



Conseil Scientifique
Domaine de la Santé

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DU DÉSIR D'ENFANT ET TRAITEMENT DE L'INFERTILITÉ

PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE

2 0 2 3

MESSAGES-CLES (recommandation du GT)

- La **fertilité diminue progressivement avec l'âge**, chez les femmes comme chez les hommes. Les femmes naissent avec un nombre défini d'ovocytes. Leur fertilité chute fortement à partir de 35 ans, à 37 ans il ne reste plus que 10% de la réserve en ovocytes. Les hommes produisent des spermatozoïdes à partir de l'adolescence jusqu'à la fin de leur vie, mais la qualité du sperme diminue avec l'âge.
- Les **habitudes de vie influencent la fertilité**, aussi bien pour les femmes que pour les hommes, par exemple il est montré qu'avoir un IMC compris en 18 et 35 augmentent significativement les chances de grossesses.
- Des **relations sexuelles fréquentes, complètes et sans protection pendant la fenêtre de fertilité** (5 jours avant l'ovulation jusqu'au jour de l'ovulation) augmentent significativement les chances de grossesses.
- Le **facteur « temps » est primordial dans le projet de grossesse**. Après 1 an de tentatives de grossesses (6 mois pour les femmes > 35 ans) sans succès, il est primordial de consulter sans attendre un-e spécialiste de la fertilité afin de clarifier l'étiologie de l'infertilité.
- Certaines **pathologies ou conditions de vie peuvent être à l'origine d'une infertilité** :
 - IST (VIH, tuberculose génitale, etc.)
 - testicule non descendu
 - syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)
 - endométriose, adénomyose, pathologies tubaires, fibromes ...
 - problèmes hormonaux ou du cycle menstruel
 - facteurs environnementaux : polluants
- Les procédures de PMA s'adressent aux couples **hétérosexuels et lesbiens ainsi qu'aux femmes célibataires**.
- Au Luxembourg, c'est le service national de PMA de la maternité du CHL qui prend en charge les problèmes de fertilité. Ce service regroupe une équipe technique pluridisciplinaire comprenant entre autres des médecins, des sages-femmes, des biologistes et des techniciens de laboratoire.
- Les **taux de réussite des procédures de PMA sont limités** :
 - insémination intra-utérine : environ 15% de grossesses
 - fécondation in vitro : 30-35% jusqu'à l'âge de 35 ans de la femme, 10% pour une femme entre 40 et 44 ans, pratiquement 0% pour une femme > 45 ans.
- Le recours à un don de sperme ou d'ovocytes devrait être accompagné par une prise en charge psychologique.
- En cas de don anonyme, l'accès à ses origines est très difficile.
- Il faut penser à préserver la fertilité avant de débuter certaines chimiothérapies.

TABLE DES MATIERES

MESSAGES-CLES (RECOMMANDATION DU GT)	2
TABLE DES MATIERES	3
LISTE DES ABRÉVIATIONS	4
1. INTRODUCTION.....	5
1.1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	5
1.1.1 <i>Dans le monde</i>	5
1.1.2 <i>En France</i>	7
1.1.3 <i>Au Luxembourg</i>	8
1.2. LES OBJECTIFS DE CETTE RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE MEDICALE	9
1.3. GRADES DE RECOMMANDATION.....	9
2. PRISE EN CHARGE MÉDICO-PSYCHOLOGIQUE PAR LE MÉDECIN TRAITANT (MÉDECIN GÉNÉRALISTE OU GYNÉCOLOGUE-OBSTÉTRICIEN)	10
2.1. GENERALITES.....	10
2.2. ANAMNESE.....	10
2.2.1 <i>Anamnèse générale</i>	10
2.2.2 <i>Anamnèse gynécologique</i>	11
2.3. BILAN DE LA FERTILITE CHEZ LA FEMME.....	11
2.3.1 <i>Examen clinique et gynécologique</i>	11
2.3.2 <i>Evaluation de la réserve ovarienne</i>	11
2.3.3 <i>Bilan hormonal (à réaliser entre 2ème et 6ème jour du cycle en même temps que l'échographie)</i>	12
2.3.4 <i>Vérification de l'anatomie utérine et annexielle</i>	13
2.4. BILAN DE FERTILITE CHEZ L'HOMME	15
2.4.1 <i>Le bilan biologique</i>	15
2.4.2 <i>Le spermogramme</i>	15
3. PRISE EN CHARGE MÉDICO-PSYCHOLOGIQUE SPECIALISEE	16
3.1. LES INDUCTIONS DE L'OVULATION.....	16
3.1.1 <i>Induction simple de l'ovulation</i>	16
3.1.2 <i>Les autres inductions de l'ovulation : l'insémination intra-utérine (IIU)</i>	16
3.1.3 <i>Les risques de la stimulation ovarienne</i>	17
3.2. LES TECHNIQUES DE FECONDATION IN VITRO (FIV / FIV-ICSI)	17
3.2.1 <i>Méthodes en 3 grandes étapes</i>	18
3.3. LE DIAGNOSTIC PREIMPLANTATOIRE (DPI) ET LE SCREENING PREIMPLANTATOIRE POUR ANEUPLOÏDIE (SPI / PGT-A)	19
3.3.1 <i>Indication du DPI</i>	19
3.3.2 <i>Indication du SPI / PGT-A</i>	19
3.4. PMA AVEC TIERS DONNEUR	19
3.4.1 <i>Le don de sperme</i>	19
3.4.2 <i>Le don d'ovocytes</i>	20
3.4.3 <i>Problématiques spécifiques aux dons anonymes de gamètes</i>	20
4. PRESERVATION DE LA FERTILITE	20
4.1. CONGELATION DE GAMETES	21
4.2. CONGELATION DE TISSU OVARIEN.....	21
5. BIBLIOGRAPHIE	21
6. GROUPE DE TRAVAIL	23
7. ANNEXE 1 : LA PRATIQUE AU LUXEMBOURG.....	24

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMH	Anti-müllerian hormone
APCM	Accord préalable du contrôle médical
AZF	Azoospermia factor
CASH	Congenital adrenal hyperplasia syndrome
CHL	Centre Hospitalier de Luxembourg
CFA	Compte folliculaire antral
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CNS	Caisse nationale de santé
DHEAS	Dehydroepiandrosterone sulfate
DPI	Diagnostic préimplantatoire
E2	Œstradiol
FIV	Fécondation in vitro
FIV-D	Fécondation in vitro avec don de gamète
FIV-ICSI	Fécondation in vitro avec injection intra cytoplasmique de spermatozoïde
FIV-ICSI-D	Fécondation in vitro avec injection intra cytoplasmique de spermatozoïde avec don de gamète
FSH	Follicle Stimulating Hormone (hormone folliculostimulante)
HSC	Hystérocopie
HSX	Hydrosalpinx
17-OH-Pg	17-Hydroxyprogesterone
HyFoSy	Hysterosalpingofoamsonographie
HSG	Hystérosalpingographie
IAC	Insémination avec sperme du conjoint
IAD	Insémination avec sperme d'un donneur
ICSI	Intra cytoplasmic sperm injection
IUI	Insémination intra-utérine
IMC	Indice de masse corporelle (kg/m ²)
IST	Infection sexuellement transmissible
LH	Luteinizing Hormone (hormone lutéinisante)
LNS	Laboratoire national de santé
PCOS	Polycystic ovary syndrome
PCR	Polymerase chain reaction
PMA	Procréation médicalement assistée

