

Partea I

Abordul infertilității cuplului

CAPITOLUL 1

Dorința de a avea un copil - o situație cu care se confruntă ginecologii (*M. Flis-Trèves*) 3

O dorință înăscută (3), Așteptare insuportabilă (3), Diagnosticul de infertilitate (4), Sterilitatea psihogenă (4), Cuvântul, sprijin pentru reproducerea asistată medical (5).

CAPITOLUL 2

Foliculogeneza. Esențialul necesar pentru medicul de medicină reproductivă (*J.-N. Hugues*) 7

Clasificarea foliculilor ovarieni (7), Reglarea creșterii foliculare (8).

CAPITOLUL 3

Importanța rezervei ovariene

(*D. de Ziegler, P. Pirtea, K.-R. Pocate Cheriet*) 13

Rezerva ovariană (13), Rezerva ovariană și alegerea protocolului de stimulare (16), Preconizarea răspunsurilor excesive sau prea slabe (17), Preconizarea ratelor de sarcini (17), Preconizarea și evitarea riscurilor stimulării (18), Anticiparea endometriozei și ovarelor polichistice (SOPC) (19), Concluzie (19).

CAPITOLUL 4

Beneficiile examinării ecografice în evaluarea fertilității feminine (*E. Nataf, C. Ferretti, M. Valière*) 21

Tehnică: sfaturi și trucuri (21), Producția de gameți: ovarele (22), Transportul gameților: anexe (27), Nidația: uterul (28).

CHAPITRE 5

Tratamentul chirurgical esențial în cazul infertilității feminine

(*H. Fernandez, A.-G. Pourcelot, P. Capmas*) 37

Locul chirurgiei tubare (37), Tratamentul aderențelor (38), Locul chirurgiei robotice în infertilitate (38), Histeroscopia operatorie (38), Chirurgia fibromelor (38), Tratamentul polipilor (42), Chirurgia malformațiilor uterine (42), Chirurgia sinechiilor uterine (43), Fibroamele și infertilitatea (43), Concluzii (44).

CAPITOLUL 6

Când intervenim în caz de endometrioză înaintea reproducerii medical asistate?

(*P. Santulli, V. Gayet, L. Marcellin,*

M. Bourdon, P. Marzouk, D. de Ziegler, C. Chapron) 47

Impactul endometriozei asupra fertilității (47), Considerente practice (49), Concluzie (51).

CAPITOLUL 7

Patologiile endocrine (fără includerea axului hipotalamo-hipofizo-ovarian) și infertilitatea (*C. Sonigo, C. Vinolas,*

H. Gronier, J.-N. Hugues) 53

Hiperprolactinemia (53), Patologiile tiroidiene (54), Patologii suprarenaliene (55), Insuficiența ovariană prematură (57).

CAPITOLUL 8

Spermatogeneza (*J.-F. Guérin*) 59

Inițierea și evoluția ontogenetică a spermatogenezei (59), Desfășurarea spermatogenezei (59), Ciclul spermatogenetic (61), Celulele Sertoli și controlul spermatogenezei (63).

CAPITOLUL 9

Citirea spermogramei, a spremocitogramei și tehnicile de analiză a genomului din spermatozoid (*N. Belhadrie-*

Mansouri, N. Celton, A. Devaux, H. Copin, P. Merviel, M. Benkhalifa) 65

Analiza spermei (65), Recoltarea spermei (65), Examenul macroscopic (65), Examenul microscopic (65), Biochimie seminală (67), Testul de supraviețuire la migrație (67), Test imunologic (68),

Spermocultura (68), Analiza anomaliilor din
genomul spermatozoidului (68), Concluzie (70).

CAPITOLUL 10

Bilanțul complementar al pacientului prezentând o azoospermie sau oligoastenospermie (C. Methorst)

71

Examenul clinic și interogatoriul pacientului (71),
Evaluarea hormonală plasmatică (72), Ecografie (72),
Analiza semiologică a ADN-ului spermatozoidului
ejaculat (73), Studiile genetice (73), Teste predictive
ale spermatozoizilor la biopsie (74).

CAPITOLUL 11

Infertilitate prin insuficiență gonadotropă

(C. Grysole, D. Dewailly)

77

Caracteristici generale ale insuficiențelor gonado-
trope (77), Etiologii (77), Concluzie (80).

CAPITOLUL 12

Sindromul ovarelor polichistice, o patologie frecventă, denumită greșit

(P. Bouchard)

82

Definiție (82), Repartizare geografică (83), Ano-
malii hormonale (83), Ecografia pelviană (83),
Fiziopatologie (83), Genetică (84), Riscurile asociate
sindromului de ovare polichistice (85), Tratament
(85), Concluzie (86).

CAPITOLUL 13

Infertilitate de cuplu: prima consultație (C. Yazbeck)

87

Anamneza și explorările clinice ale femeii (87),
Anamneza și explorările clinice ale bărbatului
(90), Alte teste (92), Concluzii (92).

CAPITOLUL 14

Importanța factorilor nocivi, de nutriție, de greutate și ai mediului în fertilitatea cuplului (S. Alvarez)

93

Infertilitatea în Franța (93), Prevenția infertilității
(93), Vârsta, fertilitatea și durata de expunere la
toxine (95), Concluzii (97).

CAPITOLUL 15

Cum se stabilește un prognostic despre șanse de sarcină la cuplul infertil? (J.-L.

Pouly, C. Chauffour, L. Janny, F. Brugnon, L. Dejou-Bouillet,
A.-S. Gremeau, S. Mestres)

99

Epidemiologia rezultatelor tratamentelor (99),
Factori ce afectează rezultatele tratamentelor
(100), Alternativele (103), Cum cuantificăm
prognosticul (103), Concluzie (106).

CAPITOLUL 16

Consultația etică și infertilitatea (P. Atlan)

107

Religiile monoteiste (108), Pregătirea unei
consultații etice practice (108), Exemple de
situații întâlnite în consultația etică privind
infertilitatea (109), Etica profesională și
convingerile și/sau religia medicului (110), Ce
este etica? (111).

