FORMATION CONTINUE

QUAND LA NATURE A BESOIN D'AIDE

PRISE EN CHARGE DE LA FERTILITÉ

NATHALIE EAST

Enfin ! Un peu de temps tranquille à votre cabinet entre vos journées mouvementées vous permet de faire le suivi des résultats reçus au cours des derniers jours. Rapidement, vous constatez que plusieurs des dossiers que vous avez en main concernent la fertilité. Comment pouvez-vous aider ces personnes avant de les orienter en clinique de fertilité ?

QUAND TOUT EST NORMAL : L'INFERTILITÉ INEXPLIQUÉE

CAS Nº 1

Patricia, nullipare, 28 ans, et Robin, 31 ans, espèrent une grossesse depuis maintenant treize mois. Patricia a cessé ses contraceptifs oraux et a commencé à prendre de l'acide folique l'an passé. Elle a des cycles menstruels non douloureux tous les trente jours avec un flot normal et un syndrome prémenstruel léger. Elle et son conjoint sont en bonne santé. Ils ont un IMC normal et de bonnes habitudes de vie. Vous les rencontrez, car ils commencent à se questionner sur leur fertilité. Lors de la visite, vous avez fait une cytologie et un dépistage d'ITSS à Patricia dont les résultats sont normaux. Les sérologies infectieuses sont négatives. La TSH et la prolactine sont normales. Robin a fait un spermogramme qui est également normal. Quelle serait votre prise en charge ?

Jusqu'à 30 % des couples infertiles vont présenter une infertilité dite inexpliquée[1]. Pour arriver à ce diagnostic, il faut préalablement s'assurer que la femme ovule, que le spermogramme est adéquat et que l'anatomie pelvienne de la femme est normale (notamment la perméabilité tubaire). Des cycles réguliers avec des symptômes d'ovulation ou des symptômes prémenstruels suffisent pour conclure qu'une femme a des ovulations normales. Un spermogramme normal permet d'éliminer un facteur masculin comme cause d'infertilité tandis qu'un test de perméabilité tubaire (indiquant qu'au moins une trompe est perméable) écarte la présence d'un facteur tubaire.

Un diagnostic d'infertilité inexpliquée peut être déroutant pour bien des couples, car rien n'élucide le délai de conception. Il est important de reconnaître que cette situation peut amener une certaine détresse. Mentionner au couple qu'ils ont quand même des options reproductives peut être rassurant. La première étape pour la prise en charge d'un couple infertile est de vérifier leurs habitudes de vie afin d'optimiser leur fertilité naturelle et les facteurs de risque obstétrical modifiables (*voir l'article des Dres Diane Sheehy et Ingrid Olsen intitulé : « Les bases de la fertilité : évaluation et optimisation », dans le présent numéro*). L'autre élément à aborder est la possibilité d'une grossesse spontanée, puisque jusqu'à 50 % des couples n'ayant pas réussi à concevoir en un an y parviennent en 36 mois. Donc, l'optimisation des habitudes de vie peut avoir un effet non négligeable sur la prise en charge de l'infertilité inexpliquée.

La Dre Nathalie East est obstétricienne-gynécologue et pratique à l'Hôpital de Rouyn-Noranda dans le Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Abitibi-Témiscamingue.

Contrairement à ce qu'on peut penser, la stimulation de l'ovulation seule, de même que l'insémination seule sans stimulation pendant le cycle, n'ont pas donné de taux de grossesse supérieurs à l'absence de traitement pour les couples dont l'infertilité est inexpliquée[1]. C'est la combinaison de la stimulation et de l'insémination qui améliore les taux de grossesse. La stimulation ovarienne seule dans l´attente d'une prise en charge en clinique de fertilité peut être tentante, mais ne donne pas de résultats supérieurs à l'absence de traitement[1].

Depuis que le citrate de clomiphène a été retiré du marché canadien, le létrozole représente l'agent de choix pour la stimulation de l'ovulation. Bien qu'il ne soit pas homologué pour cette indication par Santé Canada, une méta-analyse a montré une efficacité comparable au citrate de clomiphène et une bonne tolérabilité. Il n'entraîne pas non plus de risque supérieur de malformations[2]. Le létrozole est généralement pris par la bouche, du jour 3 au jour 7 du cycle menstruel, à raison de 2,5 mg ou de 5 mg par jour. L'ovulation est par la suite déterminée par le test urinaire d'ovulation ou par une échographie, ce qui permet de choisir le jour optimal pour l'insémination. Ce jour-là, le partenaire doit fournir un échantillon de sperme dans un contenant stérile. Le sperme est par la suite lavé et analysé au laboratoire. L'échantillon est transféré dans une seringue attachée à un fin cathéter. Pour effectuer l'intervention, on visualise le col de la patiente à l'aide d'un spéculum et on passe le cathéter par l'orifice cervical pour ensuite injecter lentement l'échantillon de sperme dans la cavité utérine. Il s'agit d'une technique généralement peu douloureuse. Lors d'un échec de quelques stimulations par un agent oral, des gonadotropines ou la fécondation *in vitro* (FIV) sont proposées, selon le cas.

Les couples se verront offrir trois ou quatre cycles d'insémination « avec stimulation ovarienne ». En cas d'échec, la FIV, le traitement le plus efficace dans les cas d'infertilité inexpliquée, sera proposée. Elle n'est généralement pas offerte en première intention étant donné sa complexité et sa nature plus effractive[1].

Vous allez donc expliquer à Patricia et à Robin qu'une orientation en clinique de fertilité constitue la meilleure option pour eux actuellement. Vous leur donnez par contre des trucs, en attendant, pour optimiser leur fertilité naturelle.

L'ENDOMÉTRIOSE ET L'INFERTILITÉ

CAS Nº 2

Karen, 30 ans, nullipare, veut vous rencontrer pour parler de ses douleurs menstruelles. Ses menstruations ont été douloureuses dès l'adolescence. Une laparoscopie diagnostique à 24 ans avait montré une endométriose modérée et un endométriome de 5 cm à gauche qui avait été excisé. Elle a pris un contraceptif par voie orale un certain temps, puis a utilisé un stérilet au lévonorgestrel pendant cinq ans, ce qui a soulagé sa dysménorrhée. Son stérilet a été retiré il y a dix-huit mois en vue d'une grossesse. Ses cycles sont réguliers, mais elle éprouve de nouveau des douleurs ovulatoires et menstruelles qui empirent de cycle en cycle. Elle a dû s'absenter du travail lors de ses dernières règles, car ses douleurs n'étaient pas diminuées par l'acétaminophène et un anti-inflammatoire non stéroïdien. Vous avez demandé un bilan usuel pour les deux partenaires et une échographie, dont les résultats sont tous normaux. À 0,87 ng/ml, l'hormone antimüllérienne (AMH) est sous la normale. Karen s'inquiète de ce résultat, car elle a lu que l'endométriose causait de l'infertilité. Elle s'inquiète aussi de la progression de ses douleurs depuis l'arrêt de la contraception.

L'endométriose est une maladie caractérisée par la présence de glandes et de stromas endométriaux à l'extérieur de la cavité utérine[3]. Ces glandes peuvent se retrouver sur le péritoine, les trompes, les ovaires et même à distance, comme dans la paroi abdominale, l'intestin ou la plèvre. La prévalence de l'endométriose n'est pas bien établie, mais elle toucherait de 2 % à 10 % des femmes en âge de se reproduire[3]. Pour les femmes souffrant d'infertilité, la prévalence pourrait être plus élevée, soit entre 35 % et 50 %[3,4].

Cliniquement, l'endométriose entraîne parfois des douleurs cycliques et non cycliques qui peuvent progresser sans traitement chez certaines femmes. L'endométriose profonde ou les adhérences secondaires peuvent fixer l'utérus et causer de la dyspareunie profonde, un autre symptôme classique. De façon surprenante, elle peut également être asymptomatique, même dans les cas avancés.

L'endométriose peut nuire à la fertilité de différentes façons, même quand les symptômes sont légers. La présence de glandes sur les surfaces péritonéales crée de l'inflammation locale et une diminution de la fécondation. Cette inflammation peut engendrer des adhérences pelviennes réduisant la mobilité ou la perméabilité des trompes. Il est aussi prouvé qu'il y a un dérèglement des facteurs d'implantation dans l'endomètre eutopique (qui est dans l'utérus) et donc une diminution de la réceptivité endométriale. L'endométriose ovarienne cause parfois des kystes (endométriomes) susceptibles d'amoindrir la qualité des ovules. La dyspareunie profonde peut nuire aux relations sexuelles et en abaisser la fréquence, ce qui réduit également les chances de conception[4].

De nos jours, le diagnostic d'endométriose se fait surtout à l'anamnèse clinique. Les examens d'imagerie (échographie pelvienne ou IRM) peuvent parfois aider au diagnostic, mais les résultats sont parfois normaux. Dans le passé, la laparoscopie constituait une modalité d'évaluation standard chez un couple infertile pour établir le diagnostic définitif d'endométriose et traiter les lésions. Des données probantes ont montré que la cautérisation ou l'excision des implants d'endométriose peut améliorer les chances de conception spontanée dans les douze à dix-huit mois suivant l'intervention dans les cas peu avancés et chez les couples à bon pronostic (courte durée d'infertilité, femme jeune et aucun autre facteur d'infertilité)[4]. Le traitement chirurgical des lésions peut également réduire la douleur. Malgré ces données, avec les techniques de procréation médicalement assistée actuelles, les patientes souffrant d'endométriose deviennent enceintes aussi rapidement sinon plus qu'avec l'intervention chirurgicale et, donc, la laparoscopie n'est proposée que dans certains cas particuliers[4].

Le traitement de l'endométriose symptomatique repose principalement sur l'administration de progestatifs ou sur la suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (et donc sur la diminution de la production d'œstrogènes endogènes) : contraceptifs oraux, progestatifs à longue durée d'action (comme l'acétate de médroxyprogestérone ou les implants contraceptifs), progestatifs par voie orale (comme le diénogest et l'acétate de noréthindrone) et les antagonistes de la GnRH[3]. Le stérilet au lévonorgestrel est aussi reconnu, par son action locale, comme moyen de diminuer la dysménorrhée attribuable à l'endométriose. Par ailleurs, le soulagement de la douleur nécessite la prise d'acétaminophène et d'AINS régulièrement. Évidemment, la suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien empêche en général l'ovulation. Par conséquent, ces traitements ne sont pas possibles lorsqu'un couple désire une grossesse.

Pour ce qui est de l'AMH, il s'agit d'une glycoprotéine sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules antraux et préantraux[5]. Comme tous les ovules sont formés au sein des ovaires au cours de la vie fœtale, une femme naît avec une certaine réserve qui ne se régénère pas. Il y a également un processus d'atrésie constante des follicules qui diminue progressivement la réserve ovarienne avec le temps.

L'AMH est considérée comme le meilleur marqueur indirect de la réserve ovarienne[5]. Elle est plus élevée chez les jeunes femmes et devient indétectable avant la ménopause (souvent même un peu avant les changements de la périménopause)[5]. Son dosage est indiqué chez les femmes susceptibles de présenter une réserve ovarienne diminuée (plus de 35 ans, antécédents de chirurgie ovarienne, antécédents de chimiothérapie, antécédents familiaux de ménopause précoce, etc.). La réserve ovarienne reflète surtout la capacité des ovaires à répondre à une stimulation hormonale dans le contexte d'une FIV. Une valeur normale d'AMH constitue un meilleur facteur prédictif de la réponse au traitement de FIV (nombre d'embryons matures obtenus, congelés et transférés) que le dosage de la FSH ou de l'estradiol au jour 3[5]. Elle est utile en première ligne pour juger de l'urgence de diriger une patiente en clinique de fertilité. Une valeur normale est également associée à un taux cumulatif de naissance vivante plus élevé en FIV[5]. Toutefois, il n'existe pas de valeur seuil en deçà de laquelle il est impossible de provoquer une grossesse à l'aide des techniques de procréation assistée.

Les spécialistes vont souvent considérer l'âge de la patiente et l'AMH ensemble pour bien conseiller le couple sur les chances de grossesse en FIV, l'âge pouvant représenter un facteur limitant même quand la réserve ovarienne est normale[5]. L'interprétation de l'AMH doit donc se faire de façon prudente. Un dosage diminué justifie une prise en charge rapide en fertilité, sans exclure la possibilité d'une FIV ou d'une grossesse. Selon les experts que nous avons consultés, une valeur d'AMH de moins de 1,5 ng/ml motive une orientation de la patiente en clinique de fertilité par le médecin de famille afin de faire l'évaluation et la prise en charge rapidement.

La meilleure chose pour Karen est de devenir enceinte rapidement compte tenu de son endométriose, du délai de conception, de ses douleurs qui augmentent progressivement et de son taux d'AMH réduit. Vous vous assurez de soulager sa douleur et la dirigez en clinique de fertilité pour une prise en charge. Selon les délais de votre milieu, un traitement de suppression hormonale pourrait lui être offert entre temps, surtout si sa douleur est invalidante.

L'ANOVULATION : CE N'EST PAS TOUJOURS UN SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES

CAS Nº 3

Mélissa, 25 ans, n'a jamais été enceinte et n'a jamais eu de cycles réguliers depuis sa ménarche. Elle a généralement des règles deux ou trois fois par année en très petite quantité, mais n'en a pas eu depuis six mois. Elle est sportive et se décrit comme anxieuse et perfectionniste. Elle ressent un grand besoin d'être en contrôle de sa vie et de son alimentation. Son IMC est de 18 depuis très longtemps. Elle n'a pas d'hyperandrogénisme clinique, et son examen physique est normal. Comme elle espère devenir enceinte bientôt, vous avez demandé des bilans. Sa prolactine est normale, mais ses autres hormones sont diminuées (FSH : 0,4 U/l, LH : 1 U/l et estradiol : 30 pmol/l). Son amie, qui avait des cycles irréguliers comme elle, est devenue enceinte après la prise de létrozole. Mélissa aimerait donc avoir une ordonnance elle aussi. Qu'en pensez-vous ?

Bien que le syndrome des ovaires polykystiques soit la cause la plus fréquente d'aménorrhée chez les patientes infertiles[6], Mélissa présente plutôt les caractéristiques d'un hypogonadisme hypogonadotrope d'origine le plus probablement fonctionnel. En effet, les valeurs diminuées de FSH, de LH et d'estradiol penchent vers un hypogonadisme central, et non un syndrome des ovaires polykystiques, ou vers un hypogonadisme hypergonadotrope dans lequel la FSH et la LH seraient élevées (*voir l'article de la Dre Marie-Hélène Pesant intitulé : « Syndrome des ovaires polykystiques et fertilité : mission possible ? », dans ce numéro*). Ce diagnostic en est un d'exclusion. Un bilan sanguin et une IRM de l'hypophyse sont ainsi indiqués pour éliminer une autre cause d'origine centrale. Une fois les causes organiques exclues, le diagnostic d'aménorrhée fonctionnelle hypothalamique est posé. Il s'agit d'une combinaison de stresseurs psychologiques (tension émotionnelle, stress importants, comportement dysfonctionnel) et métaboliques (manque de nutriments, excès d'activité physique, perturbation du sommeil)[7]. La pulsatilité de la sécrétion de GnRh est alors diminuée, ce qui provoque une baisse de la sécrétion de FSH et de LH et donc une absence d'ovulation en raison d'un faible taux d'œstrogènes. La progestérone est elle aussi basse puisqu'il n'y a pas d'ovulation.

La bonne nouvelle est que cette situation est possiblement réversible. Dans la prise en charge initiale, il faut s'attaquer aux facteurs de stress et évaluer l'alimentation de la patiente afin de s'assurer que l'apport calorique est suffisant en fonction du degré d'activité physique. La thérapie cognitivo-comportementale (avec une psychologue) peut aider à restaurer des cycles menstruels réguliers[7].

Il est à noter que l'aménorrhée fonctionnelle touche des femmes ayant des IMC variables. Une faible quantité de tissus adipeux chez une femme de poids normal peut favoriser l'aménorrhée fonctionnelle. C'est parfois le cas chez les athlètes. Chez celles qui présentent un IMC inférieur à la normale, l'augmentation de cet indice et surtout un apport calorique suffisant font partie du traitement[7]. Il faut aviser les patientes que la reprise de l'axe hypothalamo-hypophysaire est imprévisible et qu'une ovulation spontanée peut survenir à tout moment. Les patientes ne souhaitant pas ou plus de grossesse doivent donc utiliser un moyen de contraception fiable. Il est aussi important de se rappeler que la grossesse imprévue est également une cause fréquente d'aménorrhée. Toutes ces patientes devraient subir un test de grossesse avant la prise de médicaments ou avant toute manipulation utérine (ex. : biopsie de l'endomètre, hystérosonographie ou hystérosalpingographie)[6].

Chez les patientes qui n'auront pas de cycles menstruels avec ces interventions, la stimulation ovarienne par pompe de GnRh (difficile d'accès au Canada) ou par gonadotropines à faibles doses constitue le traitement de choix prescrit par les spécialistes de la procréation assistée[6]. La majorité de ces patientes ne répondront pas à la stimulation par le létrozole, car leur taux d'œstrogènes est trop faible. Le létrozole n'est pas efficace dans ces situations, car son mode d'action implique la diminution des œstrogènes endogènes pour stimuler la sécrétion de FSH et de LH au niveau central. Par conséquent, si les œstrogènes endogènes sont déjà faibles, la FSH et la LH ne monteront pas, et il n'y aura pas d'ovulation. Une prise en charge en clinique de fertilité devient alors nécessaire. La stimulation pourra être combinée à des rapports sexuels bien planifiés dans le cycle ou à des inséminations intra-utérines, selon l'évaluation du couple.

Vous allez donc contacter Mélissa pour la diriger en nutrition et en psychologie si elle le désire ainsi qu'en clinique de fertilité pour une prise en charge de la stimulation ovarienne par gonadotrophines.

CONCLUSION

Devant un couple qui se présente à vous en situation d'infertilité, la prescription des analyses de base, l'optimisation des

CE QUE VOUS DEVEZ RETENIR

- Le traitement initial de l'infertilité inexpliquée est la stimulation ovarienne par un agent oral (létrozole) jumelée à l'insémination intra-utérine.
- Toute femme atteinte d'endométriose et de dysménorrhée ayant un désir de grossesse devrait être dirigée vers une clinique de fertilité advenant une absence de grossesse dans les six à douze premiers mois d'essai.
- Dans les situations d'anovulation par hypogonadisme hypogonadotrope, le létrozole n'est pas efficace. Une prise en charge en clinique de fertilité est donc souvent nécessaire.

habitudes de vie et l'orientation en clinique de fertilité au bon moment et dans les meilleures conditions lui permettront de naviguer plus facilement dans ce processus. Selon votre milieu de pratique, la consultation initiale pourra être effectuée par l'équipe de gynécologie générale desservant votre population. C'est souvent l'option en région périphérique ou éloignée. Les gynécologues feront le lien avec les cliniques spécialisées au besoin selon les services qu'ils offrent. L'orientation peut aussi être faite directement en clinique spécialisée en fertilité (*https://bit.ly/centres-de-procreation-assistee*). ▮

Date de réception : le 11 mars 2024
Date d'acceptation : le 30 mars 2024

La Dre Nathalie East n'a signalé aucun conflit d'intérêts.

BIBLIOGRAPHIE

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril* 2020 ; 113(2) : 305-22. DOI : 10.1016/j.fertnstert.2019.10.014.
2. Shao YH, Tulandi T. Letrozole and unexplained infertility: a contemporary meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2019 ; 41(6) : 832-4. DOI : 10.1016/j.jogc.2018.12.001.
3. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O et coll. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open* 2022 ; 2022(2) : hoac009. DOI : 10.1093/hropen/hoac009.
4. Pirtea P, Vulliemoz N, de Ziegler D et coll. Infertility workup: identifying endometriosis. *Fertil Steril* 2022 ; 118 (1) : 29-33. DOI : 10.1016/j.fertnstert.2022.03.015.
5. Peigné M, Bernard V, Dijols L et coll. Using serum anti-Müllerian hormone levels to predict the chance of live birth after spontaneous or assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2023 ; 38(9) : 1789-806. DOI : 10.1093/humrep/dead147.
6. Thurston L, Abbara A, Dhillo WS. Investigation and management of subfertility. *J Clin Pathol* 2019 ; 72 (9) : 579-87. DOI : 10.1136/jclinpath-2018-205579.
7. Ryterska K, Kordek A, Załęska P. Has menstruation disappeared? Functional hypothalamic amenorrhea-What is this story about? *Nutrients* 2021 ; 13(8) : 2827. DOI : 10.3390/nu13082827.

FORMATIONS EN LIGNE

récentes et à venir sur *caducee.fmoq.org*

PROJETS SPÉCIAUX

PENSER ET PLANIFIER UNE TRANSITION DE PRATIQUE

Trois formations présentées par le Collège des médecins du Québec, la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec et le Programme d'aide aux médecins du Québec.

LES ASPECTS RÉGLEMENTAIRES ET DÉONTOLOGIQUES

(PENSER ET PLANIFIER UNE TRANSITION DE PRATIQUE – MODULE 1)

Dr Ernest Prégent, CCFP(em), CSPQ FCCFP
Collège des médecins du Québec

1 heure d'activité de formation reconnue

LES MODALITÉS DE L'ENTENTE GÉNÉRALE RELATIVES À L'INSCRIPTION DES PATIENTS

(PENSER ET PLANIFIER UNE TRANSITION DE PRATIQUE – MODULE 2)

Me Christiane Larouche
Direction de la planification et de la régionalisation, FMOQ

1 heure d'activité de formation reconnue

ÉCHANGE SUR LES DIFFÉRENTES RÉPERCUSSIONS PSYCHOSOCIALES

(PENSER ET PLANIFIER UNE TRANSITION DE PRATIQUE – MODULE 3)

Dre Marie-Chantale Brien et Dre Catherine Boisvert
Direction de l'intervention, de la prévention et de la recherche du Programme d'aide aux médecins du Québec (PAMQ)

1 heure d'activité de formation reconnue

Caducée, le portail de la formation en ligne de la FMOQ