

GEFF Infos

N°4 - Mai 2007

Publication bi-annuelle du GEFF, avec le soutien du Laboratoire IPSEN

Éditorial du Président du GEFF : Docteur Eric SEDBON

L'AMP, c'est

L'AMP, c'est la révolution scientifique et culturelle du 20^{ème} et du 21^{ème} siècle.

L'AMP, c'est une solution thérapeutique à l'infertilité du couple, que son origine soit féminine ou masculine.

L'AMP, c'est l'espoir du couple infertile.

L'AMP, ce sont des discussions passionnantes et interminables, éthiques et juridiques, philosophiques.

L'AMP, c'est une réflexion sur l'origine de la vie, le plus petit facteur commun dénominateur constitutif de ce que l'on peut définir par « être vivant ».

L'AMP, c'est l'origine du clonage thérapeutique et reproductif, c'est un maillon du décryptage du génome universel et, en particulier, humain.

L'AMP, c'est une formation spécifique.

L'AMP, ce sont aussi des discussions autour de l'eugénisme, du sacro-saint religieux, de la législation des sociétés.

L'AMP, c'est la définition d'un éventuel statut de l'embryon humain.

L'AMP, c'est un équilibre clinico-biologique entre des hommes de spécialités différentes travaillant dans une même équipe.

L'AMP, ce sont la science et la magie, et la possibilité d'avoir à la fois plusieurs mères biologiques pour le même individu.

L'AMP, c'est une intense et prolifique recherche scientifique.

L'AMP, ce sont deux congrès mondiaux, l'un nord américain, l'autre européen, et des centaines de manifestations et de réunions.

L'AMP, ce sont aussi la France, le GEFFF en France, Groupe d'Étude de la Fécondation in vitro en France.

Le GEFFF c'est un conseil d'administration motivé, dynamique, convivial, sympathique, interface entre ses membres cliniciens français de l'assistance médicale à la procréation et les instances de tutelle, interface également avec les autres spécialités frontières.

Le GEFFF c'est votre groupement de cliniciens dont je suis heureux, pour cette année encore, d'être le Président.

Merci de le faire vivre et d'en faire la promotion.

Éric Sedbon
Président du GEFFF

Attention, ceci est un compte-rendu de la réunion « Coût efficacité et actualité professionnelle » du 23 Novembre 2006 des associations GEFFF – BLEFCO dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par la commission d'Autorisation de Mise sur le Marché de l'Agence du Médicament, et ne doivent donc pas être mises en pratique.

Retrouver vos informations professionnelles et la vie de votre société,

www.geff.fr

LES PARTERNITES TARDIVES

SESSION SALF/AFU (Société d'Andrologie de Langue Française et Association Française d'Urologie) lors du congrès de la FFER (Fédération Française d'Etude de la Reproduction), Paris, 13 Octobre 2006

Résumée par J. BELAISCH-ALLART (Sèvres)

La séance de la FFER consacrée aux paternités tardives a été riche de données et animée. Thonneau, dans un brillant exposé épidémiologique, a rappelé le déclin de la production spermatique et l'altération des caractéristiques du sperme chez l'homme âgé (Ng, Hum Reprod, 2004), l'effet négatif de l'âge du père (de plus de 40 ans) sur les chances de conception et l'allongement du délai de conception, surtout si la femme a plus de 38 ans (de la Rochebrochard, Fertil Steril 2006) et l'augmentation des trisomies 21 dès l'âge de 35 ans avec un odd-ratio à 3,2 si l'homme a plus de 50 ans (Zhu, Hum Reprod 2005). Pour Thonneau, l'analyse de la littérature permet de conclure à une légère majoration du risque malformatif dans la descendance des hommes entre 40 et 45 ans et à une réelle majoration dès 45 ans ainsi qu'à une majoration du risque reproductif (*NDLR risque de ne pas se reproduire*) dès 40 ans si la conjointe est âgée de plus de 35 ans. Il a même osé conclure qu'il fallait discuter l'amniocentèse si le père atteignait 45 ans, les réactions de l'auditoire furent vives !

Le point de vue du psychiatre Marcelli sur les pères tardifs et leurs enfants a été incisif : dans l'enfance tout va bien mais tout se gâte à l'adolescence.

