

Université de TOULOUSE III - Paul SABATIER -

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2013

2013 TOU3 1023

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement le 15 mai 2013

Par

Marie-Charlotte BOURDEL

**Y A-T-IL UN INTÉRÊT À PROPOSER LA
NAPROTECHNOLOGIE™
DANS LA GESTION DE L'INFERTILITÉ DE COUPLE
EN MÉDECINE GÉNÉRALE ?**

Directeur de thèse : Monsieur le docteur Jean THÉVENOT

Jury :

Monsieur le professeur Olivier PARANT

Monsieur le professeur Xavier MONROZIES

Monsieur le professeur Christophe VAYSSIÈRE

Madame le docteur Caroline SIMON-TOULZA

Monsieur le docteur Jean THÉVENOT

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Membre invité

A monsieur le professeur Olivier PARANT, président de jury,

*qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse.
Qu'il trouve ici le témoignage de mon respect
et de ma sincère reconnaissance.*

*A monsieur le docteur Jean THEVENOT,
qui a accepté de diriger mes travaux avec curiosité et bienveillance,
et qui a su me transmettre l'expérience d'un aîné.*

*Qu'il reçoive mes remerciements très sincères pour sa disponibilité et son conseil.
Que sa personne trouve ici l'expression de mon profond respect.*

*A monsieur le professeur MONROZIES,
à monsieur le professeur VAYSSIERE,
à madame le docteur SIMON-TOULZA,
assesseurs,*

*qui ont généreusement accepté de participer au jury de thèse.
Qu'ils trouvent dans ce travail l'expression de mon respect et de ma sincère considération.*

A mes parents, qui m'ont fait naître à la vie.

A ma famille, celle dans laquelle j'ai grandi et celle qui m'a reçue.

A Notre Mère.

Aux couples qui connaissent la douleur de ne pas concevoir.

A toutes les femmes : qu'elles trouvent dans leur féminité un sujet d'admiration.

ABBREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BDSP : Banques de Données de Santé Publique

CC : Citrate de Clomifène

CrMS : Creighton Model Système™ ; Système du Modèle Creighton™

FIV : Fécondation In Vitro

FSH : Follicle stimulating Hormone

hCG : Human Chorionic Gonadotropin

IA : Insémination Artificielle

INIST : Institut National de l'Information Scientifique et Technique

IIRRM : International Institute of Restorative Reproductive Medicine

LH : Luteinizing Hormone

LH-RH : Luteinizing Hormone-Releasing Hormone

LUF : Luteinizing Unrupted Follicle

NPT : Naprotechnologie ; Natural Procreative Technology; NaProTechnology™

PMA : Procréation Médicalement Assistée

SOPK : Syndrome des Ovaires Polykystiques

PLAN

Introduction	2
I Revue de littérature	4
Objectif(s)	4
Méthodes	4
Procédure de sélection	4
Méthode d'analyse	5
Résultats	7
Documents sélectionnés	7
Analyse des articles	7
Tableau de synthèse	13
II Présentation et description succincte de la NaProTechnology™	14
Généralités	14
Exploration de la fonction ovarienne en NaProTechnology™	16
Diagnostics	18
Arsenal thérapeutique en NaProTechnology™	19
Cas cliniques	21
Couple 1	21
Couple 2	23
III L'auto-relevé du cycle : le Creighton Model System™ (CrMS)	27
Généralités	27
Système de notation et lecture du tableau	27
Description et caractéristiques de la glaire	28
Description de la glaire	28
Signes cliniques observables	29
IV Discussion	32
Ce que le travail d'analyse littéraire apporte	32
Analyse et gestion des données de la littérature	32
Concernant la NaProTechnology™	32
Concernant l'AMP en général	33
Analyse des causes de divergence	35
Une différence d'approche ?	35
Conséquences statistiques : des calculs différents ?	37
Applicabilité de la NaProTechnology™	38
Limites dans la thérapeutique médicale	38
Difficultés techniques	40
Le problème socio-économique	41
Intérêts éventuels et place du médecin généraliste	43
Conclusion	45
Bibliographie	47

INTRODUCTION

Pour expliquer l'infertilité mondiale galopante dont les causes sont souvent multiples, beaucoup de publications et de congrès scientifiques récents soulignent le report de l'âge de procréation et la pollution environnementale.

Mais la procréation est un sujet complexe ne se limitant pas à l'écologie et à la sociologie. Comme la notion de fécondité et de maternité ne met pas en jeu seulement un individu, mais le couple – les futurs parents – et l'enfant à naître, elle inclue des domaines liés à la philosophie, au droit, à l'éducation à la psychologie, et bien sûr à la médecine. Il ne s'agit donc pas d'une simple reproduction d'espèce. En effet, l'exercice de la paternité et de la maternité ne se limite pas à l'acte d'engendrer une personne humaine, c'est-à-dire de l'union de l'homme et de la femme dans l'acte sexuel, mais il se prolonge dans la tâche éducative des parents. C'est pourquoi la question de la fécondité humaine et de l'aide médicale à la procréation est si difficile, et donner une réponse médicale univoque n'est pas pleinement satisfaisant pour les couples.

Dans les médias, il est principalement question de l'aspect technologique médical. Toutefois, et même si ce phénomène est lié à un effet de mode, à une préoccupation écologique ou à l'intrusion mal vécue de la technicité médicale dans l'intimité du couple, les demandes des patients pour un *retour au naturel* semblent être en augmentation. Enfin, le « bruit médiatique » autour des questions d'assistance médicale à la procréation (AMP) ne doit pas masquer un silence sur la prévention de la stérilité en médecine générale et chez les gynécologues-obstétriciens.

Pourtant, un rapide coup d'œil de la littérature montre bien que le débat scientifique dans ce domaine est en pleine expansion. Ainsi l'illustre le *Journal of Reproduction and Infertility*. (1) Dans son éditorial intitulé *Comment se comporter face aux limites des nouveaux traitements de l'infertilité et aux nouvelles technologies ?* il est question du paradoxe existant entre l'amélioration des techniques de sélection des embryons et les taux de réussite des FIV restant inférieurs à 50 %, malgré les progrès techniques des trois dernières décennies. D'autres auteurs (2) signalent — malgré une amélioration ces

dernières années — que la prévalence d'anomalies à la naissance chez les enfants nés de fécondation *in vitro* reste plus élevée que dans la population générale.¹ D'autres encore déplorent la hausse des coûts et de la publicité des techniques d'AMP.

***Un tel contexte pourrait-il expliquer l'émergence de nouvelles méthodes
pour pallier ces situations de couple douloureuses ?***

Ainsi, d'autres techniques de gestion de l'infertilité voient le jour. C'est le cas de la NaProtechnologie™ (NPT) qui propose une approche médicale systématique d'optimisation des conditions de fécondation *in vivo*. Compte tenu du caractère récent de cette méthode, de l'actuel contexte socio-culturel, et dans le but de répondre avec honnêteté à notre curiosité intellectuelle, nous nous sommes intéressés à la NaProtechnologie™. L'état des connaissances sur le sujet est très faible et mérite qu'on s'y arrête. Qu'est-ce que la NPT ? Est-ce une technique évaluée ? Comment est-elle évaluée ? Quelles peuvent être les limites et/ou les avantages éventuels ? Devons-nous nous attendre à des évolutions ou des déploiements ultérieurs ? Que conclure à ce sujet ?