Partea a II-a

Reproducerea umană asistată medical în practică

CAPITOLUL 17

Inseminarea intrauterină: indicații, realități, rezultate

(C. Splingart, A. Catteau, P. Barrière)

115

Indicații clasice (115), Tehnica inseminării intra-
uterine (115), Rezultate (117), Discuții (117),
Concluzii (120).

CAPITOLUL 18

Stimularea ovariană pentru fertilizarea in vitro: protocoale comune (R. Fanchin, A.

Oppenheimer)

121

Protocoale «lungi» cu agonisti (121), Protocol
«scurt» cu agonisti (122), Protocoale cu antagonisti
(123), Câteva constrângeri fiziologice (124),
Declanșarea ovulației (127), Suportul fazei luteale
(127), Diferite medicamente pentru susținerea
fazei luteale (128), Concluzii (129).

CAPITOLUL 19

Stimularea la pacientele «slabrespondente» în FIV (C. Tibi)

133

Markerii de rezervă ovariană (133), De ce o
pacientă are o scădere a rezervei ovariene? (134),
Protocoale de stimulare (134), Alegerea
protocolului de stimulare (134), Dozele de
gonadotropine (135), Tipul de gonadotropine
(135), Pretratamente (135), Co-tratamente (135),
Strategii alternative (135).

CAPITOLUL 20

Metode de prevenție a hiperstimulării ovariene

(S. Fay, P. Oger, S. Pereylevade, J.-M. Ayoubi) 139

Care este fiziopatologia HSO? (139), Care sunt pacientele cu risc? (140), Cum evităm? (141), Care sunt modalitățile de tratament a unei HSO? (142), Concluzie (143).

CAPITOLUL 21

Recoltarea ovocitară

(C. Rongieres, O. Pirrello) 145

Perioada de latență între inducerea ovulației și punctia ovariană (146), Igiena punctiei foliculare (146), Analgezia și anestezia punctiei foliculare (147), Este necesar lavajul folicular (flushing-ul)? (148), Complicațiile recoltării de ovocite (151), Concluzii (154).

CAPITOLUL 22

Indicații și tehnici de prelevare testiculară și epididimară

(C. Methorst, V. Izard) 156

Prelevarea spermatozoizilor: sincronă sau asincronă? (156), Locul prelevării: epididim sau testicul? Pe partea stângă și/sau pe partea dreaptă? (158), Recoltarea chirurgicală în afara azoospermiei (159), Cum putem ameliora rezultatele extragerii chirurgicale? (159), Ce modalități de prelevare? (160).

CAPITOLUL 23

Tehnici de laborator: IMSI, ICSI, embrioscopie, culturi prelungite, eclozare asistată (M. Poulain)

164

Fertilizarea gameților cu micromanipulare: ICSI și IMSI (164), Cultură embrionară: cultura prelungită și *time lapse* (165), Eclozare asistată sau *hatching*.

CAPITOLUL 24

Fecundarea *in vitro*: tehnici, echipament și calitate în cadrul laboratorului de reproducere umană asistată medical

(L. Hesters, A. Le Bras-Mayeur, N. Achour-Frydman) 170

Tehnici (170), Calitatea în laboratorul de RUAM: gestiunea riscurilor (173), Concluzii (178).

CAPITOLUL 25

Clasificarea embrionilor: de la zigot la blastocist (M. Dumont)

179

Clasificarea și scindarea precoce a zigotilor în Z1 (179), Clasificarea embrionilor în stadiu precoce (Z2-Z3) (181), Clasificarea morulelor (Z4) și blastocistilor (Z5-Z6) (182), Avantajele și limitele clasificărilor (183).

CAPITOLUL 26

Congelarea ovocitelor și a embrionilor

(P. Boyer, D. Montjean, C. Siraudin, M. Gervoise-Boyer) 185

Tehnici de bază (185), Securitatea utilizării de azot lichid (186), Experiență (186), Rezultatele aplicate embrionilor (187), Rezultatele aplicate ovocitelor (188), Concluzii (189).

CAPITOLUL 27

Transferul: uzanțe și obiceiuri

(S. Fay, S. Peyrelelade, P. Oger) 193

Evaluarea înainte de transferul embrionar (193), Alegerea numărului de embrioni pentru transfer (194), Condiții tehnice ale transferului de embrioni pentru clinician (194), Factorii care influențează rezultatele transferului de embrioni (196), Genetica endometrului și implantarea (197), Conclusion (197).

CAPITOLUL 28

Ce sprijin alegem pentru faza luteală?

(C. Avril) 199

Progesteronul (199), hCG (200), Estrogenul (200), Protocoale antagoniste și declanșare prin intermediul agonistilor de GnRH (201), Adjuvanți în cadrul fazei luteale în FIV/ICSI (201), Corticosteroizii (201), Aspirina (202), Heparină cu greutate moleculară mică (202).

CAPITOLUL 29

Când este necesară consilierea cuplului în scopul opririi eforturilor procreerii prin metode clasice de reproducere asistată?

(J.-M. Antoine, E. Mathieu d'Argent, L. Selleret) 205

Un număr ridicat de tentative fără succes (205), Imposibilitatea obținerii unor ovocite de bună calitate (205), Eșecurile ce țin de partener (206), Eșecul dezvoltării embrionare *in vitro* (207), Eșecul transferului de embrioni în cavitatea uterină (207), Eșec repetat de implantare (207), Eșec în dezvoltarea sarcinii (207), Risc excesiv (208), Concluzii (208).

Transparența: cum se exprimă rezultatele reproducerii umane asistate?

(J. Belaisch-Allart)

209

Rezultatele RUA: ratele de sarcini (209), Există transparență ideală? (211), Rezultatele publicate în Franța: Agenția de Biomedicină (212).

CAPITOLUL 31

Copiii obținuți prin reproducere umană

asistată: copii «ca și ceilalți» (S. Epelboin) 215

Datele medicale (216), Copiii din RUAM: experiența modului de concepție și locul în filiație (220), Concluzii (222).

CAPITOLUL 32

Sarcina obținută prin tehnici de

reproducere umană asistată (B. Hédon,

A. Torre, R. Rayssiguier, S. Deutsch-Bringer)

225

Sarcina de la asistență medicală la procreație (225), Supravegherea sarcinii după RUA (228), Concluzie (229).

