », l'abaissement des taux endogènes de gonadotrophines par la pilule permettra de diminuer la résistance ovarienne à la stimulation.

Que se passe-t'il en cas d'oubli de 1 ou 2 comprimés de pilule?

Des saignements de la muqueuse peuvent survenir de même que des développements folliculaires inadéquats, compromettant immédiatement le cycle.

En cas d'oubli, prenez immédiatement le ou les comprimés oubliés et téléphoner au centre.



2. Début de la stimulation

La pilule sera arrêtée à la date déterminée par votre gynécologue; des règles s'ensuivront.

Du jour 1 (premier jour de la stimulation ovarienne) au jour 7

- Commencer les injections sous-cutanées de gonadotrophines à la dose qui vous aura été indiquée par le gynécologue. Ces injections doivent être faites tous les jours à la même heure.

Quel est **le rôle** des gonadotrophines?

Les gonadotrophines sont des hormones naturelles qui vont stimuler vos ovaires à produire plusieurs follicules (en moyenne 10). Ce nombre peut toutefois varier en fonction de votre âge, de votre physiologie, etc... De même la dose prescrite dépendra de la réponse de votre organisme et pourra être modifiée au cours de la stimulation.

3. Inhibition de l'hypophyse par les antagonistes

Du jour 5 au jour 7

Associer aux injections de gonadotrophines, une injection d'antagoniste; à réaliser également en sous-cutané à la même heure fixe, une fois par jour.



Quel est **le rôle** des antagonistes?

Les antagonistes de la GnRH (Gonadolibérine) permettent, par le blocage réversible des récepteurs hypophysaires de la GnRH, d'empêcher une ovulation non contrôlée, prématurée. La dose ne varie pas d'une patiente à l'autre et est de 1 ampoule par jour. Il s'agit de seringues pré-remplies, à usage unique, à injecter en sous-cutané.

4. Déclenchement de l'ovulation

Voir cycle type semi-long



RECUEIL DES OVOCYTES (LA PONCTION)

Jour de la ponction (jour P)

Le matin de la ponction, vous vous lavez du ventre aux cuisses avec un antiseptique cutané. L'heure de la ponction vous sera précisée deux jours plus tôt. Elle se situe normalement environ entre 34 et 35 heures après l'injection d'hCG. La ponction s'effectue par voie vaginale, sous contrôle échographique (Figure 6). Un guide est couplé à la sonde échographique, il permet le passage d'une aiguille qui, à travers le vagin permet d'atteindre les ovaires. Elle dure plus ou moins 20 minutes.

Chaque follicule accessible est ponctionné. Les liquides récoltés dans les tubes stériles sont confiés au fur et à mesure au biologiste qui en examine le contenu au microscope. Dès qu'un ovule est identifié, il est directement placé dans un milieu de culture spécifique.

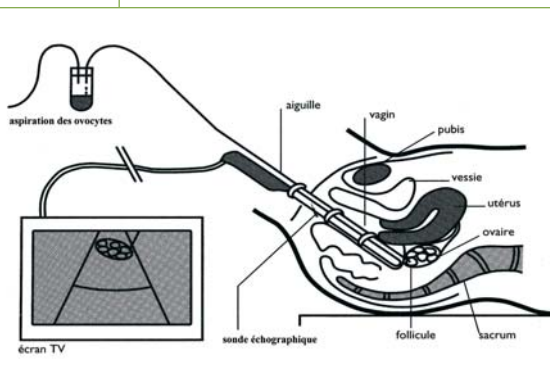


Figure 6: Ponction échoguidée des follicules ovariens et aspiration des ovocytes

Il est impératif d'être à jeun depuis 8 heures pour les liquides et les solides. En effet, le prélèvement des ovules est réalisé sous légère anesthésie afin d'éviter toute douleur. Il est également possible que le prélèvement se fasse sous hypnose.