PGT-A	Pre-implantation genetic testing for aneuploidy
PRL	Prolactine
OMS	Organisation mondiale de la santé
SHBG	Sex Hormone Binding Globulin
SHO	Syndrome d'hyperstimulation ovarienne
SPI	Screening préimplantatoire
TSH	Thyroid-stimulating hormone
T4	Thyroxine
TEC	Transfert d'embryon congelé
TPO	https://www.eurofins-biomnis.com/services/referentiel-des-examens/page/TPO/ Thyroperoxydase

Mots clefs :

Infertilité

Grossesse

Procréation médicalement assistée (PMA)

1. INTRODUCTION

L'OMS souligne que « chaque être humain a le droit de jouir du meilleur état de santé physique et mental possible. Ainsi les individus et les couples ont le droit de décider du nombre d'enfants qu'ils souhaitent, du moment auquel les avoir et de l'écart entre eux. Or l'infertilité peut empêcher la concrétisation de ces droits humains essentiels. La lutte contre l'infertilité apparaît dès lors comme un élément majeur de la réalisation du droit des personnes et des couples à fonder une famille ». L'OMS définit l'infertilité comme l'impossibilité d'être enceinte après 12 mois de rapports sexuels réguliers et non protégés. (OMS, 2020 et 2023)

La fertilité de la femme diminue avec l'âge et ce facteur doit être pris en compte dans le délai de prise en charge et les méthodes d'aide à la procréation proposées. (JAMA, 2021) Mais les couples ne consultent pas systématiquement lorsqu'un désir d'enfant n'est pas satisfait, laissant parfois passer le moment où une prise en charge a le plus de chances d'aboutir à une naissance. (Duron, 2013).

1.1. Données épidémiologiques

1.1.1 Dans le monde

10 à 15% des couples dans les pays industrialisés présentent des problèmes d'infertilité à un moment de leur vie reproductive. (OMS, 2023) 12,7% des femmes des Etats-Unis d'Amérique suivent un traitement pour infertilité chaque année. (JAMA, 2021) En France, on estime qu'un couple sur quatre a ou a eu des problèmes de fertilité. (Gilles Pison, 2022)

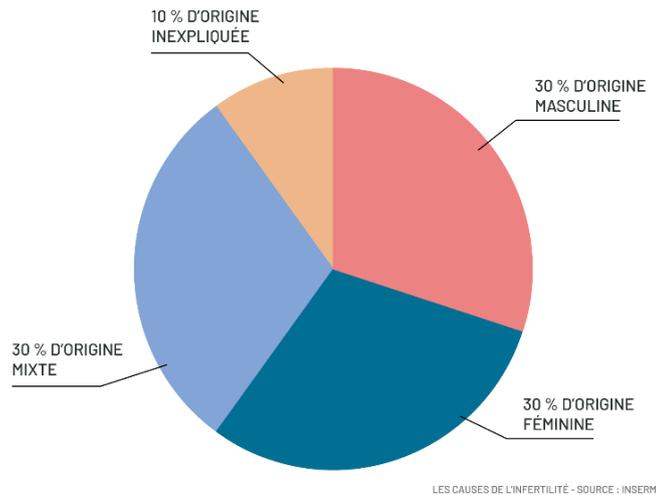


Figure1 : Les causes d'infertilité se répartissent en 4 groupes selon leurs origines. (Dossier Infertilité INSERM 2019)

De manière générale, l'environnement et le mode de vie comme le tabagisme, l'excès d'alcool et l'obésité peuvent diminuer la fertilité des femmes comme des hommes. (OMS 2021, JAMA 2021)

L'exposition aux polluants et aux toxines présents dans l'environnement peut avoir un effet direct sur les gamètes (ovules et spermatozoïdes) qui provoque une diminution de leur nombre et nuit à leur qualité, ce qui entraîne une infertilité. (OMS, 2021 et 2022, Levine Human Reproduction update)

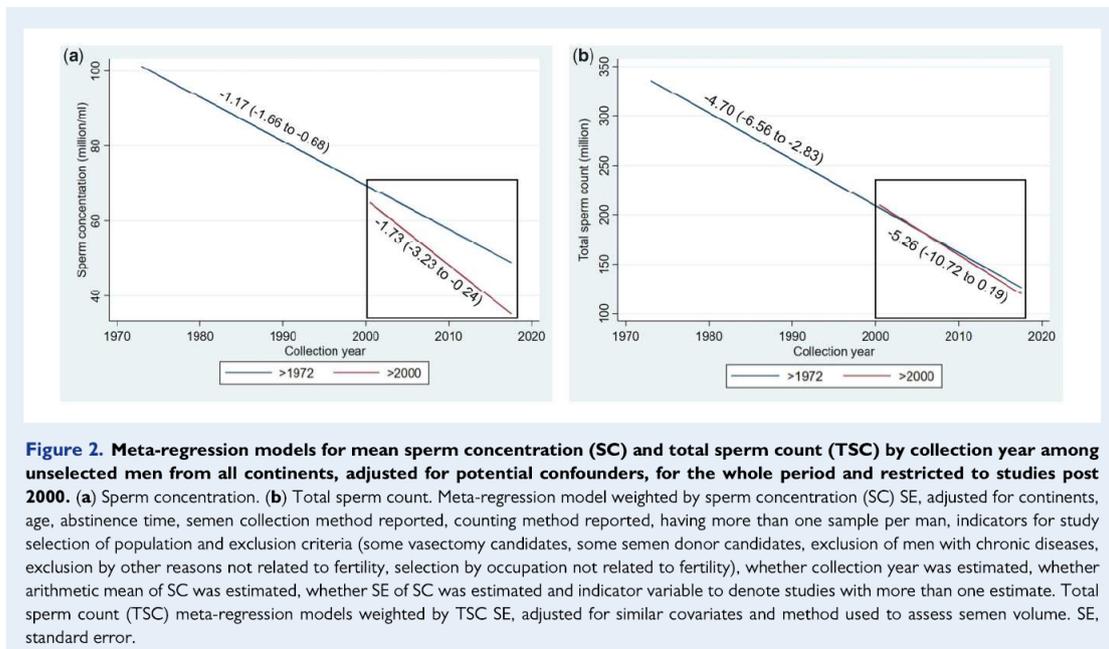
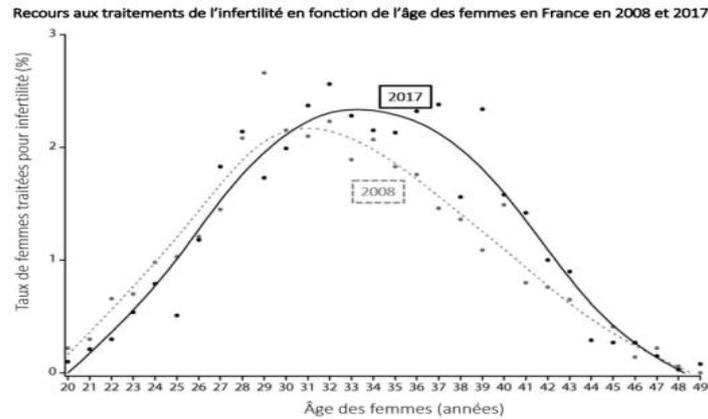