Partea a III-a

Situații particulare

CAPITOLUL 33

Conservarea fertilității feminine

(S. Duros, C. Vinolas, C. Sifer, M. Grynberg)

233

Indicații (233), Consultația în vederea conservării fertilității (234), Diferite tehnici de conservare a fertilității (235), Cadrul legal (238).

CAPITOLUL 34

Analiza primului globul polar sau

diagnosticul preconcepțional: o tehnică

inovatoare? (F. Vialard, L. Alter, D. Molina-Gomes, F.

Boitrelle, M. Bergere, J. Selva)

241

Contribuția gameților în apariția aneuploidiei (242), Diagnosticul preconcepțional pe primul globul polar în Franța (244), Analiza primului globul polar: interes în cunoașterea mecanismelor implicate în aneuploidii ovocitare (247), Care sunt progresele la care sperăm astăzi? (249), Concluzie (249).

CAPITOLUL 35

Diagnosticul genetic preimplantare (A. Le

Bras-Mayeur, L. Hesters, N. Ahdad-Yata, M.-L. Maurin, J.

Steffann, N. Achour-Frydman)

253

Cadrul juridic al diagnosticului preimplantare (253), Indicația de efectuare a diagnosticului preimplantare (254), Realizarea diagnosticului preimplantare (256), Concluzie (259).

CAPITOLUL 36

Maturarea *in vitro* (B. Salle, J. Lornage)

261

Metodologie clinică (261), Indicații (261).

CAPITOLUL 37

Donarea de ovocite în Franța (H. Letur)

265

Situația legislativă și reglementările donării de ovocite în Franța (265), Indicațiile și realizarea practică a donării de ovocite în Franța (266), Rezultate (267), Dorința de a rectifica inadvertențele cerere/ofertă (268), Perspective și concluzii (268).

CAPITOLUL 38

Spre ridicarea anonimatului donatorilor de gameți? (L. Karpel)

270

CAPITOLUL 39

Donarea și primirea de embrioni

(J. Montagut)

273

Douăzeci de ani de istorie (273), Procedura de donare embrionară (273), Procedura transferului de embrioni donați (275), Rezultate (276), Perspective ale donării de embrioni în Franța (276).

CAPITOLUL 40

Luarea în evidența medicală a cuplurilor serodiscordante în vederea procreării

(A. Benammar, L. Boistot, X. Ferraretto, M.-A. Llabador

De Royer, M. Lemoine, C. Patrat)

278

Cuplurile discordante pentru HIV (278), Cupluri discordante pentru HCV (280), Cupluri discordante pentru VHB (281).

CAPITOLUL 41

Reproducerea medicală asistată la

femeia celibatară (C. Decanter)

284

Dorința unei sarcini în afara unui proiect conjugal (284), Prezervarea fertilității la femeia celibatară: de la cancer la asistența medicală, la capacitatea reproductivă în viitor (285), Concluzie (286).

CAPITOLUL 42

Autoconservarea ovocitelor

(A. Amar Hoffet, V. Lubin, B. Rossin)

288

Tehnica utilizată: crioconservarea ovocitelor (288), Care sunt motivele evocate pentru auto-conservarea ovocitelor? (289), Aspecte ale autoconservării ovocitelor (289), Costul auto-conservării ovocitelor (290), Concluzie (291).

CAPITOLUL 43

Mamele surogat: poziția unui avocat al copilului? (C. Dolto) 293

CAPITOLUL 44

Cuplurile de femei homosexuale

(C. Giguère, I.-J. Kadoch)

296

Homoparentalitatea și reproducerea asistată medical (296), Evoluția cuplurilor de femei homosexuale în cadrul reproducerii asistate (297), Tratamente de reproducere asistată specifice cuplurilor de femei homosexuale (298), Concluzii (298).

CAPITOLUL 45

Vârsta feminină, vârsta masculină: câteva gânduri privind asistența medicală pentru procreere!

(F. Olivennes)

300

Partea a IV-a Perspective

CAPITOLUL 46

Îmbunătățirea implantării? (N. Lédée) 307

Receptivitatea uterină sau pregătirea uterului pentru implantare: ce trebuie știut (307), Îmbunătățirea implantării prin echilibrarea profilurilor imune uterine înainte de concepție (308), Îmbunătățirea implantării prin o mai bună sincronizare între embrion și endometru (309), Îmbunătățirea implantării: endometru este un biosenzor al embrionului (309), Concluzie (309).

CAPITOLUL 47

Epigenomul și infertilitatea masculină

(X. Pollet-Villard, R. Lévy)

311

Metilarea ADN-ului (312), Înlocuirea histonelor cu protamine în timpul spermiogenezei (313), Persistența histonelor în nucleul spermatozoizilor umani maturi (313), ARN-ul ne-codat și infertilitatea masculină (314), Concluzii și perspective (314).

CAPITOLUL 48

Inovațiile în domeniul reproducerii umane asistate: contribuția tehnicilor Omics

(D. Haouzi, E. Scalici, S. Hamamah)

317

Metode inovatoare de selecție a embrionilor competenți (317), Metode inovatoare de evaluare a receptivității endometrului (318), Concluzii și perspective (321).

Index

325

Partea I

Abordul infertilității cuplului

Dorința de a avea un copil – o situație cu care se confruntă ginecologii

M. Flis-Trèves

Traducere și adaptare: Ana Maria Haliciu

Când dorința de a avea un copil apare în cadrul unui cuplu, ginecologul este provocat să răspundă la întrebări multiple și anxioase din partea pacienților săi. Acestea reflectă diversitatea preocupărilor și a situațiilor date de infertilitate. Cum putem răspunde în modul cel mai corect?

Reproducerea asistată medical reactivează multe suferințe și blocaje cu care medicii și pacienții se confruntă reciproc. Acest fapt este cu atât mai mult adevărat în cazurile de infertilitate psihotică unde nimic, din punct de vedere fiziologic, nu intervine în lipsa apariției unei sarcini.