Les pères tardifs passent plus de temps avec leur enfant que les jeunes pères plus occupés à leurs affaires de « jeunes mâles », leur carrière accomplie, ils ont plus le temps d'être des pères nourriciers. Les enfants de pères tardifs défendent leurs pères, la position des adolescents est plus difficile, le père vieillissant est un père vulnérable à protéger. Les adolescents cherchent à se différencier de leur parents tout en comptant sur eux, la « désidérialisation » parentale est d'autant plus facile que les parents sont solides ce qui n'est pas le cas des pères vieillissants. La relation avec les pères de 70 ans et plus serait marquée par la honte et la gêne vis-à-vis de leur entourage, ces adolescents évitant de montrer leur père. Ils auraient à la fois des idées méchantes vis-à-vis de ce père âgé et un sentiment de culpabilité, les filles surtout éprouvent ce sentiment de culpabilité et de surprotection. Ces sentiments font entrave à l'agressivité naturelle des adolescents qui se retourne donc contre eux-mêmes, plus de tentatives de suicides et de troubles du comportement alimentaire sont observés chez ces adolescents. Autre réaction, surtout chez les garçons, la fuite pour éviter

LES PATERNITES TARDIVES

l'affrontement, la sexualité de ces adolescents serait plus active avec souvent des partenaires plus âgés (de l'âge que leur père devrait avoir).

Les paternités tardives ont aussi des conséquences familiales, conséquences sur les enfants précédents qui supportent mal cette deuxième famille de leur père surtout s'ils sont alors adolescents et qui entrent dans une rivalité impossible avec leur père, d'où une contestation majeure et des troubles du comportement. Autre conséquence des paternités tardives, il n'y a plus de grands-parents, au moment où les enfants en ont le plus besoin, à l'adolescence. A ce tableau déjà sombre, Marcelli a ajouté la description d'enfants tyrans, bourreaux de parents. Il y aurait plus de parents battus chez les enfants tardifs.

Des voix se sont élevés dans la salle pour dire que hommes ou femmes, médecins ou psychologues, ils étaient enfants de pères tardifs et devaient à ces pères tardifs leur épanouissement.

A l'issue de cette passionnante séance, sans aller vers une généralisation abusive, nous pouvons retenir que s'il y a un âge biologique et social pour être mère, il existe des arguments biologiques et sociaux contre les paternités tardives. Il y a probablement aussi un âge pour être père !

LA PLACE DU CLINICIEN DANS L'OPTIMISATION DES TAUX DE GROSSESSES EN FIV

B. ROSSIN-AMAR

Service de Médecine et Biologie de la Reproduction, hôpital Saint-Joseph, 26 boulevard de Louvain, 13008 Marseille

L'optimisation des résultats en FIV est l'objectif des cliniciens et biologistes de la reproduction. Or la qualité embryonnaire, facteur pronostic essentiel, est corrélée à l'obtention de gamètes aptes à engendrer des embryons à fort potentiel implantatoire. Comment obtenir des gamètes « top » ? Par la sélection des patients aux chances raisonnables de succès, par l'adaptation des protocoles, par un laboratoire performant. Il faut s'interroger sur nos pratiques quand certains pays affichent des résultats de plus de 50% de taux de grossesses et que notre bilan national publie des taux de 22% à 24% de grossesses par ponction, et de 25% par transfert.

Nous concentrerons notre réflexion sur ce qui est possible du point de vue clinique sans oublier que l'étude du dossier patient relève d'un consensus clinico-biologique afin de proposer au couple la solution la mieux adaptée à son problème d'infécondité.

Le sujet de notre étude concerne toutes les patientes acceptées en protocole FIV. Cette sélection repose sur un certain nombre de critères connus des professionnels d'AMP que nous sommes, cependant certains méritent d'être rediscutés : identifier les facteurs pronostiques de la réponse ovarienne et de la réceptivité utérine.

A/ Facteurs d'évaluation de la réserve ovarienne

Ils renseignent sur la réponse ovarienne, sur le choix des protocoles d'induction, écartent celles dont la probabilité de grossesse est pauvre. Le rendu statistique du taux de grossesses change avec une sélection rigoureuse des patientes. L'âge de la femme est un facteur pronostic limitant et un marqueur de la qualité ovocytaire. Les facteurs hormonaux : FSH (un seul taux élevé est péjoratif, une valeur normale n'est pas synonyme de bonne réponse à l'induction), E2, inhibine, AMH (taux corrélés au nombre de follicules antraux) à J3. La conjonction de ces facteurs a une valeur prédictive largement démontrée sur le taux de grossesses. L'échographie : Yong montre l'absence de variation significative du nombre de follicules antraux durant le cycle ; Lass associe un volume ovarien $< 3 \text{ cm}^3$ à une mauvaise réponse et un risque élevé d'annulation. Ebrard-Charra retrouve

LA PLACE DU CLINICIEN DANS L'OPTIMISATION DES TAUX DE GROSSESSES EN FIV

chez des patientes à FSH normale que le nombre de follicules antraux à J3 est corrélé avec le nombre de follicules > 14 mm le jour de l'HCG ($r : 0,7 ; p < 0,001$), avec le nombre d'ovocytes ponctionnés ($r : 0,46 ; p = 0,007$), avec le nombre d'embryons ($r : 0,44 ; p < 0,01$). Il existe pour Yong, une valeur seuil de quatre follicules antraux au dessous de laquelle même si la FSH est < 10, le taux de grossesses est nul.

