

Risques de la PMA

Un autre regard sur l'indication au traitement

Dr Blaise Bourrit

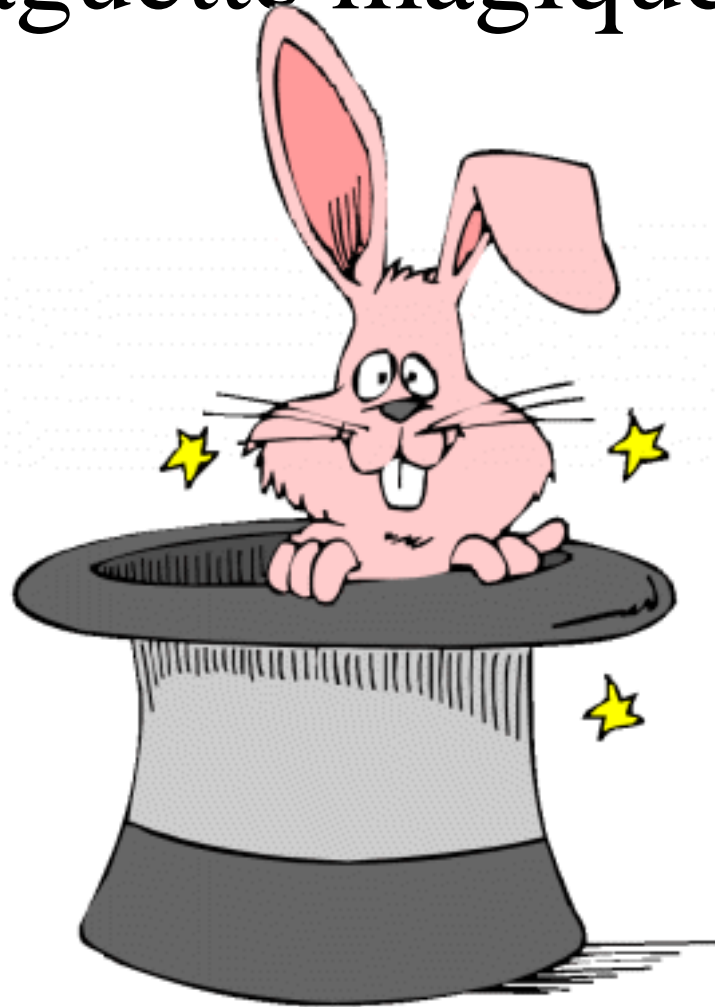
GFMER

Postgraduate Training in Reproductive Health Research
Faculty of Medicine, University of Yaoundé 2007



Peut-être oublie-t-on que la PMA
comporte des risques !

Dernier recours ne signifie pas
baguette magique !



Exposé en deux parties

- Risques pour la femme qui subit une PMA
- Risques pour l'enfant à venir

Première partie : la femme

- OHSS
- Risque opératoire
- Risque infectieux
- Risque de GEU
- Risque de dépression (cf stress post-traumatique)
- Risque de divorce

Risques d'OHSS

- Le syndrome d'hyperstimulation des ovaires est caractérisé par une augmentation du volume des ovaires en rapport avec la formation de nombreux kystes lutéiniques, et une extravasation du liquide vasculaire



Etiologie et prévalence

- Apport de gonadotrophines exogènes
- Pas d'OHSS sans déclenchement par HCG
- 2 à 7% des FIV en long protocole

OHSS

- L'augmentation de la perméabilité capillaire sous l'action de peptides libérés par les follicules entraîne la formation d'un troisième secteur (ascite, épanchements pleuraux et péricardiques) qui, à son tour, est responsable de troubles électrolytiques et hémodynamiques

Complications de l'OHSS

- Hypovolémie, hémococoncentration, hypercoagulabilité, thromboses
- Insuffisance rénale fonctionnelle ou « pré-rénale »: Augmentation ADH, oligurie, hyponatrémie

Classification OMS

- Forme légère: ballonnement abdominal, douleurs.
Ovaires < 5 cm
- Forme modérée: nausées, distension abdominale, ascite, prise pondérale. Ovaires jusqu'à 12 cm.
Hospitalisation si hémococoncentration ou réduction diurèse
- Forme sévère: ascite importante, épanchements, oligurie, tr. électrolytiques, hémococoncentration.
Ovaires > 12 cm