Afin de permettre aux couples des choix procréatifs conscients dans la génération d'un nouvel être humain, et de leur donner la possibilité concrète d'un dialogue fécond entre recherche biomédicale et dimension éthique, nous avons tenté d'évaluer l'intérêt de la NaProtechnologie™ :

***Y a-t-il un intérêt à proposer la NaProtechnologie™
dans la gestion des infertilités de couple en médecine générale?***

Dans un premier temps, nous verrons quelle a été notre stratégie de recherche (matériels et méthode) et notre revue de littérature, puis nous donnerons un aperçu des principaux résultats que nous discuterons avant de tenter de répondre à notre question de recherche et d'ouvrir d'éventuelles perspectives ou sur la pertinence de la prise en charge de l'infertilité de couple en soins primaires.

¹ Soit 8,7 % par rapport à 5,4 %. (2)

REVUE DE LITTERATURE

1. Objectif(s)

L'objectif principal de cette revue de littérature est de déterminer, dans les contextes d'infertilité de couple, (notamment pour les cas d'infertilité inexplicée) si la *Natural Procreative Technology*TM est une technique possédant les critères de validité scientifique communément admis.

Les objectifs secondaires sont de dégager la qualité des arguments scientifiques pour proposer une discussion de la méthode, et, *in fine*, évaluer l'intérêt de proposer la NPT en médecine générale dans la prise en charge des infertilités de couple.

Le champ étudié concerne la NaProTechnologyTM dans son ensemble, c'est à dire dans son approche prophylactique, diagnostique et thérapeutique en incluant la pratique médicale et/ou chirurgicale inhérente à cette technique.

2. Méthodes

a. Procédure de sélection

Dans un premier temps, nous avons effectué une revue systématique de la littérature scientifique en utilisant les bases de données *Medline* (Pubmed), EM-consulte, PASCAL, CISMef à l'aide des mots Mesh suivants : NaProtechnology, natural procreative technology, NaProchirurgie, assisted reproductive technology, infertility, Hilgers TW hypofertility, fertility care system, Creighton model system. La recherche a été ciblée entre le 01/01/1990 et le 31/11/2012.

Une première sélection a été réalisée à partir de la lecture des titres et des résumés d'articles en anglais et en français (méta-analyses, études randomisées contrôlées, essais cliniques, recommandations pour la pratique clinique, revues). Une seconde sélection a été faite après la lecture des documents. Tous les articles n'ayant pas de lien direct avec la NaProTechnologyTM ont été éliminés. Le critère de choix de notre sélection était l'évaluation de la NPT.

Par ailleurs, les études non publiées ont aussi été prises en compte, mais de manière plus anecdotique, telle que les documentations annexes issues de manuels de formation ou

de supports pédagogiques. La lecture des documents a été critique et les références bibliographiques vérifiées. Dans la mesure du possible, nous nous sommes enquis des données des conférences et/ou congrès donnés sur le sujet et éventuellement contacté les chercheurs.

La littérature grise a été recherchée dans les banques de données de Santé Publique (BDSP), de l'Institut National de l'Information Scientifique et Technique (INIST), des agences et institutions gouvernementales, des sociétés savantes et des associations professionnelles.

b. Méthode d'analyse

Les données de l'analyse ont été extraites à partir de la source du document, du titre, du corps du texte, du résumé (à titre indicatif) et des références bibliographiques. L'utilisation de grilles de lecture (19) a été utile ainsi que le recours à des questions-type telles que :

Pour un article thérapeutique :

- *L'objectif de l'étude est-il clairement défini?*
- *L'étude est-elle comparative, prospective, randomisée?*
- *La population de l'étude correspond-elle à la population habituellement traitée?*
- *Toutes les variables cliniquement pertinentes sont-elles prises en compte?*
- *L'analyse statistique est-elle adoptée?*
- *L'analyse est-elle faite en intention de traiter?*
- *La signification clinique est-elle donnée?*
- *Les modalités de traitement sont-elles applicables en routine?*

Pour un article diagnostic :

- *L'objectif de l'étude est-il clairement défini?*
- *Le test étudié est-il comparé à un test de référence fiable et validé, déterminé a priori?*
- *La méthode de sélection des patients est-elle décrite?*
- *La fréquence de la maladie dans l'échantillon étudié correspond-elle aux données épidémiologiques connues?*
- *Le terme "normal" est-il défini?*

- *Les caractéristiques diagnostiques du test sont-elles calculées ou calculables?*
- *Les résultats sont-ils analysés en aveugle quand cela est possible?*
- *L'unité clinique est-elle recherchée?*

Pour un article de causalité :

- *Le schéma de l'étude est-il précisé?*
- *L'étude est-elle comparative?*
- *Les populations prises en compte sont-elles bien définies?*
- *Les facteurs de risque et d'exposition sont-ils bien définis?*
- *Les groupes sont-ils comparés?*
- *L'existence d'une association est-elle prouvée et la force de l'association est-elle testée?*
- *La causalité de l'association est-elle étudiée?*
- *Les biais sont-ils décrits et pris en compte?*

Pour un article pronostic (analyse de cohorte) :

- *L'objectif de l'étude est-il clairement défini?*
- *Les modalités de constitution de la cohorte sont-elles précisées?*
- *Tous les patients ont-ils été identifiés au même stade de la maladie?*
- *Les critères d'inclusion et d'exclusion sont-ils spécifiés et adéquats?*
- *Les biais possibles sont-ils pris en compte?*
- *Le suivi est-il complet et correctement réalisé?*
- *Les critères de jugement objectifs sont-ils pertinents, fiables, valides et tous utilisés?*
- *L'interprétation de ces critères est-elle objective?*
- *Les résultats sont-ils ajustés sur les autres facteurs pronostiques?*

Pour un article épidémiologique :

- *L'objectif de l'étude est-il clairement défini?*
- *Les caractéristiques de la population et les centres étudiés sont-ils décrits?*
- *Les critères d'inclusion et d'exclusion sont-ils précisés et adéquats?*
- *Les qualités et les modalités de recueil des données sont-elles précisées?*
- *L'analyse statistique des résultats est-elle adoptée?*
- *Les facteurs de confusion et les biais sont-ils pris en compte?*
- *Les résultats sont-ils vérifiables à partir des données brutes?*

3. Résultats

a. Documents sélectionnés

Cette revue systématique de littérature inclut quatre articles traitant spécifiquement de la NaProTechnology™, publiés entre mai 2008 et mai 2012. (3,4,5,6) Trois de ces articles concernent l'approche multidisciplinaire faite en NPT, et un article concerne les résultats d'une technique chirurgicale utilisée en NPT. Seul son résumé est gratuitement accessible. L'article complet est issu de la littérature grise. Un article concerne la description d'une série de cas. Nous avons retrouvé une étude rétrospective d'une cohorte de patients canadiens comparant ses résultats avec ceux issus d'une étude irlandaise, et une étude de cohorte prospective d'un niveau de preuve 2.