Figure 2: Déclin du nombre de spermatozoïdes dans tous les continents repris de "Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries (Human reproductive 2023)"

1.1.2 En France

En France en 2018, 25.120 enfants (3,3% des naissances) sont nés grâce à la PMA après 148.711 tentatives. (Selon le site français de la sécurité sociale)

Le recours aux méthodes de procréation médicalement assistée (PMA) a augmenté en France entre 2008 et 2017 et l'âge de recours avance.



Lecture : La figure montre l'évolution des taux de l'utilisation des traitements de l'infertilité en fonction de l'âge des femmes en France en 2008 et 2017. Sur cette décennie, la courbe en cloche a augmenté chez les femmes âgées de 34 ans et plus.

Source : Figure traduite en français pour le communiqué de presse de l'Ined du 14 janvier 2021, figure reprise de BEN MESSAOUD K. BOUYER J. DE LA ROCHEBROCHARD E. 2020. *Infertility Treatment in France, 2008-2017: A Challenge of Growing Treatment Needs at Older Ages. American Journal of Public Health, 110(9):1418-1420. DOI: 10.2105/AJPH.2020.305781.*

Figure 3 : Evolution du recours au traitement de l'infertilité entre 2008 et 2017 en France. Rapport sur l'infertilité page 24



Source : Figure mise à jour en 2020 reprise de E. de La Rochebrochard 2018 - « 1 enfant sur 30 conçu par assistance médicale à la procréation en France », *Population et Sociétés*, n° 556. DOI: 10.3917/popsoc.556.0001.

Figure 4 : Evolution de la proportion d'enfants conçus par PMA en France entre 1985 et 2018. Rapport sur l'infertilité page 21.

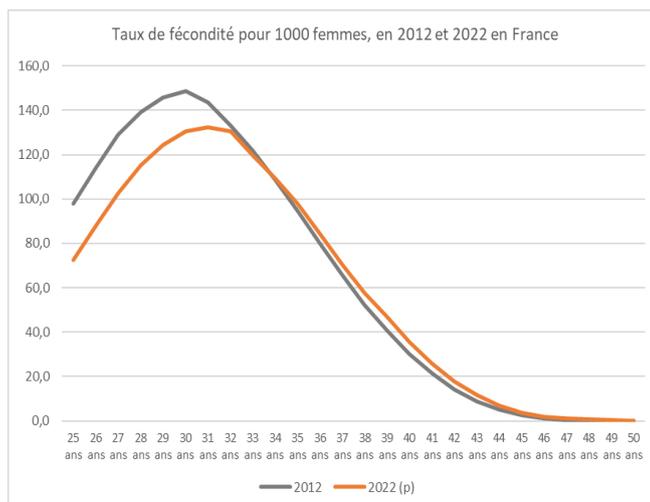


Figure 5 : Taux de fécondité des femmes françaises en 2012 et 2022. Données INSEE 2023 (Graphique obtenu à partir de données publiées sur le site <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381386>)

1.1.3 Au Luxembourg

Le service national de PMA du Centre hospitalier du Luxembourg (service de PMA du CHL) a constaté que :

- L'âge moyen des femmes ayant bénéficié d'une FIV ou d'une FIV-ICSI augmente depuis 10 ans, passant de 35,42 ans en 2011 à 36,9 ans en 2022.

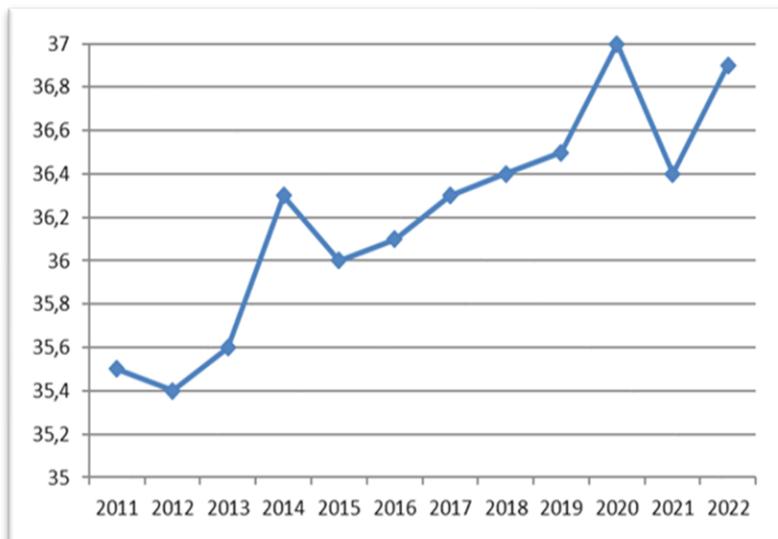
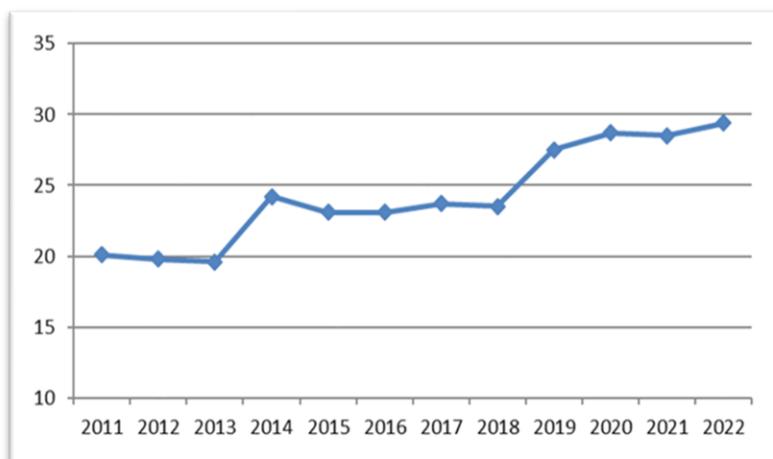


Figure 6 : Age moyen des femmes ayant bénéficié d'une fécondation in vitro (FIV/ICSI) de 2011 à 2022 au Luxembourg (source : service national de PMA)

- La part des femmes de 40 ans et plus est passée de 20% au début des années 2010 à près de 30% en 2022



7

Figure 7 : Part des femmes (%) de 40 ans et plus ayant bénéficié d'une fécondation in vitro (FIV ou FIV-ICSI) de 2011 à 2022 au Luxembourg (source : service national de PMA)

1.2. Les objectifs de cette recommandation de bonne pratique médicale

Les problèmes de stérilité et les désirs d'enfant non satisfaits augmentent au Luxembourg. Les personnes concernées n'osent souvent pas en parler à leurs médecins.

