

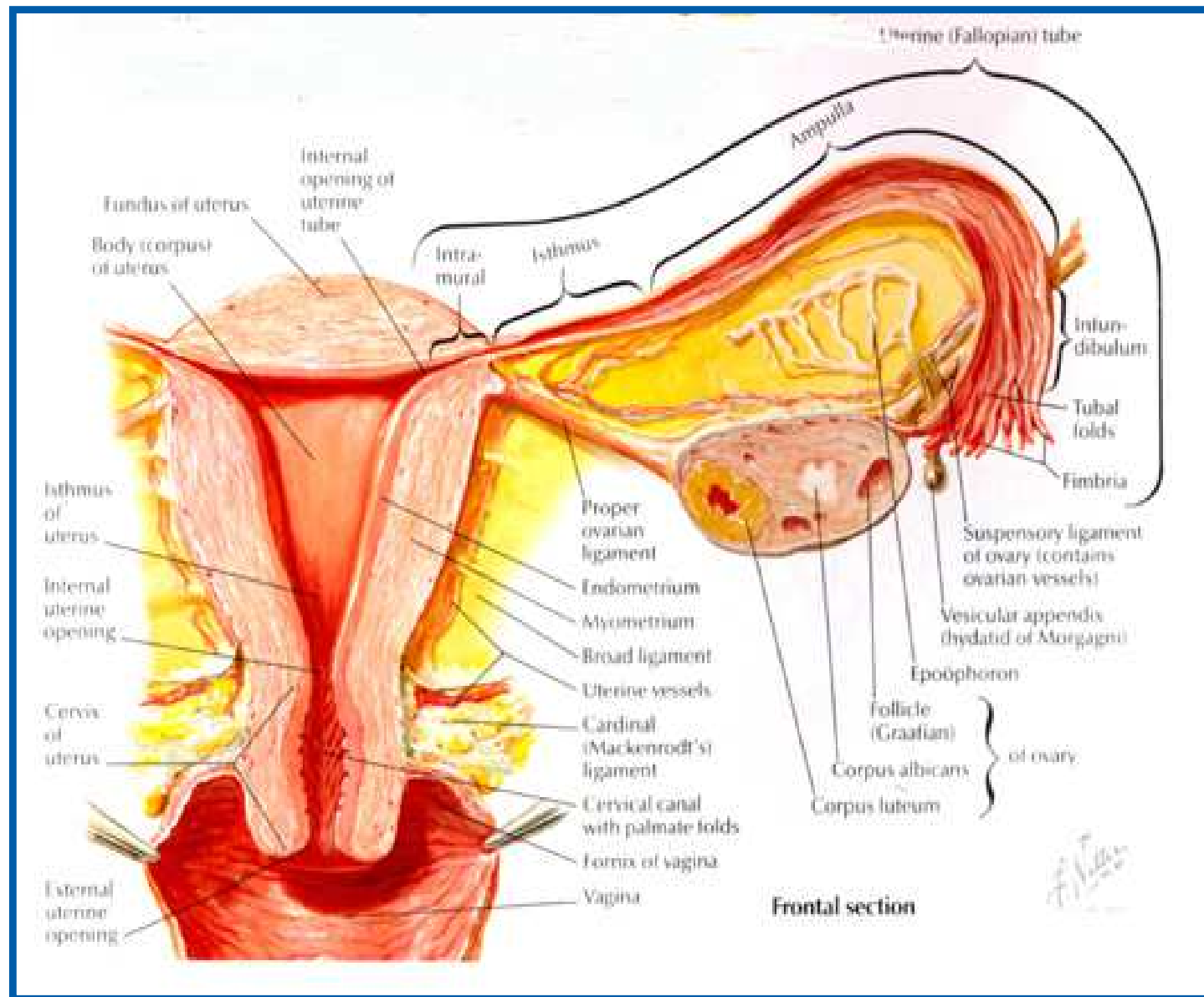
Cours magistral WMDS2152 de gynécologie

Pr C. WYNS
Gynécologie-andrologie
Chef de Service



Cliniques universitaires
SAINT-LUC
UCL BRUXELLES

Anatomie du système génital féminin



Physiologie de la reproduction



Double fonction

Fonction gamétogène (folliculogénèse-ovogénèse)

La folliculogénèse est l'ensemble des processus par lesquels un follicule primordial va évoluer vers un follicule mûr.

Se fait à partir du stock des follicules primordiaux constitué pendant la vie intra utérine.

Fonction endocrine

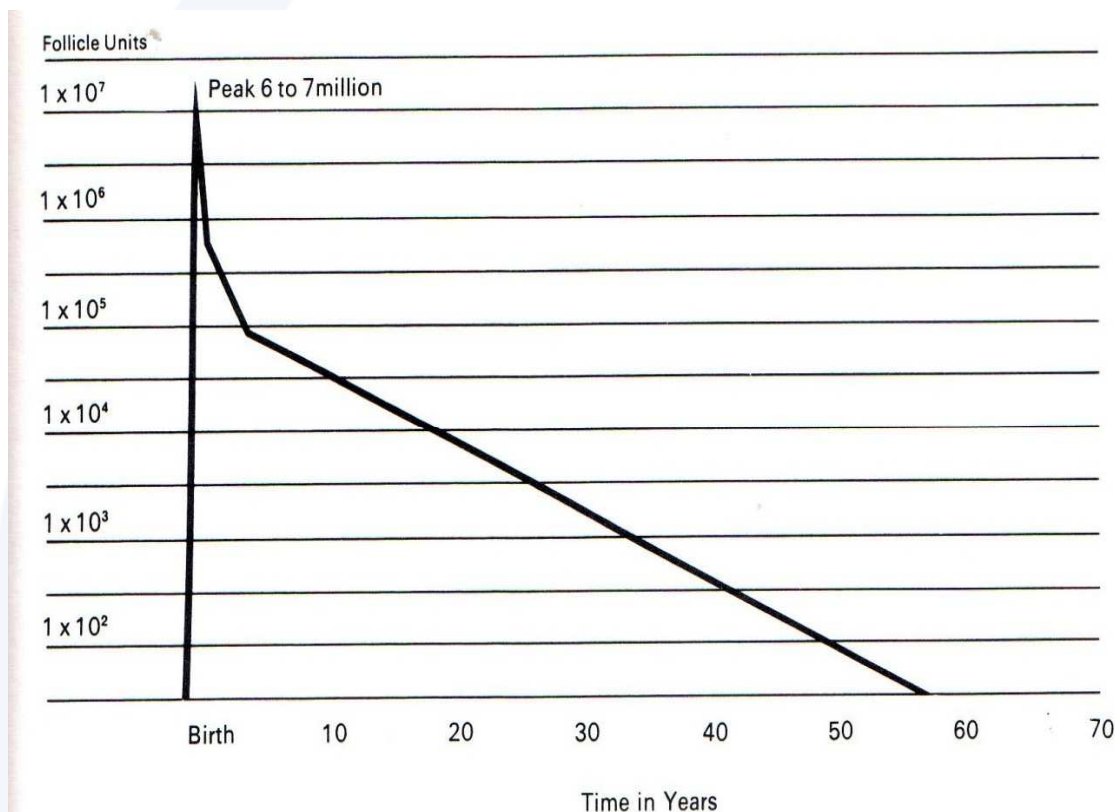
Double régulation

Endocrine: FSH, LH sous l'influence du GnRH

Autocrine et paracrine intra-ovarienne



Évolution du stock des follicules primordiaux



1 à 2 Millions de follicules primordiaux à la naissance

100 000 à 20 ans

100 à 50 ans

400 ovulations (processus de maturation complète)

La plupart évoluent vers l'atrésie, peu vers l'ovulation



Follicules ovariens

Ovocyte 1^{ère} div méiotique (diplotène)

Cell granuleuses

Follicule I

Ovocyte+ZP

C granuleuses cuboïdes

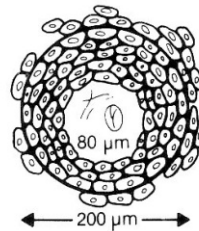
Follicule II

Follicule III

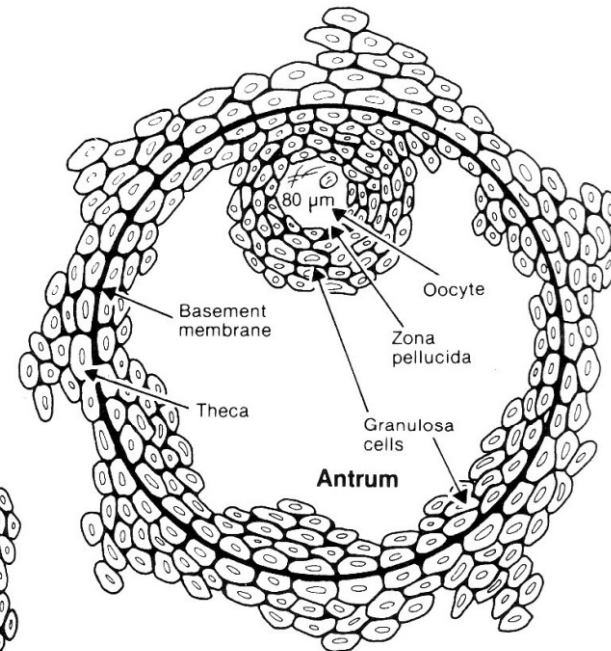
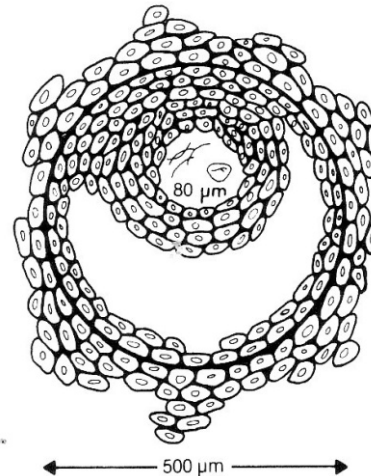
Primordial
Follicle



Preantral
Follicle



Antral
Follicle



Preovulatory
Follicle

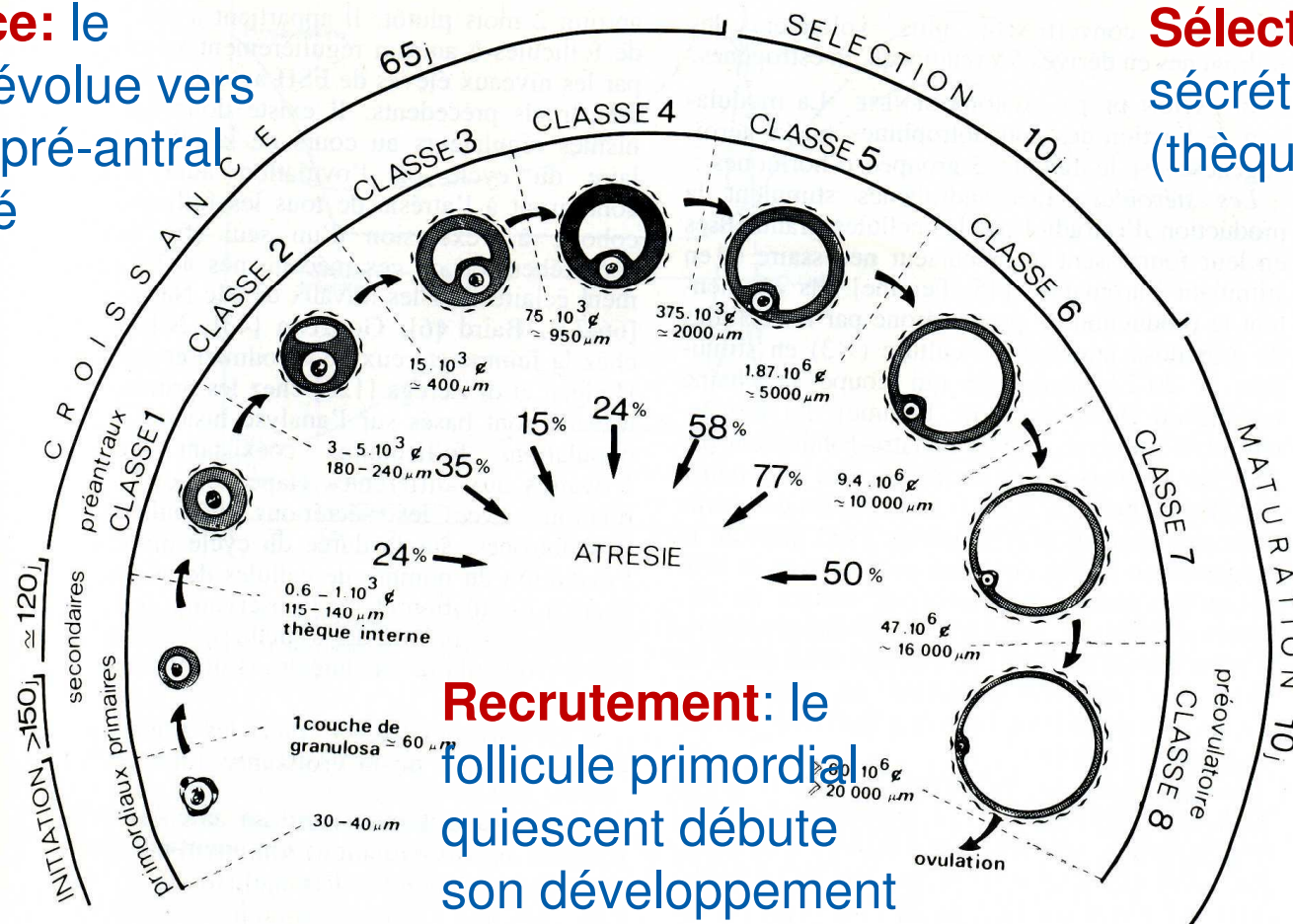
Follicule de De Graaf



Croissance du follicule: quatre phases

Croissance: le follicule II évolue vers le follicule pré-antral vascularisé

Sélection: ↑ de taille
sécrétion d'androgènes
(thèque ← LH)



Dominance du follicule sélectionné.
↑ de taille jusqu'à la phase pré-ovulatoire
Acquisition des R-LH sur les cellules de la granulosa

Recrutement: le follicule primordial quiescent débute son développement



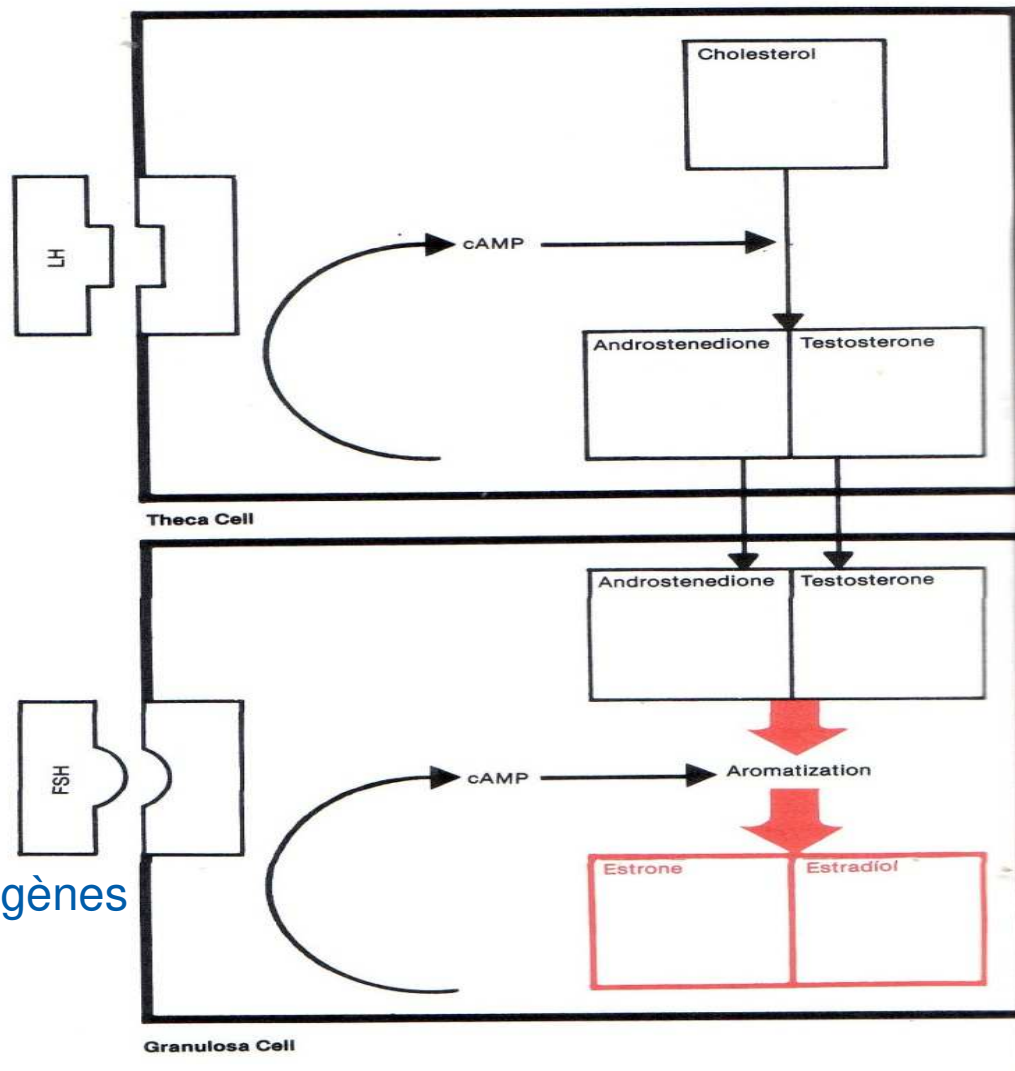
Contrôle de la stéroïdogénèse

Théorie de la double cellule

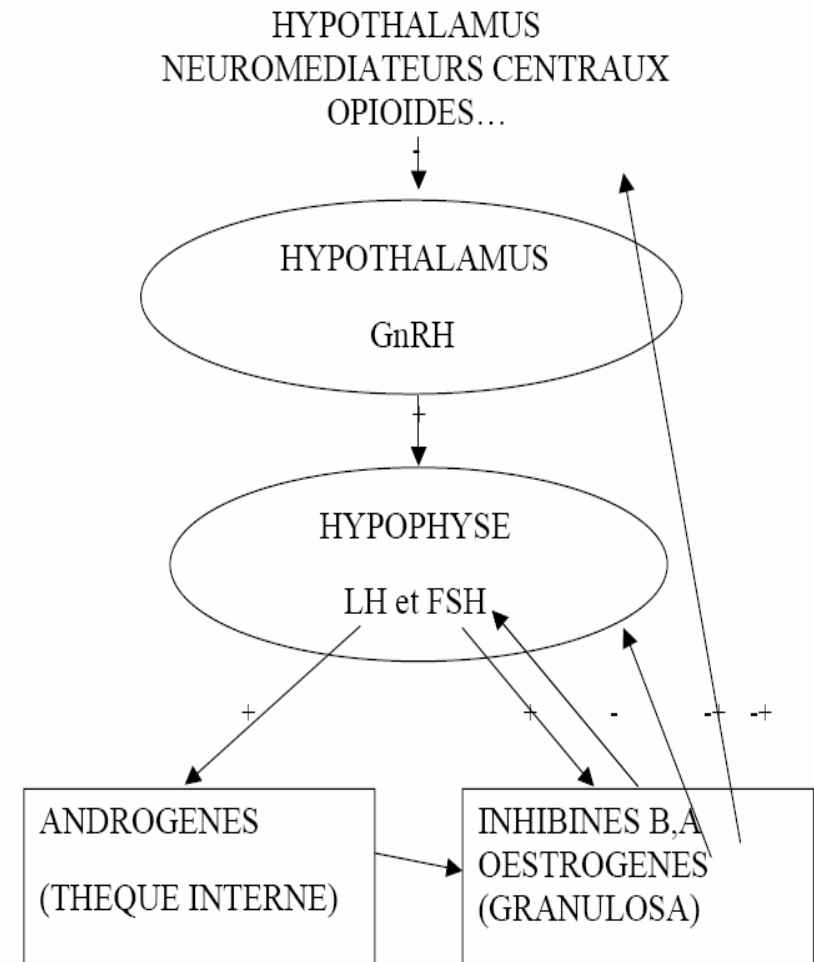
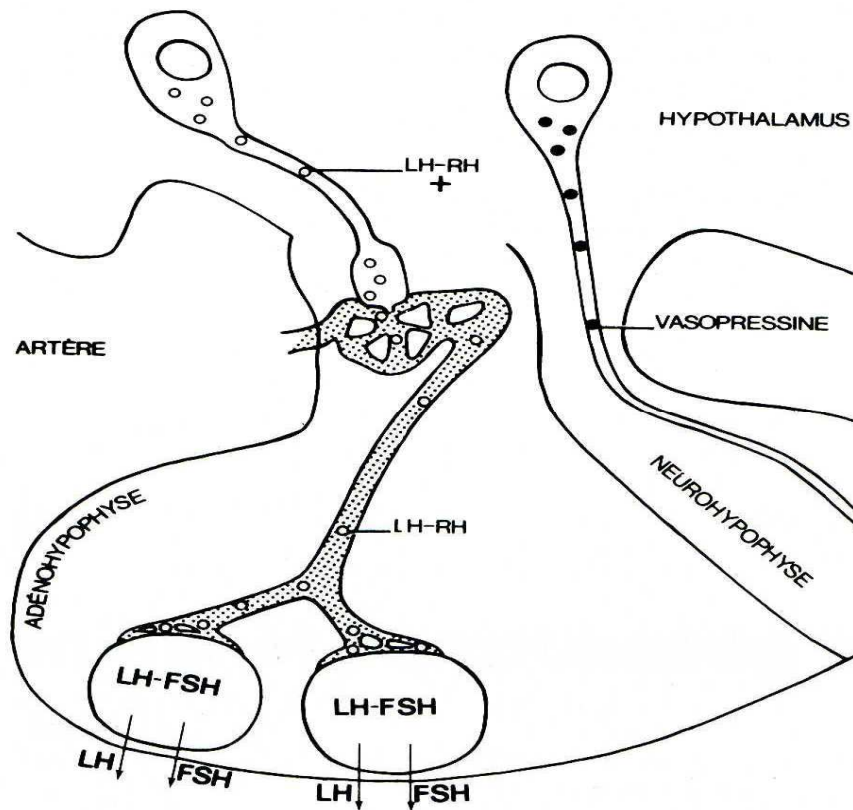
Thèque

Granulosa

Pas de 17α hydroxylase
Pas de synthèse d'androgènes
Aromatase



Axe hypothalamo-hypophyso-gonadotrope



Phase folliculaire

Rétrocontrôle négatif
de oestradiol sur LH
et FSH (*surtout
hypophysaire*)

Rétrocontrôle négatif
des inhibines
sur FSH
(*hypophysaire*)

Phase folliculaire tardive (préovul)

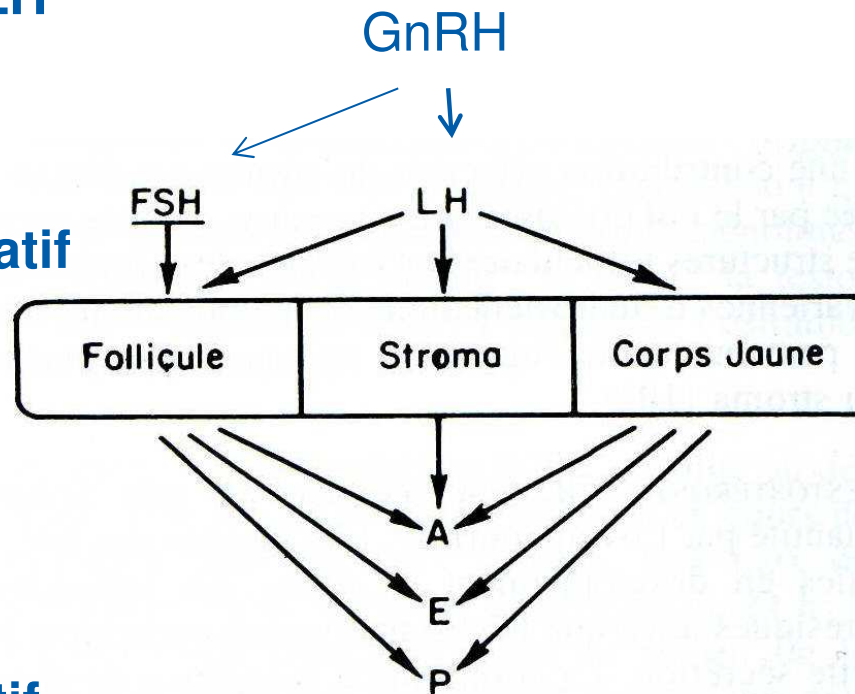
Rétrocontrôle positif
de l'oestradiol

Phase lutéale

Rétrocontrôle négatif
de Progestérone +
oestradiol
sur LH et FSH (*stt
hypothalamique*)

Rétrocontrôle négatif
d'Inhibine (A)
sur FSH
(*hypophysaire*)

Rétrocontrôle négatif
de la progestérone
(*hypothalamique*)



Régulation autocrine et paracrine

Régulation intra - ovarienne par des facteurs synthétisés par les cellules de la granulosa ou de la thèque interne

Système des IGFs-insuline

Amplifie les effets de la FSH sur les cellules de la granulosa et de la LH sur les cellules de la thèque.

Effets positifs sur la croissance du follicule et la synthèse des stéroïdes.

AMH

Sécrétée par les cellules de la granulosa des petits follicules antraux.