En ce qui concerne la documentation grise, nous avons eu accès au manuel de formation de NaProTechnology™,(20) dont la lecture approfondie a permis de dégager les points importants de la technique et les fondements scientifiques sur laquelle elle s'appuie. Les plus récentes références bibliographiques citées ont pu être retrouvées dans les banques de données Medline.

Un congrès européen nous a paru intéressant, organisé en mars 2011 par *The International Institute of Restorative Reproductive Medicine* sur le thème de l'infertilité et de la santé gynécologique.(25) La plupart des conférences concernaient spécifiquement la gestion de l'infertilité ou des fausses-couches récurrentes par la NaProTechnology™ et le système *FertilityCare™*. Les vidéo-conférences et audio-conférences sont accessibles via l'internet.(21)

b. Analyse des articles

Un premier article (3) retrouvé concerne une analyse rétrospective d'une série de trois cas cliniques, publié dans la revue *Biomedicina* en 2011. L'étude écrite par deux auteurs, d'un niveau de preuve faible (niveau 4, soit un grade des recommandations C) est unicentrique. L'objectif de l'étude est clairement défini : il s'agissait de montrer l'intérêt de l'approche multifactorielle faite en NPT de l'infertilité considérée comme une pathologie chronique, lorsque celle-ci avait déjà été prise en charge par d'autres méthodes d'AMP

(dont la FIV). Toutefois, nous noterons que l'intitulé présente deux objectifs : le premier concernant l'approche multifactorielle faite en NPT et le second concernant la nature chronique de l'infertilité. Les critères d'inclusion et d'exclusion des couples étudiés sont implicites. Les dates de suivi des couples sont données dans l'étude. L'approche est compréhensible par le lecteur, puisque les grandes lignes de la NPT sont décrites : le suivi est décrit et illustré succinctement à l'aide de tableaux, la méthode de détection de l'ovulation (Creighton Model System™) est décrite, les moyens et les délais diagnostiques sont abordés sans être détaillés, dans la limite d'un article scientifique (biologie, échographie, chirurgie et hystéroscopie diagnostiques). Une série de seulement trois cas est un peu faible pour illustrer le problème, mais ce point est abordé par l'auteur dans sa discussion. La description des couples est suffisamment faite. Les sources documentaires sur lesquelles s'appuient les auteurs sont correctement répertoriées. Toutefois, certaines sont issues de littérature grise et ne sont pas accessibles via les banques de données habituelles. Parmi les limites de cette étude, nous pouvons signaler certaines données diagnostiques ou thérapeutiques qui ne s'appuient pas sur des critères habituellement validés par la communauté scientifique ou qui n'ont pas fait la preuve de leur efficacité (par exemple, le rôle des intolérances alimentaires est encore à démontrer, ou encore l'utilisation du co-enzyme Q10 qui n'a pas fait la preuve de son efficacité dans la prise en charge de l'infertilité masculine). Nous notons que les auteurs signalent les limites de leur étude : la nécessité d'élargir les cohortes et d'étudier de plus grandes populations, le problème du biais de suivi dans une telle approche chronique (donc longue) de l'infertilité, le problème de la comparaison des résultats de la NPT avec la FIV. En effet, les deux techniques ne proposent pas les mêmes critères de comparaison des taux (*par cycle* ou *par couple*). Les populations risquent de ne pas être comparables, puisque les centres de NPT suivent des couples dont les femmes sont habituellement plus âgées que dans les centres classiques d'aide médicale à la procréation.

Par ailleurs, si l'article propose une description compréhensible de l'approche faite en NPT, la conclusion des auteurs ne correspond pas exactement à la question posée et pourrait être un peu audacieuse.

Concernant l'article évaluant une technique de chirurgie pelvienne prévenant les adhérences utilisée en NPT, (6) seul son résumé est facilement et gratuitement accessible. Notre critique se basera donc sur celui-ci uniquement. Il a été publié en mars 2010 dans le *Journal of Gynaecologic Surgery*. L'auteur, TW Hilgers, est le gynécologue-obstétricien

américain à l'origine de la NPT. Il s'agit d'une étude prospective comparant trois séries de cas qui sont leur propre témoin avant et après la chirurgie. Les trois séries sont inégales dans le nombre de patients et dans les périodes de suivi. Sans pouvoir l'affirmer, nous pouvons penser que les patients ne sont pas tous pris au même stade de la maladie et les causes de leurs adhérences sont variables. Les critères d'inclusion spécifiés sont adéquats. La lecture du résumé ne permet pas de dire si le calcul des effectifs a été fait *a priori*. Les résultats donnés ne sont pas aisément interprétables : l'échantillon étudié est petit, et comme nous l'avons dit, les trois séries issues de celui-ci sont hétérogènes en nombre. Par contre, les scores utilisés sont reproductibles et facilement comparables. Le critère de jugement est fiable et valide. Nous ne pouvons pas savoir dans le résumé si les résultats sont ajustés sur les autres facteurs pronostics et nous ne pouvons conclure exactement, compte tenu des conséquences variables et multiples des adhérences pelviennes sur la morbidité, qui ne concernent pas uniquement la fertilité. De manière générale, cette étude n'est pas d'un bon niveau de preuve scientifique (niveau 4). Les conclusions de l'auteur répondent à la question posée mais bien que les résultats donnés soient statistiquement significatifs ($P < 5\%$), ils ne sont pas synonyme d'intérêt clinique. Il paraît difficile de conclure que l'amélioration des scores, sur une si longue période de 23 années et au sein d'échantillons hétérogènes soit due uniquement à la technique chirurgicale anti-adhérence utilisée. Nous ne savons pas si l'auteur discute ce point.

L'article de 2008 publié dans le *Journal of American Board of Family Medicine* (4) relate une étude prospective unicentrique (Galway, Irlande) évaluant les résultats de l'approche médicale de la NPT, par des médecins généralistes compétents, sur l'infertilité de couple. Elle n'inclut pas les patients ayant eu recours à la NaProchirurgie™ (techniques chirurgicales utilisées en NPT). L'étude est bien menée, et possède un niveau de preuve scientifique 2 (soit grade des recommandations B). L'objectif est clairement défini et la conclusion correspond à la question posée. Le critère de jugement principal est fiable, pertinent et objectif : il s'agit du taux de naissances vivantes. Les critères d'inclusion et d'exclusion des patients sont définis *a priori*. La population étudiée est importante. La durée de l'étude est suffisamment longue pour que les résultats soient interprétables. Les dates sont clairement données. Les sujets sont pris comme leur propre témoin. La population correspond à celle habituellement traitée, en dehors de quelques particularités que nous verrons au cours de notre critique. Les principales caractéristiques de patients sont rapportées, permettant d'envisager l'applicabilité des résultats de l'étude à la pratique

courante. Les variables cliniquement pertinentes sont prises en compte. L'analyse est faite en intention de traiter : elle prend en compte tous les patients inclus, même si ceux-ci ont arrêté le traitement avant la fin de l'étude. L'analyse statistique est adaptée. Les résultats sont estimés en pourcentage *par femme* ou *par couple*, et non *par cycle* comme cela est habituellement fait, mais les auteurs le justifient par des données valides issues de la littérature (*The Cochrane database Revue*). Par ailleurs, les auteurs décrivent des résultats issus d'analyses en sous-groupes. Ceux-ci sont informatifs et précisent les caractéristiques de la population étudiée (par exemple concernant les antécédents de FIV) et les délais de conception au cours du suivi. Si ces sous-groupes de petits effectifs peuvent intéresser le lecteur, les auteurs se gardent de conclure au sujet de ces résultats et de s'y appuyer pour répondre à la question posée. Il y a une réelle applicabilité clinique et les modalités de traitement, dont les grandes lignes sont expliquées dans l'article, sont applicables en routine. Les conclusions des auteurs s'appuient sur des données fiables dont les sources sont citées.