B/ Facteurs d'évaluation de la réceptivité utérine

L'intégrité de la cavité utérine est à vérifier, d'autant qu'il existe des échecs inexplicables et que la femme est âgée. L'hystérocopie diagnostique en ambulatoire (et/ou hystéro-sonographie) recherche des anomalies endocavitaires à traiter. La plupart des auteurs ont défini des scores utérins pronostiques (épaisseur, aspect de la vascularisation de l'endomètre, doppler des artères utérines) afin d'adapter une solution thérapeutique au cas par cas. Ainsi sont proposés devant une épaisseur endométriale insuffisante : une administration de E2 micronisé par voie vaginale entraînant une épaisseur nettement plus importante que par la voie orale (1^{er} passage hépatique), des donneurs de NO (patch à la trinitrine, comprimés de sildénafil (inducteur d'érection, inhibiteur de PDES) ou la L-arginine : l'endomètre s'épaississant par vasodilatation utérine), des antioxydants. Devant une hyper-échogénicité endométriale due à une lutéinisation précoce délétère pour l'implantation, il faut décider soit d'annuler le transfert avec congélation des embryons, soit d'administrer des anti-progestérones en fin de phase folliculaire. Devant un doppler perturbé (IP > 3, notch), deux attitudes sont proposées : soit l'annulation du transfert et la congélation des embryons, soit un traitement par aspirine (Waldenstrom propose de le débuter le jour du transfert avec un taux de grossesses augmenté, OR : 1,3) ou encore par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) seule ou en association avec l'aspirine. Ces propositions ne font pas encore l'objet d'un consensus.

LA PLACE DU CLINICIEN DANS L'OPTIMISATION DES TAUX DE GROSSESSES EN FIV

C/ Les protocoles d'induction de l'ovulation

- La programmation : intérêt pratique de gestion des équipes et d'harmonisation de la cohorte ovocytaire. Elle est réalisée par une contraception orale ou par l'administration d'oestrogènes par voie orale ou vaginale ou en patch lors de la phase lutéale précédente.

- La gestion des analogues du LHRH

La poursuite ou l'annulation d'une tentative doivent tenir compte de facteurs pronostiques. Or, sous agonistes, une élévation le jour de l'administration de l'HCG, de la progestérone (> 0,9 ng/ml) et/ou de LH sont de mauvais pronostic sur le taux de grossesses. Sous antagoniste, des taux de E2 et de LH durant la phase folliculaire précoce sont de mauvais pronostic, de même qu'un taux de progestérone élevé à J2 (> 1,6ng/ml). Cela doit conduire à ne pas commencer l'induction. L'avance de maturation endométriale est d'autant plus importante que les taux de LH sont élevés en début de stimulation et que l'exposition à la FSH avant antagoniste est longue. Quant est-il de la polémique agonistes/antagonistes ? Il semblerait que cela dépende du statut de la patiente : Griesinger (méta analyse ; 2181 patientes sous antagonistes et 1367 sous agonistes) ne trouve pas de différence dans le taux de naissance mais moins d'hyperstimulation sous antagoniste. Al-Inany sur 21 études randomisées soit 3865 patientes (2292 sous antagonistes, 1573 sous agonistes) constate un taux de grossesses clinique plus bas sous antagoniste (OR=0,84 ; IC95% = 0,72-0,97) et un taux correspondant de naissance plus bas (p=0,03 ; OR=82 ; IC95% =0,69-0,98) mais l'incidence des HSO sévères est nettement réduit (p=0,01 ; RR=0,61 ; IC95% = 0,42-0,89). Franco rapporte une méta analyse comparant protocoles antagonistes versus agonistes chez les mauvaises répondeuses, les antagonistes donnent de meilleurs résultats (en nombre d'ovocytes matures, nombre de grossesses par cycle initié, OR=2,34) que les protocoles longs mais sont moins performants que les protocoles courts agonistes (moins d'ovocytes). Fasouliotis, quant à lui, trouve que le protocole court agoniste avec flare-up est plus adapté que celui avec antagoniste dans ce cadre.