Sa sécrétion par le follicule s'arrête dès qu'il est sélectionné.

Inhibe le recrutement des follicules primordiaux; contrôle le pool des follicules recrutables (probablement le meilleur marqueur).

Indépendante des gonadotrophines: varie peu ou pas pendant le cycle.



Système inhibine – activine

Régule les taux de FSH et l'activité aromatasase.

La follistatine module les effets de l'activine.

Système des interleukines

Systèmes EGF, TGF et VEGF

Synthétisés par les cellules de la granulosa et de la thèque interne.

Agissent sur un même récepteur.

EGF: effet mitogène sur les cellules de la granulosa. Inhibe aromatasase.

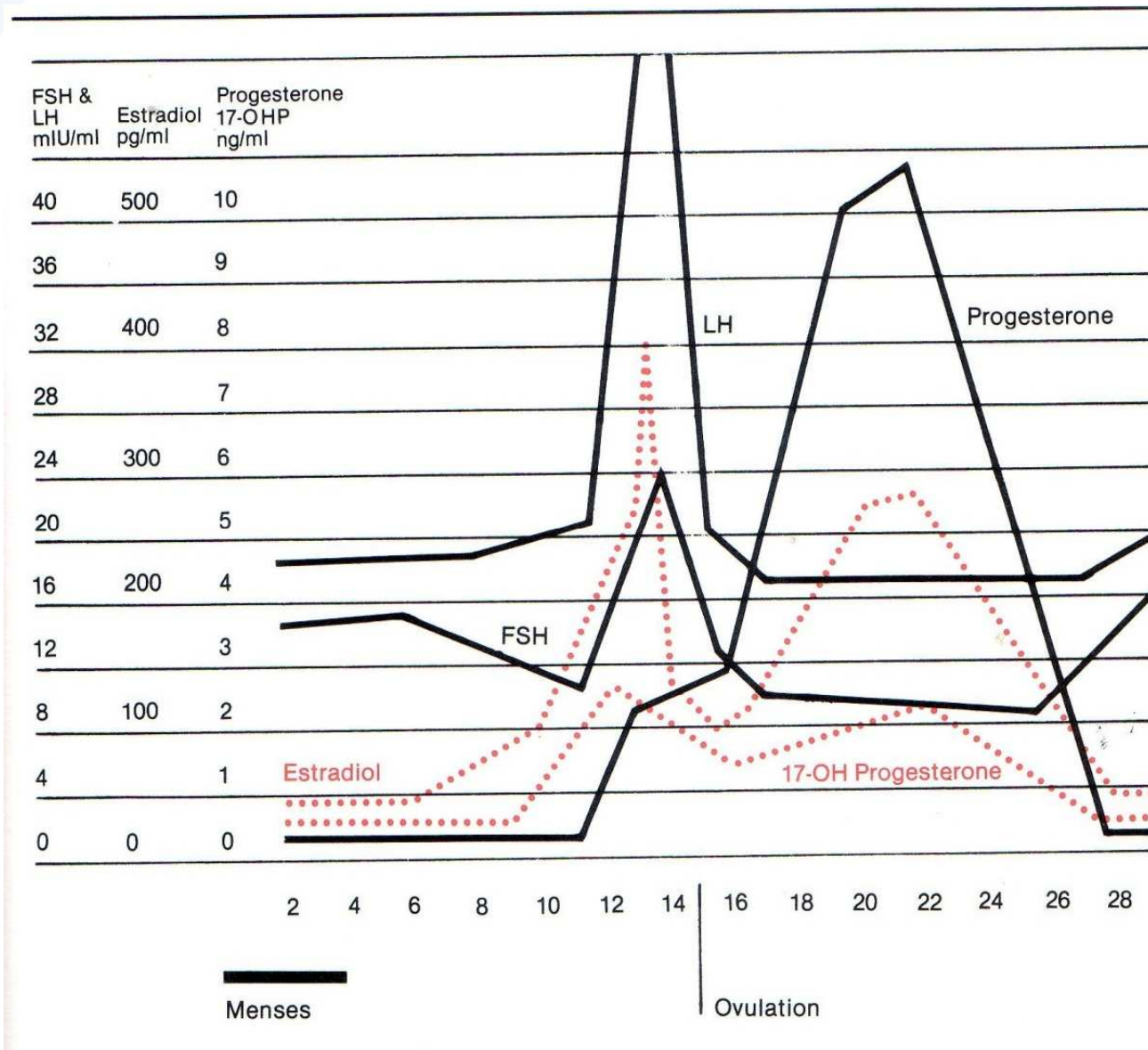
TGF α: effet angiogénique sur thèque des petits follicules. Favorise différenciation des cellules thécales et synthèse de récepteurs à LH.

VEGF: facteur angiogénique.

Lors de la rupture folliculaire favorise l'envahissement de la granulosa par les vaisseaux de la thèque et la formation du corps jaune



Le cycle hormonal mensuel



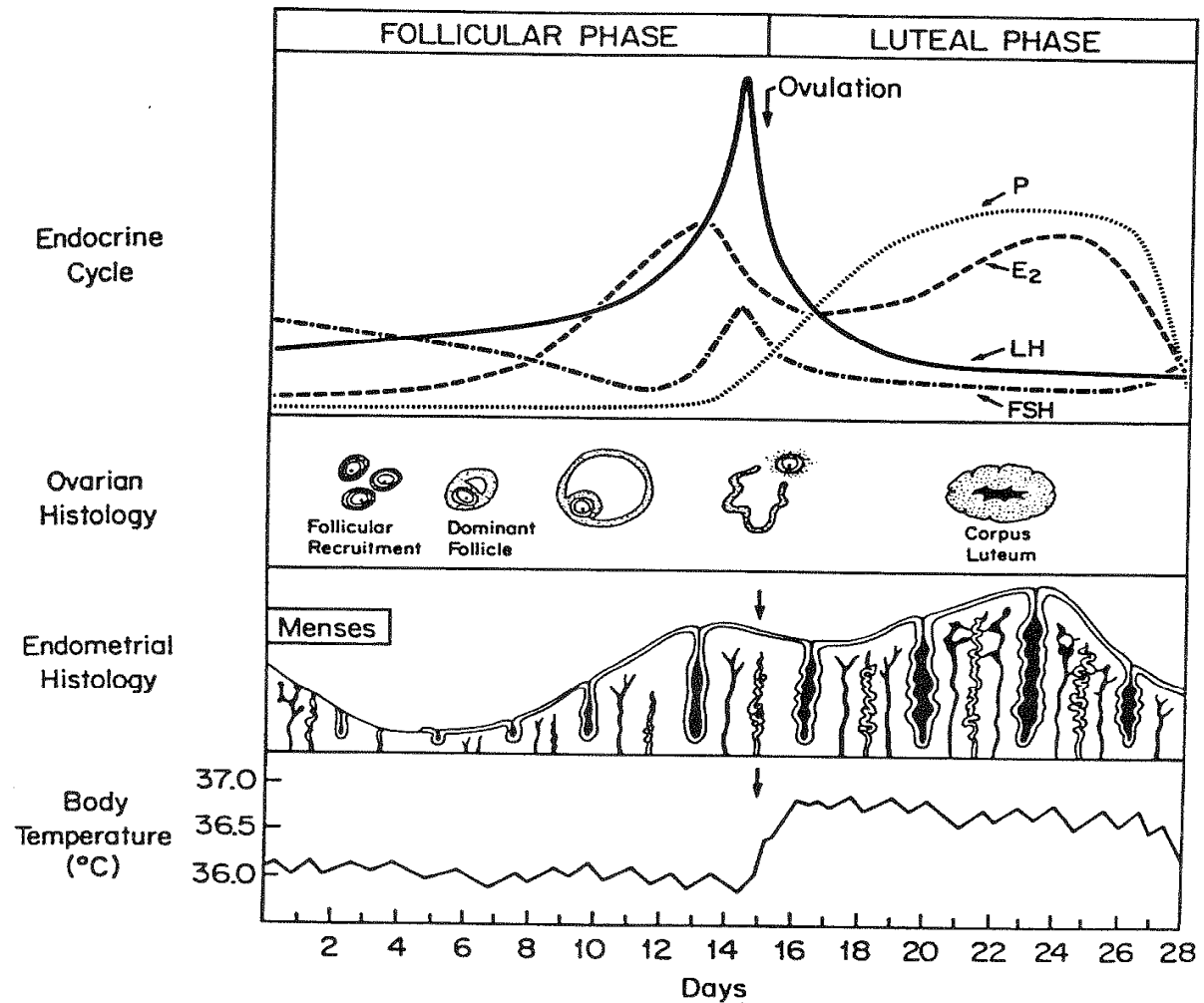
Le cycle menstruel

J1-3: recrutement de 15-20 follicules préantraux (2-4mm)

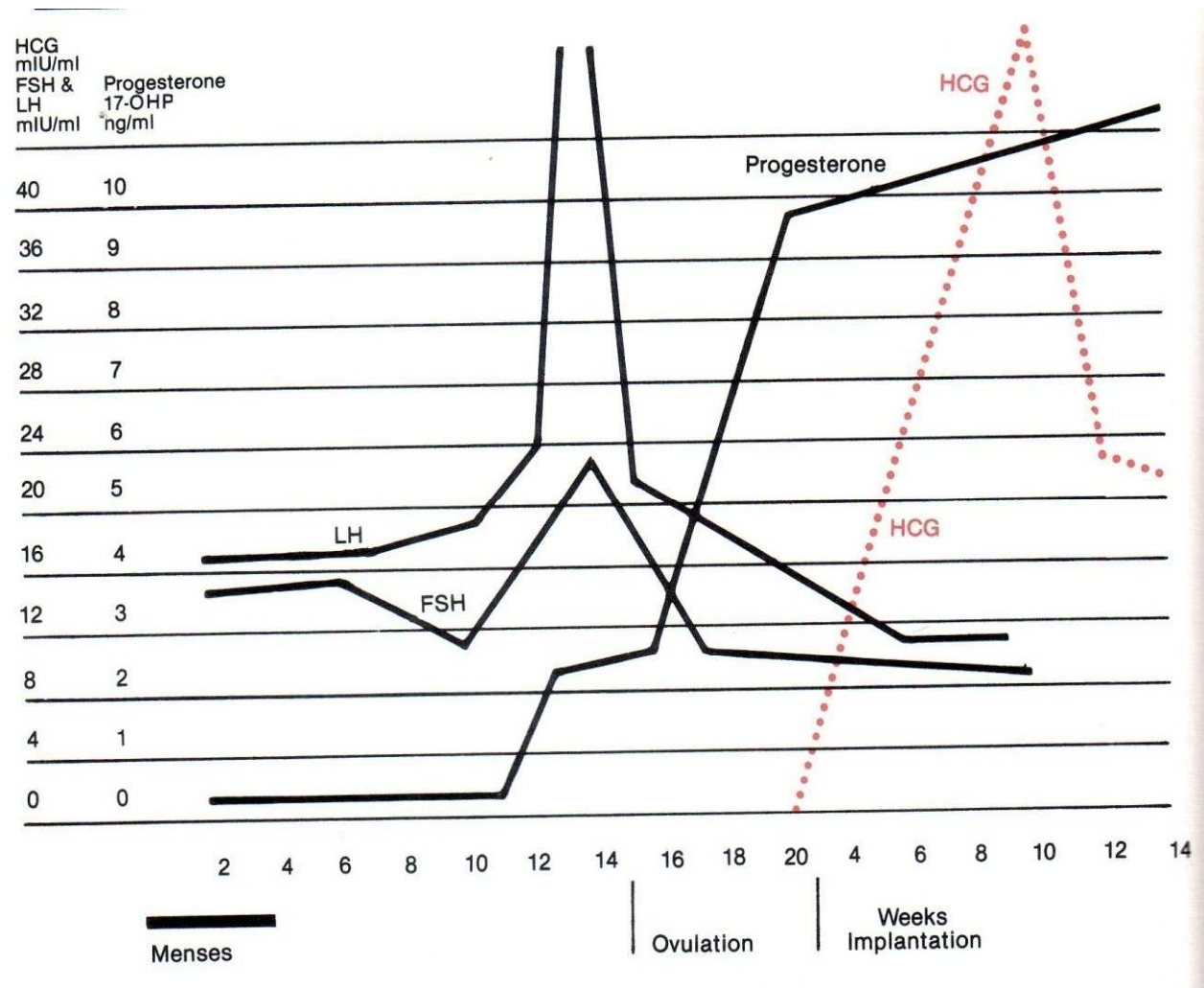
J5: sélection du follicule dominant 8-10 mm (plus grande sensibilité à FSH)

>J6-8: ↓ cc FSH, involution des autres follicules

Jusqu'au j14: croissance folliculaire



La grossesse débutante



Stérilité/ Infertilité

15% des couples au niveau mondial avec des prévalences et causes variables selon les régions

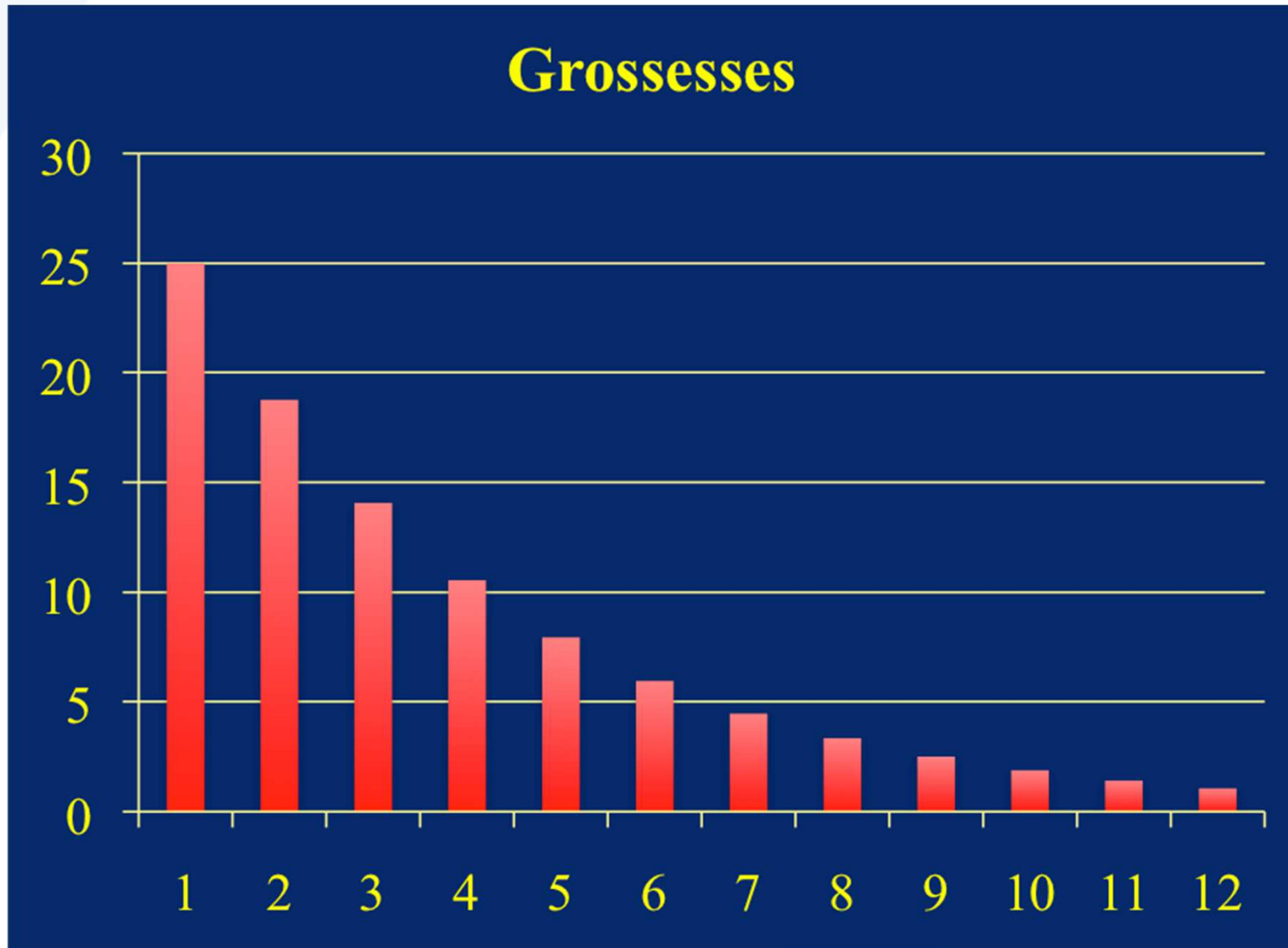
Un couple sur six consultera un médecin pour des difficultés à concevoir

Un **couple** est considéré comme ayant un trouble de la fertilité lorsqu'une grossesse ne survient pas naturellement après au moins une année de relations sexuelles régulières sans contraception

Primaire/secondaire



Fertilité du couple au cours de la 1^{ère} année

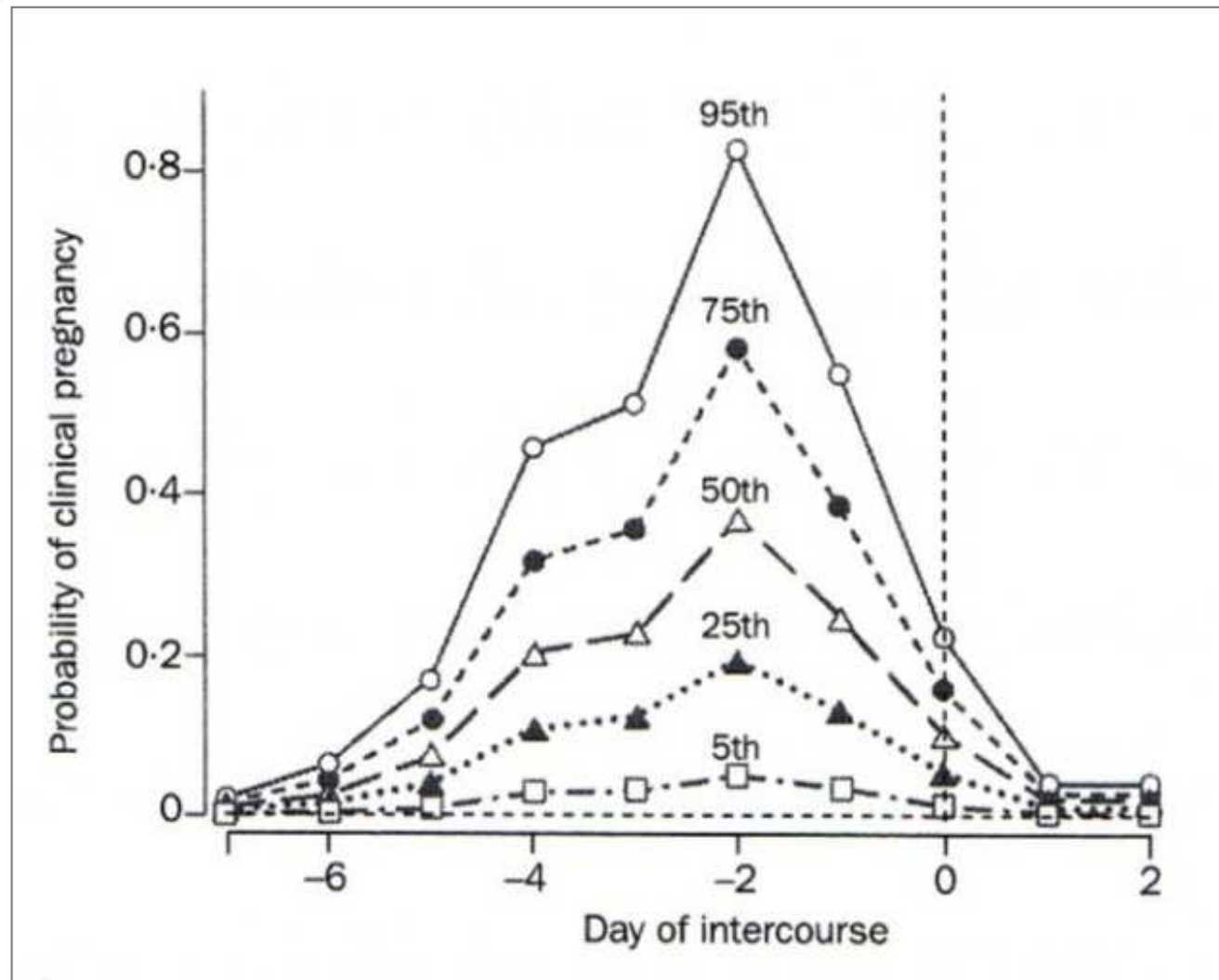


Fertilité normale si...

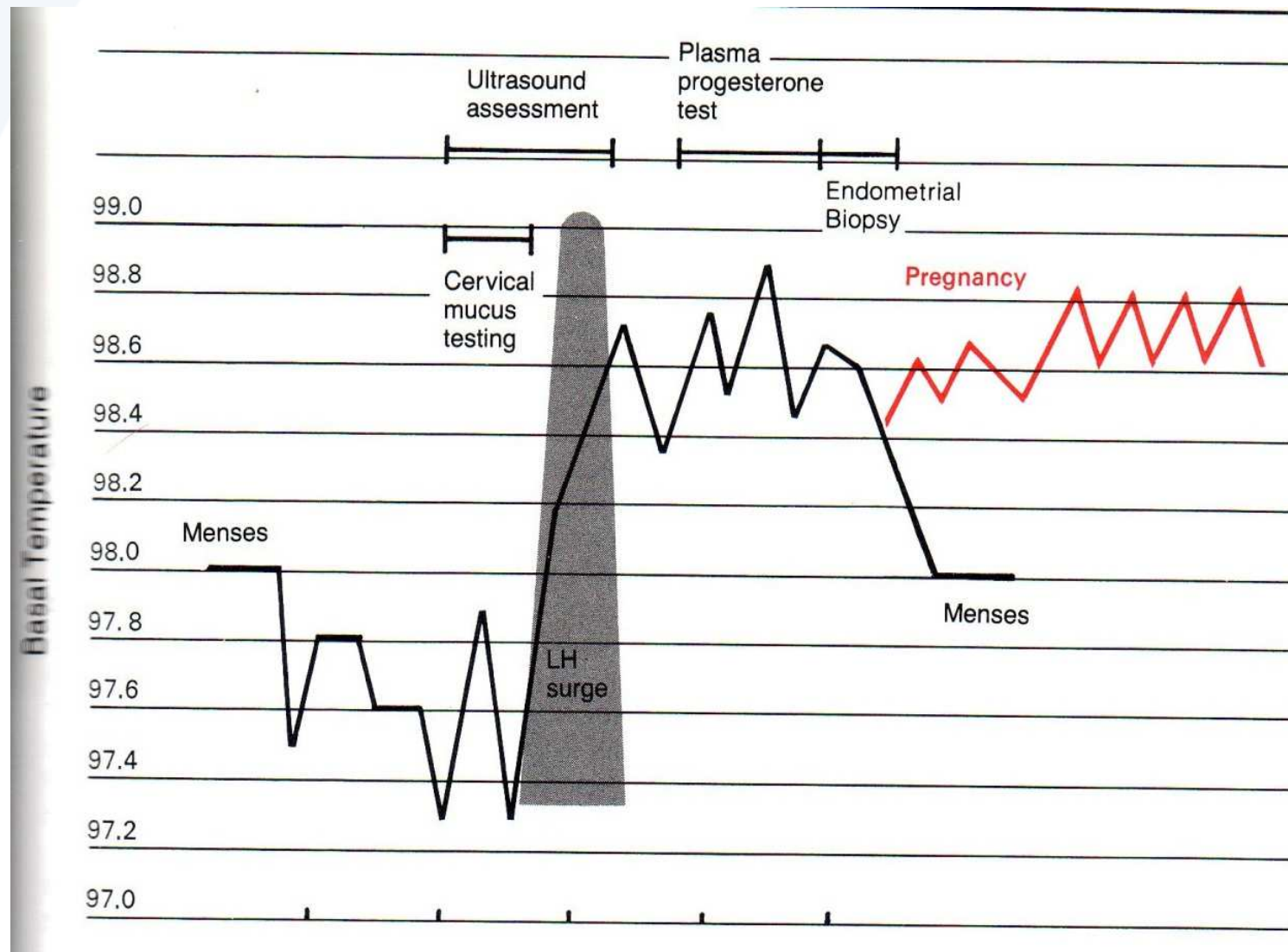
- Une ovulation normale dépendante d'un système hormonal fonctionnel
- La présence de spermatozoïdes féconds dans le liquide séminal éjaculé
- Une glaire cervicale favorable au passage des spermatozoïdes.
- Une perméabilité d'au moins une des trompes de Fallope permettant la rencontre de l'ovocyte et des spermatozoïdes
- Un utérus pouvant accueillir l'embryon
- Un rapport sexuel au moment approprié