Les auteurs donnent les résultats de leur étude en taux de naissances vivantes après la prise en charge médicale en NPT. Ils tentent une comparaison avec les données de la littérature. La comparaison est difficile compte tenu des différences que nous venons de décrire. D'autres études comparatives sont attendues.

Le principal écueil de cette étude est celui de la comparabilité des résultats avec les données actuelles de la littérature. Les auteurs abordent cette question dans leur discussion. En effet : la population étudiée diffère des populations habituelles par l'âge des femmes (plus âgées dans notre étude), le temps d'essai de conception, les antécédents plus fréquents ici de prise en charge en AMP ou encore les calculs des naissances vivantes en *nombre par femme*, malgré des calculs habituels en *nombre par cycle* plus communément admis. Par ailleurs, et cela est aussi notifié par les auteurs, nous remarquons les écarts importants existant entre les taux bruts et les taux ajustés. Si les résultats réels se situent probablement entre ces valeurs, cela n'est pas démontré et reste une hypothèse.

Pour répondre à cet article, nous avons retrouvé une étude canadienne comparable publiée en mai 2012. (5) Les résultats, nous le verrons dans ce paragraphe, sont intéressants mais l'article n'offre pas la qualité de l'étude irlandaise. Elle perd deux points sur l'échelle des niveaux de preuve scientifique. Il s'agit d'une étude rétrospective unicentrique vérifiant les résultats de la NPT chez des couples consultant pour infertilité ou fausses-couches récurrentes. Les critères de jugement (principal et secondaires) sont définis *a*

priori. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont spécifiés, ainsi que les dates de suivi et les caractéristiques de la population étudiée. L'objectif est clair et la conclusion répond parfaitement à celui-ci. L'analyse statistique des résultats est faite en intention de traiter, et les auteurs ne tiennent pas compte dans leur conclusion de l'analyse en sous-groupes. Le calcul des taux de naissance vivante est fait *par couple* ou *par femme*. Cela est justifié par des données scientifiques.

Comparant cette étude à celle pré-citée, nous remarquons plusieurs points de débat qui ne semblent pas suffisamment pris en compte par les auteurs dans la comparabilité des résultats. Concernant les différences entre les populations de l'étude irlandaise et canadienne, les auteurs signalent les écarts d'âge, de temps d'essai de conception, et les variations dans les antécédents obstétriques. En s'appuyant sur une donnée scientifique reconnue issue de la *Cochrane database Revue*, les auteurs justifient la difficulté d'obtenir des populations exactement comparables dans le domaine du traitement de l'infertilité. C'est pourquoi, disent-ils, leurs résultats « doivent être interprétés avec prudence. » Le suivi est complet et semble correctement réalisé, bien que certaines informations aient été recueillies par téléphone. Notons quelques biais supplémentaires non signalés dans la discussion. Le traitement est ici réalisé avec la partie médicale et chirurgicale de la NPT, ce qui n'est pas le cas dans l'étude irlandaise. Par ailleurs, la définition de l'infertilité utilisée dans cette étude ne correspond pas aux critères habituels. Les auteurs justifient par des données valides le fait que le délai d'infertilité puisse être ramené à 6 mois quand la fenêtre fertile est clairement identifiée par le couple. Nous pouvons supposer qu'ils assimilent l'utilisation du Creighton Model System™ comme une donnée fiable pour reconnaître la fenêtre fertile. Cette affirmation n'est pas justifiée de manière directe dans l'énoncé, mais l'étude des références bibliographiques retrouve les sources sur lesquelles les auteurs peuvent s'appuyer. La conclusion des auteurs est prudente dans le sens où elle insiste sur la nécessité de plus amples études multicentriques et prospectives pour confirmer des résultats encourageants de la NPT dans la gestion de l'infertilité de couple coordonnée par un médecin généraliste.

c. Tableau de synthèse

Référence de la publication	Protocole utilisé	Critères de jugement	Caractéristiques de la population de l'étude	Facteur étudié	Résultats	Conclusion de l'auteur	Niveau de preuve scientifique
- Boyle , Stanford . - <i>Biomedicina</i> ISSN 1 392-6373 Sveikatos Mokslai, Vol. 21, N°3 - 2011	Analyse rétrospective d'une série de trois cas cliniques.	Obtention d'une grossesse.	Couples infertiles précédemment traités sans succès par d'autres méthodes d'AMP	Approche multidisciplinaire de la NPT.	Efficacité dans les trois cas cliniques.	L'infertilité peut être traitée avec succès grâce à une approche multifactorielle tenant compte de la nature chronique de l'infertilité telle que la NPT.	Niveau 4
-Stanford , Parnell, Boyle - <i>Journal of the American Board of Family Medicine</i> - 2008.	Analyse prospective. Unicentrique. Article thérapeutique.	1)Taux de naissances vivantes par femme (par couple) 2)Taux de conceptions et grossesses multiples	-Couples infertiles consultant la première fois pour NPT. -Age moyen des femmes : 35.8 ans - Durée moyenne d'essai de conception : 5,6 ans.	Evaluation des protocoles médicaux de la NPT par des médecins généralistes.	- n=1072 - 286 naissances vivantes. -taux ajustés : 52.8 % à 24 mois de traitement (dont 75.09 % à 12 mois).	-Résultats comparables aux données des cohortes étudiées en AMP. -Nécessité d'effectuer des études comparatives pour étayer les résultats.	Niveau 2
-Hilgers TW. - <i>Journal of Gynaecologic Surgery</i> . -March 2010, Copyright, Mary Ann Liebert, Inc.- DOI : 10.1089/gyn.2009.0031	Analyse prospective. Comparaison de trois séries de cas.	Score d'adhérences pelviennes avant et après chirurgie.	Patients avec de larges adhérences pelviennes, accessibles à la chirurgie.	Evaluation de techniques chirurgicales pelviennes limitant adhérences.	- 3 séries : n ₁ = 26 (1987-1993) adhesion score amélioré de 33,8 à 18,1. n ₂ = 44 (1994-2005) adhesion score amélioré de 33,3 à 6 n ₃ = 25 (2006-2009). adhesion score amélioré de 33,2 à 2,5. -P<5%	Grâce à un ensemble de techniques chirurgicales anti-adhérences il est possible d'effectuer une chirurgie pelvienne réparatrice avec peu ou pas d'adhérences.	Niveau 4
-Tham , Schliep,Stanford. - <i>Canadian Family Physician</i> Vol 58 -Mai 2012	Analyse de cohorte rétrospective. Comparaison des résultats avec les données de la littérature.	1) taux de naissances vivantes. 2) mesure des taux de conceptions, grossesses multiples, prématurité, faibles poids de naissance;	-Couples infertiles ou ayant des fausses-couches itératives. -Age maternel moyen = 35,4 ans -Délai de conception moyen = 3,2 ans	Evaluation des résultats de la NPT (médical et chirurgical) chez des couples traités pour infertilité ou fausses-couches itératives au Canada, de 2000 à 2006.	-N = 108 couples. (sur 232 consultations, 124 couples exclus). -25 naissances vivantes à 24 mois de traitement.	-Résultats comparables à ceux de la NPT irlandaise. -Nécessité de plus larges études prospectives multicentriques.	Niveau 4