Ce document a pour objectif de décrire la bonne pratique de la prise en charge en soins primaires et au sein du service national de PMA du CHL, en cas d'infertilité primaire ou secondaire. Une attention particulière décrira les prises en charge offertes au Luxembourg. Les experts du groupe de travail espèrent ainsi déstigmatiser le problème de l'infertilité pour que les personnes qui en souffrent, en parlent à leur médecin et que ce dernier commence les premières investigations cliniques, biologiques et d'imagerie rapidement.

1.3. Grades de recommandation

Cette recommandation se base sur la pratique du service national de PMA du CHL et les recommandations publiées par le National Institute of Health and Care excellence (NICE, 2004), revu en 2013 et 2016, ainsi que la recommandation publiée par l'AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.) en 2019 dans le « Geburstshilfe und Frauenheikunde »

Les 2 dernières publications se basent toutes les deux sur des consensus d'experts. La recommandation germanique est classée S2K qui correspond à un grade intermédiaire (S2) avec un consensus structurel (K).

2. PRISE EN CHARGE MÉDICO-PSYCHOLOGIQUE PAR LE MÉDECIN TRAITANT (MÉDECIN GÉNÉRALISTE OU GYNÉCOLOGUE-OBSTÉTRICIEN)

2.1. Généralités

En l'absence de grossesse depuis plus d'un an de rapports sexuels complets et en fonction des données de l'anamnèse le médecin généraliste ou le gynécologue traitant peuvent orienter la prise en charge soit :

- En agissant sur des facteurs externes et l'hygiène de vie : tabagisme, troubles alimentaires comme anorexie ou obésité, stress ...
- En étant à l'écoute d'éventuelles dysfonctions sexuelles
- En prenant en charge certains déséquilibres hormonaux comme des hyperprolactinémies, des dysfonctions thyroïdiennes, ...
- En demandant des examens complémentaires et/ou en posant des indications opératoires en fonction de la pathologie mise en évidence.

Remarque :

L'absence de grossesse après 1 an pour un couple signifie : absence de grossesse avec un arrêt continu d'une contraception depuis 1 an et en ayant eu des rapports non-protégés réguliers, rapprochés et complets soit environ 3 par semaine. (recommandation des experts du GT)

Pour éviter toute perte de temps lors de l'entrée dans un parcours PMA, le GT recommande quelques points à voir avec son médecin traitant (médecin généraliste ou gynécologue). La constitution d'un dossier comprenant anamnèse, examen clinique, bilan biologique et examens d'imagerie peut être réalisé en soins primaires. Cela représente un gain de temps important lors de la prise en charge par le service de PMA du CHL.

2.2. Anamnèse

2.2.1 Anamnèse générale

L'anamnèse comprend la recherche des :

- Antécédents familiaux
- Antécédents médicaux, chirurgicaux et psychiatriques
- Habitudes de vie et exposition aux facteurs de risques d'infertilité : tabac, cannabis, alcool, ...
- Anomalie pondérale : obésité sévère (IMC \geq 35) ou maigreur (IMC $<$ 18,5)
- Exposition à des risques environnementaux ou professionnels

2.2.2 Anamnèse gynécologique

- Antécédents gynécologiques et obstétricaux : cycles menstruels, chirurgie pelvienne, infection sexuellement transmissibles (IST), grossesses à risques, accouchements dystociques, ...
- Détermination du type d'infertilité : primaire ou secondaire
- Fréquence et la qualité des rapports sexuels

2.3. Bilan de la fertilité chez la femme

2.3.1 Examen clinique et gynécologique

- Tension artérielle
 - Si indiqué demander un avis cardiologique
- IMC : on évite de démarrer un traitement de stimulation si $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ou bien s'il est $< 18 \text{ kg/m}^2$.
 - Savoir proposer une prise en charge spécifique en diététique
- Rechercher une galactorrhée, un hirsutisme, une acné, une alopecie
 - Si indiqué demander un avis auprès d'un endocrinologue
- Réaliser un frottis cervico-vaginal de dépistage du cancer du col s'il n'a pas été réalisé depuis 2 ans
- Frottis endocol en cas de signes d'appel : mycoplasme/uréaplasma et PCR chlamydiae/gonocoque du col /urines (1er jet)
- Prévoir une mammographie/échographie si la femme est âgée de 40 ans ou plus et compléter par consultation spécialisée en sénologie si nécessaire

2.3.2 Evaluation de la réserve ovarienne

- Echographie par voie vaginale réalisée entre le 2ème et le 6ème jour du cycle pour :
 - Compter et mesurer les follicules sur chaque ovaire (CFA = compte folliculaire antral).

Table 2 Suggestion of how to interpret follicle count in general gynecological practice and before ovarian stimulation in fertility centers

Nomenclature	FNPO	Interpretation in clinical practice
Oligofollicular or low follicle count	1–3	Low ovarian reserve and increased risk of menopause in next 7 years*
Normofollicular or normal follicular count	4–24	Normal follicle count for women of reproductive age
Multifollicular or high follicle count	≥ 25	High risk of hyperandrogenism
Nomenclature	Total AFC	Interpretation for ovarian stimulation
Very low functional ovarian reserve or very small number of recruitable follicles	0–4	Very high risk of poor response to ovarian stimulation and reduced chance of pregnancy
Low functional ovarian reserve or small number of recruitable follicles	5–8	High risk of poor response to ovarian stimulation
Normal functional ovarian reserve or normal number of recruitable follicles	9–19	Expected normal response to ovarian stimulation
High functional ovarian reserve or large number of recruitable follicles	≥ 20	High risk of excessive ovarian response and OHSS

*35% vs 13%⁷. AFC, antral follicle count (number of follicles in both ovaries); FNPO, follicle number per ovary (number of follicles in ovary with more follicles); OHSS, ovarian hyperstimulation syndrome. Adapted from Martins *et al.*⁵.

Tableau repris de Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: counting ovarian follicles by ultrasound: a practical guide. M.A Coelho and Al.

2.3.3 Bilan hormonal (à réaliser entre 2ème et 6ème jour du cycle en même temps que l'échographie)

Le bilan biologique comprend des dosages de :

- FSH
- LH
- E2
- AMH valeur normale à 2ng/ml
 - <1.3ng/ml : réserve ovarienne diminuée
 - >3 ng/ml : risque d'hyperstimulation ovarienne
- Testostérone
- TSH, T4, Anticorps anti TPO
- PRL (si élevée et absence d'étiologie : dosage au repos, cathéter de prélèvement en place pdt 20 min)
- SHBG, DHEAS, 17-OH-Pg, Androstènedione (si cycles longs ou signes cliniques d'hyperandrogénie)

Les différents dosages sont demandés en fonction des signes d'appels anamnestiques ou de l'examen clinique. Ce bilan biologique permet une prise en charge plus rapide au début du parcours de PMA.