Après la ponction, vous serez conduite dans une chambre où vous allez séjourner quelques heures. Pour le retour à la maison, vous ne pouvez pas prendre le volant de la voiture, des traces d'anesthésiants pouvant encore être présentes. Veuillez donc à vous faire accompagner.

IMPORTANT: La présence de monsieur est obligatoire le jour de la ponction car une prise de sang doit être réalisée ce jour là chez madame et chez monsieur.



RECUEIL ET PREPARATION DU SPERME

L'échantillon de sperme doit être remis dès votre arrivée au secrétariat. Pour le recueil du sperme, voir les instructions au chapitre « Comment récolter le sperme? ».

Pour rappel, il est important d'avoir 2 à 5 jours d'abstinence sexuelle pour garantir une bonne qualité du sperme.

Dans le cadre d'une fécondation in vitro avec du sperme de donneur, des paillettes de sperme stockées dans notre laboratoire seront utilisées.

Avant de réaliser la fécondation proprement dite, le sperme du conjoint ou d'un donneur va subir:

- ➔ Un lavage afin de le débarrasser du liquide séminal.
- ➔ Une sélection et maturation in vitro que nous appelons capacitation de façon à concentrer les spermatozoïdes les plus mobiles.

Cette préparation dure environ 1 heure.



LA FECONDATION EN LABORATOIRE

La fécondation in vitro classique (figure 7)

Dans les heures qui suivent la ponction des follicules, les ovocytes et les spermatozoïdes sont mis en contact dans une boîte de culture pendant 20 heures afin qu'ils fusionnent (Figure 8).

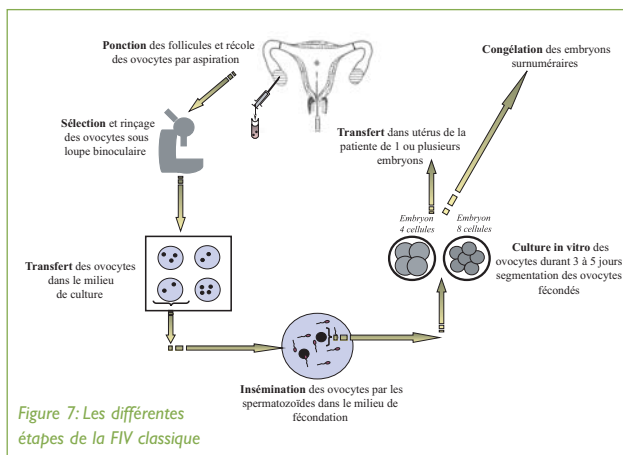




Figure 8:
Manipulation des gamètes sous microscope

C'est la fécondation. La concentration en spermatozoïdes dans la boîte de culture est d'environ 100.000 spermatozoïdes par ovocyte. Un seul spermatozoïde pénétrera finalement dans l'ovocyte. L'insémination se réalise dans une chambre de culture à 37°C, dans l'obscurité et sous une atmosphère gazeuse contrôlée.

L'ICSI

Lorsque la concentration et/ou la motilité des spermatozoïdes n'est pas suffisante ou lorsque la FIV classique ne permet pas une fécondation correcte, la technique de l'ICSI (micro-injection d'un spermatozoïde dans l'ovule) est alors appliquée.

L'ICSI présente-t-elle un risque pour ma grossesse et pour mon futur enfant?

L'ICSI étant pratiquée depuis 1992, le recul sur cette technique n'est pas encore très long. Mais les études actuelles réalisées ont montré que le risque d'anomalies n'est pas plus élevé par rapport à la FIV classique. Cependant, les hommes atteints d'une hypofertilité sévère sont souvent porteurs de petites anomalies chromosomiques ou génétiques pouvant être transmises à la descendance. Dans le but de limiter le risque de transmission d'anomalies génétiques, un caryotype et une analyse génétique sont systématiquement pratiqués chez monsieur avant une ICSI.

Que se passe-t-il si aucun spermatozoïde n'est présent dans l'éjaculat (azoospermie)?