0 dorință înăscută

Dorința de a avea un copil este înainte de toate o dorință inconștientă [1]: ne dorim a fi părinți cum și-au dorit la rândul lor și părinții sau bunicii noștri. Această dorință există încă din copilărie, la fete sau băieți. Aceasta poate apărea surprinzător și frecvent într-un mod care contrazice obiectivele noastre conștiente.

În zilele noastre, pentru majoritatea dintre noi, a avea un copil implică o decizie voluntară, venirea unui copil pe lume fiind rar «un accident». Dorința de a se realiza, de a profita de viață, de a avea o viață familială liberă, fără obligații familiale, de a se realiza din punct de vedere profesional, este determinantă asupra deciziei de a avea un copil în prezent sau asupra lipsei conștientizării dorinței de a avea un copil.

În mod tradițional, această dorință apare mai rapid la femei decât la bărbați. Aceștia din urmă nu sunt afectați de nicio modificare biologică, și în plus rolul lor social este adesea mai intens manifestat. Cu toate acestea, este în istoria

naturală a unui cuplu dorința de a avea un copil la un moment dat din viața lor de familie.

Așteptare insuportabilă

Când se dorește o sarcină mai multe luni și aceasta nu apare, cuplurile se îndreaptă în mod natural către medicul ginecolog. Este esențial ca prima consultație să se desfășoare în prezența ambilor parteneri și nu doar cu unul singur (femeia cel mai frecvent!). Este foarte important de a se stabili importanța fiecăruia ca un actor în cadrul acestui drum lung, al cărui rezultat nu este întotdeauna asigurat. Primele întrebări sunt frecvent formulate de către femeie. Ea este prima, care prin diferite mijloace (curba temperaturii, teste de ovulație de exemplu), cunoaște mai precis perioada apropiată pentru stabilirea contactelor sexuale «utile». Este mult mai rar ca bărbații să se îngrijoreze atât de repede de fertilitatea lor.

Trebuie reținut că așteptarea generează o incertitudine care perturbă viața intimă a cuplului. Se poate instala o fixație asupra acestui lucru care invadează din ce în ce mai mult spațiul mental și viața de cuplu. Cuplul poate multiplica relațiile sexuale, în timp ce dorința este înăbușită de necesitatea de a avea un copil. Din acest motiv pot apărea probleme noi: lipsa orgasmului la femei sau probleme de erecție la bărbați. Stările conflictuale pot apărea mai frecvent. Există, prin urmare, o apariție a infertilității în viața de cuplu. Dacă cuplul este steril, își pierde într-o oarecare măsură legitimitatea și va trebui să facă față rapid unui sentiment de inutilitate și finitudine. Cuplul se va simți deranjat de imaginea prietenilor care sunt deja părinți și de dorința imperioasă a ascendenților

de a deveni bunici. Atunci, cuplul va căuta în ajutorul medical de a procrea, nu numai posibilitatea de a realiza această dorință comună, dar și de a evita confruntarea cu finitudinea sa printr-o procreare în afara sexualității.

Diagnosticul de infertilitate

Stabilirea diagnosticului reprezintă un traumatism în cadrul cuplului, chiar dacă infertilitatea este de origine patologică sau psihologică. Bărbații sau femeile sunt încercați de un sentiment de devalorizare. Ei sunt afectați într-o manieră intensă de condiționarea societății din ziua de azi, unde împlinirea personală nu implică niciun eșec și este adesea întruchipată în imaginea multor părinți. Copii au, în concluzie, un rol important în cadrul concepției de reușită. Cu toate acestea, bărbații și femeile vor trebui să rezolve diferitele conflicte interioare.

Infertilitatea la o femeie duce la un sentiment de vinovăție, întărit de așteptarea acestora de a avea un copil până când s-au realizat din punct de vedere profesional. Ea se va întreba în mod repetat: trebuia să își pună cariera profesională înainte de dorința de a avea un copil?

Infertilitatea dezvăluie un eșec major în ceea ce determină locul pe care îl ocupă o femeie în societate pentru a-și cunoaște capacitatea de a fi mamă. Cum să nu te simți victima unui blestem, deposedat de o parte din tine? Bilanțul biologic evidențiază eșecurile fiziologice a unui corp care nu răspunde la așteptările noastre. Imaginea de sine este puternic influențată, ca și viața socială și cea familială. Ea poate experimenta o adevărată ură față de ea însăși sau o respingere a organismului său care nu răspunde la cererile sale.

Ea trebuie să facă într-o oarecare măsură un compromis și, în toate cazurile de compromis, există un oarecare grad de renunțare. Faptul că infertilitatea nu se poate concretiza în nimic concret. Nu este vorba de compromisul unei relații sau a unei persoane, ci de a unei funcții care până atunci părea naturală.

La bărbat, infertilitatea se referă imediat la virilitate. Aproape un sfert dintre bărbații infertili vor prezenta un episod depresiv. El se va însoți câteodată de reacții agresive sau de manifestări

de indiferență. Bărbații, mai mult decât femeile, adoptă o atitudine defensivă în raport cu propria lor durere. În plus, bărbații înțeleg frecvent cuvintele doctorului ca și cuvinte devirilizante. Reproducerea și virilitatea sunt în mod automat asociate. Rezultatele analizelor, rapoartele medicale, spermogramele constituie atât de multe dovezi ale neputinței lor. Există un fel de identificare între individ și spermatozoizii săi adesea calificat ca «lent, amorf sau leneș» de către echipele medicale. Pierderea încrederii în sine sau negarea câștigă frecvent în fața unei atitudini pozitive.

Femeile și bărbații vor trebui, dacă o donare de gameți este necesară, să accepte ideea unei terțe persoane și faptul că copilul conceput nu va fi rezultatul moștenirii lor genetice. Trebuie luat în considerare faptul că această ruptură în cadrul moștenirii familiale este traumatizantă și câteodată necesită o îndrumare din partea unui psiholog. Cum se poate ca după o donare de gameți care duce la obținerea unei sarcini, să accepți un copil care «nu este al tău»?

Reproducerea medicală asistată prezintă o particularitate care impune frecvent administrarea de tratament la femei, chiar dacă infertilitatea este de cauză masculină. Partenerii sunt empatici la ceea ce femeile trebuie să se confrunte și prezintă un oarecare grad de culpabilitate. Lor le va fi mai dificil să își găsească locul în cadrul tratamentului medical. Cu toate acestea, rolul lor este fundamental pentru partener. Să cunoască ora programărilor, tratamentele recomandate, să își asume cu partenerii lor consecințele eșecurilor... Atenția fiecăruia în ceea ce îl privește pe celălalt reîntărește legătura lor de solidaritate.

Sterilitatea psihogenă

Anumite femei se confruntă cu o infertilitate fără o origine fiziopatologică decelată. Toate examinările sunt în limite normale, nimic nu ar trebui să intervină în procesul de reproducere. Această sterilitate psihogenă [2] (15% dintre indicațiile de FIV) este câteodată asimilată cu un «blocaj». El definește acea situație în care corpul nu funcționează așa cum ar trebui. Diagnosticul infertilității idiopatice nu constituie un traumatism mai puțin sever decât acela a unei sterilități

de origine fizică. Acest prejudiciu narcisist are rădăcină în amprenta din trecut. Când o femeie își dorește un copil, ea se înscrie într-o asociație în care «vizitatorii trecutului» familiei sale sunt prezenți. Tot istoricul familial ia o valoare simbolică și amintirile reapar: poate fi vorba, de exemplu, de un părinte infertil cu care pacientul a fost comparat, cuvinte greșit înțelese în timpul copilăriei. Moștenirea genetică neconștientizată poate reprezenta o interdicție simbolică a reproducerii.

În alte cazuri: o femeie poate deveni mamă dacă propria sa mamă «din copilărie» i-a demonstrat afecțiune și dedicație. Recunoscându-și copilul său, mama transmite această «datorie existențială» [3]. Copilul poate fi atunci încadrat într-o filieră. Când este imposibil să se identifice cu mama lor (moarte, abandon, depresie, separare precoce și traumatică), femeile pot să refuze în mod inconștient să reproducă «eșecul» propriei lor mame. Ele sunt urmărite de teama de a cădea în depresie la rândul lor și de a nu își putea asuma propriul copil. Înțelegerea unui sens diferit, cu ajutorul îngrijirii psihologice, trebuie să ajute descendenții la rezolvarea acestor conflicte interne. Anumite femei au gândit dintotdeauna că trebuie să fie puse în fața unor dificultăți pentru a aduce un copil pe lume. Acest lucru poate apărea fără un motiv aparent sau în cadrul unui istoric particular de traumatism sexual, dispariția precoce a unui copil, moartea unui nou-născut etc. Alte femei își exprimă dorința de a avea un copil, dar se imaginează incapabile de a-și asuma o astfel de responsabilitate [4]. Acest sentiment nu se regăsește câteodată în nimic aparent tangibil în istoria lor. Dificultățile pe care le întâlnesc aceste femei când doresc o sarcină pot revigora amintirile familiale.

Cuvântul, sprijin pentru reproducerea asistată medical

Medicina se confruntă în prezent cu numeroase cazuri de infertilitate, dar pentru a depăși obstacolele invizibile ale infertilității psihogene, medicul poate sfătui pacienții să se îndrepte spre un sprijin psihologic. Acest lucru nu trebuie

impus niciodată, dar trebuie adăugat în cadrul bilanțului infertilității. Este de ajutor pentru a face o alegere între adopție și reproducerea umană asistată și stabilește detaliile diferitelor etape ale procesului de reproducere umană asistată.

Acest sprijin psihologic poate scoate în evidență refuzul inconștient de a avea copii a pacienților. Se manifestă ca o interdicție de a se alinia în rândul femeilor și mamelor din familia lor.

Relațiile mamă-fiică sunt, prin urmare, foarte importante în cazul sterilității psihogene. Este esențial ca pacientele să se reintegreze în genealogia familiei pentru a-și rezolva conflictele interioare.

Relația cu tatăl este de asemenea importantă în problema infertilității feminine. Sentimente conflictuale sau pasionale față de tată sunt frecvent reactivate cu ocazia dorinței de a avea un copil, dorință care nu se poate realiza. Un tată al unui copil absent sau cu o anumită slăbiciune, violent sau umilitor, dezamăgirile crude care au apărut față de o iubire filială sau dimpotrivă, față de o relație fuzională, reprezintă atât de multe obstacolele maternității și vor fi regăsite în interviurile psihoterapeutice.

O anxietate prea puternică asupra dorinței de a avea descendenți creează dificultăți în procesul de reproducere. Pentru anumite femei, anxietatea este atât de puternică încât se conturează numai scenarii negative. Este imposibil momentan pentru aceste femei de a obține o sarcină, deoarece ele văd doar partea negativă. Prin urmare, interesul de a exprima fanteziile și grijile sale cu un psiholog.

O întrerupere voluntară de sarcină poate fi de asemenea la originea acestui blocaj. Dacă copilul dorit este întârziat sau infertilitatea este diagnosticată, remușcarea apare. Imposibilitatea procreării poate fi experimentată ca sancțiune a unui gest, oricât de legitimă și motivată ar fi în momentul luării deciziei.

Decesul unui prim copil la naștere constituie de asemenea un aspect al sterilității psihogene. Acest eveniment extrem de dureros nu este întotdeauna nu antrenează în anturajul sau echipele medicale, atenția pe care ar trebui să o aibă. Uimirea, stupefarea, confuzia, inhibiția traduce la mamă catastrofa psihologică pe care a suferit-o. Părinții își pot imagina că nașterea unui alt copil, sănătos, îi va ajuta să se vindece de durerea provocată de

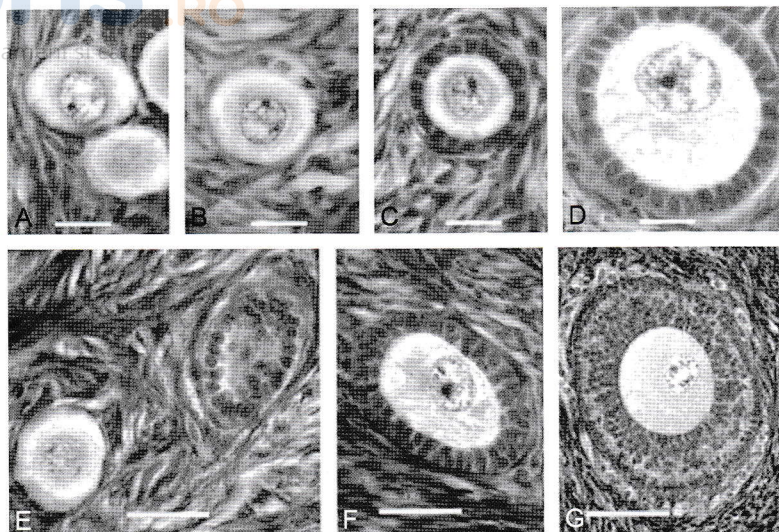


Figura 2.1 Aspecte morfologice ale foliculilor.

- a, b. Primordiali și intermediari.
c, d. Primari de dimensiuni mici și mari.
e. Primari atrezici (fără ovocit).
f, g. Secundari cu 2 straturi (f) și secundari pre-antrali (g).

Sursa: Imagini din lucrarea A. Gougeon, unitatea INSERM U 1052, Lyon.

de celule granuloase, identificând atât foliculii sănătoși, cât și variațiile ciclice ale acestora. Au fost identificate opt clase de creștere foliculară (figura 2.2):

- multiplicarea celulelor granuloase: se află 10^3 celule în stadiul pre-antral și mai mult de 50×10^6 celule în stadiul preovulator;
- atrezia foliculară (de la 15 la 77%), caracterizată prin prezența celulelor picnotice. Ele constituie primordiile foliculilor ce vor fi prezenți în ovarele mamiferelor [1];
- durata presupusă a fazei de creștere numită „rapidă” (începând cu foliculii secundari): 65 de zile pentru a trece de la clasa 1 la clasa 4 și 25 de zile pentru a evolua de la clasa 5 la clasa 8. În ultima fază are loc creșterea foliculară promovată de către hormonii gonadotropi, în principal de FSH. Durata fazei de creștere denumită „lentă” (începând cu foliculii primari până în stadiul secundar) este mai puțin precisă și are loc timp de câteva luni;
- numărul foliculilor în creștere. Depozitul inițial este constituit din foliculii primordiali și primari care scad odată cu vârsta. La

femeile peste 20 de ani, numărul foliculilor care părăsesc rezerva ovariană în fiecare zi este între 1 și 3.

Foliculul dominant ovulează în a 14-a zi a ciclului menstrual și are o creștere inițiată, în medie, cu trei cicluri înainte de ovulație.

Reglarea creșterii foliculare

La mamifere, factorii care declanșează începerea creșterii foliculare rămâne parțial cunoscută [3].

Creșterea foliculară bazală

Creșterea foliculară până la stadiul antral depinde în principal de factori autocrini și paracrini secretați la nivel local de către ovocit și celulele granuloase ale foliculului (figura 2.3). Factorii cei mai cunoscuți aparțin familiilor TGF- β : GDF9, BMP15 produși de către ovocit [4]. AMH-ul (anti-mullerian hormone), secretat

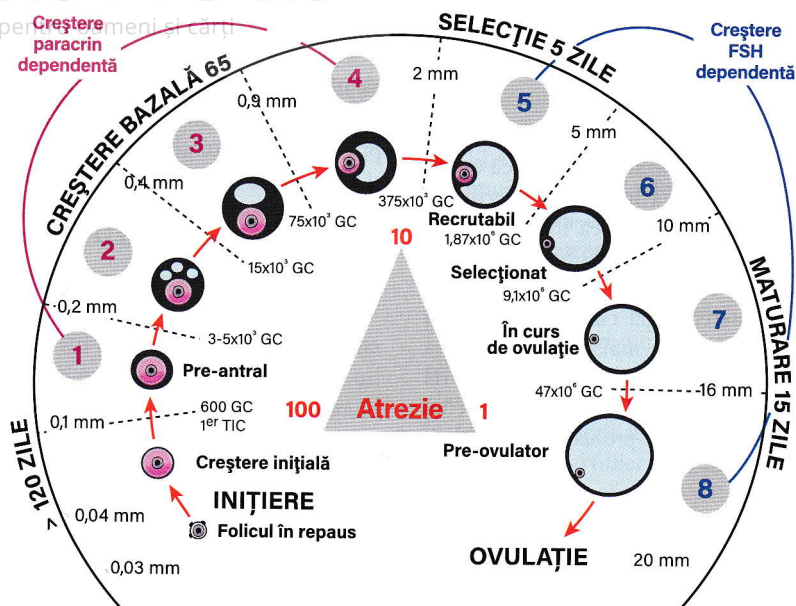


Figura 2.2 Clasificarea foliculilor din stadiul pre-antral după analiza lui Gougeon.

Această schemă prezintă evoluția în opt clase a foliculilor de la stadiul pre-antral până la ovulație. Durata creșterii bazale este de 65 de zile, cea regulată de hormonii gonadotropici de 20 de zile. Diametrul folicular evoluează de la 0,1 la 20 mm. Numărul de celule granuloase este evaluat de la 6×10^2 la 50×10^6 . Atrezia foliculară este permanentă. Dintre cei 100 de foliculi din clasa 1, doar zece vor ajunge la clasa 5 și doar unul la clasa 8.

Sursa: din documentele lui A. Gougeon, unitatea INSERM U 1052, Lyon.

de celulele granuloase, controlează, de asemenea, depozitul folicular, cum a arătat și experimentul inoculării la șoareci [5]. Mai mult, AMH-ul exercită un efect indirect asupra creșterii foliculilor pre-antrali prin inhibarea acțiunii FSH-ului.

Rolul hormonilor gonadotropi este, probabil, minim în timpul etapei de creștere, chiar dacă receptorii au fost identificați încă din stadiul pre-antral pe celulele granuloase pentru FSH și pe celulele tecii interne pentru LH. La femeile hipofizectomizate, aflate sub contraceptive orale sau însărcinate, mici foliculi antrali (2-4 mm) pot fi puși în evidență prin ecografie.

Creșterea foliculară «dirijată»

Hormonii gonadotropi (FSH și LH) sunt indispensabili în dezvoltarea foliculilor antrali. Această

reglare endocrină nu exclude implicarea factorilor intraovarieni paracrin și autocrin (steroidi, peptide), deoarece ei modulează acțiunea gonadotrofinelor.

Se disting trei faze de dezvoltare foliculară în cele 20 de zile care preced ovulația [6].

Faza de recrutare foliculară

Recrutarea zecilor de foliculi din totalul celor prezenți la sfârșitul fazei luteale a ciclului precedent se datorează exclusiv acțiunii FSH-ului. Concentrația de FSH plasmatic crește în jurul celei de a 4-a zi, înainte de începerea menstruației, mai precis la 10 zile după pick-ul LH-ului plasmatic al ciclului precedent. Această creștere progresivă a FSH-ului plasmatic este consecința apoptozei corpului galben, în absența sarcinii. Scăderea secreției estradiolului și inhibinei A are

ca rezultat recontrolul negativ la nivel hipofizar asupra FSH-ului.

Selecția foliculară

Este o etapă caracteristică esențială a foliculogenezei în specia umană, bazată pe faptul că există o sensibilitate individuală la FSH și diferită de la un folicul la altul. Recrutarea foliculară este asincronă, foliculul cel mai sensibil la acțiunea FSH (având pragul de FSH cel mai scăzut) apare primul ca și creștere. După cum se observă în figura 2.4, ceilalți foliculi, mai puțin sensibili la acțiunea FSH, sunt recrutați ulterior după propria lor valoare pentru FSH [7, 8]. Această diferență de sensibilitate la FSH este probabil legată de un

număr superior de receptori FSH și/sau de o mai bună microvascularizare.

Asincronia dezvoltării foliculare explică selecția unui folicul, cel mai sensibil la acțiunea FSH. Acesta este accesibil între a 6-a și a 8-a zi a ciclului prin monitorizare ecografică (în medie 10 mm) și prin dozarea serică a estradiolului plasmatic. Prezintă un grad de diferențiere a expresiei aromatazei P450 și a receptorului LH de la nivelul celulelor granuloase.

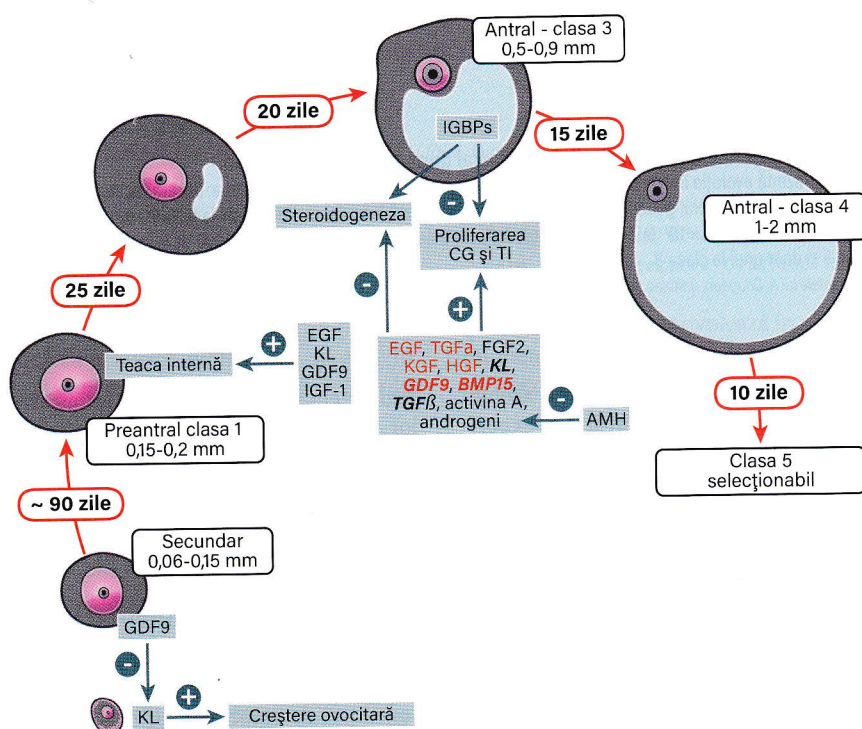


Figura 2.3 Reglarea creșterii foliculare bazale.

La începutul creșterii bazale, ovocitele se dezvoltă rapid sub controlul ligandului Kit (KL) produs de către celulele granuloase și al cărui receptor c-kit este prezent pe ovocite. Producția KL este ea însăși reglată negativ prin GDF9, produs de ovocite. Teaca internă se diferențiază ca răspuns la acțiunea factorilor locali (KL, EGF, GDF9) sau circulanți (IGF-I). În timpul creșterii bazale, diferențierea celulelor granuloase (CGs), în special steroidogeneza, este inhibată de factorii locali (în roșu), în timp ce proliferarea lor este stimulată de aceiași factori și molecule, precum și de alți factori care acționează local. AMH inhibă proliferarea CG prin reprimarea sintezei moleculelor stimulative. Prin legarea la IGF-II, IGF-BP-urile reglează negativ steroidogeneza și proliferarea CG-urilor.

Sursa: figură din documentările lui A. Gougeon, unitatea INSERM U 1052, Lyon.

Libris RO Dominanța foliculului selecționat asupra celorlalți foliculi

După cum se arată în figura 2.4, producerea de inhibină B și estradiol de către celulele granuloase ale foliculului selecționat induce o scădere a FSH-ului plasmatic (prin feedback negativ hipofizar). Această etapă încheie progresiv fereastra de recrutare foliculară. Pragul de stimulare de către FSH al foliculilor mai puțin sensibili va fi atins progresiv, inducând ulterior oprirea proliferării acestora. Acest fenomen de dominanță este exercitat de foliculul selecționat care, singur, va atinge un grad de diferențiere și de proliferare, permițând inducerea ovulației.

În timpul acestei ultimei faze de foliculogeneză, rolul LH-ului este esențial, în egală măsură, în principal în steroidogeneză. În timpul fazei foliculare, LH-ul stimulează 17 α hidroxilaza, enzimă specifică tecii interne care permite conversia progesteronului în 17-OH-progesteron, ulterior transformat în androgeni. Această etapă constituie teoria bicelulară care susține comple-

mentaritatea a două compartimente foliculare pentru a realiza o steroidogeneză completă.

LH-ul se află, de asemenea, pe celulele granuloase care au un receptor specific, a cărui expresie crește progresiv cu diferențierea foliculară [9]. El are o acțiune sinergică cu FSH-ul pentru a stimula enzimele celulelor granuloase (3β -oldehidrogenaza-aromatază P450) și pentru a participa la producerea de progesteron și estradiol la nivelul foliculului.

În perioada pre-ovulatorie, rolul receptorilor LH prezenți pe granuloasă este esențial pentru reluarea meiozei ovocitare și a ovulației complexului cumulo-ovocitar. Implicarea LH-ului în oprirea creșterii foliculare a fost sugerată de către echipa S. Hillier [10]. LH-ul induce o creștere intrafoliculară de AMP (adenozin monofosfat) ciclic, care oprește multiplicarea celulară după un anumit nivel de secreție (efectul „ceiling”, precedent ovulației). Acest efect de oprire a proliferării foliculare a LH-ului a fost evaluat în cadrul unui test terapeutic efectuat într-un studiu prospectiv randomizat [11]. Doar dozele mari de LH exogen au indus un efect apoptotic asupra

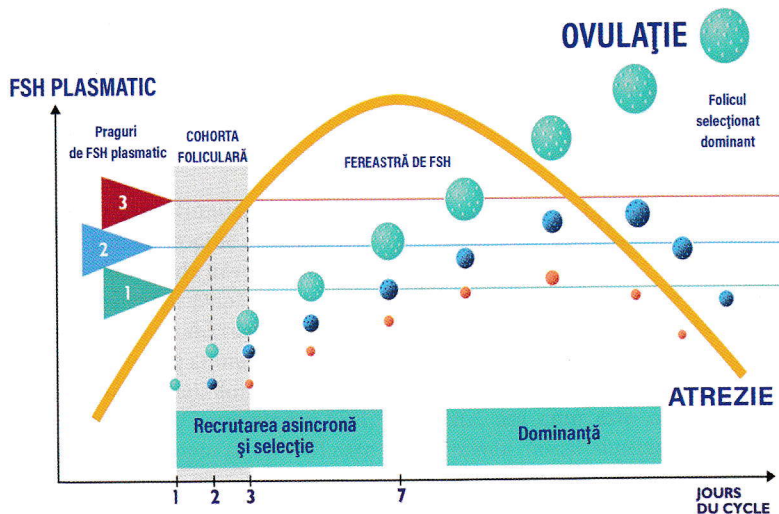


Figura 2.4 Recrutarea foliculară: conceptul de prag și fereastră a FSH-lui.

Această figură ilustrează deschiderea și închiderea ferestrei de recrutare de către FSH.

Creșterea FSH în plasmă deschide fereastra de recrutare. Datorită pragurilor de sensibilitate diferite pentru FSH, foliculii sunt recrutați în momente diferite ale fazei foliculare timpurii. Recrutarea foliculară „asincronă”: foliculul 1, care are un prag de FSH scăzut, este recrutat mai devreme decât foliculii 2 și 3, care sunt mai puțin sensibili la FSH. Degradarea progresivă a FSH din plasmă, secundară producției de inhibină B și estradiol de către folicul, închide fereastra de recrutare. Aceasta va afecta în continuare creșterea foliculară, atâta timp cât pragul de FSH este ridicat. Numai foliculul cel mai sensibil la FSH va continua să crească până la o etapă de maturitate care îi va permite să fie ovulat.

creșterii foliculilor de mărime intermediară, ceea ce pune un semn de întrebare asupra rolului său în fiziologie.

Putem deci să concluzionăm că există o adevărată sinergie între cei doi hormoni gonadotropi:

- FSH-ul, care contribuie la recrutarea foliculară la fenomenele de selecție-dominanță;
- LH-ul, care este necesar pentru o steroidogeneză completă și pentru ovulația foliculilor selecționați.

În concluzie, foliculogeneza este un fenomen complex care evoluează în mai multe luni și cu mecanisme încă incomplet elucidate. Această reglare, cu intervenția a numeroși factori intra-ovarieni, paracrini și autocrini, secretați de ovocite și celulele somatice (granuloase și de teaca internă) necesită o analiză complexă. La finalul creșterii, dependența foliculară față de gonadotropine permite clinicienilor să nu recruteze foliculii care vor evolua spre atrezie. Această specificitate a permis deprinderea realizării hiperstimulării controlate, o necesitate în asistența medicală a procreerii.

Referințe bibliografice

- [1] Gougeon A. Caractères qualitatifs et quantitatifs de la population folliculaire dans l'ovaire humain adulte. *Contr Fertil Sexual* 1984; 12:527-35.
- [2] Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human : a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986; 1 : 81-7.

- [3] McGee EA, Hsueh AJW. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev* 2000; 21: 200-14.
- [4] Gougeon A. La croissance folliculaire dans l'ovaire humain. *Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète* 2011; 52:16-21.
- [5] Durlinger AL, Kramer P, Karels B, et al. Control of primordial follicular recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 1999; 140 : 5789-96.
- [6] Di Zerega GS, Hodgen GD. Folliculogenesis in the primate ovarian cycle. *Endocr Rev* 1980; 2:27-54.
- [7] Brown JB. Pituitary control of ovarian function - concept derived from gonadotrophin therapy. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 1978; 18:46-54.
- [8] Baird D. A model for follicular selection and ovulation : lessons from superovulation. *J Steroid Biochem* 1987; 27:15-23.
- [9] Jeppesen JV, Kristensen SG, Nielsen ME, et al. LH receptor gene expression in human granulosa and cumulus cells from antral and preovulatory follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1524-31.
- [10] Hillier SG. Current concepts of the role of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Hum Reprod* 1996; 9:188-91.
- [11] Hugues JN, Soussis J, Calderon I, on behalf of the Recombinant LH Study Group, et al. Does the addition of recombinant LH in WHO group II anovulatory women over-responding to FSH treatment reduce the number of developing follicles? A dose-finding study. *Hum Reprod* 2005; 20:629-35.