CAHS non classique ou atypique	PCOS
• Hirsutisme	• Hirsutisme
• Oligoménorrhée	• Oligoménorrhée
• Acné	• Acné
• Hypofertilité	• Hypofertilité
• Taux d'androgènes ↑	• Taux d'androgènes ↑
• Ovaires normaux	• Micro-kystes ovariens, thèque épaisse
• LH/FSH normal	• LH/FSH ≥ 3 : 1
• Mutations de l'allèle CYP 21	• Pas de mutations de CYP 21
• 17-OH progestérone normale ou légèrement ↑	• 17-OH progestérone strictement normale
• Test à la corticotropine positif	• Test à la corticotropine négatif

CAHS : congenital adrenal hyperplasia syndrome

PCOS : polycystic ovary syndrome

Figure 8 : Classification OMS des anovulations (<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2007/revue-medicale-suisse-116/syndrome-des-ovaires-polykystiques-et-syndrome-adrenogenital-une-entite-differente-pour-un-phenotype-comparable>)

2.3.4 Vérification de l'anatomie utérine et annexielle

L'échographie vaginale de la sphère génitale permet de mettre en évidence certaines pathologies utérines (fibrome, polype, adénomyose...), tubaires (hydrosalpinx...) ou ovariennes (kyste, ...) qui justifieraient une prise en charge thérapeutique spécifique au préalable de la PMA.

2.3.4.1 Evaluation d'une étiologie tubaire

Elle est indispensable avant toute prise en charge en vue d'une insémination avec le sperme du conjoint (IAC) ou une insémination avec le sperme d'un donneur (IAD) à la recherche :

- D'une trompe imperméable qui peut réduire les chances de grossesse spontanée
- De 2 trompes imperméables qui rendent impossible une fécondation naturelle
- La présence d'un hydrosalpinx (HSX) crée un milieu hostile à l'implantation embryonnaire.

Les **2 examens d'imagerie permettant l'exploration tubaire** en première intention sont :

- **L'hystérosalpingofoamsonographie (HyFoSy)**
 - Il s'agit d'une exploration de la cavité utérine et des trompes par injection d'un liquide visqueux dans l'utérus sous contrôle échographique dans la semaine qui suit les règles.
 - L'examen est réalisé par un gynécologue s'il est familiarisé avec l'examen, ou bien par un des médecins du service de PMA.
 - C'est un examen généralement indolore.

Remarque :

- Il se peut que la visualisation des trompes ne soit pas possible (1 cas sur 4). Dans ce cas il faudra avoir recours à l'hystérosalpingographie.
- **Hystérosalpingographie (HSG)**
 - Il s'agit d'une exploration par rayons X de la cavité utérine et des trompes par injection d'un liquide visqueux radio-opaque dans la semaine qui suit les règles.
 - La HSG est un examen douloureux.
 - La prise d'un antispasmodique ou un antalgique est fortement conseillée 2 heures avant l'examen.
 - Un antibiotique est prescrit le jour de l'examen.

Remarques :

- S'il y a suspicion d'une infection pelvienne soit à l'échographie soit à l'examen vaginal, elle est à traiter avant l'HyFoSy et l'HSG.
- L'HyFoSy et l'HSG ne sont pas conçues pour évaluer les ovaires ou pour diagnostiquer l'endométriose. Elles ne permettent pas non plus d'identifier les fibromes qui ne sont pas en contact avec la cavité utérine.
- Si aucun des 2 examens ne permet de visualiser le trajet des trompes de façon correcte ou bien si une ou deux trompes ne sont pas perméables, on proposera de préciser le

diagnostic voire de traiter un problème tubaire éventuel en faisant une laparoscopie (en tenant compte de l'âge de la patiente).

2.3.4.2 Exploration de la cavité utérine

Elle doit être envisagée en cas de suspicion de pathologies endocavitaires (ex. polype, fibrome, adénomyose).

Rappel : les différents fibromes utérins sont classés suivant la classification de FIGO

Leiomyoma Subclassification System		
S – Submusosal	0	Pedunculated intracavitary
	1	< 50% intramural
	2	≥ 50% intramural
O – Other	3	Contacts endometrium; 100% intramural
	4	Intramural
	5	Subserosal ≥ 50% intramural
	6	Subserosal < 50% intramural
	7	Subserosal pedunculated
	8	Other (specify e.g. cervical, parasitic)
Hybrid leiomyomas (impact both endometrium and serosa)	Two numbers are listed separated by a hyphen. By convention, the first refers to the relationship with the endometrium while the second refers to the relationship to the serosa. One example is below	
	2-5	Submusosal and subserosal, each with less than half the diameter in the endometrial and peritoneal cavities, respectively.

Figure 9 : Classification FIGO des fibromes utérins

- **L'échographie 3D :**

- A réaliser au service de PMA du CHL ou par un gynécologue avec des compétences en échographie

- **L'hystéroscopie diagnostique (HSC)**

- C'est un examen réalisé en consultation de gynécologie sans anesthésie car quasi indolore.
- Elle offre une vue directe de l'intérieur de la cavité utérine et permet :
 - de visualiser des polypes, une distorsion de la paroi par des fibromes sous-muqueux,
 - de suspecter une inflammation chronique ou une adénomyose.
 - de faire une biopsie endométriale

La prise en charge spécifique des éventuelles pathologies mises en évidence lors des examens ne fait pas objet de cette recommandation de bonne pratique.

2.4. Bilan de fertilité chez l'homme

2.4.1 Le bilan biologique

Le bilan biologique comprend des dosages de :

- FSH
- LH
- Testostérone
- TSH
- Prolactine

2.4.2 Le spermogramme

- Les résultats de l'analyse du spermogramme sont repris dans ce tableau de l'OMS :

Paramètres du spermogramme (norme OMS 2010)		
NORMES OMS	VALEURS NORMALES	DEFINITION DE L'ANOMALIE
<i>Volume de l'éjaculat</i>	1,4 à 6 ml	< à 1,5 ml : hypospermie > à 6 ml : hyperspermie
<i>pH</i>	7,2 à 8	
<i>Leucocytes</i>	< à 1 million / ml	> à 1 million / ml : Leucospermie
<i>Vitalité</i>	> ou = à 58 %	
<i>Numération (par ml)</i>	> ou = à 15 millions / ml	< à 15 millions / ml : oligospermie > à 200 millions / ml : polyspermie 0 spz / ml : azospermie
<i>Mobilité des spermatozoïdes</i>		
<i>A la première heure</i>		
<i>Grade A: mobiles progressifs</i>	> ou = à 32 %	< à 32 % : asthénospermie
<i>Grade B: mobiles sur place</i>	Grades A + B > ou = à 40 %	
<i>Grade C: immobiles</i>		
<i>Morphologie normales des spermatozoïdes</i>	> à 30 % (Classification David)	< à 30 % : tératospermie

Figure 10 : Norme OMS 2010 du spermogramme

- En cas d'un premier spermogramme de mauvaise qualité, il est recommandé de prescrire un spermogramme de contrôle et de proposer un avis spécialisé chez un urologue et/ou un andrologue.
- Il est recommandé d'effectuer un caryotype si sur 2 spermogrammes consécutifs la numération est systématiquement inférieure à 10 Mio/ml car une anomalie chromosomique est présente chez 5% des hommes infertiles. En cas de numération < 1Mio/ml, il est souvent indiqué de rechercher, une mutation de la région AZF ou CFTR.