Examens complémentaires

- FSC, crase, ionogramme
- Diurèse de 24 h
- Echographies
- RX thorax
- Ev gazométries artérielles
- TG après 11 jours (aggravation potentielle)

Suivi et traitement

- **F. légère:** antalgiques, poids, oedèmes, circonférence abdominale, diurèse
- **F. modérée:** réhydratation et correction des troubles électrolytiques, ponction d'ascite,
- Clexane préventif, les autres ttt sont discutés (dopamine, corticoïdes, anti-prostaglandines, diurétiques)
- **F. sévère:** soins intensifs

Prévention

- Abandon du cycle (nouveau ttt à doses réduites)
- Coasting
- Antagonistes
- Congélation de tous les zygotes (renoncement au transfert)
- Stopper FSH et remplacer par mini-HCG

Risques opératoires

Ponction plus risquée quand :

- Obésité
- Adhérences: ovaire fixé derrière l'utérus ou hors du Douglas
- Problème subtile de crase (facteur V Leyden)

Risques infectieux de la ponction

Risques augmentés par

- Hydrosalpinx
- Kyste endométriotique

Risques de GEU

Facteurs prédisposants

Antécédents de chirurgie
tubaire

Antécédents de grossesse
extra-utérine

Rôle de la stimulation
ovarienne

Rôle du citrate de
clomiphène





2e partie:

risques pour l'enfant à venir

- Grossesses uniques
- Grossesses multiples
- FRAXA
- Mosaïque Turner
- ABCD et MESA-ICSI
- Imprinting

Grossesses uniques

- Naissance prématurée
- RCIU
- Conséquences d'une pré-éclampsie

Alian Web Postcards ©

A photograph of two newborn babies lying in hospital beds. The baby on the left is wearing a white cap and is wrapped in a light blue blanket. The baby on the right is wearing a yellow cap and is wrapped in a light yellow blanket. Both babies are sleeping peacefully. The beds are set against a light blue background. At the bottom of the image, the word 'FELICITATIONS!' is written in a large, white, bubbly font.

FELICITATIONS!

Grossesses multiples en FIV

- USA: 53% (jumeaux et triplés)
- Suisse: 20% de jumeaux, vs 26% pour l'Europe (2002)
- Allemagne: 2,4% de triplés (transfert de 3 dans 50%)
- Suisse: 1,5% en 2001(5% en 1995)
- Finlande: 0,2% (politique du SET)

Complications obstétricales

- Décès de la mère: x 2 ou 3
- Séjour de n-nés en soins intensifs: x 16
- IMC: x 5 à 10
- Mortalité des jumeaux: x 3
- Mortalité des triplés: x 4

Complications néo-natales des grossesses multiples

- Incidence accrue des malformations congénitales
- IMC
- Hémorragies intra-crâniennes
- Cécité
- Détresse respiratoire
- Persistance du canal artériel
- Septicémie
- Entéro-colite nécrosante
- Mort néo-natale



Premature Ovarian Failure

- **POF** : arrêt du fonctionnement normal des ovaires, chez une femme de moins de 40 ans.
- Aux USA, p.ex., on estime que 250,000 femmes souffrent d'un arrêt prématuré de la fonction ovarienne.

Attentif, mais pas défaitiste !

- Entre 5 et 10% des femmes avec un POF deviennent enceintes, même sans traitement de stérilité !...et quelquefois des années après le diagnostic initial.



Etiologies du POF

- Génétique (2 à 13% des POF)
- Auto-immune
- Post-infectieux (MST, mais aussi oreillons: 5% ont une complication gonadique)
- Radio et chimiothérapie, chirurgie

Evaluation pronostique du POF

- AFC et volume ovarien
- FSH J2
- AMH (n'importe quand)
- AC anti-thyroïdiens
- Evaluation génétique

Précautions génétiques

- FRAXA
- Dysgénésie gonadique (XO, XX, XY (gonadectomie), mosaïque XX/XO ou XO/XXX)
- CFTR

FRAXA

- Le syndrome de l'X-fragile est caractérisé par l'association de particularités physiques, comportementales et cognitives.
- Les particularités physiques incluent un aspect du visage, évolutif avec l'âge, mais suffisamment particulier pour être évocateur du diagnostic chez les garçons présentant un certain retard mental.
- Cette dysmorphie faciale est associée à une hyperlaxité ligamentaire, et, chez les garçons, à un macro-orchidisme.