Dans le cas d'une azoospermie, on peut procéder à un prélèvement au sein des testicules (biopsie testiculaire) ou dans les conduits anatomiques qui véhiculent les spermatozoïdes (épididymes).

Cette intervention s'effectue en salle d'opération, sous anesthésie locale ou générale suivant la pathologie. La technique de l'ICSI est ensuite utilisée pour la fécondation.

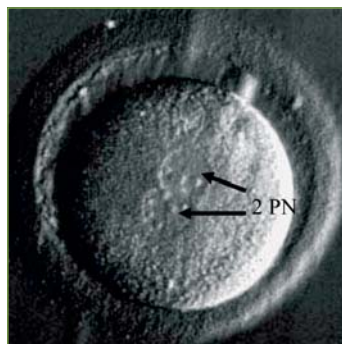


LA PERIODE DE CULTURE IN VITRO

Jour P+1

Le lendemain de la ponction, un examen au microscope permet de repérer le ou les ovocytes fécondés. Les premiers signes de la fécondation sont clairement visibles: deux noyaux sont mis en évidence dans l'embryon: celui de l'ovule, bien sûr, mais aussi celui du spermatozoïde fécondant (Figure 9). Ce jour là, les ovocytes sont également transférés dans un nouveau milieu de culture. En règle générale, 60 à 75% des ovules ponctionnés sont fécondés. Ce taux peut varier d'une tentative à l'autre. Il dépend principalement de trois facteurs: l'état des ovocytes, la qualité du sperme et des procédures techniques.

Figure 9: Zygote avec 2 pronuclei (noyaux)



Jour P+2

Si tout s'est correctement passé, on observe les premières divisions cellulaires de l'embryon. L'embryon peut être composé de 2 à 4 cellules. Vous serez informés par téléphone des résultats de la culture.

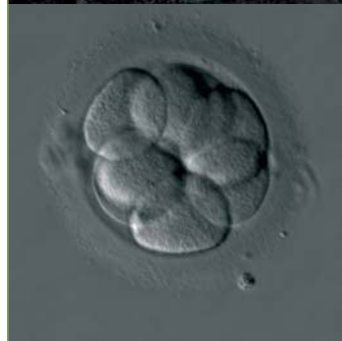
Figure 10: Embryon de 3 jours au stade de 8 cellules

Jour P+3

Les embryons peuvent être transférés au troisième jour de culture. Ils sont formés, à ce moment, de 6 à 8 cellules (Figure 10).

En moyenne 80% des ovules fécondés se divisent pour former un embryon.

Mais seulement 50% des embryons atteignent le stade 6 à 8 cellules.



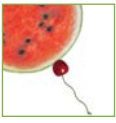


Figure 11: Blastocyste humain obtenu après 5 jours de culture



Jour P+5

La culture des embryons peut également se prolonger jusqu'à 5 jours après la ponction. Cette méthode appelée « culture prolongée des embryons » permet de sélectionner, au 5^{ème} jour, les embryons ayant atteint le stade blastocyste, stade le plus avancé qu'il est possible d'obtenir en culture (Figure 11). Cette méthode de culture prolongée est généralement proposée lorsque plusieurs embryons de bonne qualité sont observés le deuxième jour.

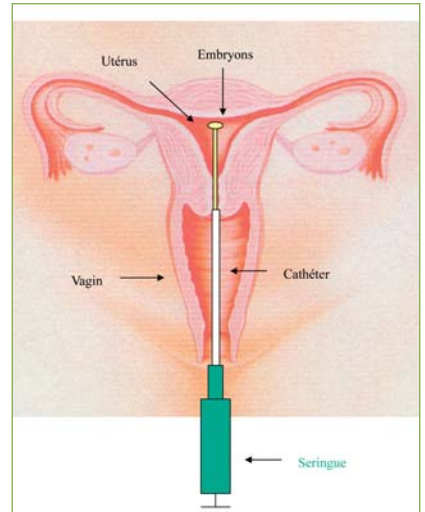


LE TRANSFERT

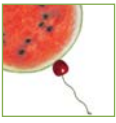
Le transfert du ou des embryon(s) est réalisé trois ou cinq jours après la ponction. Il s'agit d'un geste normalement simple et indolore.