DESCRIPTION SUCCINCTE DE LA NAPROTECHNOLOGY™

1. Généralités

Notre chapitre n'a pas la prétention de décrire la NPT de manière exhaustive, mais nous espérons qu'il donnera un bon aperçu de la méthode, afin de permettre au lecteur d'appréhender la discussion dans de meilleures conditions. Nous ne décrivons pas dans notre chapitre la prise en charge masculine, peu différente de celle réalisée dans les centres de médecine reproductive.

La NaProtechnology™ (*natural procreative technology™*) est une approche médicale et chirurgicale systématique d'optimisation des conditions de fécondation *in vivo*. La technique a fait son apparition aux Etats-Unis (Nebraska) dans les années 1976 après les travaux du Dr Hilgers sur un modèle de description standardisée des caractéristiques de la glaire cervicale au cours du cycle, et des applications possibles dans le cadre de la santé gynécologique et de la fertilité. Le Creighton Model System™ (CrMS)² élaboré est utilisé comme outil clinique, diagnostique et thérapeutique dans l'aide médicale à la procréation.

Contrairement aux techniques habituelles d'AMP, la NaProtechnology™ (NPT) concentre son activité sur l'utilisation de techniques médicales et chirurgicales de restauration de la fertilité, dans le cadre d'une approche globale et multidisciplinaire du couple. L'approche est palliative dans le sens où elle traite les causes de l'infertilité. La méthode cible les obstacles et les conditions aiguës ou chroniques sous-jacentes défavorables à la survenue d'une conception dans les conditions naturelles. La fécondation a donc lieu *in vivo*. La manipulation des gamètes (IA, FIV) n'entrent pas dans le champ de la NPT.

² Description en infra

L'objectif thérapeutique de la NPT est de restaurer un potentiel de fertilité avant la conception. Il s'agit d'obtenir des « cycles effectifs » correspondant à des critères de qualité cliniques, anatomiques et biologiques tels que :

Sur le plan clinique, les cycles menstruels sont de qualité (réguliers, règles normalisées, absence de saignement anormal, absence de syndrome prémenstruel) ayant une glaire cervicale en quantité et qualité satisfaisante, monitorée par le CrMS³. Les rapports sexuels sont privilégiés pendant les jours fertiles (JP-1, JP, JP+1). Le stress physique et psychique est, dans la mesure du possible, contrôlé par les règles hygiéno-diététiques, la gestion de l'anxiété, du sommeil, des pathologies intercurrentes, de douleurs, etc.

Sur le plan hormonal, les taux de progestérone et d'œstrogènes sont corrigés selon les normes propres à la NPT. (Respectivement 20-30 ng/mL et 110-245 pg/mL au jour-Pic+7)

Sur le plan anatomique, la rupture folliculaire est confirmée par monitoring échographique. Les anomalies anatomiques sont corrigées par geste endoscopique, chirurgical ou traitement laser, afin d'assurer la normalité de la cavité pelvienne, la vacuité utérine ou la perméabilité tubaire.

- Calendrier-type de prise en charge :

1	Définir l'objectif pour le couple Entretien motivationnel pour un programme continu de 18 à 24 mois
2	Education du couple au Creighton Model System™ : report des signes indicateurs de fertilité sur au moins 2 cycles.
3	Dosages hormonaux et biologie complémentaire au cours du second cycle Echographie pelvienne au 5ème jour du cycle puis quotidienne jusqu'à Pic-5 jours.
4	Nouvelle échographie pelvienne au jour Pic +7 du troisième cycle.
5	Diagnostic
6	Correction de la fonction ovarienne Traitement d'une maladie organique éventuelle Traitement associé de l'infertilité masculine éventuelle
7	Monitoring mensuel : -pour la femme: examens sanguins à P+7 -pour l'homme: trois analyses de liquide séminal mensuelles si non optimales

³ cf infra

8	Optimisation du flux de glaire cervicale si nécessaire, après P+7
9	Confirmation échographique de l'ovulation. Evaluation des follicules Ajustements thérapeutiques.
10	Poursuivre les traitements dans un objectif de 12 cycles successifs avec: <ul style="list-style-type: none"> • taux de progestérone et d'Estradiol optimaux à P+7 • qualité satisfaisante de glaire cervicale • rapports sexuels fréquents pendant les jours fertiles (cycle de glaire) • prise en charge des facteurs psychologiques et gestion du stress
11	Evaluation chirurgicale si non-obtention de conception après six mois de traitements bien conduits: <ul style="list-style-type: none"> • laparoscopie • hystéroscopie • traitements chirurgicaux de reconstruction, endométriose, etc
12	Poursuivre la prise en charge 12 cycles pleins après traitements chirurgicaux
13	En cas d'échec thérapeutique : discuter d'autres approches de traitement de l'infertilité, de l'adoption, de l'acceptation de l'infertilité...

2. Exploration de la fonction ovarienne et diagnostics en NPT

a. Critères cliniques

Outre l'âge et l'examen clinique général (recherche de pathologies chroniques endocriniennes, nutritionnelles ou encore, bien que discutables, d'intolérances alimentaires) l'examen clinique s'étend à l'observation des caractéristiques du cycle menstruel : l'auto-relevé du cycle réalisé par les femmes par le Creighton Model System™ (CrMS) donne un reflet clinique de la fonction ovarienne. La lecture des tableaux permet l'analyse de signes cliniques tels que la durée des phases pré-Pic et post-Pic, le Jour Pic, l'intensité et la durée du cycle de glaire, la qualité de la glaire, etc. Certaines anomalies sont évidentes, comme les irrégularités menstruelles majeures et l'anovulation qui signent la ménopause ou la diminution de la durée moyenne des cycles. D'autres sont plus discrètes, comme le raccourcissement exclusif de la phase folliculaire.