Clinique de l'X fragile

- La plupart des garçons atteints de l'affection ont un QI inférieur à 50 alors que les filles ont un retard mental beaucoup plus modéré, leur QI allant de 70 à 85.
- A ces troubles cognitifs s'associent des troubles de l'attention et des signes d'autisme.

Prévalence de l'X fragile

- La prévalence estimée de la maladie est de 1:4.000 garçons et 1:8.000 filles
- Mais environ 6% des enfants avec troubles de l'apprentissage, testés en institutions, sont atteints de ce syndrome (retard mental hérité le plus fréquent !)

VIGILANCE !

- Environ 20% des femmes porteuses d'une prémutation souffrent d'un POF.
- Même des femmes ayant encore des règles régulières sont parfois porteuses d'une prémutation, et ne révèlent leur insuffisance ovarienne que sous stimulation (POF occulte).

Physiopathologie 1

- La prémutation passe de génération en génération (porteuse saine), mais avec aggravation possible à chaque génération, jusqu'au moment où le syndrome devient clinique (mutation dynamique ou instable).
- Quand le gène en question devient inopérant, la protéine FMRP, essentielle pour le fonctionnement normal du cerveau, n'est plus produite.

Physiopathologie 2

- La séquence ADN normale du gène FMR-1 comporte une répétition limitée des nucléotides CGG (5 à 50)

Physiopathologie 3

- Chez une porteuse saine de la prémutation, la séquence CGG du gène FMR-1 est répétée de 50 à 200 fois.
- Les porteuses saines n'ont aucun signe clinique hormis un POF ou POF occulte, mais peuvent avoir un enfant affecté.

Physiopathologie 4

- Si le nombre de répétition des triplets CGG dépasse 200, le gène devient inopérant et la protéine FMR n'est plus produite.
- Chez de tels individus, on dit que la mutation est complète et qu'ils sont atteints du syndrome de l'X fragile.

Physiopathologie 5

- Pour qu'un enfant soit victime du syndrome de l'X fragile, il faut qu'un des parents soit porteur de la prémutation.
- Puisque le syndrome de l'X fragile est porté par le chromosome X, les femmes comme les hommes peuvent être affectés.

Physiopathologie 6

- Un père porteur de la prémutation ne peut la transmettre qu'à ses filles, puisqu'à ses fils, il transmet un Y. Toutes ses filles hériteront du gène, mais seulement à l'état prémuté.

Physiopathologie 7

- Une mère porteuse a habituellement un X normal et un X fragile. Ses fils et ses filles ont chacun 50% de chances d'hériter le gène.
- Quand le gène du X fragile est transmis par la mère, il peut être transmis soit dans son état prémuté soit la répétition de la séquence CGG peut s'amplifier jusqu'à donner la mutation complète et donc la maladie.

Physiopathologie 8

- A cause de l'aggravation à chaque génération de la répétition de séquence CGG, le développement de la maladie est insidieux et les familles peuvent ignorer qu'elles transmettent un gène conduisant un jour un de ses rejetons à un retard mental.
- Le POF est une porte d'entrée à la découverte d'une telle tare.



Syndrome de Turner

- Le syndrome de Turner est lié à l'absence d'un chromosome X en totalité ou en partie.
- Dans environ la moitié des cas, le chromosome X manque en entier et le caryotype s'écrit 45,X.
- Dans plus de 20% des cas, le syndrome de Turner est en mosaïque, c'est-à-dire qu'il existe à la fois des cellules 45,X et des cellules normales 46,XX.
- Enfin, dans 30% des cas environ, il existe deux chromosomes X mais l'un des deux est altéré dans sa structure

Incidence et clinique

- La prévalence du syndrome de Turner est estimée à 1/2.500 nouveau-nés de sexe féminin.
- Il existe une très grande variabilité phénotypique, cependant deux signes sont très fréquents : la petite taille et la dysgénésie gonadique.
- 20% ont un défaut de l'arc aortique.