Après mise en place d'un speculum, un fin cathéter souple et stérile contenant le(s) embryon(s) est introduit par le col utérin jusque dans la cavité (Figure 12). Lorsque le(s) embryon(s) est (sont) déposé(s), le cathéter est retiré. L'opération est alors terminée. Elle a duré quelques minutes. Vous pouvez ensuite rentrer chez vous et vous reposer pendant quelques heures.

Figure 12: Transfert des embryons



Dans certains cas, le col ne se laisse pas franchir facilement. Quelques manoeuvres simples – mais éventuellement désagréables – sont nécessaires: la pose d'une pince sur le col, le passage d'un petit dilateur rigide ...



■ Il peut arriver qu'un peu de sang s'écoule ensuite; ne vous inquiétez pas: c'est la pince posée sur le col qui en est responsable. De même, si vous sentez s'écouler un peu de liquide dans les minutes qui suivent le transfert, il ne s'agit pas des embryons. Il s'agit tout simplement d'un résidu du milieu de culture qui a servi à toiletter le col.

Important: Pour le transfert, il vous sera demandé:

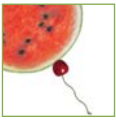
- ➔ De vous laver tout le corps avec un antiseptique cutané le matin du transfert.
- ➔ De vous présenter la vessie pleine.

Combien d'embryons allez-vous transférer?

En Belgique, le nombre d'embryons que l'on peut transférer est régi par une loi définissant les conditions de remboursement de la fécondation in vitro. Ce nombre dépend de l'âge de la patiente et du nombre de traitements déjà réalisés (voir aspect financier: Tableau 1). Les règles définies ont pour objectif de réduire le nombre de naissances multiples.

Qu'entendez-vous par qualité des embryons?

La qualité des embryons est définie sur base de critères morphologiques après leur observation au microscope. Les embryons dits « de bonne qualité » ont des cellules de taille homogène, très peu de fragments cellulaires et un développement optimal.



ET APRES LE TRANSFERT?

- Après le transfert commence le plus difficile: **l'attente!**
Il est important de bien continuer le traitement à la progestérone vaginale (1 gélule, trois fois par jour) après le transfert.

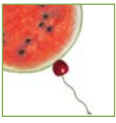
Si quelque chose vous inquiète:

ballonnement important,
température,
pertes de sang,

n'hésitez pas à prendre contact avec le service!

Je ressens un **ballonnement abdominal** depuis la ponction.
Est-ce **normal**?

Il est normal et physiologique. Les follicules ovariens ponctionnés se transforment en glandes productrices de progestérone qui sont aussi nombreuses que les follicules dont elles dérivent. L'ovaire, dont la taille a un moment été réduite par la ponction, redevient d'autant plus gros qu'il contenait beaucoup de follicules. Il peut prendre la taille d'un pamplemousse. On comprend mieux la tension dans le ventre!



A QUAND LE RESULTAT?

Au Jour P+21

Deux semaines après le transfert, si vous n'êtes toujours pas réglée, vous viendrez faire une prise de sang au service PMA. Le dosage de l'hCG (hormone de grossesse) nous permettra de déterminer si vous débutez une grossesse. En effet, l'hCG est sécrété par l'embryon de 12 jours lorsqu'il s'implante dans la muqueuse utérine.

Le test de grossesse est **positif** ...

Vous êtes enceinte, une échographie sera pratiquée aux environs de 5 semaines après la ponction pour localiser et dénombrer les sacs gestationnels.

Normalement, votre grossesse devient une grossesse comme toutes les autres qui ne demande ni plus ni moins d'attention.

Une grossesse multiple présente-t-elle un risque?