Par ailleurs le CrMS est utilisé en NPT pour le monitoring échographique et biologique et ensuite pour la synchronisation des traitements aux différentes phases du cycle.

b. Critères biologiques

Puisque l'ovulation est corrélée au jour-Pic, (7,19) le choix en routine du jour des dosages en naprotechnologie n'est pas fait à jour fixe mais ajusté aux données du relevé du cycle. C'est pourquoi les valeurs des taux hormonaux utilisées en NPT ne sont pas exactement superposables à celles adoptés par la plupart des centres de médecine reproductive. Leur calcul est fait selon le jour du dosage (Pic +/- n) variable d'un cycle à l'autre et d'une femme à l'autre. Nous constatons les différences de critères de normalité ou de pathologie entre l'AMP et la NPT, d'où découlent des différences dans les diagnostics : nous voyons apparaître des diagnostics d'insuffisance lutéale ou de troubles de l'ovulation qui ne sont pas considérés comme tels habituellement en AMP.

- Profil hormonal de base :

Au 5ème jour : FSH, bêta-endorphine

Pic-5 à Pic+2 : oestrogènes un jour sur deux

Pic +3, +5, +9, +11 : progestérone et oestradiol

Pic +5, +7, +9 : bêta endorphine

Pic +7 : Testostérone, testostérone libre, androstènedione, DHEAS, FSH, LH, Prolactine, T4 total, T4 libre, TSH, T3 total, rT3, T3/rT3

FSH	<ul style="list-style-type: none">• Jour 5 = 10-15 mIU/mL• ménopause ≥ 35 mIU/mL
LH	<ul style="list-style-type: none">• jour 5 = 0.8-25.8 mIU/mL• Ratio LH/FSH (P+7) < 3
ESTRADIOL	<ul style="list-style-type: none">• pic pré ovulatoire = 25-30 ng/dL• post ovulatoire P+7 = 11-12 ng/dL
PROGESTERONE	<ul style="list-style-type: none">• post ovulatoire P+5, 7, 9 = 12-15 ng/mL• grossesse 6-8 semaines d'aménorrhée = 22-26 ng/mL

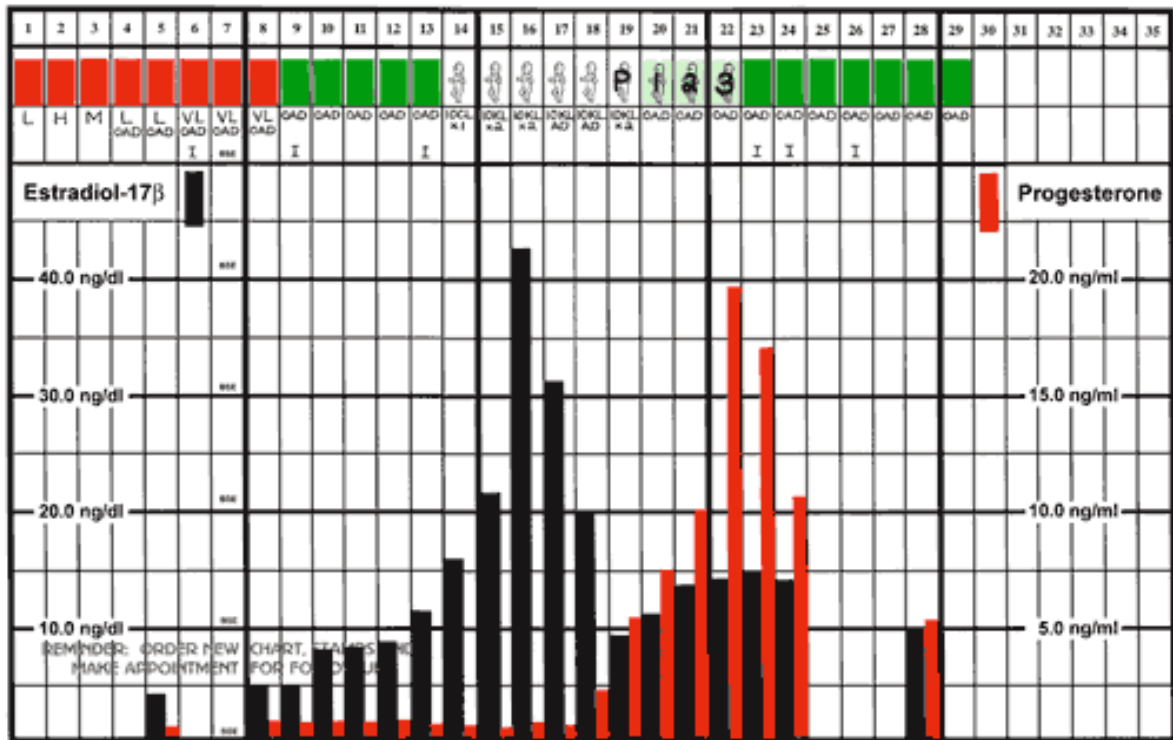


Figure 1 Tableau de relevé d'observations d'un couple avec dosages des taux d'œstradiol et de progestérone quotidiens. Profil hormonal normal. (21)

c. Critères échographiques

La présence d'un follicule mature (diamètre moyen folliculaire ≥ 1.9 cm, mesuré dans les trois plans de l'espace), du cumulus oophorus au sein du follicule ovarien, d'une croissance folliculaire suivie d'une rupture folliculaire complète suivie de la formation du corpus luteum dans les 24 heures correspondent aux critères d'une ovulation normale en NPT. Les anomalies de ces critères entrent dans le cadre d'une ovulation anormale.

d. Diagnostics

Le programme de prise en charge du couple est réalisé sur une période longue (phase diagnostique de plusieurs mois et durée de prise en charge supérieure aux durées habituelles). L'infertilité est un symptôme d'une pathologie chronique sous-jacente. Les diagnostics à traiter correspondent aux anomalies qui empêchent la rencontre normale des gamètes jusqu'à la fusion des membranes.

Les protocoles thérapeutiques (stimulation ovarienne par exemple) sont ajustés pour chaque femme en fonction des données du CrMS de façon synchronisée avec le cycle. Les diagnostics sont déduits des critères précédemment décrits. Comme les normes de valeurs hormonales corrélées au CrMS entraînent des critères pathologiques différents de l'AMP tels que l'insuffisance folliculaire type A, B ou C ou l'insuffisance lutéale classée elle-même en type I, II, III ou IV selon des taux hormonaux bas en début, milieu ou fin de phase post-Pic.

Bien que les critères diagnostiques et leur intérêt thérapeutique soient discutables, la NPT recherche de diagnostics tels que les intolérances alimentaires ou les « déficits cliniques en endorphines. » Ils entrent dans le cadre d'une hygiène générale et d'une gestion de l'état de santé *a priori* bénéfique.