High blood pressure before point of coarctation

Low blood pressure beyond point of coarctation



Coarctation of the aorta



Agénésie différentielle



Agénésie bilatérale des canaux déférents

- L'absence bilatérale des canaux déférents (ACD ou ABCD) est une affection congénitale de transmission autosomique récessive retrouvée chez environ 1 homme sur 1000. Elle représente 6 à 8% des cas d'azoospermie obstructive. Elle est aussi présente chez 98% des hommes atteints de mucoviscidose.

Prévalence ABCD

- 0,1% des hommes européens
- 1-2% des hommes infertiles
- 95% des hommes atteints de mucoviscidose

Mutation du gène *CFTR*

- En 1990, une étude française a montré une fréquence anormalement élevée de la mutation delta-F508 (42%) du gène *CFTR* dans une population de patients infertiles par ABCD, suggérant que cette pathologie devait être une forme génitale de mucoviscidose

Clinique

- Les patients infertiles par ABCD, présentent un sperme azoospermique de faible volume (<1 ml) et acide ($\text{pH} < 7.0$) (association à hypoplasie des vésicules séminales)

Tester la partenaire pour CFTR

- 4% de porteuses saines

ACD et conseil génétique

- La microinjection intracytoplasmique d'un seul spermatozoïde permet de pallier avec succès à l'infertilité masculine due à une ACD. L'identification de mutation(s) chez le sujet ACD implique que l'on doit **rechercher la présence d'une mutation du gène *CFTR* chez la conjointe**, de sorte que, en cas de résultat positif, un diagnostic pré-implantatoire ou prénatal puisse être proposé.

Imprinting

- Phénomène épigénétique particulier, par lequel l'altération d'un gène particulier s'exprime dans le phénotype, différemment selon que l'allèle qui porte l'altération est d'origine paternelle ou maternelle (concerne une cinquantaine de gènes connus)

Conditions liées à un défaut d'imprinting

- ☞ Prader-Willy
- ☞ Angelman
- ☞ Beckwith-Wiedemann
- ☞ Russel-Silver
- ☞ Tumeur de Wilms
- ☞ Osteosarcomes
- ☞ Retinoblastomes
- ☞ Rhabdomyosarcomes

Exemple: délétion 15q11-q13

- Si la délétion est située sur l'allèle paternel, l'information génétique ne provient que de l'allèle maternel: la résultante est le PWS
- Si la même délétion est d'origine maternelle, l'information génétique sera fournie par l'allèle paternel seul, ce qui résultera en AS.

Risques potentiels

- Pour les enfants nés in vitro, le risque de BWS est multiplié par **4,2**

Ex: syndrome de BW

- **Beckwith-Wiedemann** :
croissance excessive,
macroglossie, omphalocèle,
diabète néonatal, risque de
tumeur dans l'enfance



Bonne approche de la PMA



De l'ovule à la césarienne !

Inexpliqué

Attendre

Clomiphène

IUI

FIV

25%

Ovulatoire

Clomiphène

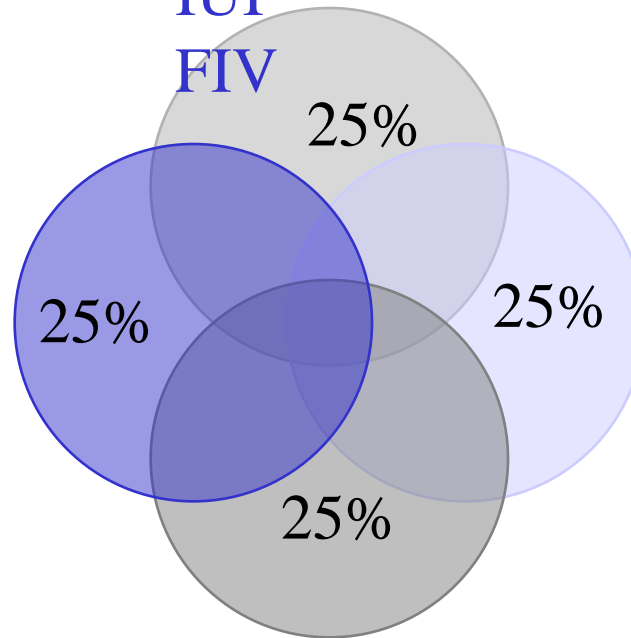
Anastrozole

Metformin

Drilling

FSH/IUI

FIV



Tubaire

Chirurgie laps

FIV

Masculin

IUI

FIV

ICSI