Avoir des jumeaux n'est pas un but de la FIV. Mais, dans la mesure où on replace parfois deux embryons, il peut arriver que les deux s'implantent. C'est sans doute considéré par beaucoup de futures mamans comme une double bonne nouvelle. Il faut tout de même savoir que les grossesses concernées sont plus difficiles et les naissances plus précoces que lorsqu'il s'agit d'un bébé seul.

Le test est **négatif**, vous êtes réglée...

La tentative a malheureusement échoué. Une nouvelle tentative (ou un transfert d'embryons décongelés) pourra être envisagée **après un cycle de repos** afin de donner le temps à vos ovaires de reprendre un fonctionnement normal.



Quelles chances de succès espérer en fécondation *in vitro*?

En moyenne, le taux de grossesse enregistré dans notre service est supérieur à 50% par transfert d'embryon(s).

Un échec ne signifie pas la ruine de tous les espoirs. Il peut simplement impliquer un changement dans le traitement proposé: un protocole de stimulation différent, une ICSI plutôt qu'une FIV « classique », etc.

L'âge influence-t-il les chances de grossesse?

L'âge figure parmi les problèmes clairement identifiés. Il s'agit d'un facteur essentiel. On considère généralement que les chances sont bonnes avant 38 ans et qu'elles demeurent acceptables jusque 40.

Au-delà, elles diminuent rapidement pour devenir quasi-nulles après 42 ans.

Que fait-on des embryons non transférés et donc surnuméraires?

Pour autant qu'ils soient de qualité suffisante, les embryons non replacés pourront être congelés en vue d'un remplacement ultérieur

- **soit en cas d'échec du cycle**
- **soit pour un autre enfant, quelques temps plus tard**

Ces embryons sont placés dans une substance cryoprotectrice et conservés dans l'azote liquide à -196°C .



Quels sont les taux de grossesse lorsqu'on transfère des embryons décongelés?

La congélation constitue un stress important pour les cellules. En règle générale, on considère que le taux de survie des embryons après décongélation est de l'ordre de 80%. Le taux de grossesse par transfert d'embryons congelés est supérieur à 40% dans notre service.

Quelle est la durée de conservation de ces embryons?

Ces embryons sont les vôtres, ils sont issus des efforts que vous avez déployés et nous sommes à votre disposition pour les replacer en fonction de vos projets.

Le délai de cryoconservation légal des embryons surnuméraires en vue de la réalisation d'un projet parental ou d'un projet parental ultérieur est de 5 ans (Loi du 6 juillet 07). Il débute au jour de la cryoconservation.

A l'expiration du délai, nous réaliserons la dernière instruction que vous avez exprimée par écrit. En l'absence de nouvelles concernant le devenir de ces embryons, ces derniers seront détruits.

Par dérogation, vous pouvez demander que, en raison de circonstances particulières, la durée du délai soit prolongée. Notre centre se réserve le droit d'accepter ou de refuser la demande de prolongation.



Transfert d'embryons décongelés: en pratique

Le transfert d'embryons congelés puis décongelés se fait après une éventuelle stimulation. L'essentiel étant de détecter le moment de l'ovulation afin de replacer les embryons décongelés au moment opportun.

Lorsque vous êtes réglée, téléphonez au service PMA pour l'inscription. Un rendez-vous vous sera donné pour la première échographie et prise de sang.

Vers le 11^{ème} jour du cycle, vous viendrez pour votre premier contrôle: prise de sang et échographie.

L'ovulation sera

- soit provoquée par une injection d'hCG
- soit spontanée.

Les embryons seront transférés 3 à 5 jours après l'ovulation comme décrit au chapitre « le transfert ».

Qu'entend-on par don de gamètes ou d'embryons?

Dans certains cas d'infertilité, il est possible d'utiliser le sperme d'un donneur ou les ovocytes d'une donneuse. De même, des embryons sur-numéraires congelés suite à une FIV peuvent être donnés par un couple dont le désir d'enfant est comblé. Ces différents dons se font, bien sûr, dans l'anonymat.