3. PRISE EN CHARGE MÉDICO-PSYCHOLOGIQUE SPECIALISEE

Une fois le bilan de première intention réalisé, il faut savoir passer la main à une équipe spécialisée regroupant des médecins gynécologues et biologistes spécialisés en médecine de la reproduction, des sages-femmes, des techniciens de laboratoires et des psychologues. Au Luxembourg, cette prise en charge spécialisée se fait dans le service nation de PMA du CHL.

Une prise en charge psychologique pour la personne ou le couple ayant décidé d'envisager un parcours PMA est recommandée dès le début du parcours. (recommandation des experts du GT)

3.1. Les inductions de l'ovulation

Les taux de grossesse après stimulation ovarienne sont d'environ 15%

3.1.1 Induction simple de l'ovulation

- Indications : les troubles de l'ovulation hors insuffisance ovarienne
- En pratique la stimulation se fait :
 - par un traitement médicamenteux par comprimés ou injections sous-cutanées
 - sous surveillance par échographie et prise de sang indispensable

3.1.2 Les autres inductions de l'ovulation : l'insémination intra-utérine (IIU)

- Indications : une infertilité idiopathique, des indications sexologiques, une altération légère du spermogramme
- Les taux de grossesse après stimulation ovarienne sont d'environ 15%
- En pratique l'insémination intra-utérine se fait sur cycle stimulé
 - Stimulation ovarienne par un traitement oral :
 - Traitement médical sous forme de comprimés du 3ème au 7ème jour du cycle
 - Ces traitements entraînent des effets anti-oestrogéniques sur l'hypophyse et sur l'endomètre
 - Le déclenchement de l'ovulation n'est pas obligatoire
 - Stimulation ovarienne par injections sous-cutanées :
 - On utilise des gonadotrophines recombinantes ou urinaires purifiées (injections quotidiennes à partir du 4ème jour des règles).
 - En général, la dose initiale de gonadotrophines est de 50UI/j.
 - En cas d'absence de réponse après 7 jours de stimulation on peut monter par paliers de 25UI tous les 7 jours.
 - Ce traitement n'a pas d'effet néfaste sur l'endomètre.

- Le déclenchement de l'ovulation n'est pas obligatoire sauf à partir d'un follicule de 17mm.
- Elle peut être réalisée sur 3 à maximum 6 cycles.

3.1.3 Les risques de la stimulation ovarienne

- L'IUI peut entraîner des grossesses multiples voire hautement multiples. Il est donc recommandé de faire un monitoring de l'ovulation par échographie et prise de sang. Il est conseillé d'annuler l'insémination et conseiller d'avoir des rapports sexuels protégés si on a plus de 2 follicules de > 15mm de diamètre. (recommandation des experts du GT)
- Le risque thromboembolique (survenue de phlébite, embolie pulmonaire voire d'accident vasculaire cérébral) est une complication exceptionnelle. Il peut être un risque réel chez les patientes qui présentent une prédisposition génétique de thrombose. Chez les patientes à risque, une prévention doit être mise en œuvre pendant la stimulation. (recommandation des experts du GT)
- Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) est une réponse exagérée à la stimulation, il se présente dans 3 à 4% des tentatives et avec des degrés de gravité variables. On doit craindre une évolution vers un SHO si le nombre de follicules en croissance dépasse un certain seuil. Il comprend différents mécanismes qui vont provoquer une accumulation de liquide dans la cavité abdominale. Les symptômes commencent généralement 2-3 jours après la ponction des follicules et durent 10-14 jours ; ils peuvent se prolonger en cas de grossesse précoce. En cas de symptômes, la patiente doit se présenter aux urgences de la maternité. En cas d'inconfort majeur, la patiente sera hospitalisée.

3.2. Les techniques de fécondation in vitro (FIV / FIV-ICSI)

Le taux de grossesse avec une FIV est inversement proportionnel à l'âge de la femme et se situe à environ 35% chez la femme de 35 ans pour diminuer par la suite. A l'âge de 43 ans les chances de grossesse en FIV sont inférieures à 3%.

- Indications : imperméabilité tubaire, sperme de mauvaise qualité, échec de tentatives d'insémination intra-utérine, âge de la femme
- En pratique ces techniques :
 - se font sur cycle stimulé (sauf exceptions) (voir plus haut)
 - comprennent des étapes de blocage puis de déclenchement de l'ovulation
 - sont contraignants pour la femme
 - présentent les mêmes risques que ceux de la stimulation ovarienne

3.2.1 Méthodes en 3 grandes étapes

La phase préparatoire : croissance et recueil des gamètes

- La stimulation ovarienne. (voir plus haut)
- La ponction folliculaire
 - La patiente est hospitalisée en hôpital de jour et la ponction folliculaire est réalisée sous anesthésie locale au bloc opératoire.
 - L'intervention consiste en une ponction ovarienne avec aspiration folliculaire par voie vaginale à l'aide d'une aiguille montée sur la sonde d'échographie endovaginale ce qui permet de visualiser le geste en continu.

Les risques principaux de la ponction folliculaire sont :

- dans de rares cas un hémopéritoine, une infection ou une lésion des organes intraabdominaux.
- une ponction « blanche » c'est-à-dire qu'aucun ovocyte ne peut être mis en évidence dans le liquide folliculaire recueilli et la FIV ne peut donc pas avoir lieu.

La fécondation in vitro :

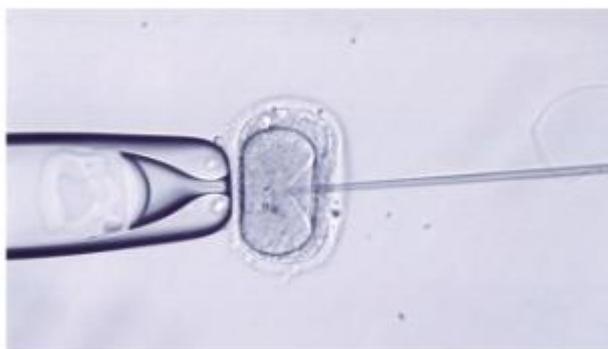


Figure 26 : Intracytoplasmic sperm injection (ICSI)

Image CHL : <https://maternite.chl.lu/sites/default/files/guide-pma-chl-2017.pdf>

- La fécondation in vitro (FIV) est effectuée en laboratoire spécialisé après la ponction folliculaire et le prélèvement de sperme.
- La culture ovocytaire/embryonnaire a lieu au laboratoire dans des incubateurs.