- Exemples de diagnostics en NPT :

<i>Hormonal</i>	<i>Ultrasound</i>	<i>Surgical</i>	<i>Other</i>
Low Progesterone	Immature follicle	Endometriosis	Limited (hostile) mucus
Low Oestradiol	Partial rupture	Pelvic adhesions	Adrenal Fatigue*
Poor follicular function	Luteinised unruptured follicle	Blocked fallopian tubes	Chronic endometritis
Corpus luteum insufficiency	Delayed rupture	Hydrosalpinx	Endorphin deficiency*
Polycystic ovaries	Afollicularism	Fibroid	Nutritional deficiency
Reduced ovarian reserve	Absent cumulus oophorus	Polyp	Immune dysfunction
Hypothyroidism		Uterine septum	

Possible Diagnoses from NaProTechnology Evaluation

**Although these diagnoses are hormonally mediated, at least in part, the diagnosis and management is not based on direct hormonal testing at this time.*

3. Arsenal thérapeutique en NPT

L'objectif de traitement est de restaurer la fertilité en obtenant des cycles effectifs correspondant aux critères de qualité anatomiques, échographiques et hormonaux précédemment décrits. Parallèlement, les troubles associés sont pris en charge et les maladies organiques éventuelles sont traitées chirurgicalement par traitement conservateur

et reconstructeur : chirurgie de l'endométriose, plastie pelvienne et utérine, reperméabilisation tubaire... D'autre part nous avons vu que certains protocoles sont en partie synchronisés aux données du cycle. Le CrMS permet l'optimisation de la fertilité en favorisant les rapports sexuels lors de l'ouverture de la fenêtre fertile ou encore de traiter les anomalies quantitatives ou qualitatives du cycle de glaire cervicale.⁴

Les protocoles de stimulation ovarienne utilisés en NPT sont assimilables aux protocoles habituels de stimulation ovarienne douce : ils sont réalisés dans le but d'obtenir une ovulation de qualité, mais non pas « en vue d'une FIV. » La panoplie pharmacologique est constituée de citrate de clomifène (CC), de gonadotrophines, de progestérone et d'œstrogènes, mais prescrits à des posologies différentes (souvent plus faibles). D'autres molécules, plus inhabituelles dans la fertilité, sont proposées et nous voyons apparaître la metformine, la naltrexone, certaines vitamines et certaines pénicillines à visée cervicale inhibant ou favorisant la production de glaire.

Ainsi, le CC est utilisé à doses progressives (à partir de 25 mg/ jour, jusqu'à 250 mg/jour), pour des dosages d'œstradiol < 26ng/dL. Si la phase post-Pic est trop courte ou trop longue, des traitements de la phase lutéale sont mis en oeuvre. Les principaux alliés de l'insuffisance lutéale sont l'hCG et le CC administrés aux jours Pic +3, 5, 7, 9. La metformine est proposée en cas de syndrome métabolique associé.

La naltrexone, antagoniste opioïde, est proposée dans le cas des aménorrhées primaires, à dose progressive jusqu'à une posologie de 150 mg par jour. Elle pourrait avoir une utilité dans la prise en charge des infertilités, dans l'induction de l'ovulation, qu'elle soit associée ou non au CC.

Les gonadotrophines, notamment l'hCG, sont choisies dans le soutien de la phase lutéale, dans la phase folliculaire, dans le déclenchement de la rupture folliculaire ou dans le LUF syndrome. Les posologies varient en fonction des taux de progestérone et oestrogènes circulants et de la longueur de phase post-Pic.

⁴ Nous remarquons que les techniques habituelles d'AMP utilisent très peu ces données cliniques : au maximum nous avons retrouvé dans littérature des études concernant l'interaction glaire/spermatozoïdes.

Les vitamines B6, l'amoxicilline (par son rôle sur la production de glaire), la guaïfenesine ou l'œstradiol sont utilisés pour améliorer la production et la qualité de la glaire cervicale. La vitamine C par voie orale, la vitamine E par voie vaginale ou la progestérone vaginale sont proposées pour inhiber la glaire cervicale. Par exemple, les cycles dits secs (où la glaire est produite en quantité insuffisante) ou de cycles de glaire limités, on prescrira de la Vitamine B6 500mg, amoxicilline 500mg de P-4 jusqu'au jour-Pic, et Guaifénésine de P-4 à P+2.

De manière générale, le monitoring du traitement est assuré par les dosages hormonaux, l'échographie pelvienne et le CrMS.

4. Pour illustrer : cas cliniques

Nous ne proposerons pas de critique ni d'analyse des dossiers cliniques dans ce paragraphe ; la description brute des cas a pour objectif de faciliter la compréhension globale de la NPT. Ces cas cliniques ont fait l'objet d'une présentation lors du congrès de Dublin sur la NPT en 2011 (26) par le docteur Maciej Barczentewicz⁵. Ils donnent un aperçu de l'approche multifactorielle de la NPT et de l'utilisation du CrMS.

a. Couple 1

- Contexte :
 - G1 P0
 - Un antécédent de GEU (tubaire droite).
 - Age de la femme : 29 ans. Age de l'homme : 27 ans.
 - Infertilité depuis 2 ans.

- Janvier 2010 :
 - Première consultation en NPT. Suivi selon le calendrier précédemment décrit.
 - Examen clinique complet de l'homme et de la femme.

⁵ Gynaecology. Instytut Leczenia Nieplodnosci Malzenskiej. Wroclaw. Poland.

- Régime d'exclusion à partir d'aout 2010
- Levothyroxine, selenium, vit B3
- Cautérisation laser de l'éversion glandulaire le 18 juin 2010
- Bromocriptine 1.25mg / jour
- Clomiphene Citrate initié à 50 mg/j de J3 à J5
- HCG 2500 UI aux jours Pic +3,5,7.
- Monitoring de l'ovulation pendant la prise en charge. (échographique, clinique par le CrMS, et biologique)

• Résultats :

USE THESE SIGNS: P = PEAK • 1,2,3 = FERTILE DAYS FOLLOWING PEAK • I = INTERCOURSE
BSE = BREAST SELF-EXAM

- Amélioration du tableau.
- Poursuite du traitement.
- Le contrôle échographique montre deux follicules mûrs.
- « near contact laparoscopy » programmée.
- Septembre 2010 : ovulation de qualité observée à l'échographie.
 - Normalité des dosages hormonaux : Progestérone 130 nmol / l
 - 27 septembre 2010 : β HCG = 858 UI/L

- Poursuite du régime d'exclusion et adaptation du traitement par progestatifs selon les contrôles biologiques toutes les deux semaines
- Mars 2011 : poursuite du suivi de grossesse. Bonne santé de la mère et de l'enfant.

b. Couple 2

- Contexte :
 - Femme âgée de 36 ans ; homme âgé de 44 ans
 - Infertilité depuis 9 ans
 - Diagnostic initial d'infertilité primaire.
 - Endométriose traitée chirurgicalement en 2006 et 2009.
 - Adhérences pelviennes.
 - SOPK traité chirurgicalement en 2006 et 2009
 - Echec de 10 inséminations artificielles et 1 FIV
- Consultation en NPT en aout 2009 et initiation au CrMS :

- Diagnostics en NPT :
 - Multiples intolérances alimentaires incluant : produits laitiers (lait de vache), oeufs de volaille, gliadine, blé, seigle.
 - Suspicion d'infection digestive à Candida
 - Hyperprolactinémie fonctionnelle : prolactinémie 268 mU/L et 5000 mU/L après test au métopropramide
 - Glaire cervicale hostile avec Mucus Cycle Score compris entre 3,3 et 4,4 (normal supérieur à 9)
 - Bas taux de progestérone au jour Pic + 7 = 5-7 ng/mL

- Traitements :
 - Régime d'exclusion en décembre 2009
 - Traitement anti-fongique : fluconazole 50 mg/j pendant 21 jours
 - Bromocryptine 1,25 mg/jour
 - Letrozole (Femara) 5 mg/j de J3 à J5
 - HCH 2500 UI aux jours Pic +3, 5, 7
 - Traitement de la glaire par vitamine B6, guaifénésine, amoxicilline 500 mg/j de Pic-4 à Pic+2, et ambroxol
 - « near contact laparoscopy » programmée.