Le don de sperme

Dans le cas où le conjoint est stérile par absence de spermatozoïdes ou lorsque l'ICSI a échoué ou n'est pas possible, on peut proposer l'utilisation d'un sperme de donneur dont les caractéristiques physiques se rapprochent le plus de celles du conjoint.

Un sperme de donneur peut également être proposé lorsque le conjoint est porteur d'une anomalie génétique ou d'une maladie infectieuse incurable qu'il risque de transmettre.

Le sperme de donneur peut être utilisé, soit pour une insémination artificielle, soit pour une fécondation in vitro lorsqu'une stérilité tubaire est présente ou en cas d'échecs répétés d'insémination.

Les dons d'ovules

Les ovules donnés proviennent, soit de patientes infertiles bénéficiant d'une stimulation ovarienne en vue d'une fécondation in vitro et qui vu le nombre élevé d'ovules récoltés, souhaitent par solidarité donner de manière anonyme une partie de ceux-ci afin d'aider une patiente receveuse, soit de femmes non stériles offrant leurs ovules.

Ce don s'adresse à deux types de patientes:

- Quand la conjointe est stérile par défaut d'ovulation: absence d'ovulation (syndrome de Turner), ménopause précoce, anomalies congénitales des ovaires, ablation des ovaires...
- Quand la conjointe porte une anomalie génétique qu'elle risque de transmettre.

Dans le cadre d'un don d'ovule, le passage par la fécondation in vitro est obligatoire.

A ce jour, nous ne réalisons pas de fécondation in vitro avec don d'ovules dans notre centre, mais si nécessaire nous vous référerons à un centre compétent en la matière.



Les dons d'embryons

Les couples disposant d'embryons surnuméraires congelés, peuvent décider de les donner à un autre couple plutôt que de les détruire. Bien évidemment, le couple donneur est libre de sa décision et de son choix.

Qu'entend-on par DPI?

La Fécondation in vitro peut également être proposée à des couples lorsque l'un des deux (ou les deux) partenaires présentent une anomalie génétique grave qu'ils risquent de transmettre à leur descendance.

Le DPI (Diagnostic Pré-Implantatoire) est une technique qui permet de détecter des anomalies génétiques chez l'embryon. Pour ce faire, au troisième jour de culture, une ou deux cellule(s) de chaque embryon obtenu par FIV est (sont) prélevée(s) et analysée(s) génétiquement. Au cinquième jour, seul(s) le(s) embryon(s) dépourvu(s) des anomalies génétiques recherchées sera (seront) transféré(s).

A ce jour, nous ne réalisons pas de DPI dans notre centre, mais si nécessaire nous vous référerons à un centre compétent en la matière.

L'aspect psychologique

Nous vous proposons de rencontrer la psychologue qui prendra le temps

- d'aborder avec vous l'impact émotionnel d'un recours à une aide médicale à la procréation.
- d'entendre et de soutenir vos questions en lien avec les techniques proposées.
- d'élaborer les implications de ce traitement dans votre histoire, celle de votre couple et celle de l'enfant désiré.

Ces entretiens font partie d'un travail d'équipe. Ils permettent de mieux accueillir votre situation dans ce qu'elle a de spécifique et de vous accompagner dans votre démarche.



L'aspect financier

Les coûts de ce traitement englobent aussi bien les consultations, les prises de sang, échographies et médicaments que les frais de laboratoire et du personnel.

Cependant depuis juillet 2003, les frais de laboratoire sont remboursés directement aux hôpitaux agréés et ne sont plus à charge des patients. Ces coûts s'élèvent à environ 1250 € par essai. Ces remboursements sont acceptés selon certaines conditions afin de réduire le nombre de naissances multiples associées aux traitements de PMA. Les règles, qui ont été convenues avec les associations scientifiques, fixent, selon l'âge de la femme, le nombre d'embryons à transférer (Tableau 1).

Quant aux consultations et hormones, les frais sont pour la plus grande partie pris en charge par les mutuelles.