Que retenir des propositions d'amélioration de l'utilisation des antagonistes ? Pour pallier à l'avance de maturation endométriale, un déclenchement plus précoce est souhaitable dès que les follicules sont à 16-17 mm et commencer l'antagoniste à J6. Dragisic obtient une diminution des annulations et une augmentation des résultats chez les mauvaises répondeuses via une combinaison

LA PLACE DU CLINICIEN DANS L'OPTIMISATION DES TAUX DE GROSSESSES EN FIV

d'une oestrogénothérapie (patch) et d'antagoniste commencés au milieu de la phase lutéale du cycle précédent (suppression du recrutement précoce). D'autres auteurs proposent l'utilisation de l'antagoniste journalier dès le 1^{er} jour du cycle et la FSH-r à partir du 2^{ème} jour avec des résultats intéressants (maturation endométriale plus en phase). Raga montre un effet positif du délai entre début de l'induction par FSH après l'initiation de l'antagoniste 0,25 mg/j dès J1 du cycle : l'explication de ces bons résultats serait dans des taux plus bas de LH et de progestérone observés durant l'induction par FSH.

Antagoniste/j dès J1	Groupe A FSH J2	Groupe B FSH J7	Groupe C FSH J12
Taux d'implantation	27,5%	35,2%	34,8%
Taux grossesse	45,3%	65,7%	64,9%

- Induction par gonadotrophines, les critères de choix, comment être optimal ?

1) Un protocole adapté à la patiente est supérieur à un protocole standard. Le taux de grossesses évolutive par cycle initié passe de 24,4% à 36,6% (p=0,01) (Popovic-Todorovic : nombre de follicules à J2, volume ovarien à J2, score doppler = flux stromal à J2, âge, tabac)

2) Critères de choix des doses initiales d'induction :

Il y a consensus sur le comptage des petits follicules pour déterminer la dose initiale et définir un pronostic : dose initiale forte si réserve faible avec un pronostic réservé, dose standard pour une réserve adéquate (> 7) taux de grossesses correcte, dose diminuée au-delà et d'autant plus faible que le nombre de follicules antraux est important afin d'éviter une hyperstimulation. Parmi les autres critères importants de choix de la dose initiale interviennent : l'âge de la patiente, la FSH, AMH, BMI.

LA PLACE DU CLINICIEN DANS L'OPTIMISATION DES TAUX DE GROSSESSES EN FIV

- Amélioration de la qualité ovocytaire, rôle des éléments adjuvants ?

- 1) **HCG** : de petites doses quotidiennes d'HCG (50 UI /j) en fin de phase folliculaire chez les patientes sous agoniste / FSH-r, provoquant une accélération de la croissance folliculaire et une amélioration de la maturation endométriale. Une nouvelle approche est proposée par une équipe brésilienne : 250 µg d'HCG-r à J1 des règles, avant l'induction par FSH à J3, cetrorelix 0,25 dès qu'un follicule > 13-14 mm versus même protocole sans HCG-r, plus d'embryons de bonne qualité, des taux plus élevés d'implantation et de grossesses sont obtenus.
- 2) **Intérêt de la LH** : L'apport de LH en fin de phase folliculaire dans le protocole long agoniste a été proposé pour favoriser l'atrésie des petits follicules tout en accélérant la croissance des plus gros follicules en fin de phase folliculaire mais la plupart des auteurs ne retrouvent pas d'intérêt à une supplémentation en LH, sauf chez celles dont la LH est basse à J1. De Placido, dans une étude prospective randomisée, montrent que dans les réponses initiales inadéquates en protocole long agoniste, une supplémentation par LH est mieux qu'une augmentation des doses de FSH, le taux de grossesses par cycle 37,2 versus 29,3 se rapproche des normo répondeuses. Fleming propose un prétraitement par LH 300 UI/j pendant 7j en période de désensibilisation hypophysaire (LH augmente les androgènes intra-ovariens) semble améliorer la cohorte initiale avant l'induction par FSH, augmentation du nombre des petits follicules antraux (p=0,009) avec un nombre d'ovocytes fécondés plus important 7,2 versus 5,5 (p=0,04), mais sans différence sur le taux de grossesses et d'embryons de top qualité.
- 3) **Hormone de croissance (GH)** a été proposé chez les mauvaises répondeuses. Schoolcraft préconise : agoniste court micro doses initié à J3 et FSH+GH 4UI à J5 avec des résultats supérieurs au protocole long ; plus d'ovocytes, une qualité embryonnaire comparable aux normo répondeuses, un taux d'implantation/embryon transféré de 25%. Hazout montre un intérêt de GH sur le développement des embryons obtenus à partir d'ovocytes dysmorphiques. Pour Tézarik, la GH permet chez la femme de plus de 40 ans d'augmenter

LA PLACE DU CLINICIEN DANS L'OPTIMISATION DES TAUX DE GROSSESSES EN FIV

le taux d'accouchement et d'enfant né par diminution des fausses couches (action sur le potentiel de développement ovocytaire et/ou action sur l'utérus). La Cochrane analyse de 2003 retrouve une augmentation (juste significatif) du taux de naissance chez les mauvaises répondeuses, mais pas d'intérêt d'utilisation en routine.

- 4) **Dans le cadre des OPK, la metformine** permet d'obtenir plus d'ovocytes matures plus d'embryons de bonne qualité, plus de grossesses et moins de FC chez des femmes de poids normal. Dans les HSO, un déclenchement par LH-r ou encore par analogue dans les protocoles antagonistes est proposé, un coasting sans excéder 3 jours ou une annulation de transfert et congélation pour TEC ultérieure avec des résultats en taux de grossesses cumulatif conservé.

D/ Optimiser le transfert

Le repérage du trajet cervico-isthmique par un cathéter d'essai semble consensuel, afin d'avoir le temps de parer à une difficulté éventuelle, d'éviter de toucher le fundus le jour du transfert réel source des vagues de contractions responsables d'expulsion des embryons vers le vagin ou les trompes. La diminution de la contractilité utérine par l'administration de progestérone 2 jours avant le transfert permet de réduire les CU au moment du transfert (Fanchin : les taux de grossesses passent de 42% à J2 à 29% J transfert). L'échoguidage permet une harmonisation de la pratique du transfert au sein des équipes. Matorras montre que le taux de grossesses de 26,3% après échoguidage tombe à 18,1% sans, soit une perte de 8%, gain de 13% entre un transfert à 10 mm et un à 20 mm du fond utérin. Pope montre l'intérêt de remesurer la profondeur de la cavité juste avant le transfert par échographie, chaque millimètre additionnel de dépose des embryons à distance du fond utérin augmente de 11% le taux de grossesses et diminue le taux de GEU de façon linéaire (11% à < 3%). Pour Oliveira, une étude prospective randomisée sur les transferts faciles ne montre pas de différence entre les transferts sous écho et ceux sans, à condition que le repérage de la hauteur utérine ait été fait le cycle précédent la tentative, le lieu idéal du transfert est la zone moyenne de la cavité (41 à 60% de la hauteur entre fond utérin et sommet du cathéter). Lors de la réalisation du transfert, des techniques adjuvantes ont été proposées mais nécessitent d'être validées : comme un transfert lent et intermittent versus poussée classique semble préférable. Mansour propose de laisser

LA PLACE DU CLINICIEN DANS L'OPTIMISATION DES TAUX DE GROSSESSES EN FIV

en place le spéculum 5 à 7 minutes après le transfert et d'effectuer une légère pression avec les valves, son taux de grossesses passe de 67% à 47,8% (obstruction du canal cervical). Enfin, sont décrits l'utilisation de tocolytiques, inhibiteurs de prostaglandine sans que cela soit validé.

E/ Optimiser l'implantation phase lutéale

La supplémentation en progestérone de la phase lutéale est bien établie avec des résultats à peu près comparables quelle que soit la voie d'administration (vaginale, orale ou IM). Une supplémentation en HCG n'est pas supérieure à la progestérone mais entraîne un risque d'hyperstimulation ovarienne et n'est donc pas recommandée. Une supplémentation en E2 est sujet à controverse, la chute des E2 en milieu de phase lutéale est drastique 95% mais ne serait pas délétère pour les normo et hyper répondeuses sauf peut-être un taux de fausses couches précoces plus important chez les hyper répondeuses mais cela doit être vérifié. Cependant, dans une étude prospective randomisée, Lukaszuk trouve une amélioration significative des taux de grossesses avec 6 mg de E2/j en association avec la progestérone chez les patientes en protocole long agoniste

variables	1, pas E2	2, E2 : 2mg	3, E2 : 6mg	P*
Nombre cycle	80	73	78	
Taux grossesse	23.1%	32.8%	51.3%	<0.001
Taux implant	9.8%	17.8%	29.9%	<0.001
GEU	1%	1%	0	NS
FC	22.2%	17.4%	12.8%	NS

Enfin, un certain nombre de travaux suggèrent que le développement embryonnaire précoce serait favorisé par l'agoniste de la GnRH en phase lutéale (programme de don d'ovocytes).

F/ Conclusion

Notre but est de transférer un embryon de « top qualité » aux chances maximales d'évolution transféré dans une fenêtre adéquate d'implantation. Pour cela, des gamètes de « top qualité » sont requis par la sélection des patientes, l'optimalisation de la réponse ovarienne et endométriale.

IMPACT DU TABAC SUR LA FECONDITE

Dr S. ALVAREZ

Agréée en AMP - Clinique de la Muette - Paris

Introduction

Il est bien démontré que l'association du tabac avec la contraception orale et le traitement hormonal substitutif de la ménopause est responsable de nombreuses complications : acné, accidents thromboemboliques, vasculaires cérébraux, infarctus, ostéoporose, cancers. Les effets néfastes du tabac s'appliquent aussi sur la fécondité du couple.

La consommation tabagique doit être considérée comme un vrai facteur négatif sur la fécondité avec une incidence certaine sur la diminution de la fertilité naturelle et dans l'obtention des grossesses au cours d'AMP.

Il a été mis en évidence que dans le monde, un tiers des femmes en âge de procréer fument (OMS). En France, le tabagisme féminin est en décroissance : 32% des femmes fumaient entre 1964-1986 et 25% entre 2002-2003 (Conférence de consensus, ANAES, 2004).

Néanmoins, la prévalence chez les femmes entre 18 et 24 ans reste inquiétante (46%), des conséquences importantes sur leur fécondité ultérieure sont à craindre.

Consommation et Conception

Une consommation de 20 cigarettes par jour intervient sur le délai de conception : en effet, ce délai est de 2 à 4 fois plus long par rapport à un couple non fumeur. Ainsi, la diminution de la fécondité dépend du nombre de cigarettes et l'âge de l'initiation, d'où la nécessité d'une prévention et d'une information dès l'adolescence.

D'autre part, il a été constaté que l'incidence de ménopause précoce est augmentée chez la femme qui fume. Le tabagisme passif est aussi nocif que l'actif sur la fécondité. Une augmentation de FCS à répétition ainsi qu'une augmentation du risque de GEU a été mis en évidence (Munafo 2002).

Mécanisme d'action du tabac

Le mécanisme d'action du tabac est complexe : il serait d'une part lié directement à l'action de la nicotine et aux autres composants de la cigarette et d'autre part à l'hypoxie induite sur des mécanismes généraux et locaux entraînant une diminution de 15 à 40% de la fécondité selon les études.

IMPACT DU TABAC SUR LA FECONDITE

Une des explications de la diminution de la fécondité chez la femme serait liée à la diminution de la réserve ovarienne.

Plus de 40 composants de la fumée sont des agents mutagènes altérant la qualité des cellules reproductrices.

Incidence du tabac au cours d'AMP

Il a été constaté au cours de l'AMP que le taux d'implantation est diminué de moitié chez les couples fumeurs au cours des cycles de fécondation in vitro (De Mouzon, 1988).

Taux d'implantation au cours d'AMP

Non fumeuses	Ex fumeuses	Fumeuses
16,4%	15,9%	6,7%

Par ailleurs, une diminution du taux d'œstradiol, du nombre d'ovocytes, et une altération de la qualité ovocytaire ont été décrites.

De récentes études au cours d'AMP montrent une augmentation des embryons de grade I et II chez les fumeuses en raison d'une meilleure résistance à la fragmentation et un effet anti-apoptotique de la nicotine. Néanmoins, cette augmentation à la résistance cellulaire pourrait faciliter la production des embryons triploïdes. La zone pellucide entourant les embryons serait augmentée (Shiloh, 2004) nécessitant la réalisation d'une éclosion assistée en AMP.

Chez l'homme

Le tabac est cause d'impuissance, d'altération du sperme au niveau de la motilité, d'une augmentation des anomalies morphologiques et d'une diminution de la concentration des spermatozoïdes. La fragmentation de l'ADN a été étudiée chez l'homme. Ainsi, l'étude de Bleau a évalué 97 hommes normaux divisés en trois groupes : non fumeurs, fumeurs légers et grand fumeurs : aucune différence n'a pas été observée dans le taux de fragmentation de l'ADN. Par contre, une augmentation de la cotinine et du cadmium au niveau du sperme chez les grands fumeurs a été constatée.

IMPACT DU TABAC SUR LA FECONDITE

Plus récemment des études montrent une augmentation des anomalies chromosomiques au niveau des spermatozoïdes, jouant un rôle aussi dans l'augmentation de FCS à répétitions chez les couples inféconds (Venners, 2004).