- Résultats :
 - Amélioration du Mucus Cycle Score de 8,6 à 11
 - Normalisation des taux d'œstradiol et progestérone à Pic + 7

secs infertiles. Timbres blancs avec bébé : utilisés pour les jours avec glaire. Timbres verts avec bébé : utilisés pour les jours secs fertiles, compris dans le compte des trois jours suivant le jour-Pic. P : noté sur un timbre blanc avec bébé pour le Jour Pic, suivi du compte des trois jours considérés comme fertiles 1, 2, 3. Chaque tableau recouvre une période de six mois.

Dans notre exemple, le cycle A est un cycle normal de 28 jours avec une phase pré-Pic de 17 jours, une phase post-Pic de 11 jours). Le cycle B montre une ovulation précoce survenant à J8. Le cycle C est un cycle sec, c'est-à-dire un cycle où la glaire est produite en quantité insuffisante pour être observée par la femme. Le cycle D montre des saignements anormaux.

3. Description et caractéristiques de la glaire

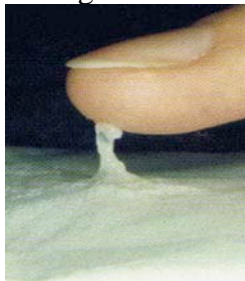
a. description de la glaire

Les auto-observations sont reportée dans le tableau en fonction des critères de couleur, consistance testée au doigt, d'élasticité, de sensation à la vulve lors du passage du papier (sèche, lubrifiante), et de l'aspect de l'écoulement sur celui-ci (mouillé, humide, sec). Chaque caractéristique est chiffrée de façon à pouvoir être reportée dans le tableau.

- *Au sujet de l'élasticité :*

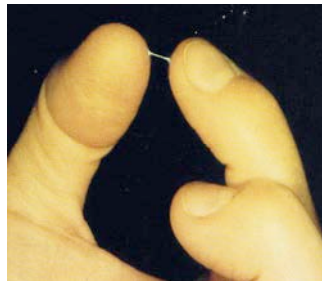
Peu élastique

La glaire s'étire jusqu'à ½ cm lors du test au doigt



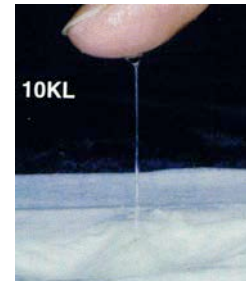
Moyennement élastique

La glaire s'étire de 1 à 2 cm



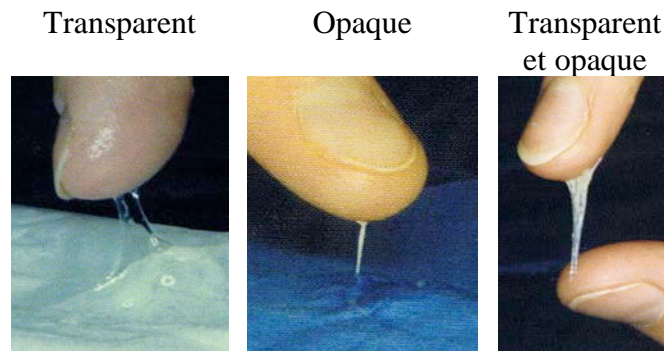
Très élastique

La glaire s'étire de plus de 2,5 cm.



- *Au sujet de la couleur :*

La glaire peut être transparente comme du cristal, opaque ou blanche, à la fois transparente et opaque, jaunâtre, rouge ou brune.



- *Au sujet de la sensation :*

Lorsqu'elles s'observent, les femmes ressentent une sensation sèche, humide, brillante ou mouillée, avec ou sans lubrification.⁶ Les notations 0, 2, 2W et 4 se réfèrent toutes à une observation sèche. Elles ont la même signification. Dans ce cas, le signe le plus fertile de la journée sera celui qui correspond au chiffre le plus élevé. C'est donc ce dernier qui est noté dans le tableau. Lorsqu'ils sont utilisés, les chiffres 6, 8 et 10 seront associés à la lettre correspondant à la couleur, la consistance et/ou la sensation. Les catégories spéciales de glaire de type Pic sont notées 10DL (humide avec lubrification), 10SL (brillant avec lubrification) et 10WL (mouillé avec lubrification).

b. Signes cliniques observables :

- Glaire de type Pic : Tout écoulement de glaire ou transparente ou très élastique ou lubrifiante. Un seul de ces critères est suffisant.

⁶ Système d'annotation de la glaire par chiffres et lettres tel que : **0** sec. **2** damp without lubrication. **2W** wet without lubrication. **4** shiny without lubrication. **6** sticky (1/4 inch). **8** tacky (1/2-3/4 inch). **10** stretchy (1 inch or more). **10 DL** damp with lubrication. **10 SL** shiny with lubrication. **10 WL** wet with lubrication. **AD** all day. **B** brown (or black bleeding). **C** cloudy (white). **K** clear. **C/K** cloudy/clear. **G** gummy (gluey) **L** lubricative. **P** pasty (creamy). **Y** yellow (even pal yellow).

- Le jour-Pic correspond au dernier jour de glaire de type Pic. Il ne peut donc être identifié qu'un ou deux jours après qu'il est produit.
- Phase pré-Pic : Phase du cycle comprise entre le premier jour des règles et le jour-Pic inclus. La phase pré-Pic est courte si elle est ≤ 10 jours. (ovulation précoce, péri-ménopause)
- Phase post-Pic : Phase du cycle comprise entre le jour suivant le jour-Pic et le jour précédent le début des règles suivantes.
- Cycle de glaire limité. Peut être associé à des profils d'ovulation anormaux.
- Durée variable de la phase post-Pic : chez une même femme, la durée de la phase post-Pic de cycle en cycle a une variabilité maximale de deux ou trois jours environ. Une durée variable ≥ 4 jours peut être associée à des taux instables ou insuffisants de progestérone en post-ovulatoire.
- Phase post-Pic courte : La phase post-Pic est considérée comme courte si elle est ≤ 8 jours. Elle doit faire rechercher un déficit en progestérone en post-ovulatoire.
- Phase post-Pic longue : Phase post-Pic ≥ 17 jours. Elle peut s'observer chez les femmes en pré-ménopause, chez les jeunes femmes au cours des premières années de leur vie génitale, dans le LUF syndrome.
- Cycles de glaire longs : Le cycle de glaire est considéré comme long si sa durée dépasse 8 jours. A fortiori si la glaire est toujours de type Pic, ils peuvent être la conséquence d'un stress aigu ou chronique. Ils doivent faire rechercher un déficit hormonal.
- Jour Pic retardé : à partir du 18^{ème} jour peut être observé en cas de stress ou de SOPK. Les données de la littérature ne mettent pas en évidence un lien avec de réelles anomalies reproductives.
- Phases pré-Pic longues : