

## **BONNES PRATIQUES CLINIQUES DANS LE DOMAINE DE LA PROCREATION MEDICALEMENT ASSISTEE**

**Une prise de position de l'ESHRE (juin 2008)**

**Traduction française : P. BOYER et JF.GUERIN**

### **SOMMAIRE**

La prévalence de l'infertilité augmente dans les pays développés.

Le recul de l'âge des grossesses, l'augmentation de la prévalence de l'obésité et la transmission des infections sexuellement transmissibles concourent à cette constatation. Cette tendance a été reconnue par le Parlement Européen, qui en février 2008, a demandé aux états membres d'assurer aux couples un droit universel à l'accès aux traitements de l'infertilité. Il en résulte un besoin de recours à l'assistance médicale à la procréation adaptée aux troubles de la reproduction.

L'ESHRE, en tant que regroupement de professionnels de Médecine et Biologie de la reproduction, a toujours milité pour offrir aux couples sans enfants la meilleure prise en charge de leurs problèmes d'infertilité tout en étant attentif à ne pas les engager dans une médicalisation inutile. Le point de vue de l'ESHRE en la matière est de proposer le choix équilibré du traitement le plus adapté dans le respect de l'efficacité et de la sécurité. L'ESHRE promeut l'amélioration des pratiques médicales et biologiques et encourage, à travers ses actions de formation, la plus grande qualité des soins cliniques et biologiques. Un des objectifs de l'ESHRE est de proposer un guide de bonnes pratiques cliniques des traitements de reproduction assistée, à partir d'un niveau de preuves professionnel indiscutable.

L'accessibilité aux traitements est un principe fondamental de bonnes pratiques cliniques. Les traitements ayant démontré leur efficacité doivent être disponibles facilement en Europe, quels que soient les revenus ou le lieu de résidence des patients. La prise en charge financière a une influence directe sur l'accès aux soins dans le domaine de la stérilité, et l'absence de remboursement constitue une barrière pour ceux qui ont besoin de traitements. Les différents pays européens se doivent de donner accès par une politique publique de soins, à l'assistance Médicale à la Procréation (AMP) comme, mais pas seulement, l'Insémination Intra utérine (IIU), la Fécondation In Vitro (FIV) sans ou avec Micromanipulation (« Intracytoplasmic sperm injection » ou ICSI).

Il est reconnu que 84 % des couples qui n'ont pas de contraception et ont des rapports sexuels réguliers, conçoivent dans la première année du désir de grossesse ; 8 % supplémentaires le font au cours de la seconde année. Le premier objectif de la prise en charge consiste à identifier les couples qui à priori n'auront pas besoin d'aide par une exploration adaptée. L'absence involontaire d'enfant peut être vécue comme une souffrance psychologique qui doit recevoir des conseils avisés tant médicaux, psychologiques que sociaux. Procurer une telle information permet aux couples concernés de prendre leurs décisions au regard de leur avenir reproductif, en rapport avec l'aide dont ils souhaitent bénéficier.

Pour les couples chez qui le bilan met en évidence une difficulté, un délai supplémentaire n'est pas justifié et on peut faire une proposition de soins. La prise

en charge commence par des conseils portant sur le style de vie comme le comportement alimentaire, l'arrêt du tabagisme ou les emplois stressants. Les conseils doivent porter également sur les autres traitements médicamenteux, l'induction de l'ovulation, la chirurgie, l'IIU, la FIV, l'ICSI et le don de gamètes (avec ou sans congélation préalable).

Les techniques modernes d'AMP se sont accompagnées de risques importants dans le passé : syndrome d'hyperstimulation ovarienne, maladie thromboembolique, grossesses multiples de haut rang, complications chirurgicales.

Au sein de l'ESHRE, la prise en compte de la qualité des soins, a stimulé le développement de méthodes douces de stimulation en FIV, encouragé le transfert embryonnaire unique, favorisé l'amélioration des programmes de congélation et l'abandon des procédures chirurgicales agressives au profit d'actes moins invasifs.

Pour être capable d'évaluer qualité et quantité des actes d'AMP, il est important que les bilans annuels selon les principes soulignés par l'ESHRE soient rendus publics, en fonction des différentes techniques, mais en considérant également l'efficacité, la sécurité et les risques .

Une prise en charge appropriée, responsable, des couples sans enfants, couplée à l'accès universel aux traitements de l'infertilité, devrait constituer un objectif commun à l'ESHRE, aux associations de patients et aux états membres de la Communauté Européenne.

## **INTRODUCTION**

Malgré des appels internationaux à des mesures préventives et un accès aux traitements appropriés, l'infertilité demeure un problème majeur dans les pays développés (Nations Unies, 1994). L'augmentation de la prévalence de l'infertilité ces dernières années peut être attribuée à de multiples facteurs comportementaux comme l'obésité, le tabagisme ainsi qu'à une incidence élevée de maladies sexuellement transmissibles comme les infections à chlamydiae. De plus le recul de l'âge de la première grossesse est de plus en plus courant dans les pays développés (Commission de la Communauté Européenne 2005/2006). Cette situation engendre un vieillissement ovarien et une infertilité associée.

La difficulté à recevoir des conseils et traitement appropriés a récemment été reconnue par le parlement Européen qui, dans sa résolution du 21 février 2008, proclame par conséquent son « Appel aux états membres à garantir le droit à l'accès aux traitement de l'infertilité » (Parlement Européen 2008)

Considérée dans son ensemble, cette situation laisse supposer une augmentation prévisible progressive des besoins de recours aux traitements par l'Assistance Médicale à la Procréation (A.M.P.) (données ESHRE EIM)

En tant que corps Européen de professionnels en Médecine et Biologie de la Reproduction, l'ESHRE a pour objectif de s'assurer que les patients à travers l'Europe reçoivent les meilleurs traitements possibles et ne soient pas exposés à des risques non indispensables. Cela implique que les traitements offerts soient basés sur le meilleur niveau de preuves disponible, tenant compte de l'efficacité et de la sécurité. Le rôle de l'ESHRE est également de contribuer à l'amélioration des pratiques médicales et de promouvoir la sécurité et la qualité des procédures cliniques, chirurgicales et biologiques.

L'ESHRE considère comme principe fondamental que les professionnels de la Médecine et Biologie de la Reproduction soient autorisés à utiliser le potentiel complet des gamètes et des embryons. Dans ces conditions, l'ESHRE trouve important qu'il y ait une cohérence entre les décisions nationales de soutien à l'assistance à la Reproduction, et les stratégies financières et réglementaires influant sur la qualité du service rendu.

L'objectif de ce document est de décrire les principes de bonnes pratiques cliniques dans certains domaines choisis de l'assistance à la reproduction, dans une perspective professionnelle de niveau de preuve indiscutable. De nombreux champs importants concernant les traitements de l'infertilité comme la chirurgie, l'exploration de l'implantation ou le début de grossesse, sont volontairement omis dans ce document.

## **ACCESSIBILITE**

Le principe fondamental pour la prise en charge en Assistance Médicale à la Procréation est de faciliter l'accès aux soins. Cependant, il est indiscutable que la prise en charge financière des frais a un impact sur l'accès et le recours aux traitements, une absence de prise en charge des frais médicaux représente une barrière pour recourir à ces traitements.

Afin de procurer une bonne prise en charge individuelle avec des traitements réalistes, adaptés et sans délai, les pays doivent ouvrir l'accès à une politique raisonnable. Tous les pays doivent être en mesure de documenter leur politique de programme public à un niveau qui soit une aide réelle d'accès aux techniques d'Assistance Médicale à la Procréation, sans délai trop long de prise en charge dont on connaît l'impact négatif sur les résultats.

## **BILAN D'INFERTILITE**

Les personnes concernées doivent savoir que 84% des couples de la population générale qui n'utilisent pas de contraception conçoivent spontanément dans la première année de rapports réguliers. De plus, elles doivent être informées que la fertilité féminine décline avec l'âge. Les femmes et les hommes doivent également être informés des effets négatifs sur la fertilité de l'alcool, du tabac et des troubles liés aux excès de poids ou à la maigreur. Des conseils pré-conceptionnels doivent être donnés sur les risques des traitements et de la grossesse pour chaque cas particulier. Les couples qui n'auraient pas conçu au terme d'une année de rapports réguliers sans contraception, doivent pouvoir bénéficier d'un bilan clinique incluant notamment l'analyse du sperme et un bilan d'ovulation.

Une exploration hormonale appropriée doit être proposée en cas de troubles de l'ovulation. Les examens spermatiques doivent être conduits selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé et de l'ESHRE. D'autres investigations, incluant un examen clinique andrologique, seront proposées si des anomalies sont mises en évidence.

Les résultats des analyses de sperme et de l'ovulation doivent être connus avant de pratiquer l'exploration de la perméabilité des trompes. Les femmes ayant des pathologies associées, doivent se voir proposer une cœlioscopie de façon à objectiver et corriger dans le même temps une pathologie tubaire ou pelvienne. Le bilan ovarien peut être réalisé par échographie endovaginale. Dans certains cas, une hystérocopie peut être indiquée.

En fonction des résultats des examens, chaque couple doit recevoir une information qui inclut une estimation de leurs chances de grossesse spontanée, ainsi que leurs chances de grossesse après différentes options de traitement. Cette information doit être donnée sous une forme qui soit accessible à tous, et en particulier avec une aide en cas de handicap physique, sensoriel ou cognitif, ainsi qu'en cas de difficulté de compréhension de la langue du pays.

## **INFORMATION ET CONSEILS**

L'absence involontaire d'enfant peut constituer une souffrance psychologique, aussi des conseils sur des questions médicales, sociales et psychologiques doivent être proposés. L'information doit faire partie intégrante du programme de chaque centre et doit être donnée par les praticiens, infirmières et/ou conseillers professionnels.

Les patients doivent pouvoir prendre une décision éclairée concernant leur situation et les traitements proposés, à partir d'une information basée sur des données objectives. Cette décision doit être reconnue comme partie intégrante du processus

de prise en charge. L'information verbale doit être complétée par des documents écrits et/ou audio-visuels, incluant des solutions alternatives comme l'adoption. Des contacts avec des groupes de soutien dans le domaine de l'infertilité, devraient être identifiés.

L'information doit être prodiguée durant et après les investigations et les traitements, indépendamment de l'issue des procédures ; les patients doivent être informés que le stress chez l'homme et/ou la femme peut affecter les relations de couple et avoir une influence néfaste sur la sexualité.

## **INDUCTION DE L'OVULATION**

L'induction de l'ovulation a pour but de restaurer la fertilité chez les femmes anovulatoires. Elle doit être proposée en tenant compte d'autres facteurs, comme les facteurs masculins ou une pathologie pelvienne, une surcharge pondérale ou une anorexie, le stress ou une hyperactivité. Aussi, il faut demander au moins un spermogramme avant de proposer une induction de l'ovulation et s'assurer de la perméabilité tubaire, en tenant compte de l'histoire clinique.

S'il n'y a pas d'inquiétude concernant les trompes ni de pathologie pelvienne, il est possible de pratiquer trois cycles d'induction de l'ovulation avant de pratiquer une hystérosalpingographie.

S'il existe un trouble de l'ovulation, on propose un traitement en relation avec l'étiologie :

1°) les femmes qui ont un BMI anormalement bas ou élevé devraient bénéficier de conseils en relation avec les habitudes alimentaires ou le stress. Il en est de même pour celles qui souffrent du syndrome des ovaires micropolykystiques ( OMPK) , qui peuvent retrouver une ovulation par une simple perte de poids.

2°) le citrate de clomifène demeure le premier traitement médical à proposer et peut être donné pour une période maximale de douze mois. Il faut informer les patientes du risque de grossesses multiples, faible mais réel. On peut proposer à des femmes anovulatoires qui souffrent d'un

syndrome d'OMPK, qui ont un BMI supérieur à 25 et qui n'ont pas répondu au citrate de clomifène, un traitement additif par la metformine.

3°) un traitement par les gonadotrophines est indiquée chez les femmes qui ne peuvent ovuler avec un traitement anti- oestrogénique (citrate de clomifène), ou qui présentent un trouble au niveau hypothalamique. Pour ce dernier groupe, on peut aussi proposer une pompe à GnRH , qui présente généralement un risque plus faible de grossesses multiples. Néanmoins, tous les centres qui pratiquent des inductions de l'ovulation avec des gonadotrophines, devraient proposer un monitoring régulier basé sur l'échographie, et effectué par des experts dans le domaine.

4°) on peut proposer aux femmes souffrant d'hyperprolactinémie un traitement avec des agonistes de la dopamine, comme la bromokriptine ou la cabergoline, après avoir effectué un bilan thyroïdien et corrigé les anomalies éventuelles.

### **INSEMINATIONS INTRA-UTERINES (IIU)**

Bien que l'IIU représente une technique d'AMP considérée comme peu invasive, elle doit être pratiquée avec soin, selon des critères stricts. La perméabilité tubaire ainsi que la qualité du sperme doivent être contrôlées avant de pratiquer les IIU. La littérature s'accorde sur le fait que les chances de succès sont meilleures si une stimulation ovarienne mono ou paucifolliculaire est pratiquée, aboutissant à la maturation de deux ou trois follicules au maximum. Il est impératif que le cycle soit monitoré, par l'échographie et les dosages hormonaux. S'il y a plus de trois follicules matures, la tentative devrait être annulée. La stimulation ovarienne augmente les chances de succès, mais également le risque de grossesses multiples.

La majorité des grossesses survient pendant les six premiers cycles. En aucun cas le nombre de tentatives devrait excéder neuf cycles. En considérant la durée d'un programme d'inséminations artificielles, l'âge de la femme constitue un facteur qui doit être pris en compte, pour se donner le temps de passer à des traitements plus complexes si ceux-ci s'avèrent indiqués.

### **LA FECONDATION IN VITRO (FIV)**

L'absence bilatérale de perméabilité tubaire représente une indication absolue pour la FIV. D'autres indications sont représentées par une perméabilité tubaire douteuse, une endométriose, des altérations modérées des caractéristiques du sperme, une infertilité inexplicée ou l'échec de plusieurs cycles d'induction de l'ovulation ou d'inséminations artificielles. La FIV devrait être proposée comme un traitement de première intention chez des femmes qui ont un âge avancé, quelle que soit la cause de l'infertilité. La FIV conventionnelle ne devrait pas être proposée si les caractéristiques du sperme sont très altérées, ou après plusieurs échecs de fécondations lors de tentatives antérieures.

### **INJECTION INTRACYTOPLASMIQUE DE SPERMATOZOÏDES (ICSI)**

L'ICSI est indiquée si on est en présence d'altérations sévères des caractéristiques du sperme, ou d'antécédents d'échecs de fécondations dans des tentatives antérieures de FIV conventionnelles. Il faut souligner le fait que l'ICSI ne représente pas un bon traitement pour des pathologies

féminines, comme une mauvaise réponse ovarienne ou des échecs d'implantations lors de tentatives précédentes.

## **CRYOCONSERVATION**

Etant donné que des embryons surnuméraires sont généralement obtenus durant les traitements de FIV/ICSI, la cryoconservation des embryons devrait constituer une technique maîtrisée par tous les centres d'infertilité. Un programme de cryoconservation performant permettra d'augmenter les taux cumulatifs de naissances vivantes, et de proposer un transfert d'embryon unique, qui constituera ainsi une option plus efficace. Avec un plus grand nombre de transferts d'embryon unique sélectionnés, on disposera de plus embryons de bonne qualité pour la cryoconservation. La cryoconservation va non seulement rendre ces embryons disponibles dans l'avenir pour le couple, mais peut également éviter des risques d'hyperstimulation ovarienne.

## **GROSSESSES MULTIPLES**

La complication la plus fréquente de l'AMP est représentée par les grossesses multiples. La morbidité et la mortalité maternelles dans les grossesses multiples sont significativement augmentées si on les compare à celles observées dans les grossesses simples. Les jumeaux sont associés avec des taux plus élevés de complications périnatales. Le risque de problèmes neurologiques chez les nouveau-nés est plus élevé que chez les singletons. On admet de plus en plus que les grossesses gémellaires représentent une complication sévère de l'AMP pour le couple, les nouveaux-nés, et la société.

Le seul moyen de réguler la diminution du nombre de grossesses multiples est la réduction du nombre d'embryons transférés. Cette stratégie de transfert embryonnaire pourrait être acceptée comme le seul moyen d'éliminer les gestations multiples de haut rang. Bien que le transfert de deux embryons a fait régresser les grossesses triples, les grossesses gémellaires représentent encore au moins 25 % des accouchements après transfert de deux embryons à des stades précoces, et plus de 35 % quand deux blastocystes sont transférés.

## **STRATEGIE DE TRANSFERT D'EMBRYON UNIQUE (SET)**

Le transfert d'embryon unique dans un groupe de patients sélectionnés représente le seul moyen efficace pour diminuer le taux de grossesses gémellaires. Le transfert d'un embryon de bonne qualité, à partir du moment où il y en a au moins deux de disponibles, peut réduire le taux de grossesses gémellaires de manière significative. Cette stratégie est possible seulement si on possède une bonne maîtrise des programmes de cryoconservation dans le laboratoire.

Les recommandations concernant le profil des patients éligibles pour le SET sélectif, devraient inclure l'âge de la femme, le nombre de cycles de FIV/ICSI antérieurs, et la qualité embryonnaire. Des études récentes montrent que des résultats médiocres sont obtenus dans des cas où un seul embryon était disponible, et au contraire, de bons résultats quand le transfert d'un embryon unique était proposé, après sélection.

Une revue Cochrane, considérant uniquement des études randomisées, montre une diminution des chances de naissance d'un enfant vivant dans des cycles frais de FIV-ICSI après SET sélectif, en comparaison avec un transfert de deux embryons. Cependant la combinaison d'un SET avec un bon programme de congélation embryonnaire suivi du transfert d'un seul embryon cryoconservé, aboutit à un taux de naissances vivantes comparable avec le transfert de deux embryons.

Le transfert de trois ou quatre embryons doit être proscrit.

Une stratégie de transfert de deux embryons est habituelle dans la plupart des pays d'Europe. Le SET sélectif fait maintenant partie de la stratégie du transfert embryonnaire dans cinq pays de l'Union Européenne (loi ou recommandation ou choix volontaire).

## **MONITORAGE**

Afin d'assurer un suivi complet des activités d'AMP sur les plans qualitatifs et quantitatifs, il est important que des rapports annuels, réalisés selon des principes soulignés par l'ESHRE : - efficacité, sécurité, et risques - , soient rendus publics. Les données concernant l'activité AMP devraient être fournies à la fois par les centres, et sous la forme d'un registre national indépendant, sous le contrôle des autorités.