Fertilité en fonction du jour du RS

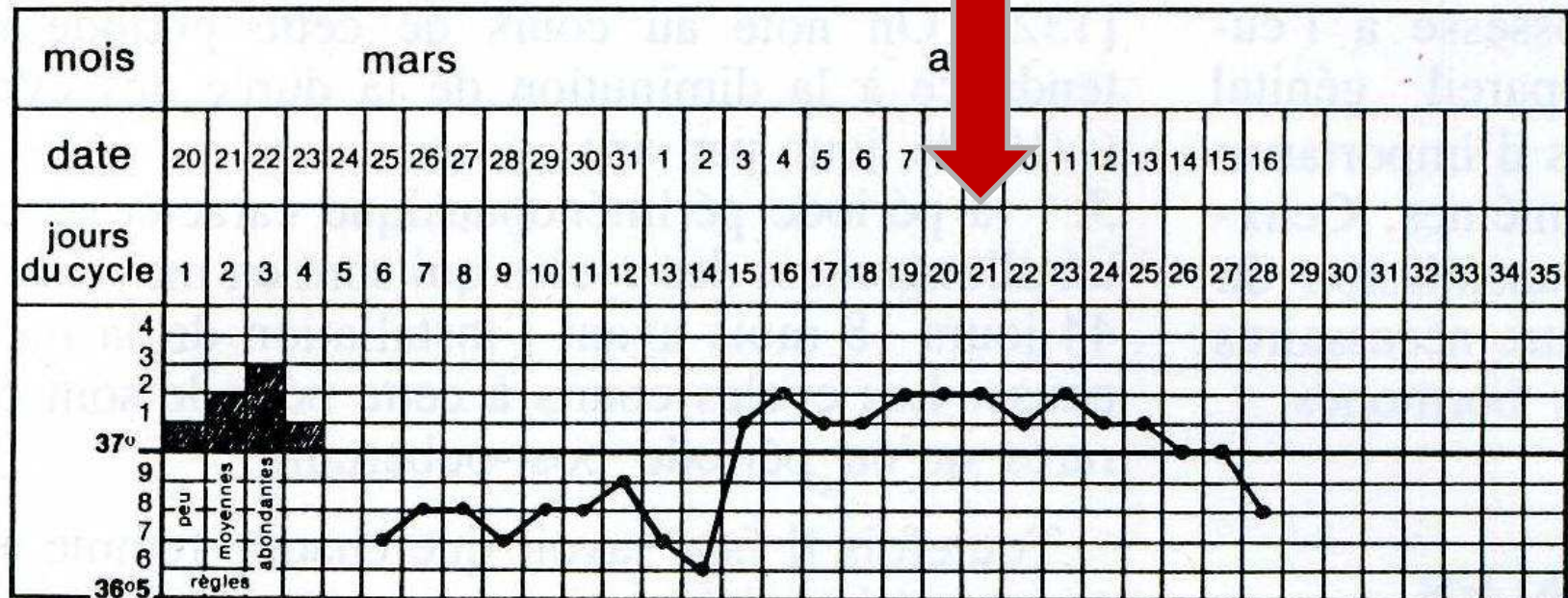


Facteurs ovulatoires



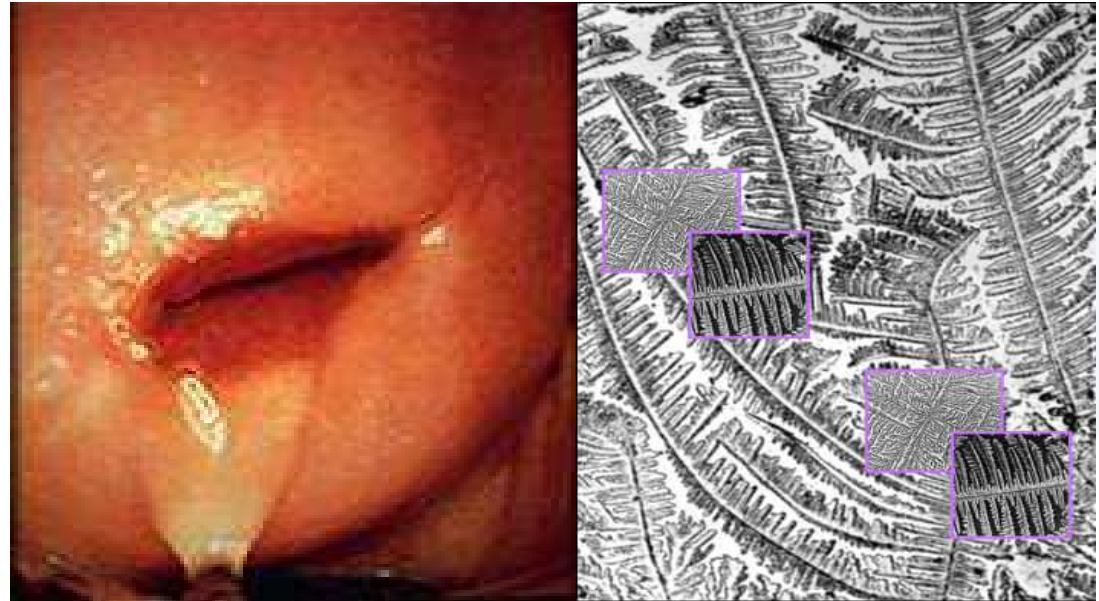
La température basale (BBT)

Prise intra-vaginale ou endorectale
Chaque matin
Avant le lever



Evaluation de la glaire cervicale: score d'Insler

- Filance
- Abondance
- Signe de la pupille
- Fern (cristallisation)



Test de Hünher:

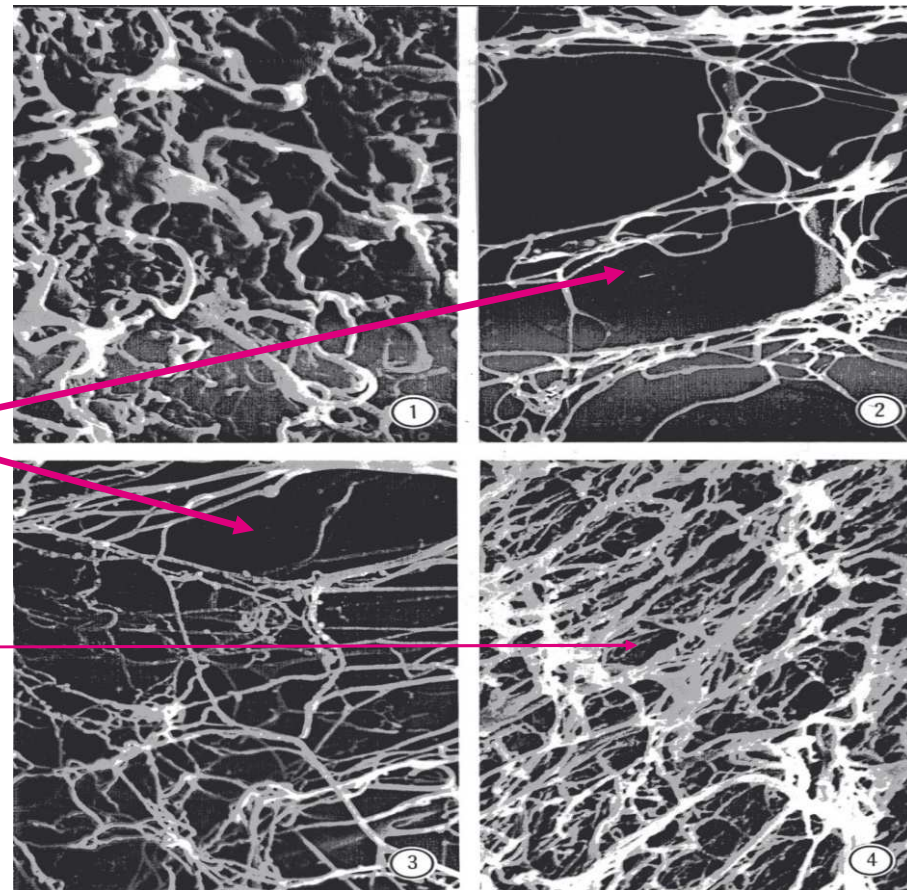
- Interaction entre glaire et spermatozoïdes



Aspects du mucus en
période ovulatoire

Aspects du mucus en
phase lutéale

Chretien et al, 1973



Facteurs cervicaux : causes

- Une réduction de production de glaire consécutive à un traitement au niveau du col (trachélectomie, conisation)
- Une infection gynécologique atteignant la glaire
- L'iso-immunisation anti-sperme; elle résulterait d'une déficience des facteurs immunosuppresseurs dans le sperme
- Une malformation congénitale (exposition anténatale au DES)



Facteurs hormonaux

- Progestérone j 21
- Facteurs de réserve ovarienne:
 - FSH, LH, E2
 - AMH
- PRL
- Thyroïde



- **Réserve ovarienne**

- FSH, E2 au J3
- Compte échographique des follicules antraux
- AMH

- **Facteurs de risque de réduction précoce**

- l'âge (au-delà de 35 ans)
- le tabagisme
- une histoire familiale de ménopause précoce
- une affection ovarienne sévère
- un antécédent de chirurgie ovarienne
- une exposition à des agents chimiothérapeutiques ou à la radiothérapie

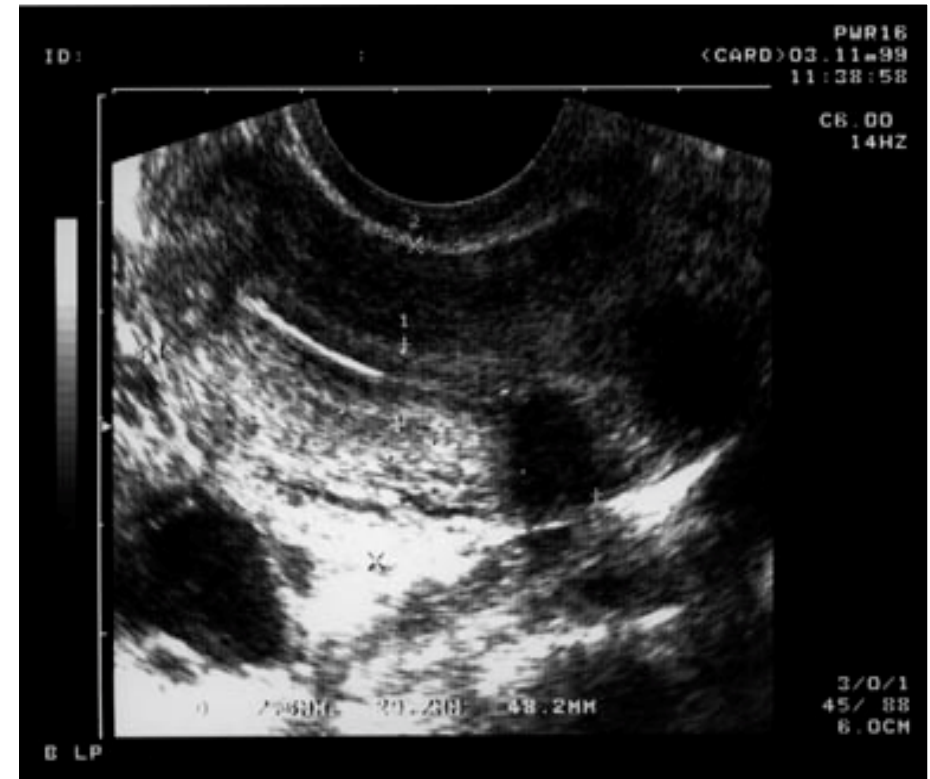
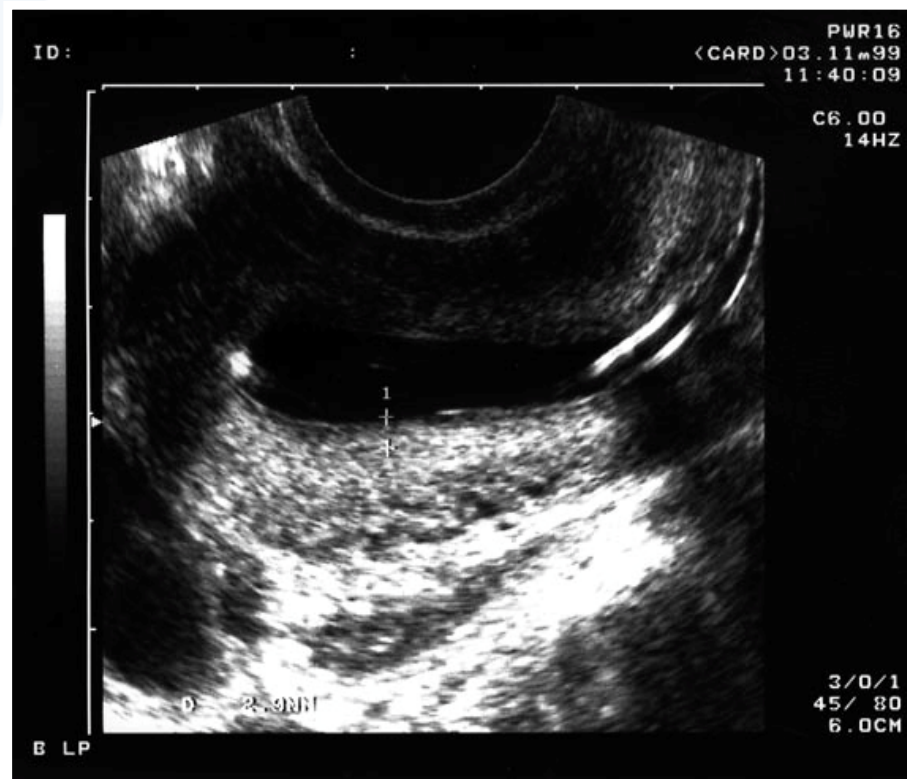


Bilan :

- SIS
- HSG/HS
- Culdoscopie
- Laparoscopie



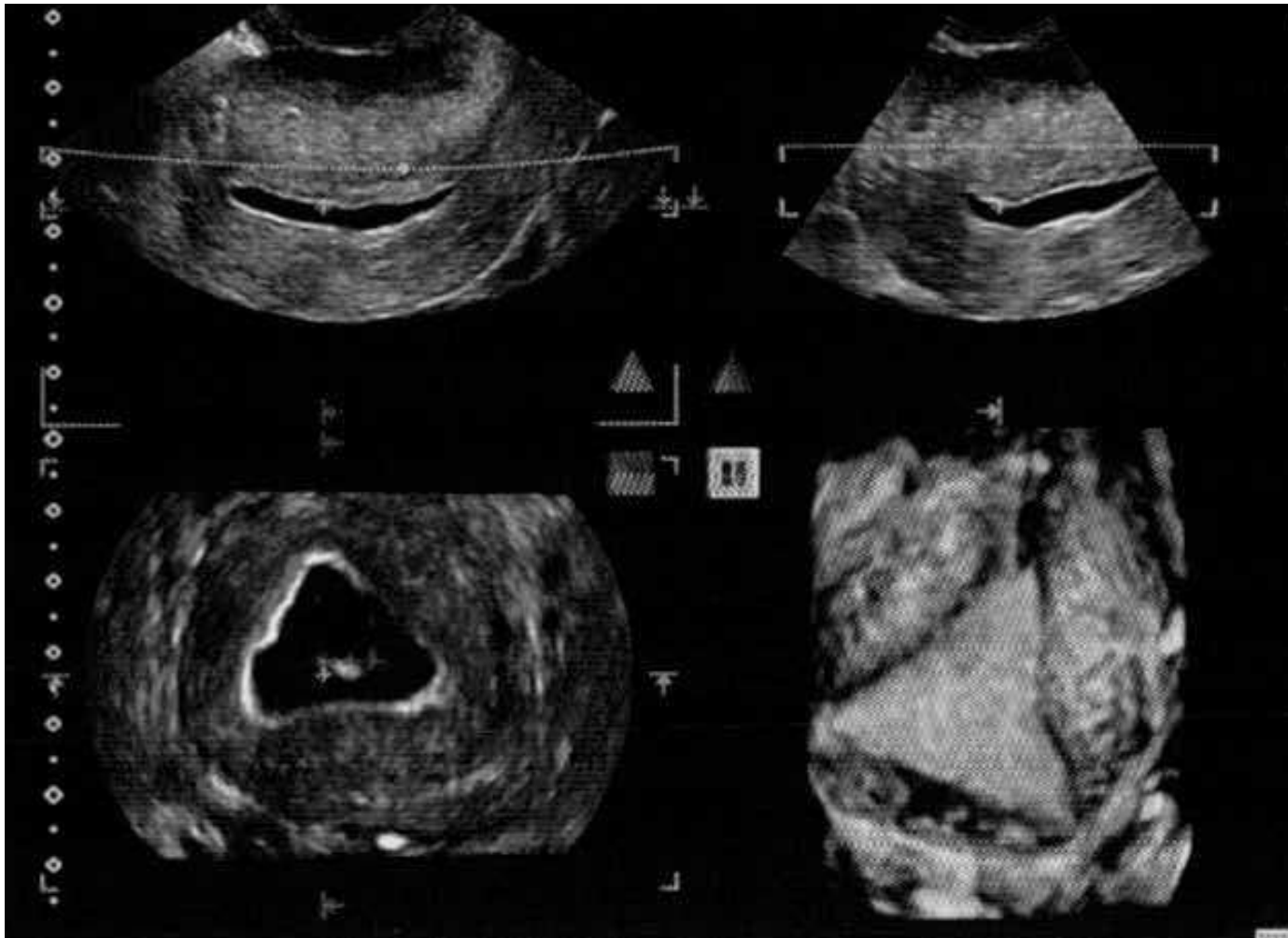
Sonohystérographie



Sonohystérographie



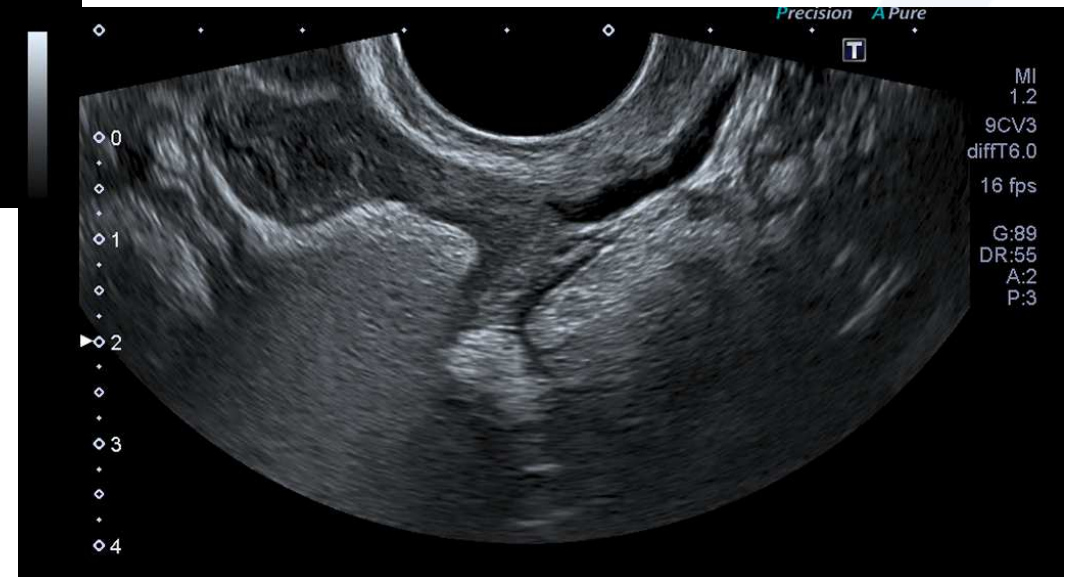
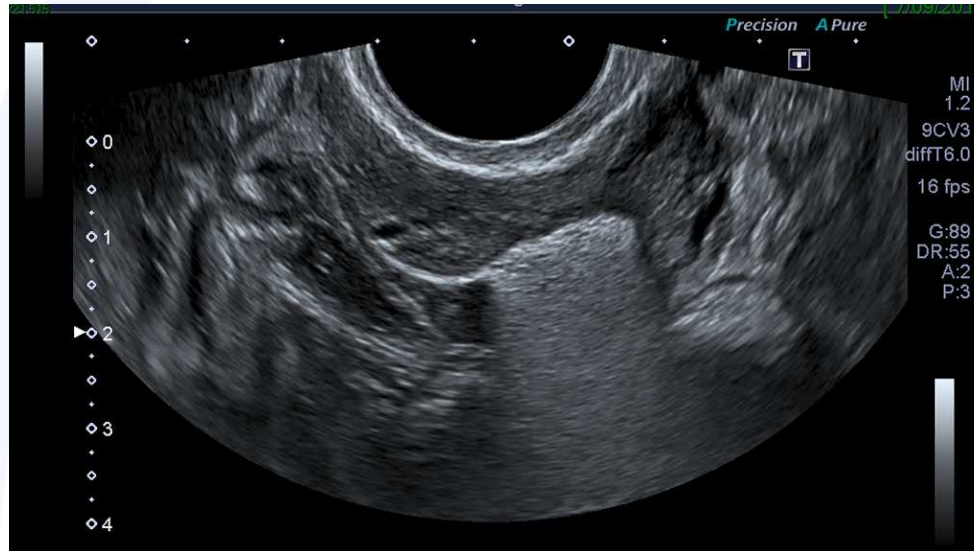
Sonohystérographie



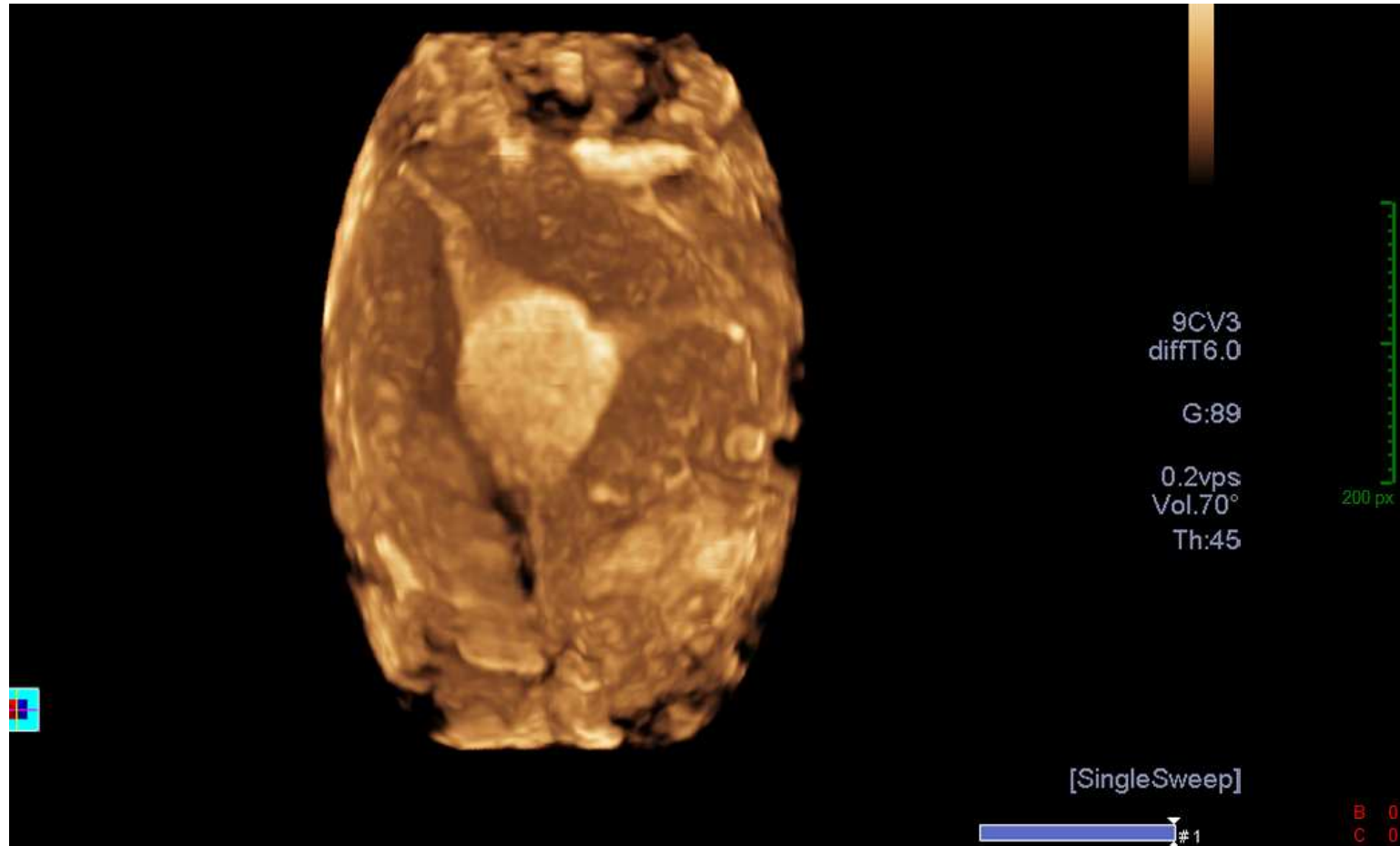
Sonohystérographie



Sonohystérosalpingographie



Sonohystérosalpingographie



Hystérosalpingographie



Définition

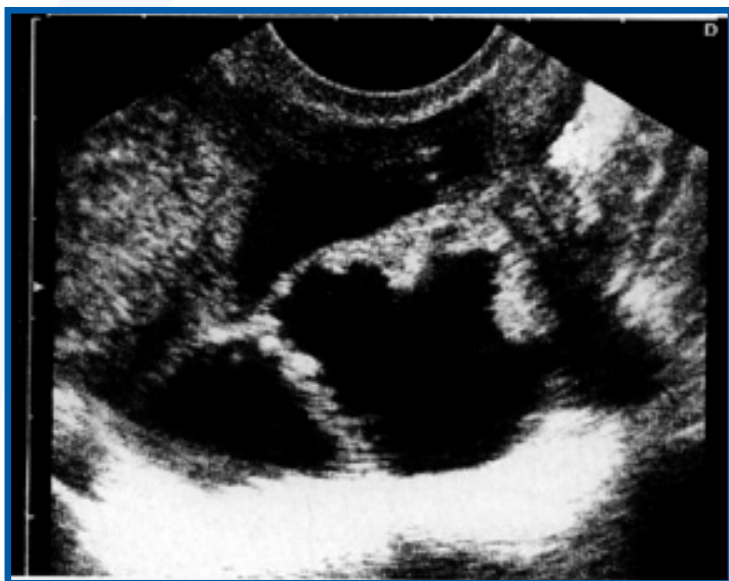
- Occlusion distale avec dilatation ampullaire
- ≠ phimosis

Classification

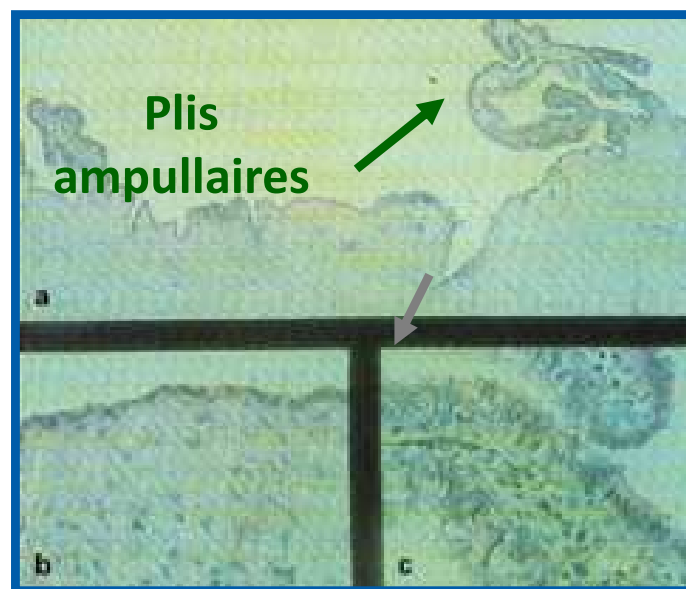
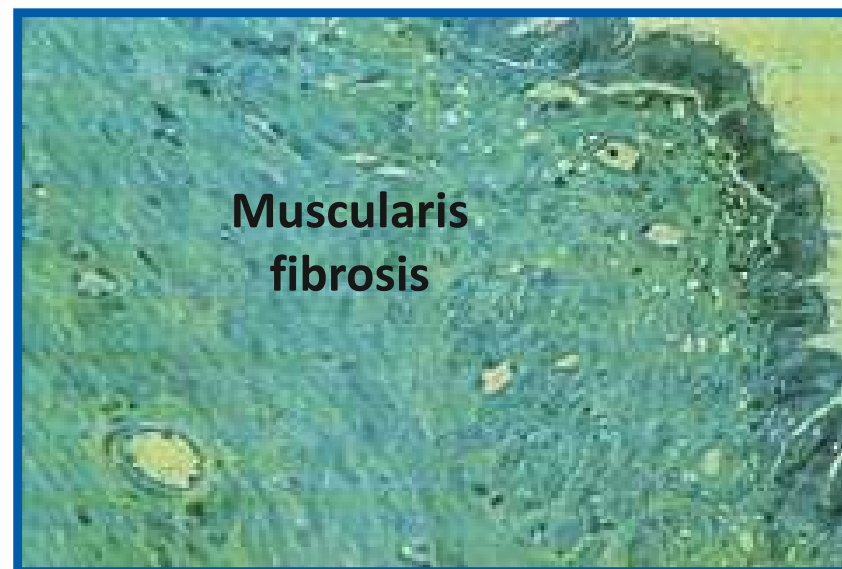
- Classe I : phimosis
- Classe II: occlusion, sans dilatation ampullaire
- Classe III: occlusion-dilatation < 2.5cm
- Classe IV: occlusion-dilatation > 2.5cm
- Classe V: paroi épaisse



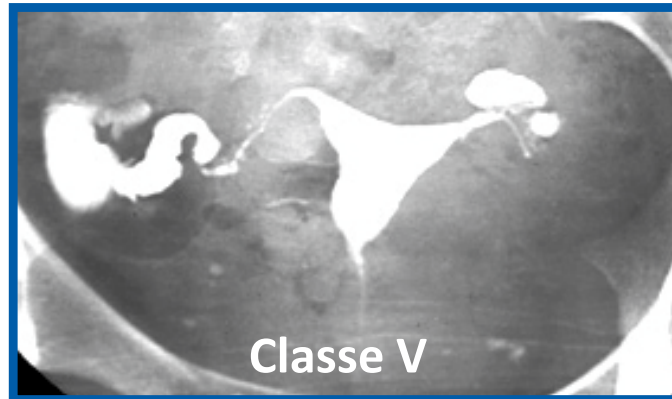
Sonohystérographie/Echographie simple



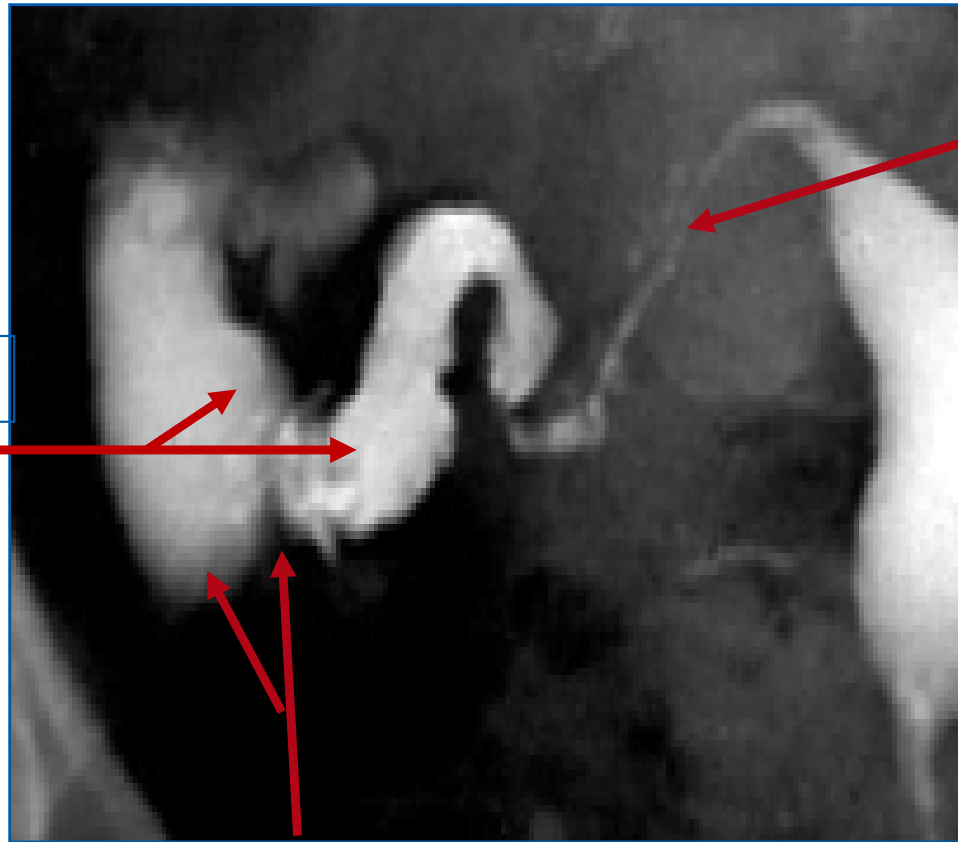
Plis ampullaires résiduels



Classification des occlusions tubaires distales (Donnez, 1984)



Hydrosalpinx à paroi épaisse (classe V)



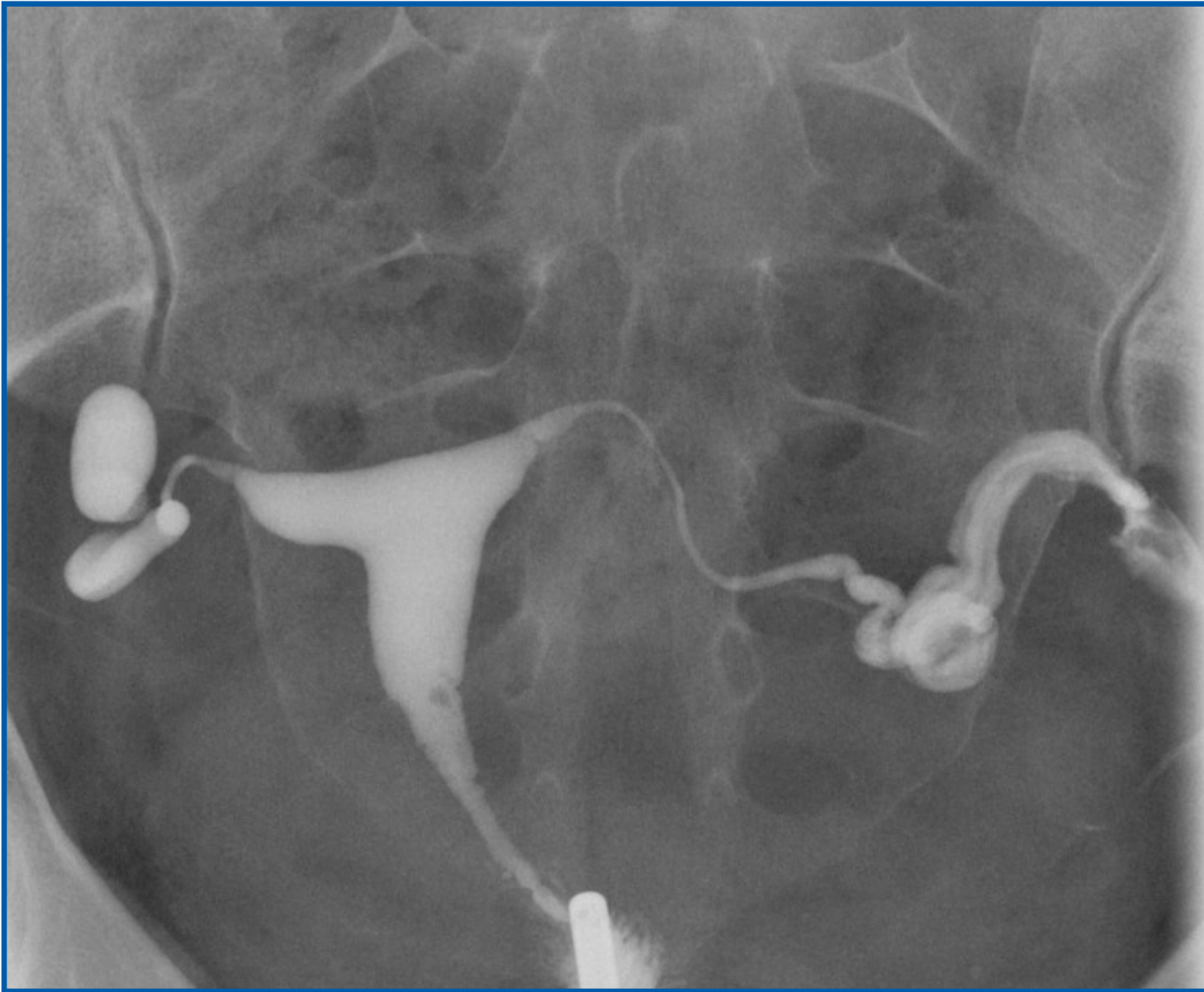
Absence de replis

Diverticules

Dilatation et substenose



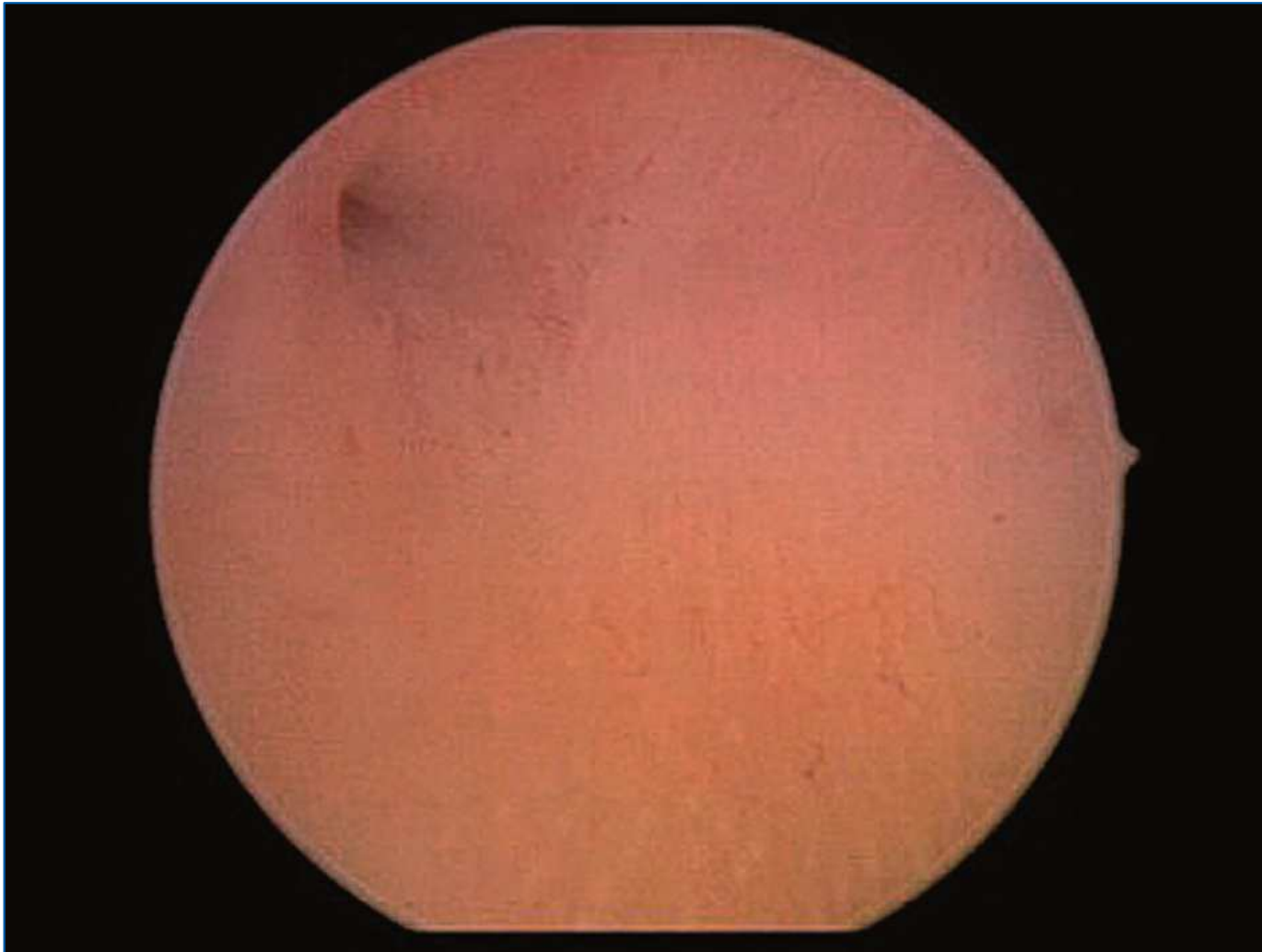
Hydrosalpinx



Malformation utérine



Hystéroscopie



Polypes

Fibromes

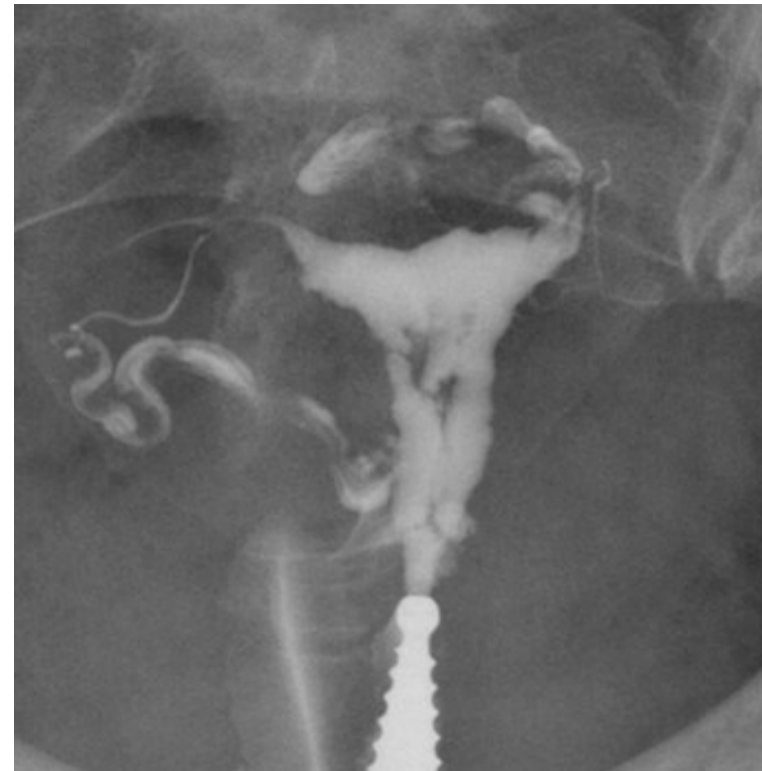
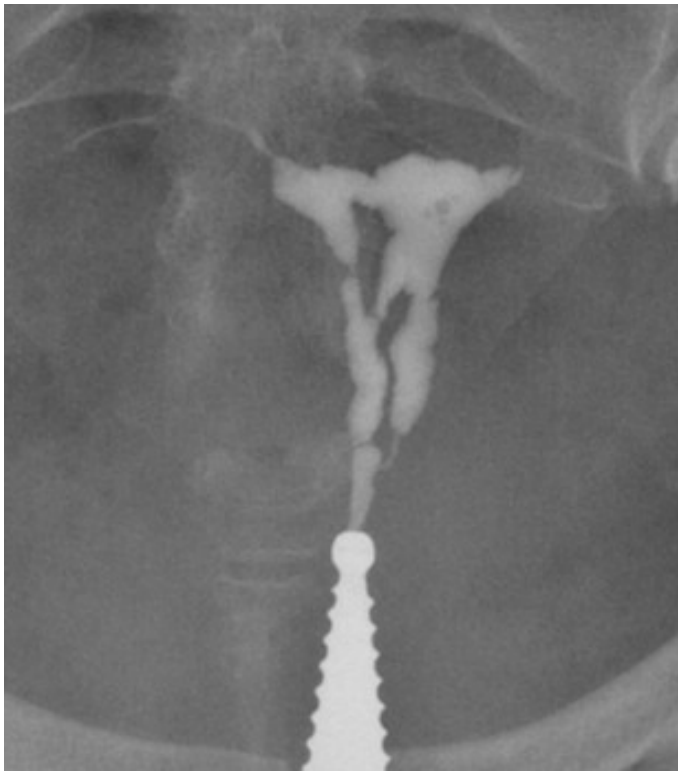
- sous-muqueux c.à.d. faisant saillie dans la cavité de l'utérus, à l'origine de règles hémorragiques (ménorragies) et d'infertilité
- interstitiel ou intra-mural c.à.d. dans le muscle utérin pouvant provoquer des douleurs, une réduction de la fertilité et une augmentation du risque de fausses-couches
- sous-séreux c.à.d. à l'extérieur de l'utérus, pouvant donner des douleurs et des pesanteurs mais n'affectant pas la fertilité.

Malformations

Synéchies



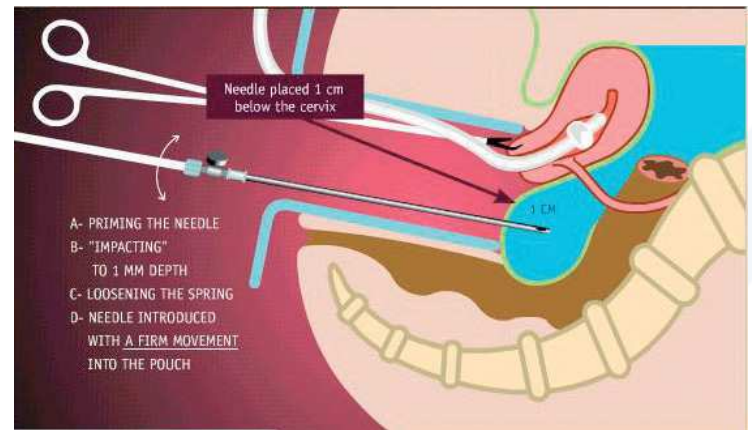
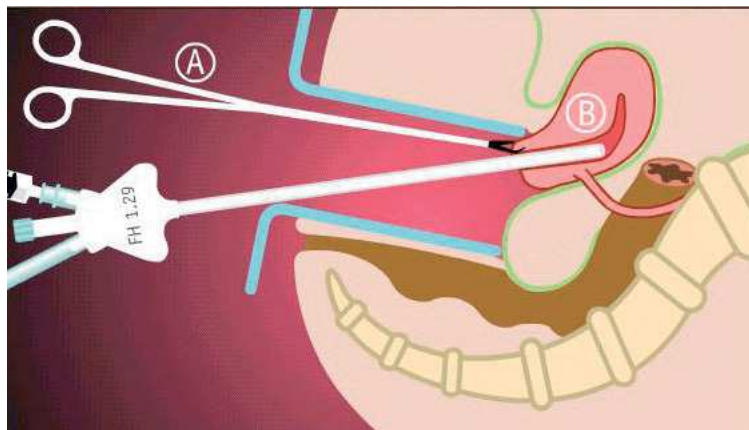
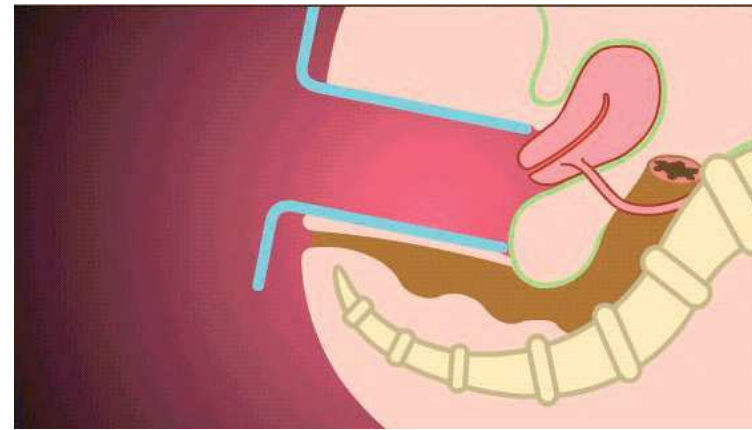
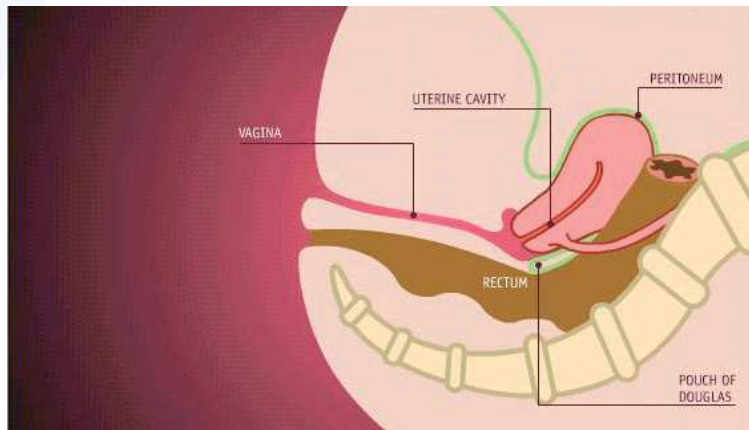
Synéchies