Il existe 2 méthodes :

- La FIV dite classique, pratiquée si la qualité du sperme est normale, au cours de laquelle les ovocytes sont mis en contact avec le sperme en milieu stérile.
- La FIV-ICSI pratiquée si le sperme est altéré, lors de laquelle un spermatozoïde est injecté, sous microscope, directement dans le cytoplasme de l'ovocyte.

Le transfert et/ou congélation des embryons

Les embryons sont sélectionnés en fonction de leur qualité et ceux qui ne sont pas transférés directement sont congelés (technique de vitrification pour laquelle le taux de survie à la décongélation est excellent).

- Après fécondation et mise en culture, les embryons peuvent être transférés ou congelés à J2, J3 ou encore J5 (blastoculture), plus rarement à J6.
- Le nombre d'embryons transférés dépend de l'âge de la femme :
 - transfert d'un seul embryon jusqu'à l'âge de 37 ans
 - transfert de 2 embryons à partir de 37 ans

Remarque : Il ne faut jamais transférer plus de 2 embryons. (recommandation forte)

3.3. Le diagnostic préimplantatoire (DPI) et le screening préimplantatoire pour aneuploïdie (SPI / PGT-A)

3.3.1 Indication du DPI

C'est la seule technique qui évite une transmission de maladies héréditaires chromosomiques avec plus de 95% de certitude et ainsi le risque de devoir recourir à des interruptions de grossesses répétées.

Il existe des difficultés pour définir les indications (notion de maladie grave ou risque hypothétique).

Remarque : Au Luxembourg il est pris en charge par la CNS sous condition d'un conseil génétique réalisé au LNS.

3.3.2 Indication du SPI / PGT-A

C'est une technique de choix pour le futur, elle a pour objectif d'éviter l'implantation d'embryons aneuploïdes.

Elle est indiquée pour les patientes de plus de 37 ans.

Il existe des risques de faux négatif en cas de caryotypes en mosaïque.

3.4. PMA avec tiers donneur

La PMA avec don de gamètes (sperme ou ovocytes) doit être accompagnée d'une aide psychologique. Cette prise en charge spécifique est proposée par le service de PMA du CHL. (Recommandation forte)

3.4.1 Le don de sperme

- Indications de l'insémination avec don de sperme (IAD) ou de la FIV-ICSI avec don de sperme
 - C'est le seul traitement en cas d'azoospermie avérée (biopsie testiculaire négative).
 - C'est une option en cas de risque de transmission d'une pathologie grave.
 - C'est la méthode de PMA des couples lesbiens et des femmes seules.

- La banque de sperme utilisée par le service de PMA est la banque commerciale Danois : « Cryos ». Les donneurs peuvent être identifiables ou anonymes mais avec communication d'informations non re-identifiantes.

3.4.2 Le don d'ovocytes

Le taux de grossesse après don d'ovocyte est compris entre 40 et 50%

- Indication de la FIV-ICSI- avec don d'ovocytes :
 - C'est la seule alternative en cas d'insuffisance ovarienne prématurée et d'infertilité liée à l'âge. C'est une option en cas de risque de transmission d'une pathologie grave.
- C'est une technique simple pour la receveuse après induction d'un cycle artificiel.
- La donneuse suit un parcours médical avec stimulation et ponction entraînant un risque de complications. Or ce risque est pris pour le bénéfice d'une autre personne. Il peut donc avoir un aspect commercial dans le don d'ovocytes avec un « dédommagement » financier de la donneuse.

Remarques :

- Elle n'est pas réalisable au Luxembourg : les patientes sont adressées préférentiellement vers des centres en Espagne ou en Belgique.
- Elle n'est pas prise en charge financièrement par la CNS.
- Les donneuses sont anonymes pour la plupart en accord avec la législation espagnole et belge.

3.4.3 Problématiques spécifiques aux dons anonymes de gamètes

L'anonymat du donneur ou de la donneuse fait que l'enfant n'aura pas accès à ses origines. Il est psychologiquement difficile de ne pas avoir accès à ses origines et c'est contraire au droit de l'enfants à naître.

Si cette technique est assez simple pour la receveuse, ce n'est pas le cas pour la donneuse qui suit un parcours médical avec stimulation et ponction. Il peut donc entrer en jeu un aspect commercial du don avec un « dédommagement » financier.

4. PRESERVATION DE LA FERTILITE

Dans le cas de l'annonce d'un cancer chez une femme ou un homme en âge reproductif, il est capital d'aborder rapidement la question de la préservation de la fertilité. (recommandation forte)

Le service de PMA du CHL reçoit ces patients en consultation d'oncofertilité en 48h.

4.1. Congélation de gamètes

Au Luxembourg, la congélation d'ovocytes ou de sperme est effectuée uniquement pour raisons médicales (bénignes et/ou malignes).

Pour le prélèvement d'ovocytes, une stimulation classique comme pour une FIV est induite et la phase de laboratoire s'arrête à la vitrification des ovocytes.

Remarque :

La vitrification des ovocytes pour convenance personnelle (préservation de la fertilité) n'est pas possible au Luxembourg. Si elle est réalisée à l'étranger, elle n'est pas prise en charge par la CNS.

4.2. Congélation de tissu ovarien

La congélation de tissu ovarien peut être effectuée en cas de pathologies oncologiques nécessitant une chimiothérapie détruisant les cellules reproductives (par exemple les leucémies, les lymphomes...) et dans quelques indications précises comme p. ex. le syndrome de Turner.

Le prélèvement de tissu est réalisé par laparoscopie et consiste en une hémiovariectomie, réalisée au Luxembourg. Le tissu prélevé est conservé dans un centre universitaire à Bruxelles (ULB /UZB) en vue d'une transplantation future.

5. BIBLIOGRAPHIE

- Infertilité. OMS 15 septembre 2020
Consulté en mars 2023 sur le site
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
- Infertility prevalence estimates, 1990–2021. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Diagnosis and management of infertility: a review. A. Carson, A. N. Kallen. JAMA 2021 July 06; 326(1): 65-76.
doi: 10.1001/jama.2021.4788
- Cumulative incidence rate of medical consultation for fecundity problems – analysis of a prevalent cohort using competing risk. Duron S., Slama R., Ducot B., et al. Human Reproduction 2013. Vol 28, No10, pp. 2872-2879.
doi:10.1093/humrep/det293
- France 2022: l'écart entre les naissances et les décès se réduit. G. Pison. Population et société 2023/3 (No609) INED.
doi : 10.3917/popsoc.609.0001
- Infertilité : des difficultés à concevoir d'origine multiples. Edité le 19.09.2019
<https://www.inserm.fr/dossier/infertilite/>

- Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. H. Levine, N. Jorgensen, A. Martino-Andrade & all. Human Reproductive Update, Vol 29
doi: 10.1093/humupd/dmac035
- La procréation médicalement assistée (PMA) en cas d'infertilité d'un couple hétérosexuel. Site AMELI de la sécurité sociale française.
Consulté en mars 2023 :
<https://www.ameli.fr/moselle/assure/sante/themes/sterilite-pma-infertilite/procreation-medicalement-assistee-pma-infertilite>
- Rapport sur les causes de l'infertilité. Vers une stratégie nationale de lutte contre l'infertilité. S. Hamamas, S. Berlioux. Ministère de la santé et de la prévention 21.02.2022. France
Accessible en mars 2023 sur le site :
<https://sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/rapports/sante/article/rapport-sur-les-causes-d-infertilite-vers-une-strategie-nationale-de-lutte>
- Guide de la procréation médicalement assistée au CHL. Centre de fertilité. Service de gynécologie- Obstétrique.
www : Guide de la procréation médicalement assistée (PMA) | Maternité (chl.lu)
- Fertility problems: assessment and treatment. NICE clinical guideline (CG156) 20 February 2013.
Consulté en mars 2023 sur le site :
www.nice.org.uk/guidance/cg156
- Diagnosis and therapy before assisted reproductive treatments. Guideline of the DGGG, OEGGG, and SGGG (S2K level, AWMF Register number 015-085, February 2019) – Part 1, Basic assessment of the woman. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2019 Dec;79(12):1278-1292
doi: 10.1055/a-1017-3389
- Le Gouvernement du Grand-Duché de Luxembourg, Loi du 1er août 2007 relative aux tissus et cellules humains destinés à des applications humaines.
<http://data.legilux.public.lu/eli/etat/leg/loi/2007/08/01/n12/jo>
- Coelho Neto, M.A., Ludwin, A., Borrell, A., Benacerraf, B., Dewailly, D., da Silva Costa, F., Condous, G., Alcazar, J.L., Jokubkiene, L., Guerriero, S., Van den Bosch, T. and Martins, W.P. (2018), Counting ovarian antral follicles by ultrasound: a practical guide. Ultrasound Obstet Gynecol, 51: 10-20.
<https://doi.org/10.1002/uog.18945>

6. GROUPE DE TRAVAIL

GT Santé de la femme - PMA :

Dr Isabelle ROLLAND, coordinatrice du GT, Cellule d'expertise médicale

Mme Delphine CARLI, sage-femme à la clinique de la fertilité du CHL

Dr Jean-Pierre CLEES, médecin gynécologue-obstétricien

Mme Sandrine COLLING, experte méthodologique, Cellule d'expertise médicale, chargée de la rédaction

Dr Claire DILLENBOURG, Membre du Conseil scientifique

Dr Caroline SCHILLING, médecin gynécologue-obstétricienne de la clinique de la fertilité du CHL

Dr Patrick TABOURING, médecin généraliste

Les membres du GT ont déclaré [conflits d'intérêts potentiels](#) avec le sujet de cette recommandation.

Secrétariat du Conseil Scientifique
conseil-scientifique.public.lu | csc@igss.etat.lu

B.P. 1308 | L-1013 Luxembourg
26, rue Ste Zithe | L-2763 Luxembourg | T +352 247-86284 | F +352 247-86225

7. ANNEXE 1 : La pratique au Luxembourg

Il n'y a pas encore de cadre légal général au sens d'une loi de bioéthique au Luxembourg. L'autorisation ministérielle de la procréation médicalement assistée (PMA) remonte au 4 avril 2003. Les activités du service de PMA sont définies par la loi modifiée du 8 mars 2018 relative aux établissements hospitaliers et à la planification hospitalière et par la loi du 1er août 2007 relative aux tissus et cellules humains destinés à des applications humaines (13).

L'activité du service de PMA en 2022 :

- 369 inséminations intra-utérines (IIU) réparties en :
 - 240 inséminations avec sperme du conjoint (IAC)

Remarque : les gynécologues peuvent réaliser des IAC dans leur cabinet privé, ces chiffres ne sont pas pris en compte dans ce document.
 - 129 inséminations avec sperme d'un donneur (IAD)

Dont :

 - 50% pour des femmes célibataires
 - 30% pour des couples lesbiens
 - 20% pour des couples hétérosexuels

Remarque : le sperme était en provenance quasi exclusivement de la banque danoise « Cryos ».
- 602 fécondations in vitro (FIV) :
 - 199 FIV classiques
 - 325 FIV avec injection intra cytoplasmique de sperme (FIV-ICSI)
 - 78 FIV-ICSI avec sperme de donneur (FIV-ICSI-D)

Dont :

 - 20% pour des femmes célibataires
 - 60% pour des couples lesbiens
 - 20% pour des couples hétérosexuels
- 527 transferts d'embryons congelés (TEC)

Les techniques de PMA réalisées du service de PMA du CHL en 2023

- insémination avec sperme du conjoint (IAC)
- insémination avec sperme de donneur (IAD)
- fécondation in vitro (FIV) classique
- FIV par injection intracytoplasmique du spermatozoïde (ICSI)
- congélation embryonnaire et le transfert d'embryons congelés (TEC)
- congélation de sperme autologue
- congélation d'ovocytes dans le cadre de la préservation de la fertilité

Remarque : les gynécologues peuvent proposer une IAC dans leurs cabinets.

La prise en charge des frais liés à la PMA par l'assurance-maladie luxembourgeoise est soumise à des conditions spécifiées dans les statuts de la Caisse nationale de santé.

Activités non comprises dans l'autorisation ministérielle :

- Le diagnostic préimplantatoire (DPI), y compris la détermination et le choix du sexe de l'embryon

Remarque : un couple porteur d'anomalie(s) génétiques peut bénéficier d'une prise en charge dans un centre universitaire belge en cas d'avis favorable du conseil génétique du Laboratoire national de santé (LNS). La prise en charge financière du DPI est assurée par la CNS sous condition d'un accord préalable avec un formulaire S2 et le compte rendu du LNS.

- Prise en charge des couples à risque viral (HIV, HCV, HBV)

Remarque : les couples concernés nécessitant une FIV (ICSI) sont adressés dans un centre à l'étranger (Belgique ou France) qui dispose d'un laboratoire à risque viral. Ils auront droit à une prise en charge financière par la CNS sous condition d'un accord préalable avec un formulaire S2.

Le service national PMA n'a pas le droit :

- de disposer d'une banque de gamètes (sperme / ovocytes)
- de faire une insémination ou un transfert d'embryon « post-mortem »
- de faire de la recherche sur l'embryon et de faire du clonage
- de proposer la gestation pour autrui (mère porteuse)
- de faire une nouvelle stimulation ovarienne tant qu'il y a des embryons congelés provenant des mêmes géniteurs (hors préservation de fertilité)

Pour plus d'informations consultez le site de PMA/centre de fertilité du CHL :

<https://www.chl.lu/fr/dossier/guide-de-la-procreation-medicalement-assistee-pma>