Enfin, le cannabis est souvent associé au tabac : des publications récentes montrent le rôle du cannabis sur les spermatozoïdes, et particulièrement, au niveau de la réaction acrosomique et de la mobilité : il existerait un blocage de la LH et une action directe sur la granulosa.

En conclusion, il est bien démontré, l'effet néfaste du tabac sur la fécondité chez l'homme et chez la femme ; le tabagisme passif étant aussi néfaste que l'actif.

D'autres facteurs toxiques (alcool, cannabis, etc.) et des facteurs environnementaux joueraient un rôle dans la diminution de la fécondité.

Une prise en charge du tabagisme actif et passif est nécessaire chez les couples inféconds afin de rétablir la fécondité et chez les couples nécessitant un recours en AMP afin d'optimiser les résultats.

RECOMMANDATIONS DE LA CONFERENCE DE CONSENSUS, SUR GROSSESSE ET TABAC (7 au 8 octobre 2004 Lille avec la participation de l'ANAES)

« Il existe un lien de causalité (association statistiquement significative, relation dose effet, réversibilité à l'arrêt, mécanisme physiopathologique pour expliquer l'effet) entre le tabagisme maternel pendant la grossesse et la survenue de troubles de la fertilité masculine et féminine ; GEU ; avortements spontanés ; anomalies du déroulement de la grossesse (prématurité, RCIU, HRP, RPM, mort fœtale in utero).

L'émergence de connaissances de plus en plus nombreuses sur le rôle du tabac chez la femme enceinte souligne l'importance non seulement de l'intoxication active et/ou passive de la femme, mais également de celle du compagnon. D'où la nécessité d'une prise de conscience par tous les intervenants de santé et par les couples des bénéfices de l'arrêt du tabac, de préférence avant la conception ou de moins le plus rapidement possible au cours de la grossesse

REFERENCES

1. Ng KK, Donat R, Chan L, Lalak A, Pierro ID, Handelsman DJ. Sperm output of older men. *Hum Reprod* 2004 ; 19 : 1811-1815
2. De la Rochebrochard E, De Mouzon J, Thépot F, Thonneau P. Fathers over 40 and increased failure to conceive : the lessons of in vitro fertilization in France. *Fertil Steril* 2006 ; 85 : 1420-1424
3. zhu JL, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen A, Basso O, Olsen J. Paternal age and congenital malformations. *Hum Reprod* 2005 ; 209 : 3173-3177
4. Marcelli D : communication FFER 2006, session SALF/AFU : aspects psychologiques des ppaternités tardives
5. Yong PY, Baird DT, Thong KJ, Mc Neilly AS, Anderson RA. Prospective analysis of the relationships follicle cohort and basal FSH concentration, the inhibin response to exogenous FSH and ovarian follicle number at different stages of the normal menstrual cycle and after pituitary down-regulation. *Hum Reprod* 2003 ; 18 : 35-44
6. Lass A, Vassiliev A, Decosterd G, Warne D, Loumaye E. Relationship of baseline ovarian volume to ovarian response in World Health Organization II anovulatory patients who underwent ovulation induction with gonadotropins. *Fertil Steril* 2002 ; 78 : 265-9
7. Ebrard-Charra S, Reyftmann L, Hedon B, Dechaud H. Ultrasonographical predictive factors of ovarian response to stimulation prior to in vitro fertilization. *Gynecol Obstet Fertil* 2005 ; 33 : 762-7
8. Waldenstrom U, Hellberg D, Nilsson S. Low-dose aspirin in a short regimen as standart treatment in in vitro fertilization: a randomized, prospective study. *Fertil Steril* 2004 ; 81 : 1560-4
9. Griesinger G, Collins J, Tarlatzis B, Devroey P, Diedrich K, Kolibianakis EM. Does the probability of live birth after ovarian stimulation and IVF depend on the type of GnRH-analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2006 Nov-Dec ; 12(6) : 651-71
10. Al-Inany H, Abousetta A, Mansour R, Serour G, Aboulghar M. GnRH agonist vs. antagonist in assisted reproduction: an updated systematic review. Abstract of the 22nd annual meeting of the ESHRE, Prague, 18-21 June 2006
11. Franco Jr J, Baruffi RLR, Mauri AL, Petersen CG, Felipe V, Oliveira JBA. GnRH antagonists vs. GnRH agonists in poor ovarian responders: a meta-analyse. *Reprod Biomed Online*. 2006 Nov ; 13(5) : 618-27
12. Fasioloutis SJ, Laufer N, Sabbagh-Ehrlich S, Lewin A, Hurwitz A, Simon A. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-antagonist versus GnRH-agonist in ovarian stimulation of poor responders undergoing IVF. *J Assist Reprod Genet* 2003 ; 20 : 455-60
13. Dragisic KG, Davis OK, Fasioloutis SJ, Rosenwaks Z. Use of a luteal estradiol patch and a gonadotropin-releasing hormone antagonist suppression protocol before gonadotropin stimulation for in vitro fertilization in poor responders. *Fertil Steril* 2005 ; 84 : 1023-6
14. Popovic-Todorovic B, Loft A, Ziebe S, Andersen AN. Impact of recombinant FSH dose adjustments on ovarian response in the second treatment cycle with IVF or ICSI in "standart" patients treated with 150 IU/day during the first cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004 ; 83 : 842-9

15. De Placido G, Mollo A, Clarizia R, Strina I, Conforti S, Alviggi C. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist plus recombinant luteinizing hormone vs a standart GnRH agonist short protocol in patients at risk for poor ovarian response. *Fertil Steril* 2006 ; 85 : 247-50
16. Fleming R, Rehka P, Deshpande N, Jamieson ME, Yates RW, Lyall H. Suppression of LH during ovarian stimulation: effects differ in cycles stimulated with purified urinary FSH and recombinant FSH. *Hum Reprod* 2000 ; 15 : 1440-5
17. Schoolcraft W, Schlenker T, Gee M, Stevens J, Wagley L. Improved controlled ovarian hyperstimulation in poor responders in vitro fertilization patients with a microdose follicle-stimulating hormone flare, growth hormone protocol. *Fertil Steril* 1997 ; 67 : 93-7
18. Hazout A. IVF failure: is it really unexplained or undiagnosed ? *Gynecol Obstet Fertil* 2005 ; 33 : 87-8
19. Tésarik J, Hazout A, Mendoza C. Improvement of delivery and live birth rates after ICSI in women aged > 40 years by ovarian co-stimulation with growth hormone. *Hum Reprod* 2005 ; 20 : 2536-41
20. Harper K, Proctor M, Hughes E. Growth hormone for in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 ; 3 : CD 000099
21. Fanchin R, Righini C, de Ziegler D, Olivennes F, Ledee N, Frydman R. Effects of vaginal progesterone administration on uterine contractility at the time of embryo transfer. *Fertil Steril* 2001 ; 75 : 1136-40
22. Matorras R, Urquijo E, Mendoza R, Corcostegui B, Exposito A, Rodriguez-Escudero FJ. Ultrasound-guided embryo transfer improves pregnancy rates and increases the frequency of easy transfers. *Hum Reprod* 2002 ; 17 : 1762-6
23. Pope CS, Cook EKD, Arny M, Novak A, Grow DR. Influence of embryo transfer depth on in vitro fertilization and embryo transfer outcomes. *Fertil Steril* 2004 ; 81 : 51-8
24. Oliveira JB, Martins AM, Baruffi RL, Mauri AL, Petersen CG, Felipe V, Contart P, Pontes A, Franco Junior JG. Increased implantation and pregnancy rates obtained by placing the tip of the transfer catheter in the central area of the endometrial cavity. *Reprod Biomed Online* 2004 ; 9 : 435-41
25. Mansour R. Minimizing embryo expulsion after embryo transfer: a randomized controlled study. *Hum Reprod* 2005 ; 20 : 170-4
26. Lukaszuk K, Liss J, Lukaszuk M, Maj B. Optimization of estradiol supplementation during the luteal phase improves the pregnancy rate in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2005 ; 83 : 1 372-6
27. Munafo M, Mogg K, Roberts S, Bradley BP, Murphy M. Selective processing of smoking-related cues in current smokers, ex-smokers and never-smokers on the modified Stroop task. *J Psychopharmacol* 2003 ; 17 : 310-6
28. De Mouzon J, Spira A, Schwartz D. A prospective study of the relation between smoking and fertility. *Int J Epidemiol* 1988 ; 17 : 378-84
29. Shiloh H, Lahav-Baratz S, Koifman M, Ishai D, Bidder D, Weiner-Meganzi Z, Dirnfeld M. The impact of cigarette smoking on zona pellucida thickness of oocytes and embryos prior to transfer into the uterine cavity. *Hum Reprod* 2004 ; 19 : 157-9
30. Venners SA, Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, Huang A, Ryan A, O'Connor J, Lasley B, Overstreet J, Wilcox A, Xu X. Paternal smoking and pregnancy loss : a study using a biomarker of pregnancy. *Am J Epidemiol* 2004 ; 159 : 993-1001