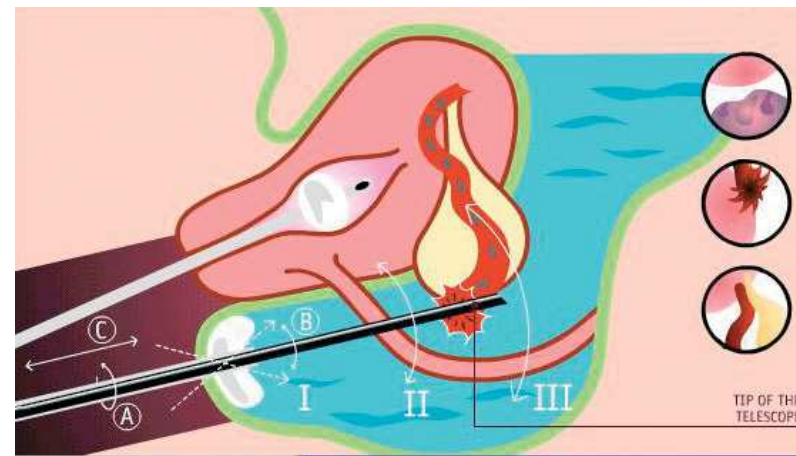
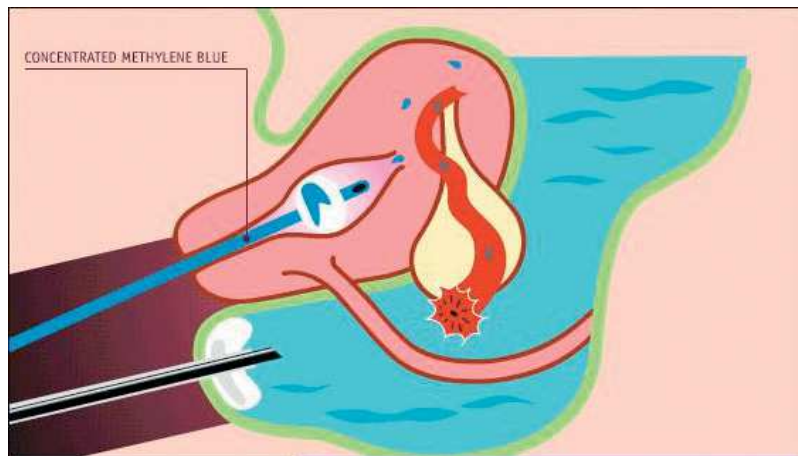
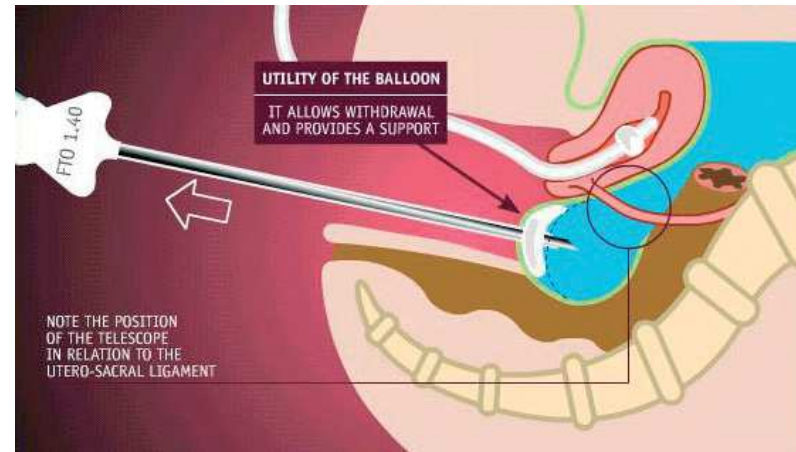
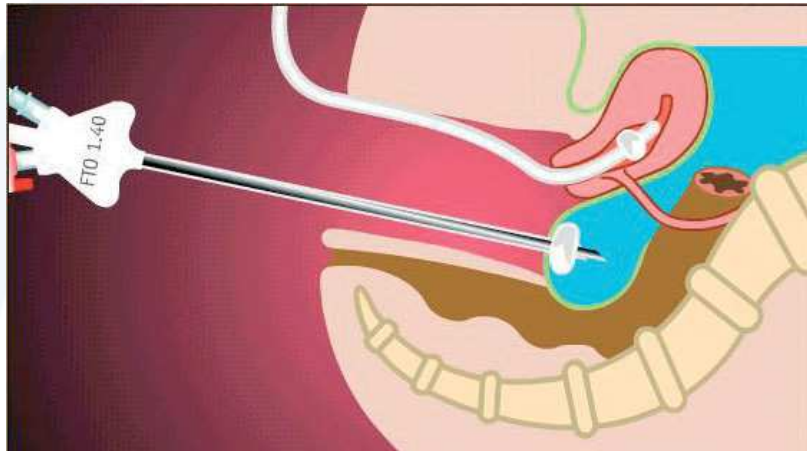
Synéchies



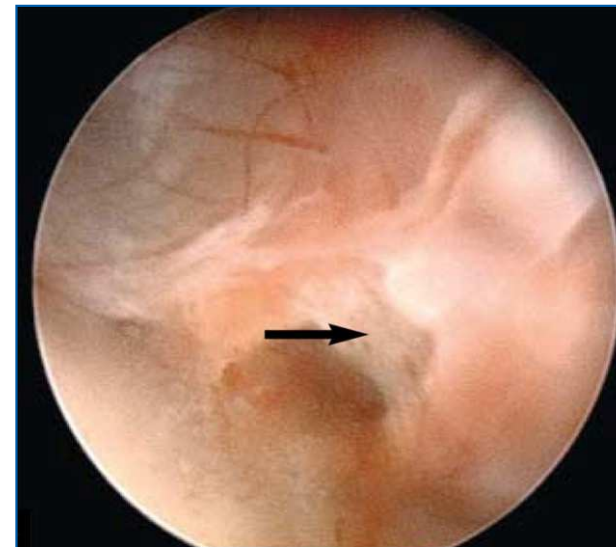
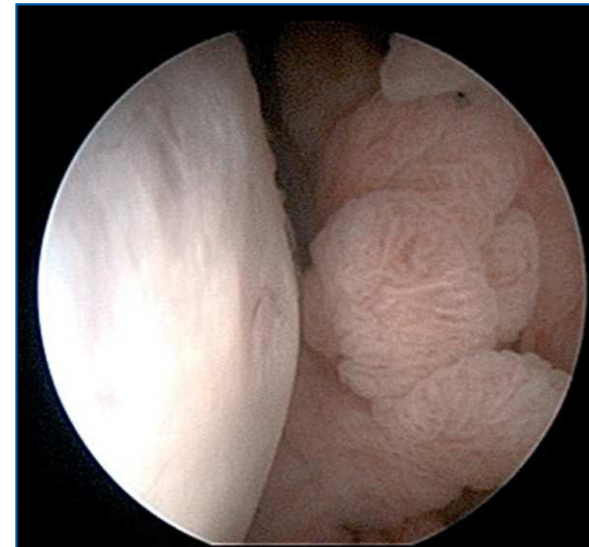
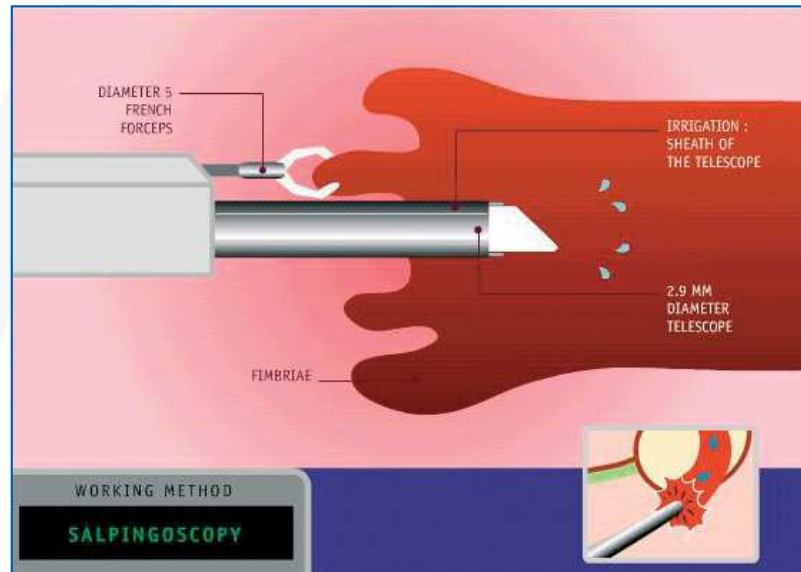
Culdoscopy/ Fertiloscope



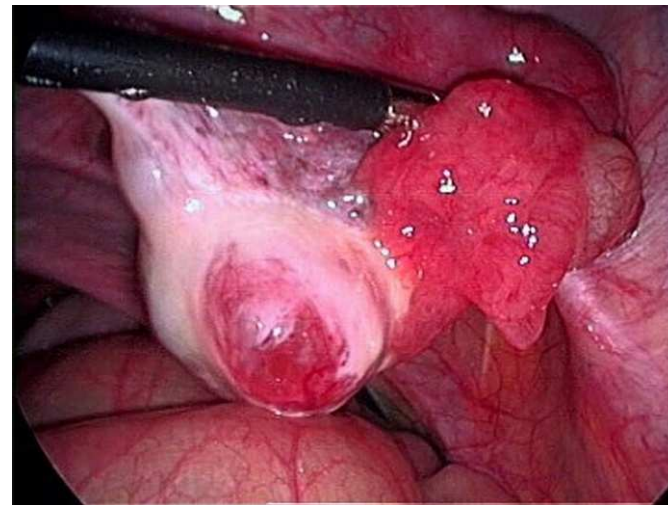
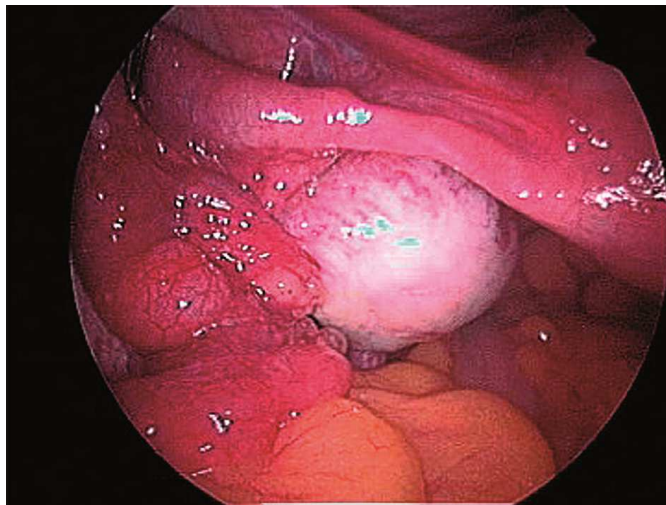
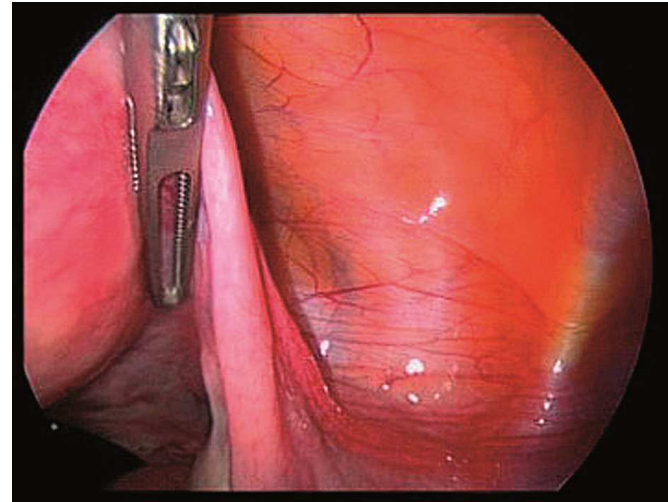
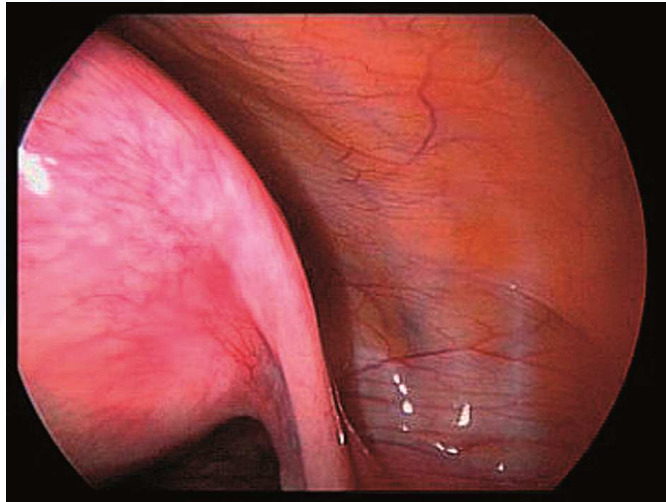
Fertiloscopie/ Salpingoscopie



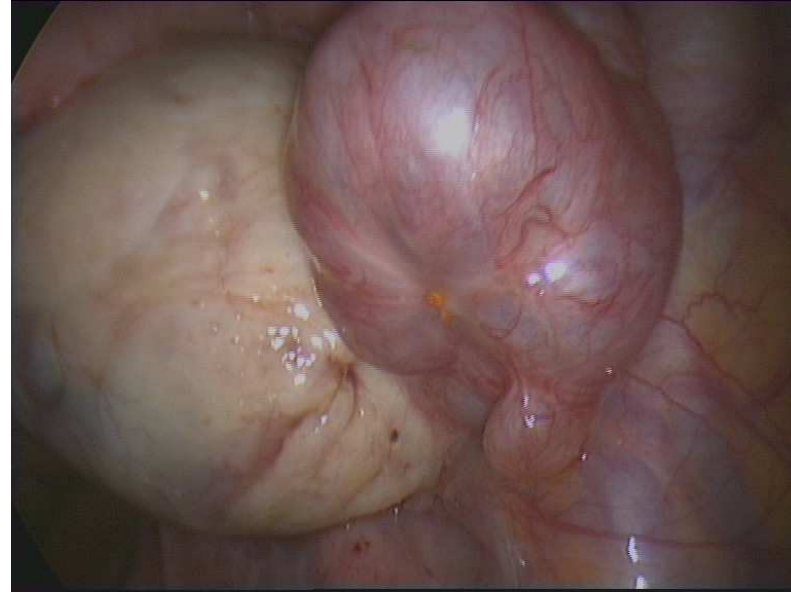
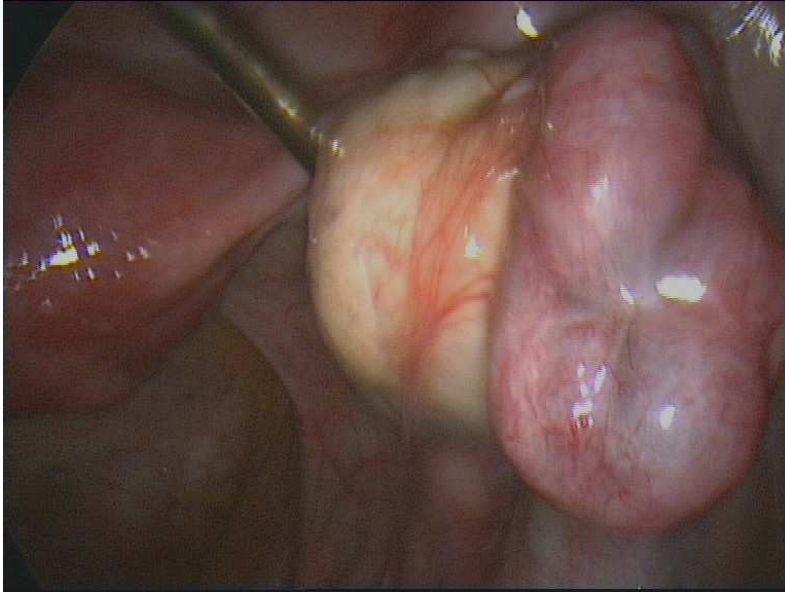
Salpingoscopy



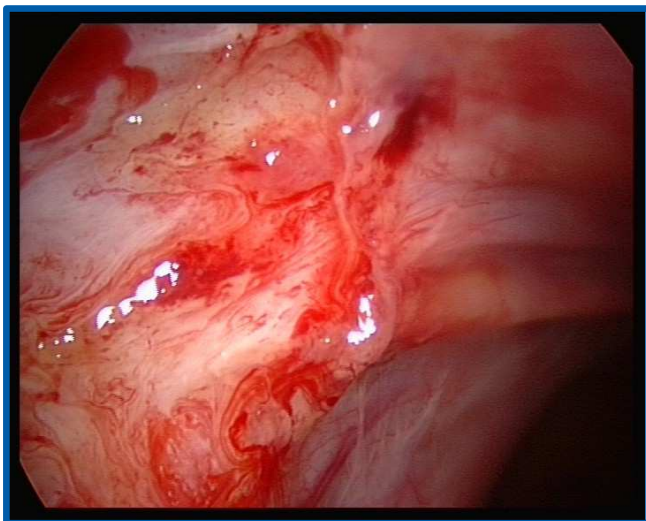
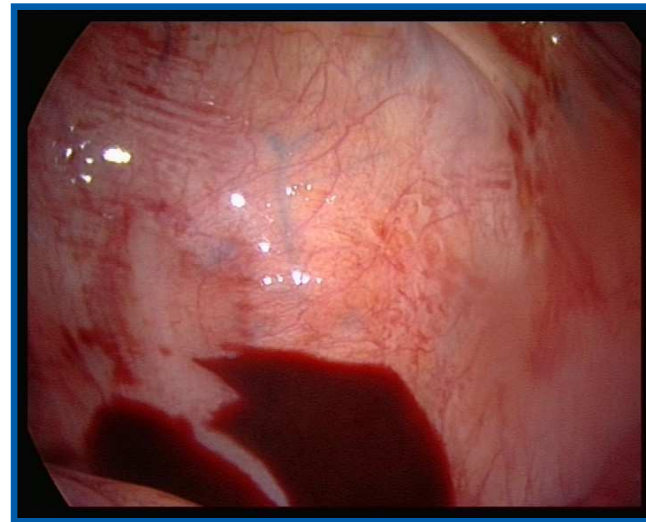
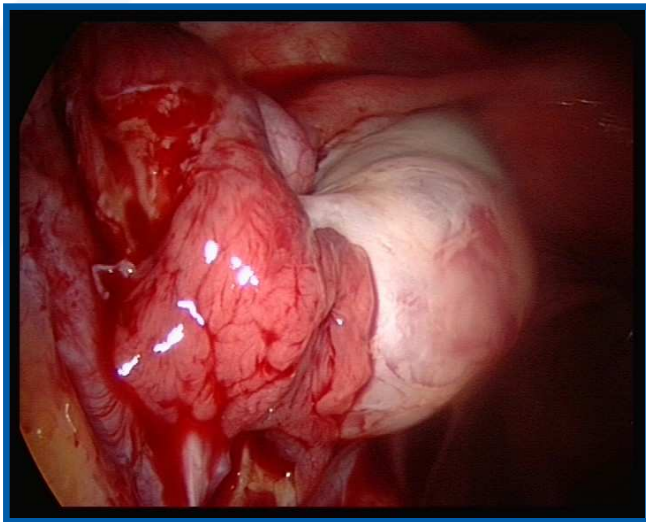
Laparoscopie



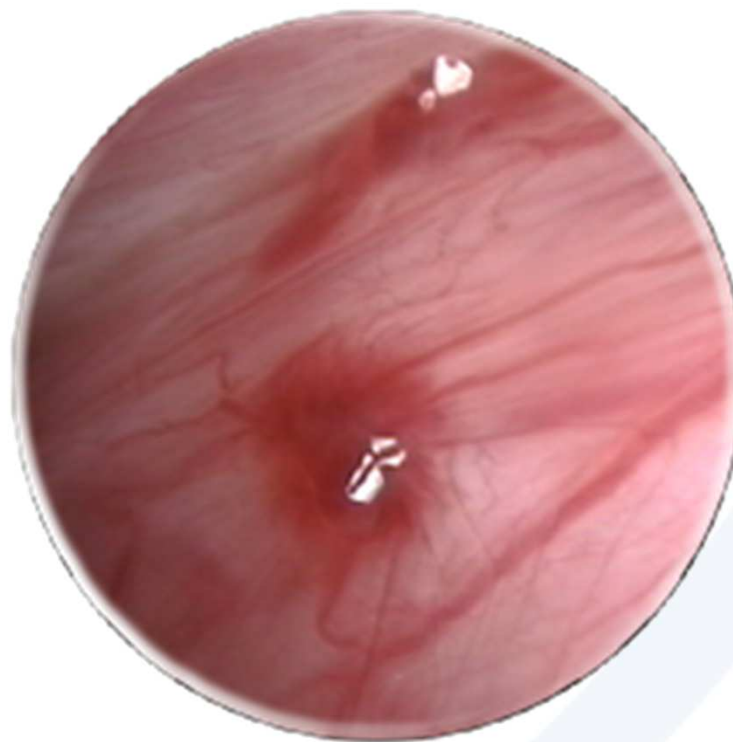
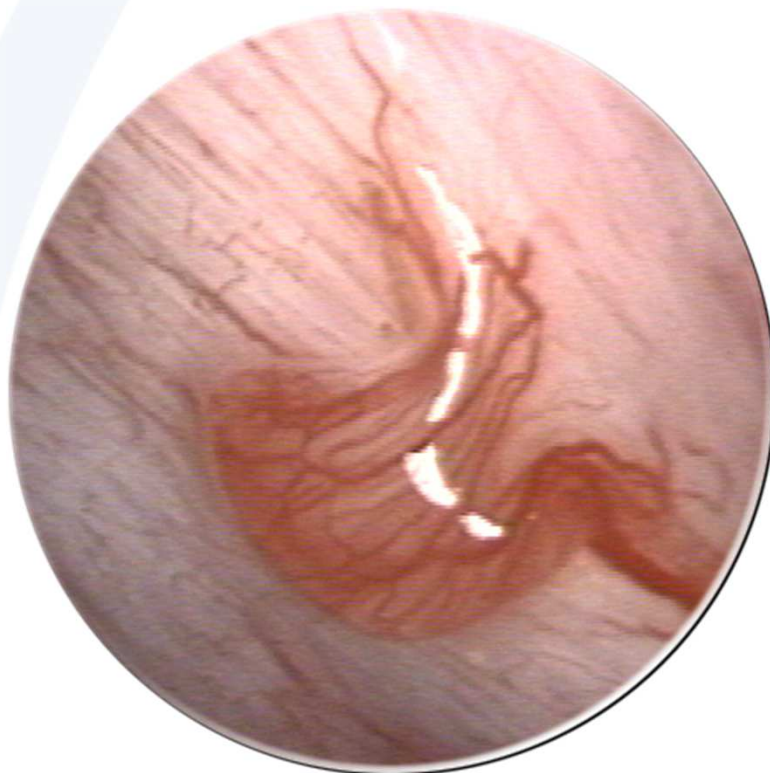
Laparoscopie



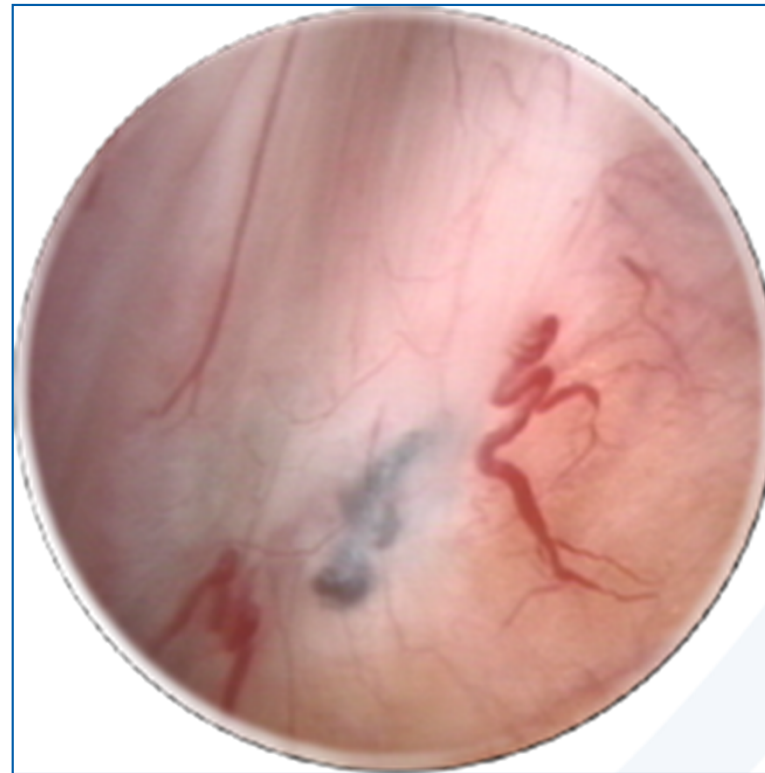
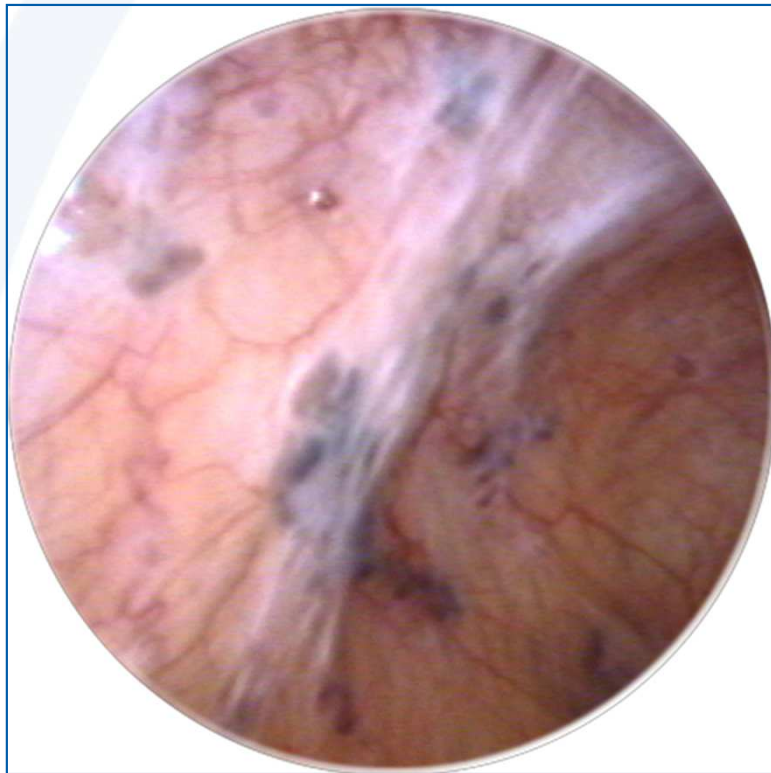
Endométriose péritonéale



Endométriose péritonéale



Endométriose péritonéale

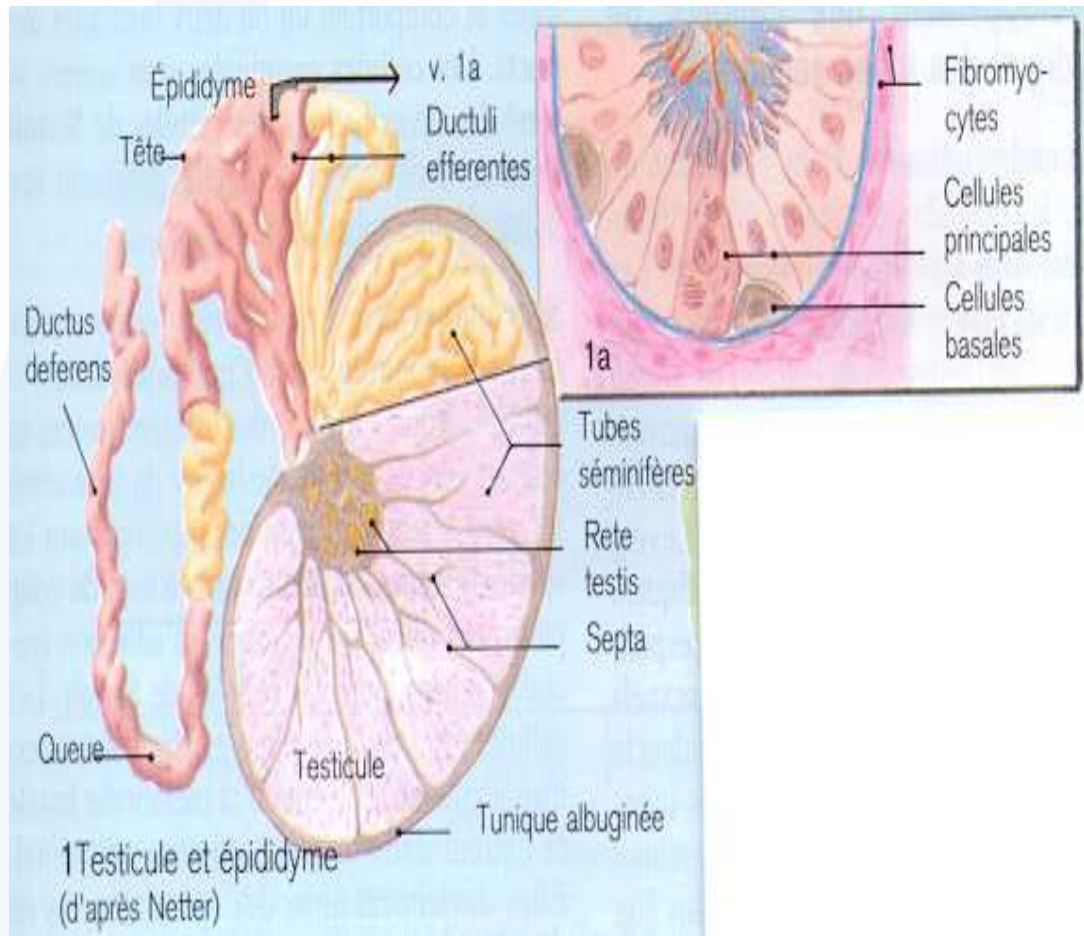


Facteurs masculins

- > 65% des causes
- Bilan
 - Anamnèse
 - Examen clinique
 - Spermogramme
 - Examens complémentaires



Système génital masculin



Le testicule

L'épididyme - rete testis

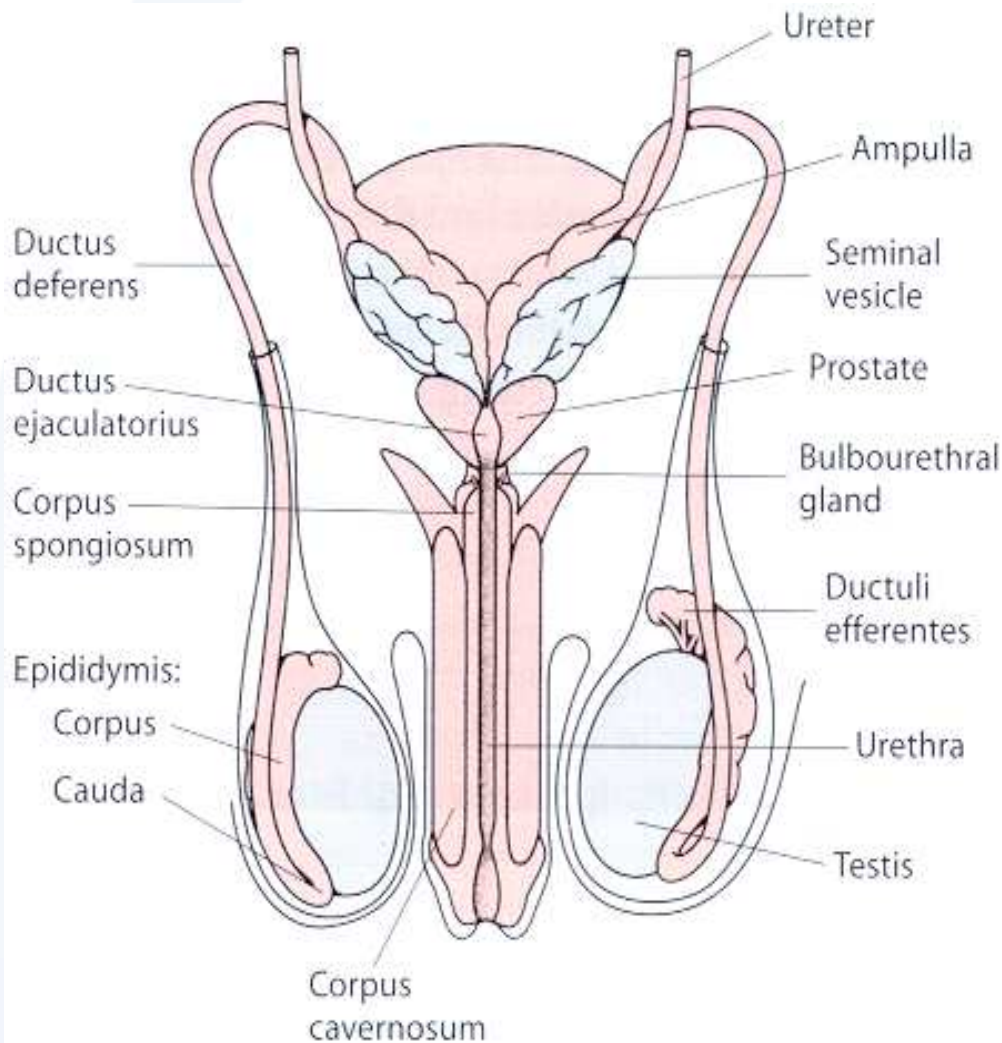
10 à 14 jours - acquisition de la mobilité des spermatozoïdes (stéréocils)

Cellules principales : nutrition et maturation des spermatozoïdes

Fibrocytes : transport des spermatozoïdes



Système génital masculin



Canal déférent :

Transport des spermatozoïdes et du liquide séminal

Vésicules séminales :

Sécrétions constituant la plus grande partie du volume de l'éjaculat

∃ Fructose, PG
Prot. androgéno-dépendantes.

Prostate :

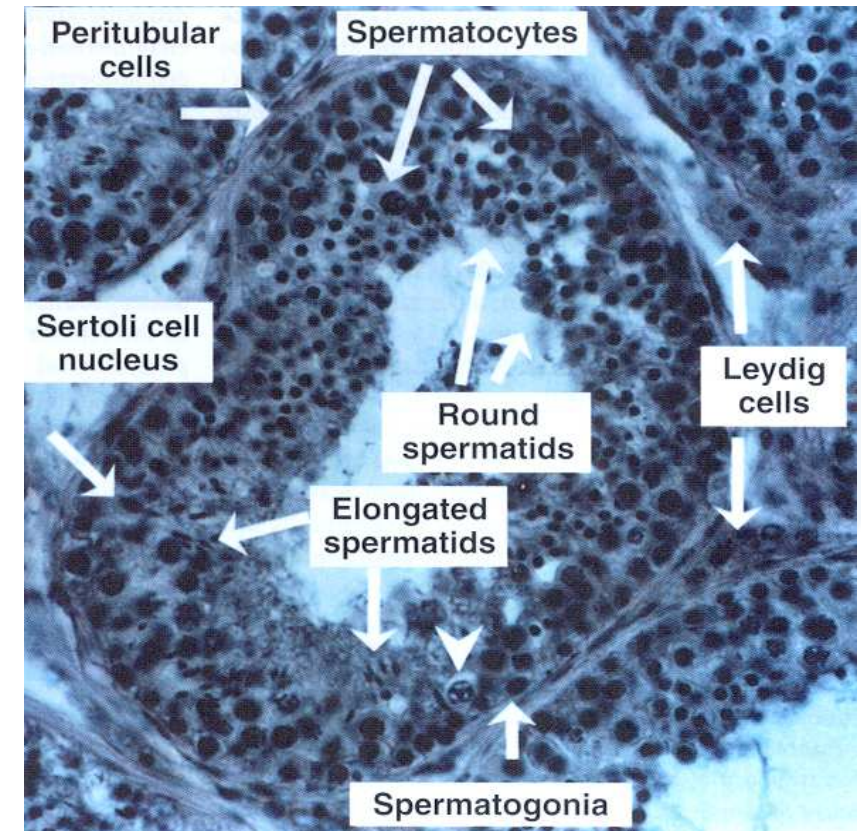
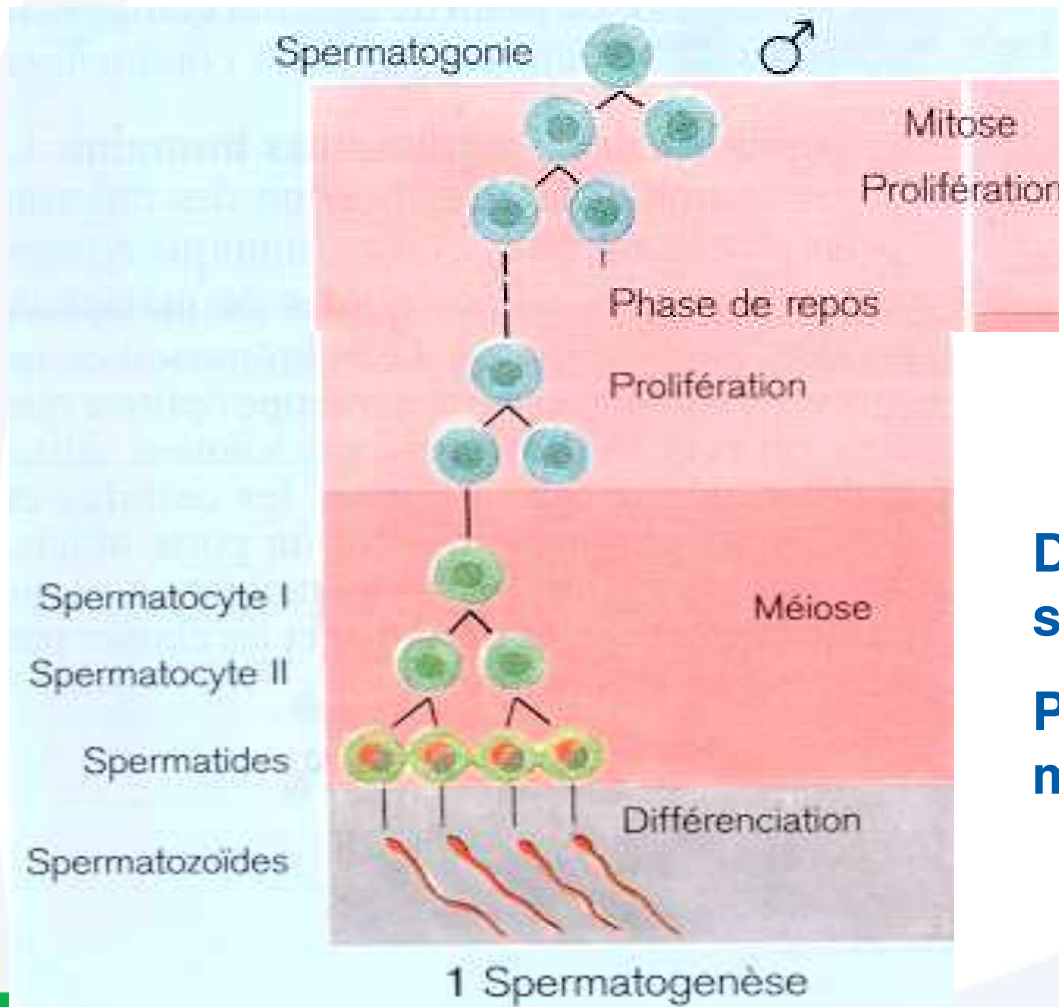
Contribue au volume de l'éjaculat.

∃ Zinc, ac. Citrique, choline,
protéines (phosphatase acide, séminine,
activateur du plasminogène, PSA)



A. Spermatogénèse

Production : Testicule

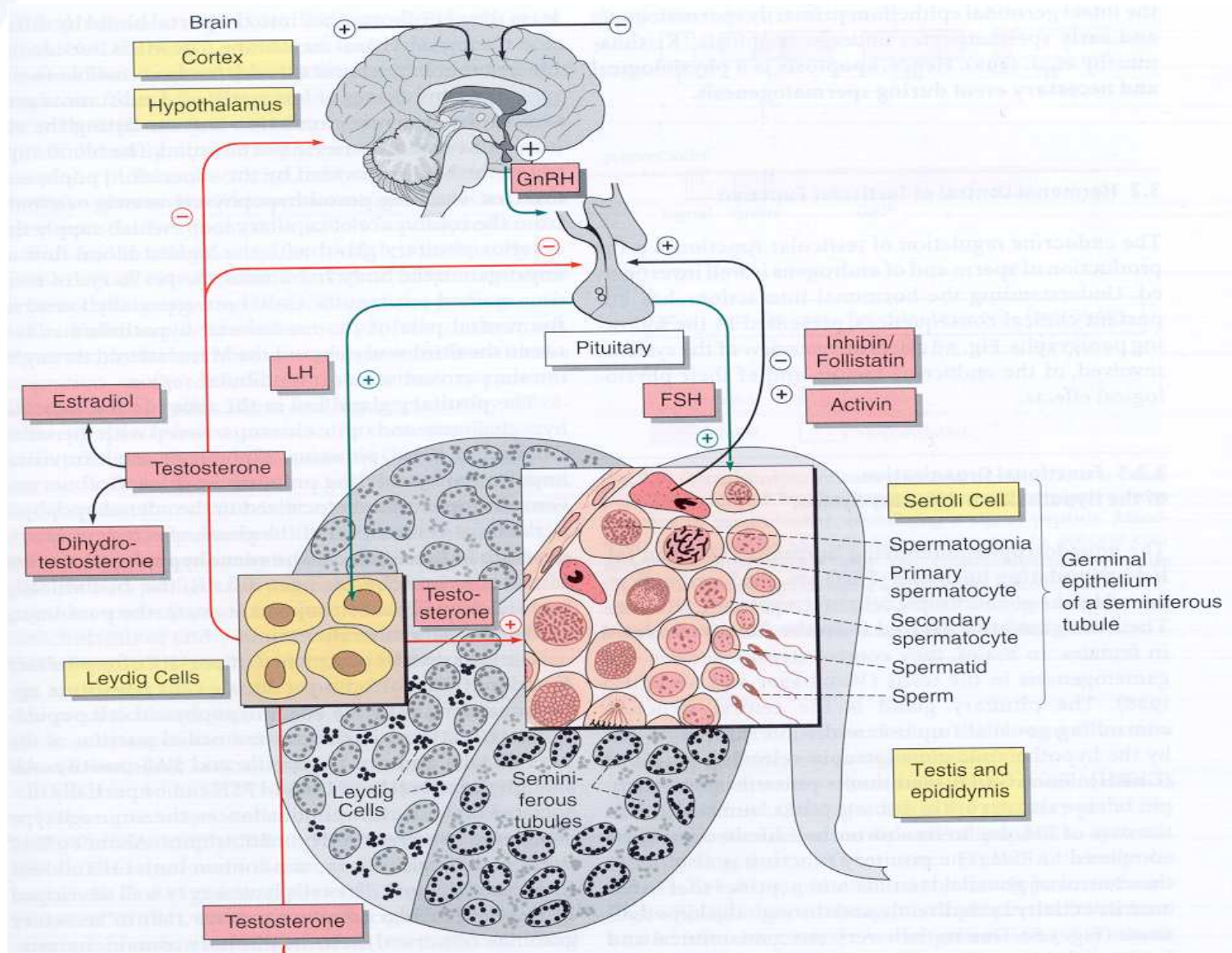


**Dernière division mitotique:
spermatocyte I**

**Première division de
maturation: spermatocyte II**



Axe hypothalamo-hypophyso-gonadique



Bilan de fertilité andrologique

- **Anamnèse**
- **Examen clinique**
- **Examens complémentaires de base**
 - Spermogramme
 - Dosages hormonaux
- **Examens complémentaires spécifiques**
 - Bilan endocrinien (test fonctionnels)
 - US - Doppler (scrotale, transrectale)
 - RMN hypophysaire, abdomino-pelvienne
 - Génétique
- **Biopsie testiculaire diagnostique (+/- thérapeutique)**



Anamnèse

Antécédents :

- Age puberté, mue voix, apparition barbe
- Descente testiculaire : traitement médical ou chirurgical, âge
- Signes de déficit en testostérone (fréquence rasage, érections nocturnes et matinales, libido)
- Diabète, insuffisance hépatique, rénale
- Bronchites récidivantes (Karthagener)
- Mucoviscidose
- Infections $\pm$ orchite $\pm$ épididymite



Anamnèse

Histoire familiale :

- cause génétique d'hypogonadisme

Médications :

- sulfasalazine
- anti-HTA
- ATB
- cytostatiques
- Anabolisants
- dérivés imidazolés



Anamnèse

Exposition à la chaleur

Exposition aux toxiques

Alcool

Tabac

Fréquence RS

Descendance



Examen clinique

Testicule :

- consistance, surface
- volume (12 - 30 ml) :
 - orchidomètre de Prader
 - index de volume testiculaire $\frac{(h \times l + h \times l)}{2} = 11-19 \text{ cm}^2$
- position : ! anorchie
 - cryptorchidie
 - testicule inguinal
 - testicule rétractile
 - ectopie



Examen clinique

Epididyme :

- cranio - dorsal p/r au testicule
- dilatation
- induration
- spermatocèle (sphérique, région tête)
- gonflement douloureux

Canal déférent :

- présent
- absent : ABCD



Examen clinique

Plexus pampiniforme :

- dilaté = varicocèle
- debout - Valsalva
- grades
 - I : uniquement en Valsalva
 - II : palpé hors Valsalva
 - III : visible



Examen clinique

Gynécomastie :

- Klinefelter
- ! Triade : gynécomastie, ↓ libido, tumeur testiculaire
- hyper PRL (< hypogonadisme concomittant)
- cirrhose hépatique
- insuffisance rénale terminale, hémodialyse
- hyperthyroïdie
- médicaments



Examens complémentaires

Le spermogramme :

- Conditions de prélèvement
 - abstinence 2-5 jours
 - Masturbation
 - examen rapide (< 1 heure)
- Variable → 2 échantillons
- Analyses de base:
 - Volume
 - concentration
 - Mobilité
 - Morphologie



Examens complémentaires

Le spermogramme : terminologie

Terminology	Definition
Normozoospermia	Normal parameters
Asthenozoospermia	< 32% with forward progression (a + b)
Teratozoospermia	Strict criteria $\leq 4\%$ (poor prognosis)
Oligoasthenoteratozoospermia	Disturbance of all 3 variables
Azoospermia	No spermatozoa in the ejaculate
Oligospermia	Ejaculate volume <1.5 ml
Aspermia	No ejaculate



Examens complémentaires

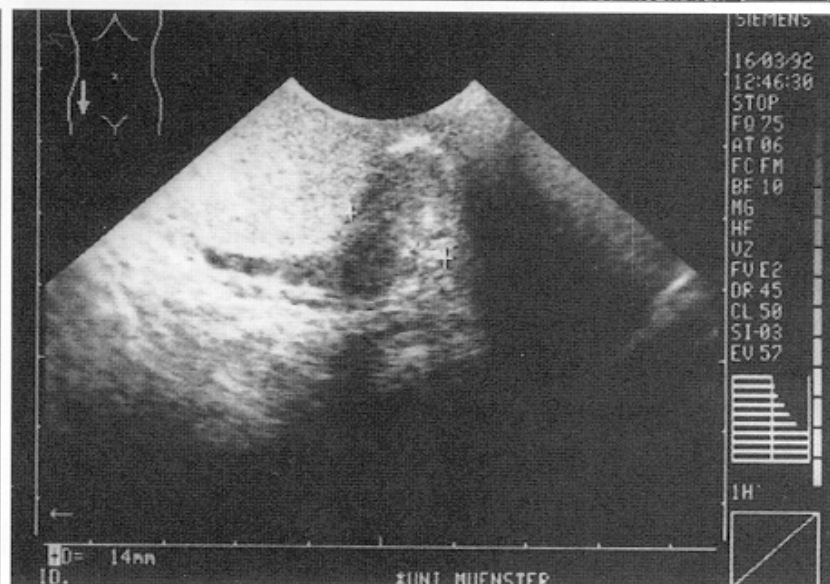
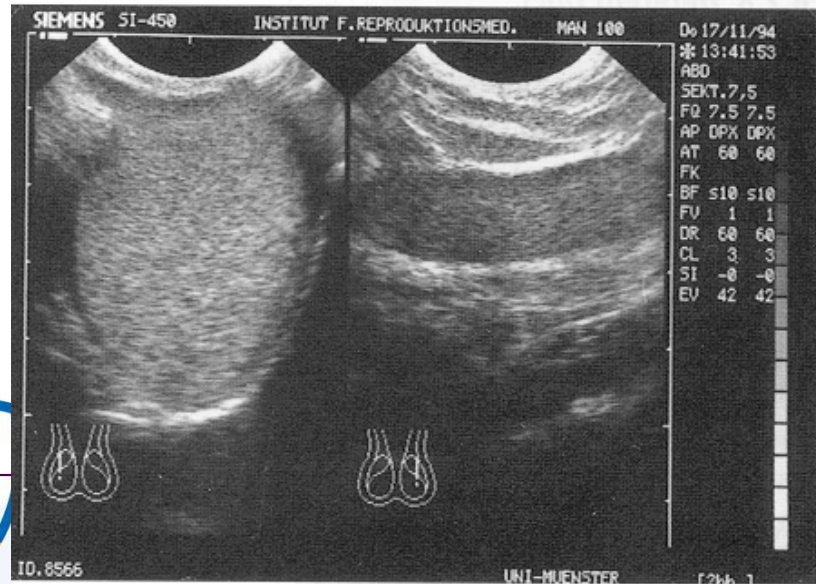
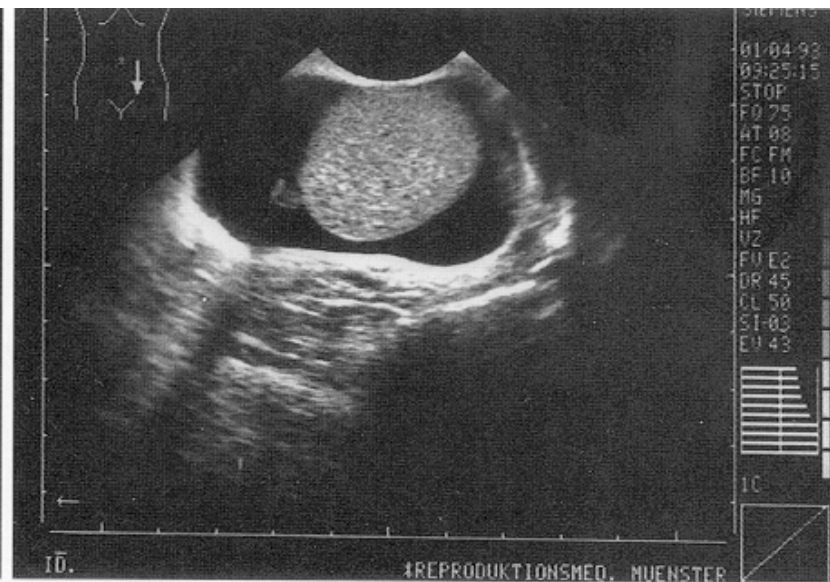
Dosages hormonaux :

- LH (pulsatilité) - FSH (hypogonadisme primaire ou secondaire)
- Testostérone (variations diurnes : matin 20 à 40 % + ↑)
- Test au GnRH (si LH et FSH ↓)
- PRL - test au TRH
- Oestradiol
- Test à l'HCG (stimule production de testostérone par cellule de Leydig)
- Inhibine B (rythme circadien) cellule de Sertoli, corrélation avec :
 1. FSH
 2. cc spz
 3. vol. testiculaire



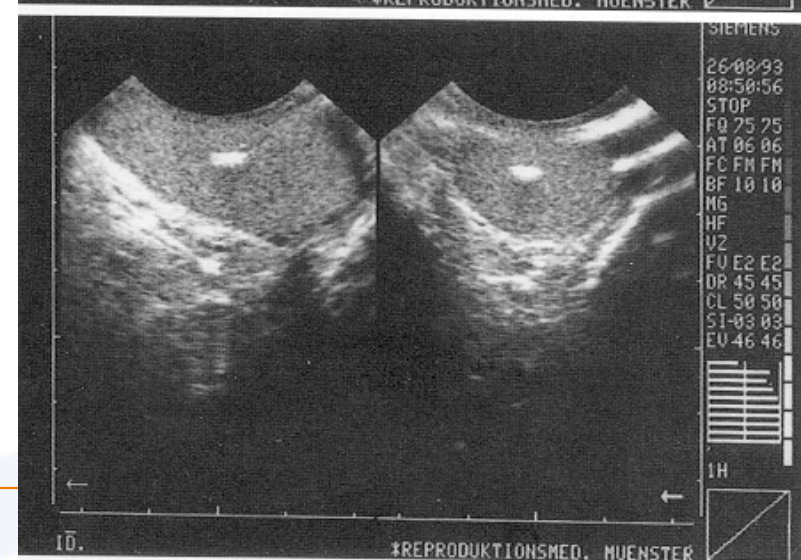
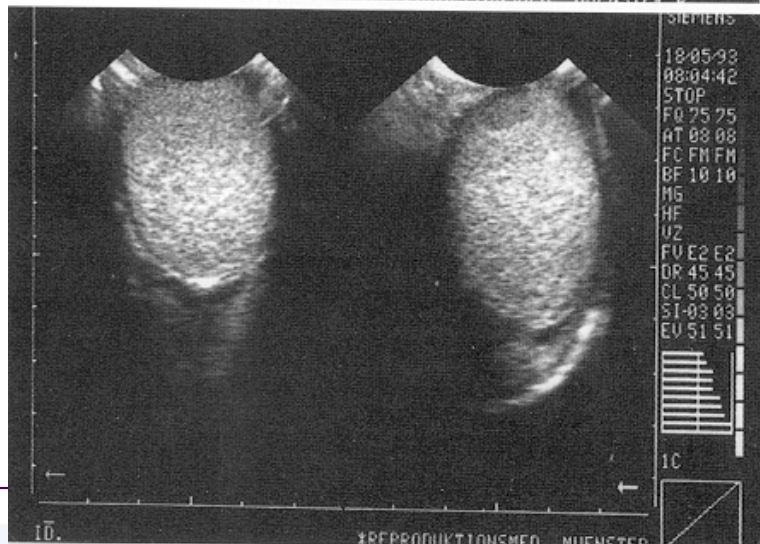
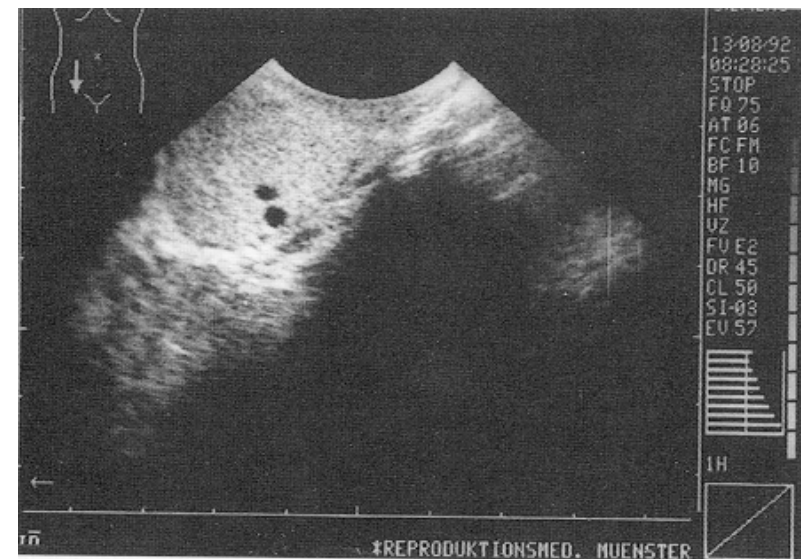
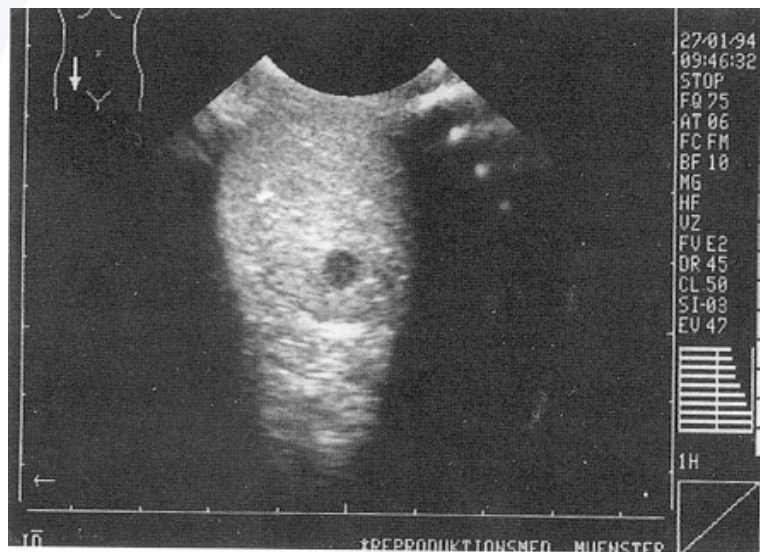
Examens complémentaires

Echographie - Doppler scrotale :



Examens complémentaires

Echographie scrotale :



Examens complémentaires

Echographie transrectale :

- Prostate
- Vésicules séminales

RMN hypophysaire:

- Hypogonadisme hypogonadotrope

RMN abdomino-pelvienne :

- Cryptorchidie
- Anorchie uni ou bilatérale

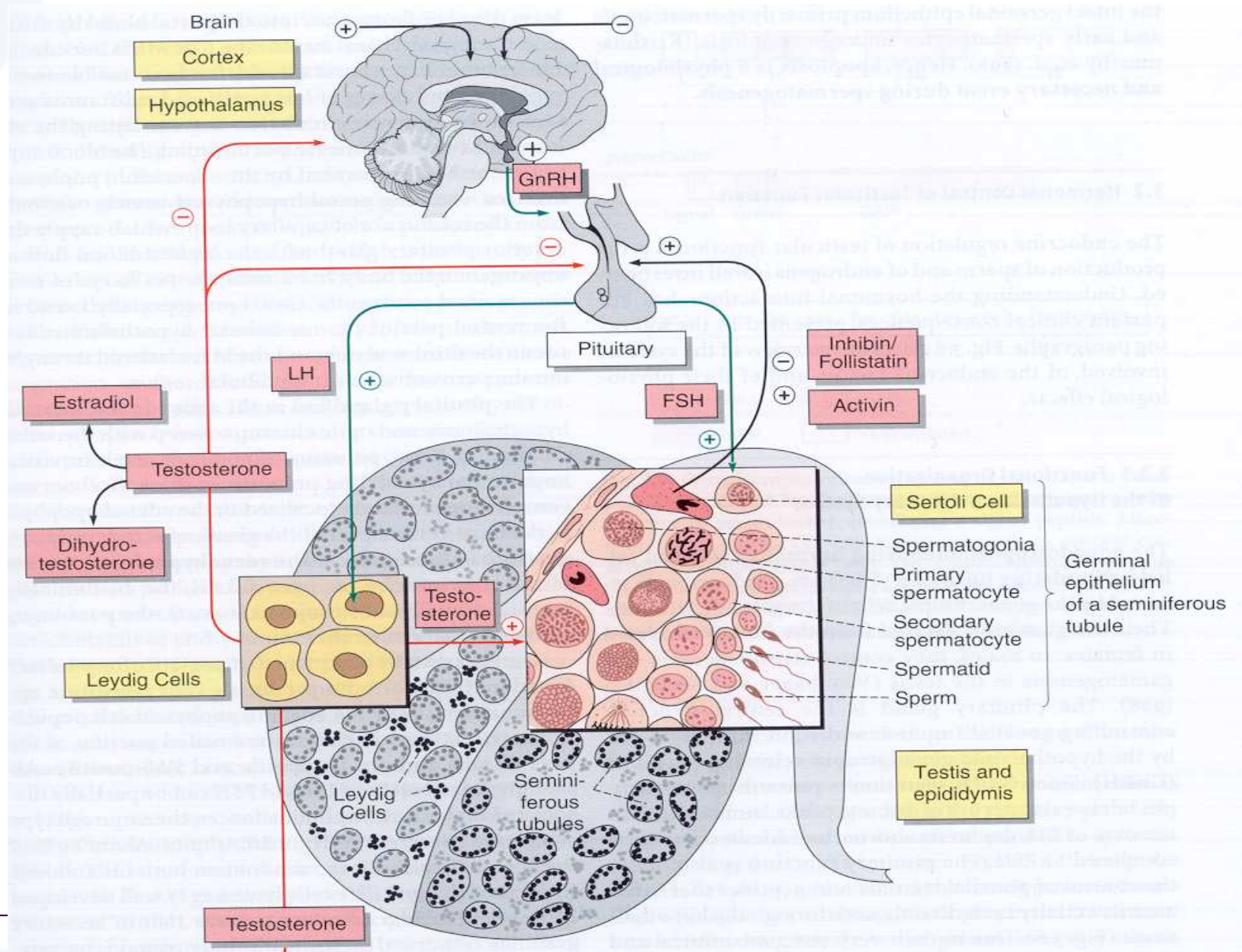


Diagnostic différentiel des stérilités masculines

- Pré-testiculaire : hypothalamo-hypophysaire
- Testiculaire
- Post- testiculaire : voies éjaculatrices
- Dysfonction éjaculatoire
- Désordres des organes cibles des androgènes
- Dysfonction sexuelle
- Varicocèle



Organisation fonctionnelle du testicule



Infertilité masculine et profil endocrinien

Type d' OAT/azoospermie	LH	FSH	Testostérone	Diagnostic
Hypergonadotrope	↑	↑	↓, Nle	Dysfonction testiculaire Arrêt de maturation précoce
Hypogonadotrope	↓	↓	↓	Stimulation hormonale anormale Fonction testiculaire normale (à priori)
Eugonadotrope	Nle	Nle	Nle	Obstruction Arrêt de maturation tardif Dysfonction éjaculatoire Dysfonction sexuelle

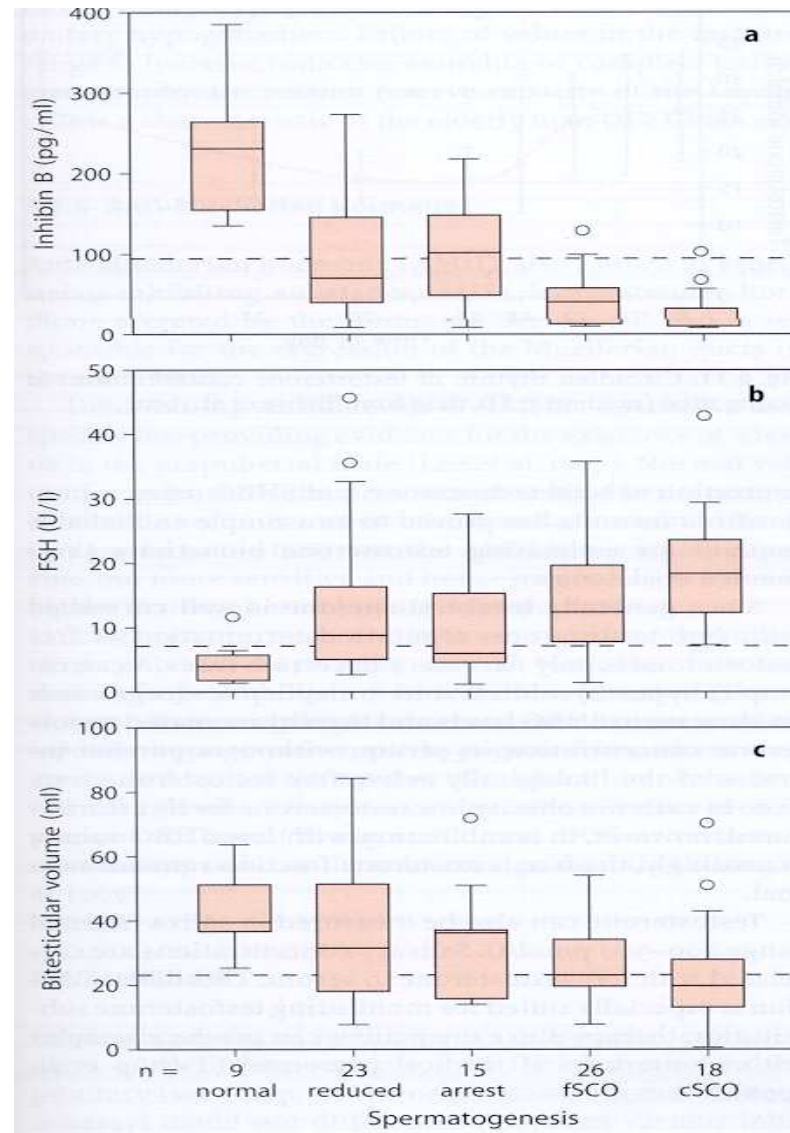


Examens complémentaires

Inhibine

FSH

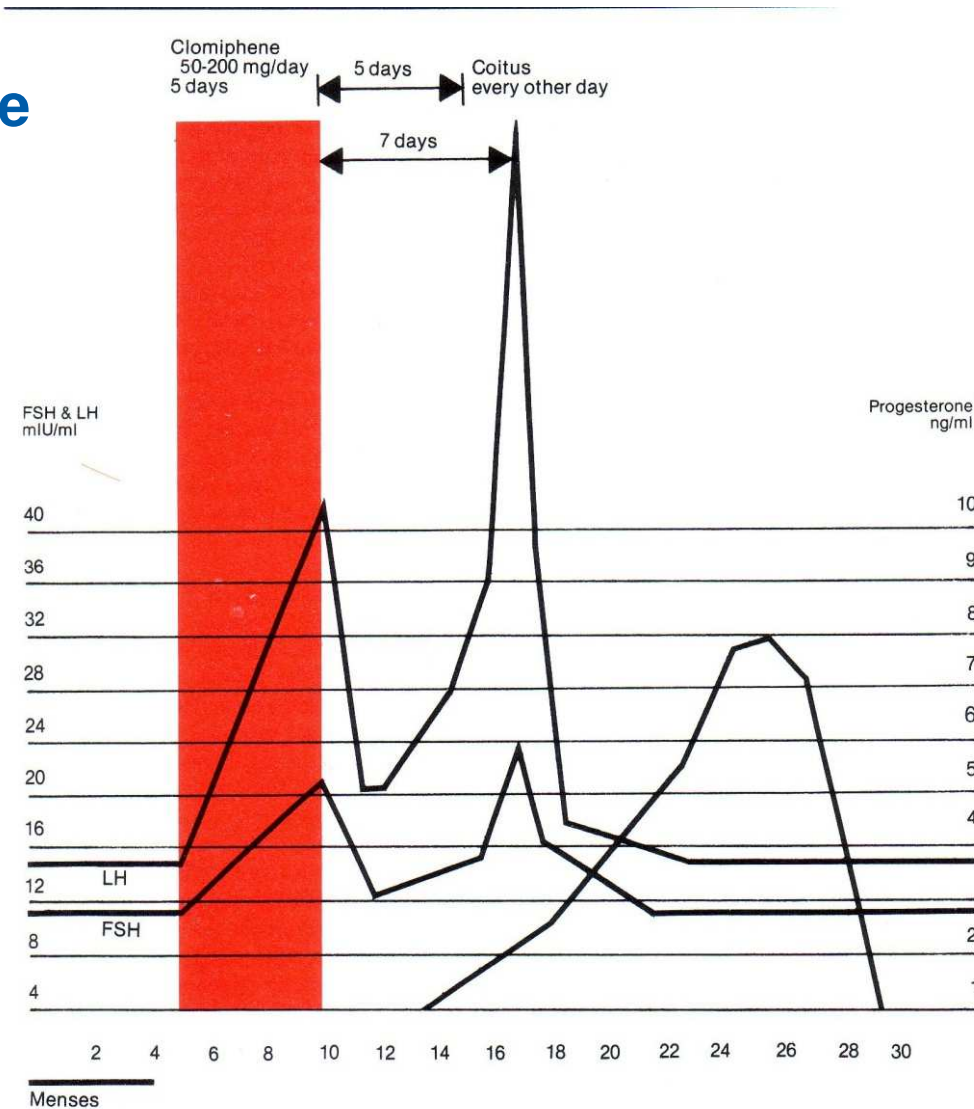
Volume testiculaire



Traitements de la dysovulation

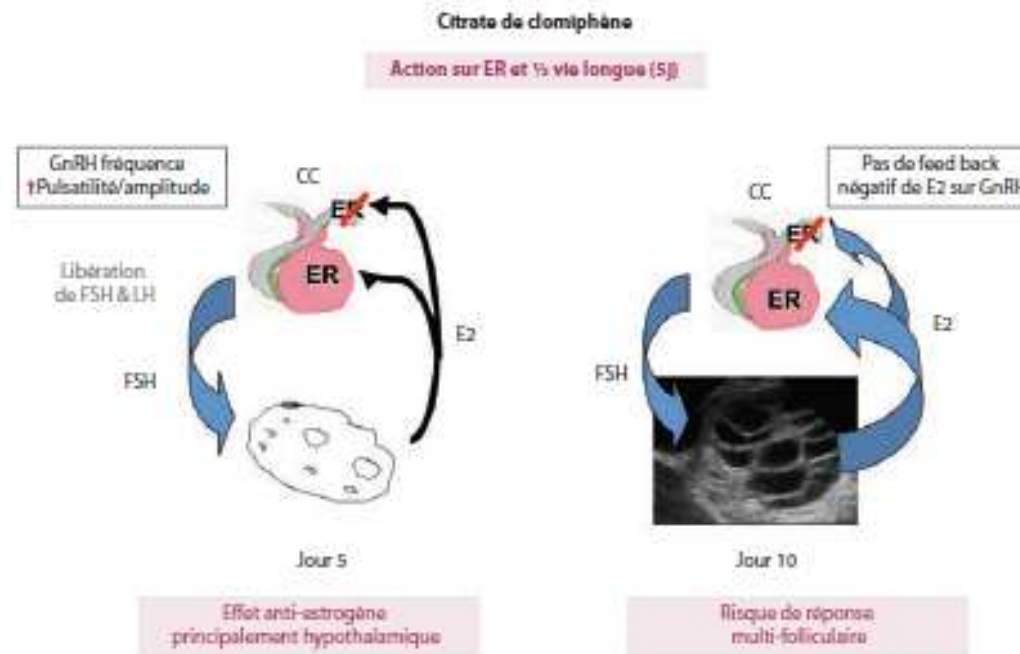
Induction d'ovulation

Citrate de clomiphène



Induction d'ovulation

Monitoring échographique : follicule 23 à 28 mm; endomètre > 8 mm



Taux de grossesses multiples : 6-10%

Maximum 6 cycles

- Cancer ovaire (*Rizzuto et al, 2019 Cochrane; Trabert et al, 2013*)
- Cancer endomètre: effet dose (2000mg, 7 cycles) (*Skalkidou et al., 2017; Brinton et al, 2013; Althuis et al, 2005*)

	RR	IC
Infertiles	1.56	1.1-2.1
Infertiles exposées au CC	2.14	1.3-3.3
Infertiles exposées au Gn	1.26	0.3-3.7



Traitements de la dysovulation

Induction d'ovulation

Citrate de clomiphène

Cible	Conséquence
Hypothalamus	↑ GnRH
Hypophyse	↑ LH
Ovaires	↑ action FSH → aromatase
Glaire	↓ volume, filance
Endomètre	↓ épaisseur Altération de la vascularisation

Temps de $\frac{1}{2}$ vie = 5 jours

→ Différents schémas d'administration



Induction d'ovulation

Gonadotrophines

FSH/LH-activité LH
urinaires
recombinantes

HCG: effet LH-like
urinaire
recombinant



Induction d'ovulation

Gonadotrophines

- Low dose
- Step up



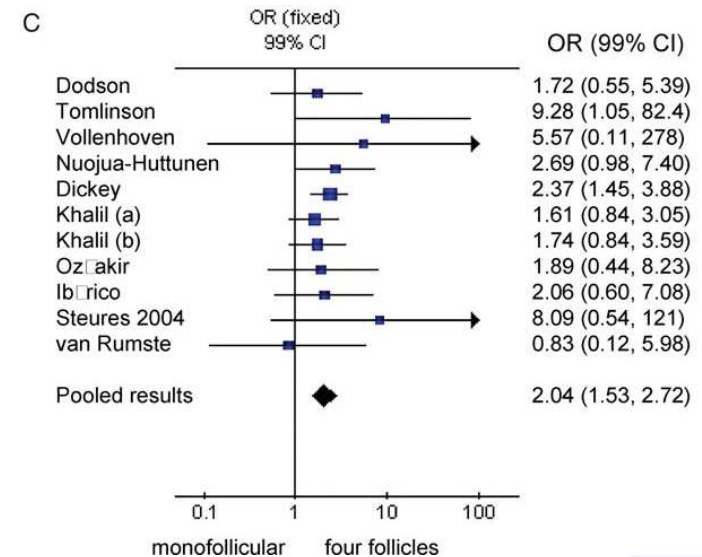
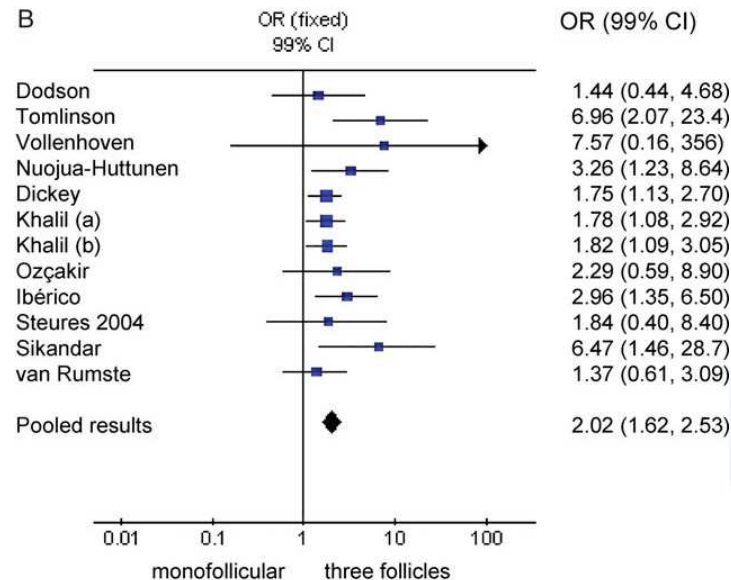
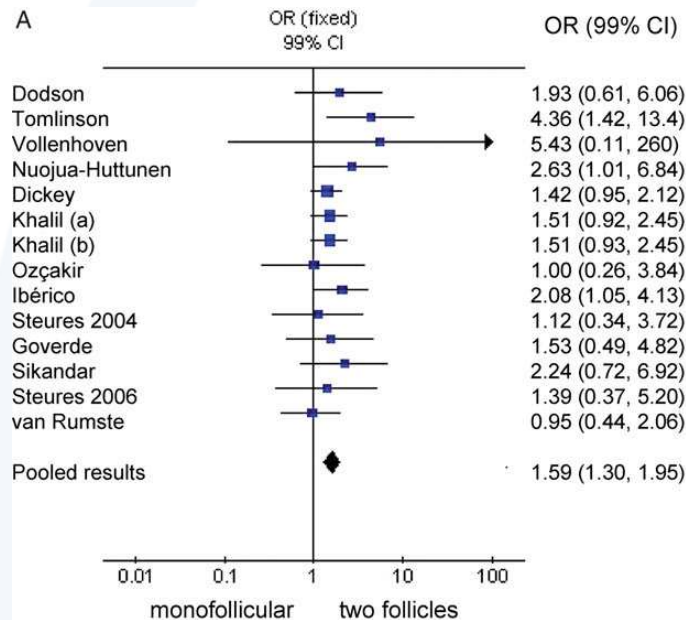
- FSHr = FSHu
- Maximum 12 cycles
- Monitoring échographique : maximum 2 follicules
- Dosages hormonaux (E2 – LH +/- prog)



Traitements de la dysovulation

Induction d'ovulation

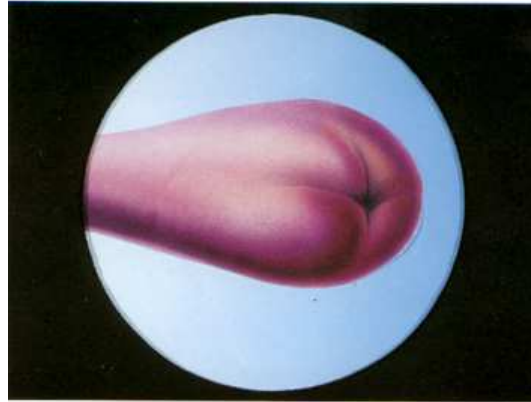
14 études – 11599 cycles



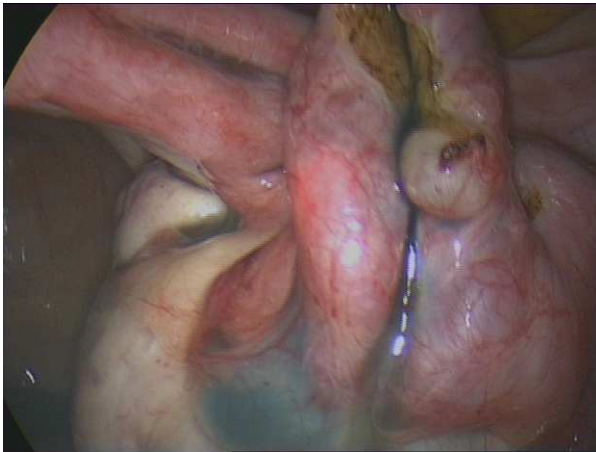
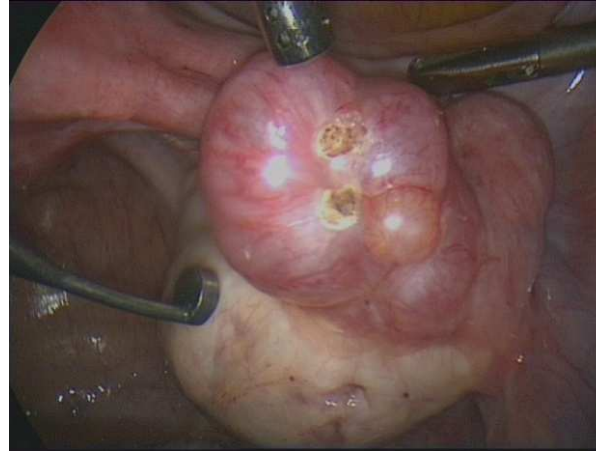
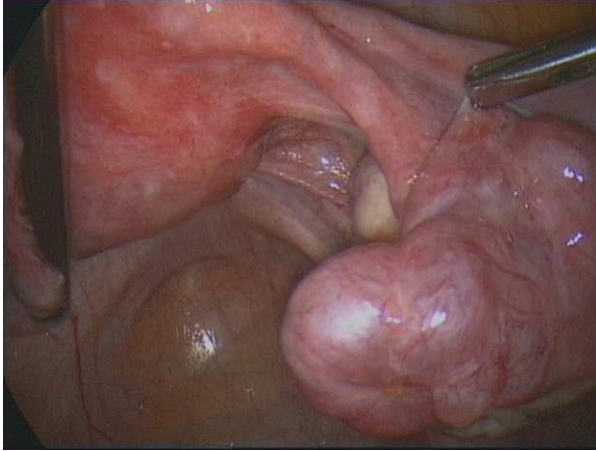
Le risque de grossesses multiples après 2, 3 ou 4 follicules est augmenté: 6, 14 et 10% sans gain substantiel sur le taux de grossesse global



Traitement de l'obstruction tubaire distale: technique de laparoscopie

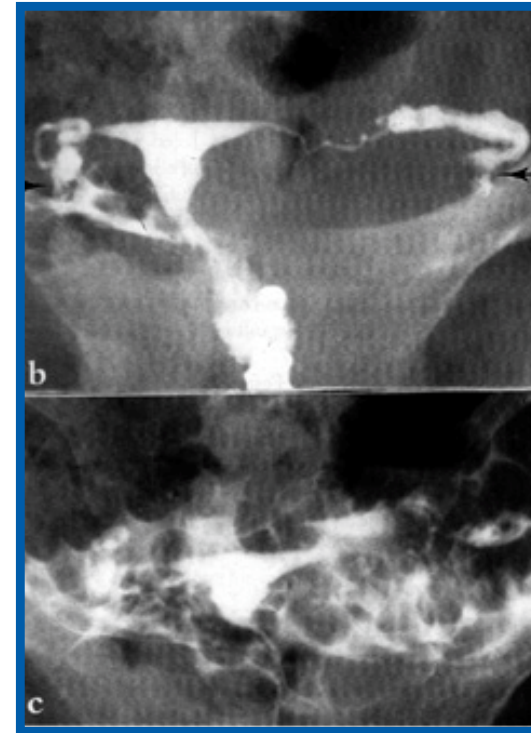
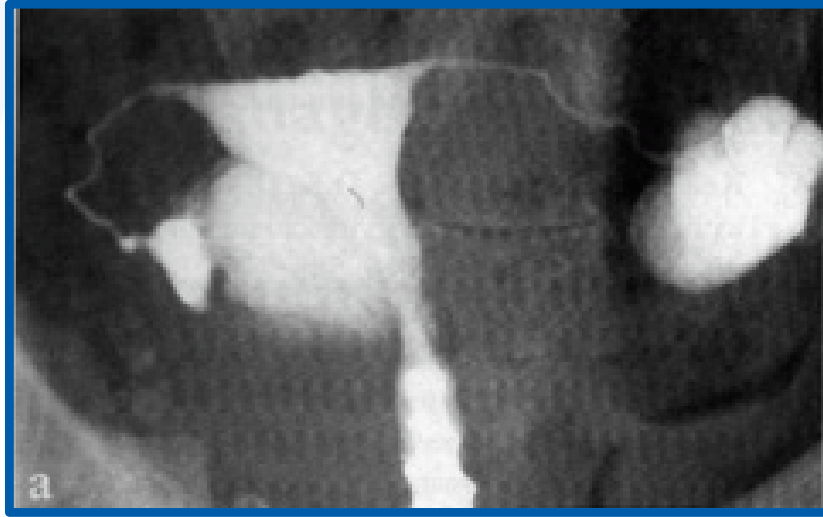


Traitements: salpingonéostomie



Facteurs mécaniques

Traitements: salpingonéostomie



Tubaire

- Dilatation ampullaire
- Plis ampullaires
- Epaisseur de la paroi ampullaire
- Adhérences intratubaires
- Apparence de la muqueuse tubaire
- Etat microscopique

Extratubaire

- Adhérences annexielles
- Endométriose



Facteurs mécaniques

Traitements: salpingoéostomie

	GIU	GEU
Classe I	62 %	2 %
Classe II	58 %	4 %
Classe III	25 %	11 %
Classe IV	22 %	9 %
Classe V	0 %	15 %
	23 %	10 %



Chirurgie tubaire/ FIV d'emblée?

Prospective study (204 patients)

Characteristics	Salpingectomy	Hydrosalpinges	<i>p</i>
Implantation rate (%)	25,6	12,3	0,038
Pregnancy rate (%)	45,7	22,5	0,029
Delivery rate (%)	40	17,5	0,038

Strandell et al.; 1999



Chirurgie tubaire/ FIV d'emblée?

Classe I
Classe II

Traitement
LPS
conservateur

Classe III
Classe IV

Traitement
LPS
conservateur

HSG à 3 mois

OK

Essai spontané

OTD

Classe V

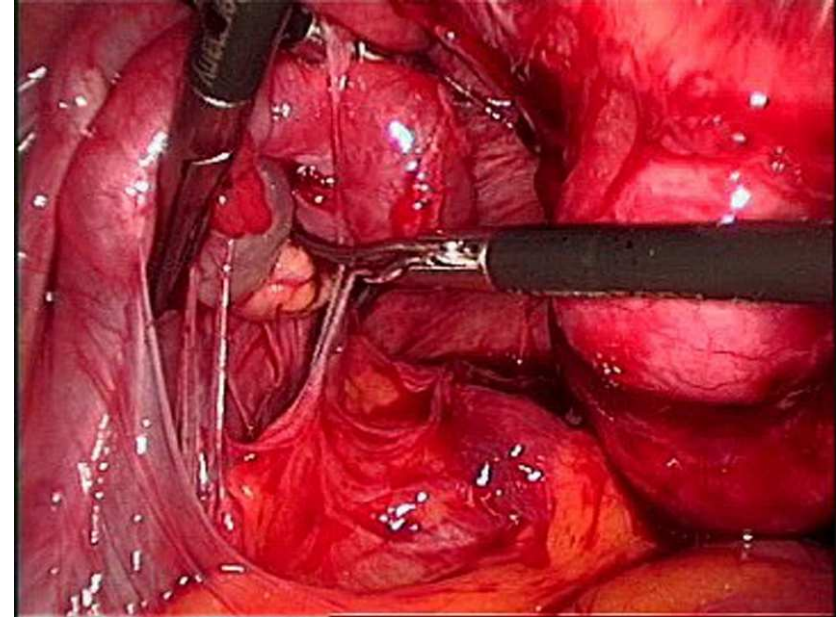
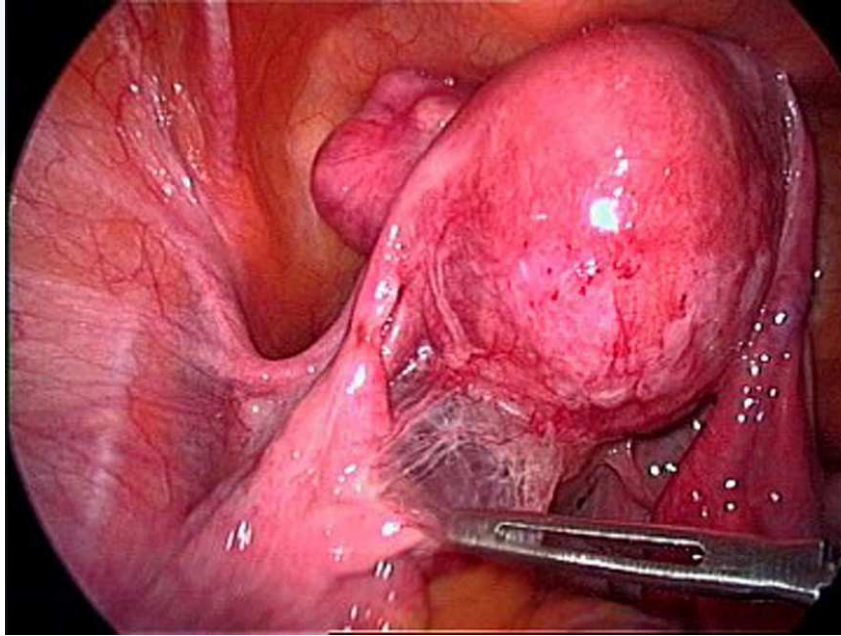
LPS salpingectomie

FIV

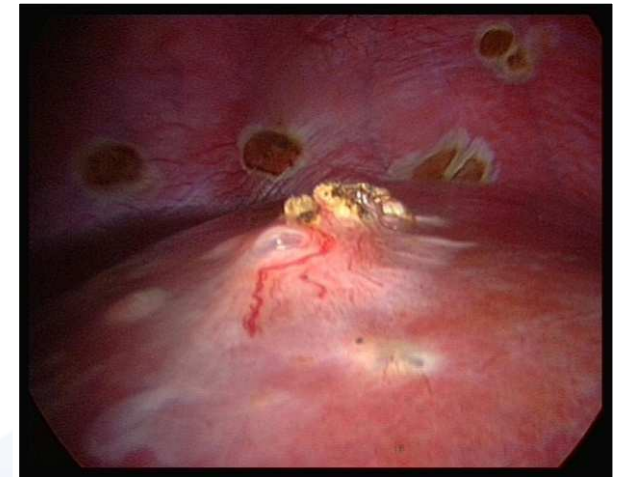
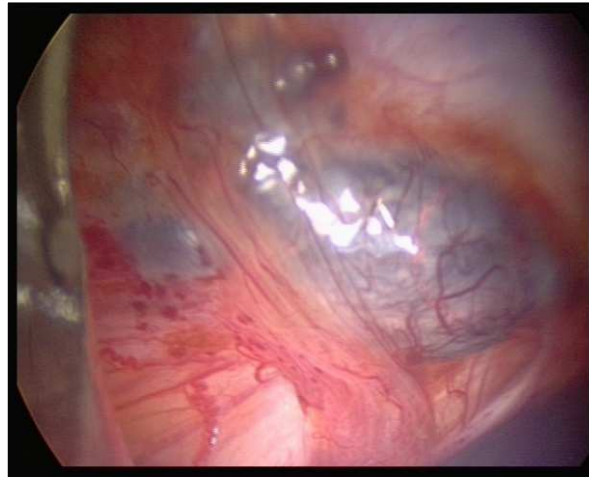
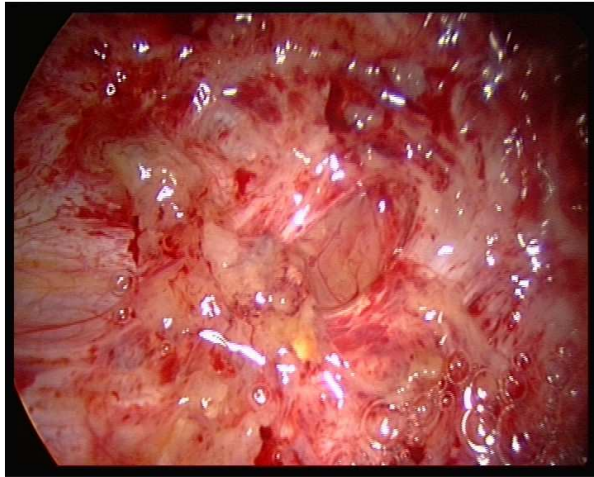


Facteurs mécaniques

Traitements: adhésiolyse



Traitement: endométriose péritonéale



Insémination intravaginale/intracervicale (cupule de SEMM)

IIU (IAC)

FIV

FIV-ICSI

Utile si taux de grossesse obtenu est supérieur au taux de grossesse spontané (20 - 25 % $\rightarrow$ 0.75- 4 % > 12 mois RS non protégés)



IIU ou IAC

- Monitoring de l'ovulation naturelle
- Optimisation du timing ovulatoire par HCG 5000UI
- Indications :
 - PCT ou PIT mauvais
 - Antécédents de conisation avec glaire réduite
 - Stérilité immunologique si taux d'AC bas
 - Facteur masculin : oligozoospermie modérée
 - Stérilité idiopathique
 - Ejaculation rétrograde (préparation spermatique à partir des urines alcalinisées)
- « Pas » de grossesse si $cc < 1 \cdot 10^6/ml$



Fécondation in vitro

Fécondation hors du corps de la femme

Etapes

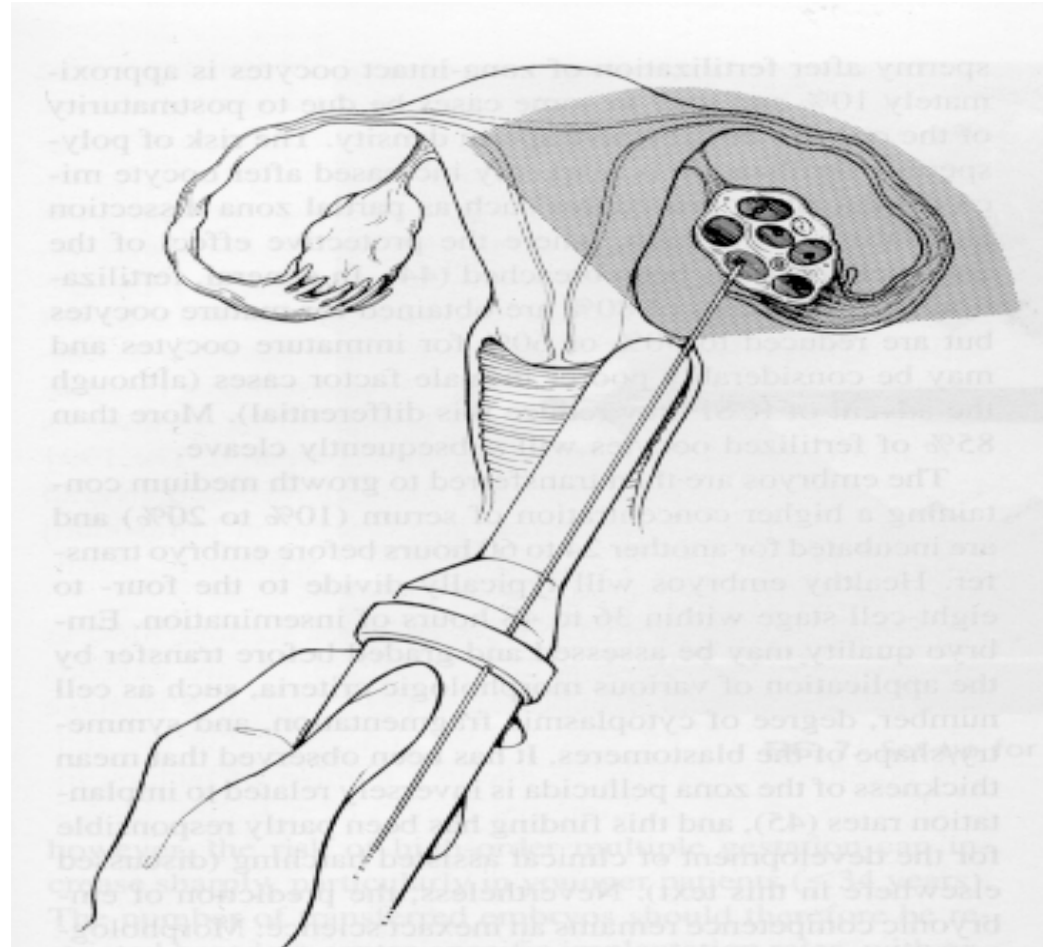
1. Stimulation ovarienne
2. Récupération d'ovocytes au niveau des follicules préovulatoires
3. Insémination classique / ICSI: fonction de la récupération de spermatozoïdes mobiles et du taux de fécondation lors d'essais antérieurs
4. Obtention du zygote après fertilisation
5. Clivage et développement embryonnaire
6. Transfert des embryons après 2 - 3 - 5 ou 6 jours de culture



La stimulation ovarienne



La ponction ovocytaire



Fécondation in vitro: Insémination normale

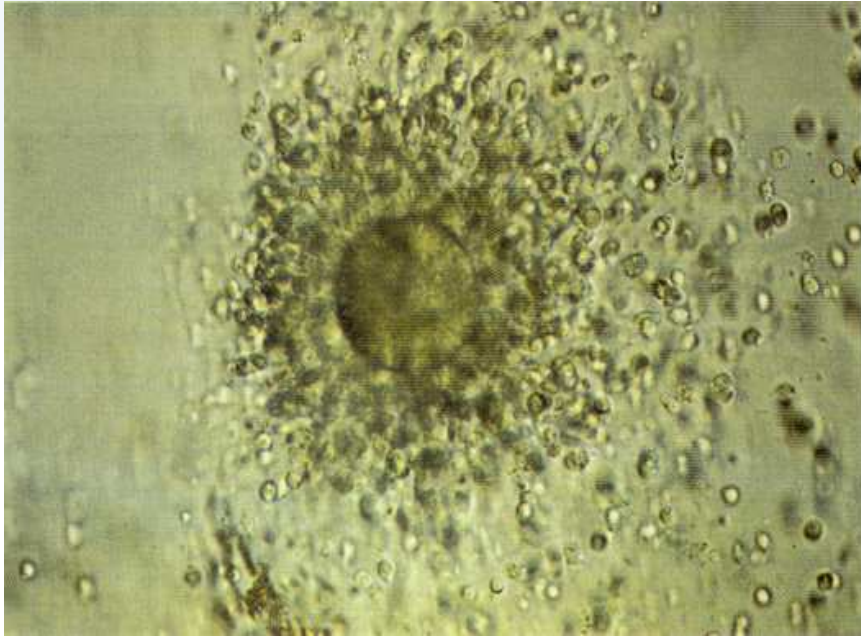


Interaction des ovocytes avec
un nombre supraphysiologique
de spermatozoïdes mobiles



Fécondation in vitro:

Techniques de fertilisation microassistée

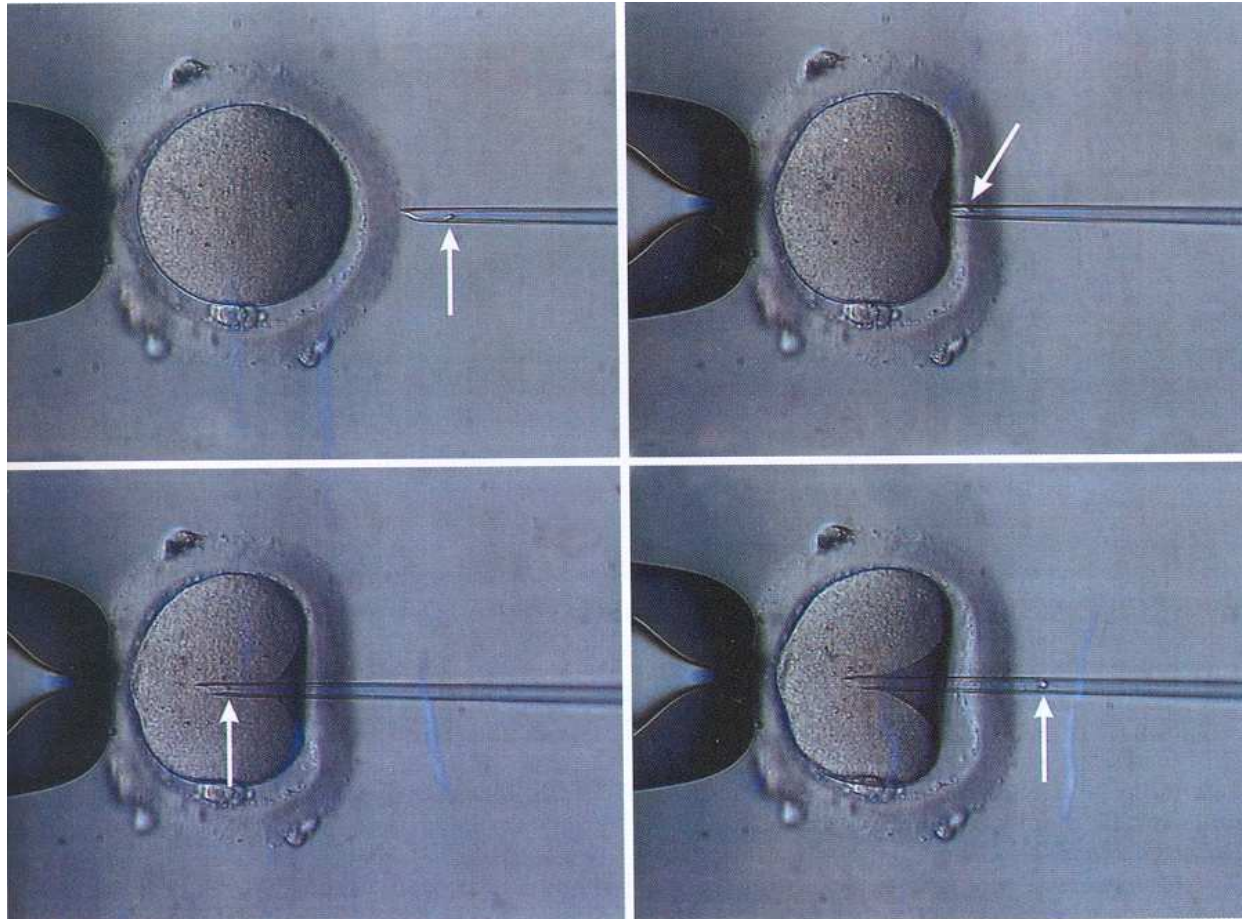


Préparation des ovocytes par enlèvement des cellules du cumulus oophorus et de la corona mediata
Enzymatiquement par hyaluronidase
Mécaniquement par μ pipettes

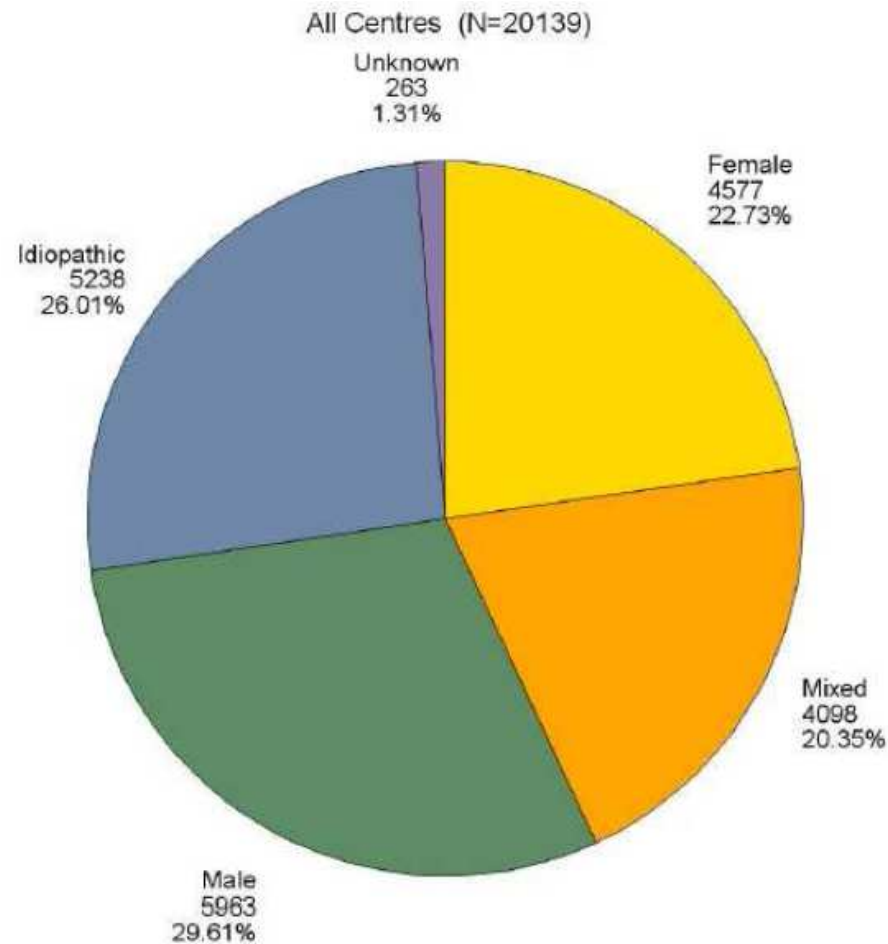


Fécondation in vitro:

Techniques de fertilisation microassistée



Fécondation in vitro: indications



1439 cycles are counted as No male pathology due to non-applicability (lesbian=536, single=891 and other=12)



Fécondation in vitro

Facteurs pronostiques

- Age
- POF: AMH, nombre de follicules antraux; FSH
- Tabac
- Obésité
- Tératozoospermie sévère (<4%)
- Grossesse antérieure (même conjoint)
- Durée de stérilité



- Induction de spermatogenèse par Gn (HH)
- IAC (atteinte modérée)
- FIV/ FIV-ICSI (atteinte sévère)
- TESE/ FIV-ICSI (azoospermie)
- IAD

Plus: voir cours à option andrologie (Obst 2162)