Tableau 1: Les conditions de remboursement de la fécondation in vitro

- Patiente âgée de 42 ans maximum
- 6 tentatives de fécondation in vitro par patiente
- Limitation dans le nombre d'embryons à transférer en fonction de l'âge et du nombre de tentative:

Age de la patiente	1 ^{er} essai	2 ^{ème} essai	3 ^{ème} essai et suivants
≤ 35 ans	1 embryon maximum	1 embryon de bonne qualité ou 2 embryons moyens	2 embryons maximum
36 à 39 ans	2 embryons maximum		3 embryons maximum
40 à 42 ans	Pas de maximum		

Embryons congelés: transfert de deux embryons maximum



Avenue Albert 1^{er}, 185
5000 Namur

Notre équipe Service de Procréation Médicalement Assistée du CHR

■ Médecins:

Gynécologues: Dr Virginie Conti,
Dr Catherine Decarpentrie,
Dr Philippe Fontaine,
Dr Caroline Klay,
Dr Patrick-Charles Pauwels (responsable),
Dr Dominique Rodez

Andrologue: Dr Renaud Destraix

■ Biologistes:

Audrey Gilson,
Brigitte Heens,
Anne Vansteenbrugge (responsable),
Caroline Vastersaegher

■ Biologie clinique:

Ph Marc Elsen

■ Génétique:

Centre de génétique, CHU de Liège

■ Soutien psychologique:

Sophie Laroche,
Marie Salakenos

■ Infirmières:

Anne Christine Bossaert (responsable),
Anélise Coleau,
Virginie Lorge,
Catherine Simon,
Laurence Thomas



Quelques informations pratiques

Le centre PMA est situé au 3^{ème} étage entre les deux ailes de la maternité (route 116). Le laboratoire PMA est au 4^{ème} étage.

■ Prises de rendez-vous:

Secrétariat

Tél: 081/72 73 34 de 8 à 14 heures (la semaine)

Fax: 081/72 73 35

■ Prises de sang et échographies:

Service PMA du CHR (3^{ème} étage)

■ Spermogrammes:

Laboratoire de séminologie du CHR (3^{ème} étage)

■ Ponctions et transferts d'embryons:

Service PMA du CHR (4^{ème} étage)

■ Hospitalisation lors des ponctions:

Hôpital de jour (2^{ème} étage) ou autre service d'hospitalisation.

■ Laboratoire de PMA:

Service PMA du CHR (4^{ème} étage)

Tél: 081/72 73 32

■ Incriptions et paiement:

Guichets au rez-de-chaussée

■ Soutien Psychologique:

Sophie Laroche: 081/72 72 06

Marie Salakenos: 081/72 72 07



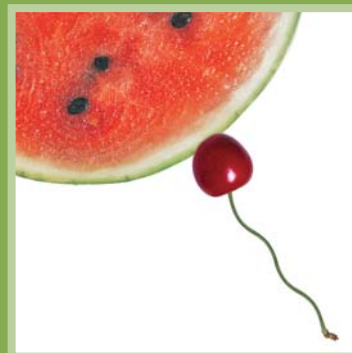
Nous voici arrivés au terme de cette brochure.

L'information est évidemment réduite à l'essentiel de ce que vous devez savoir.

Il n'est pas inutile, si vous désirez en savoir davantage, de se référer à des ouvrages disponibles en librairie qui vous offriront plus de renseignements.

Ils sont nombreux. N'hésitez pas à nous demander des références.

Les informations contenues dans cette brochure réalisée en 2012 sont susceptibles de subir quelques modifications en fonction de l'évolution des techniques, nombreuses dans ce domaine.



Les documents administratifs
à remettre

A. à votre mutuelle

- demande de remboursement des frais de laboratoire et des médicaments (Annexe A1)

B. aux infirmières

- consentements complétés par le couple
- autorisation de remboursement des frais de laboratoire et des médicaments (Annexe A2)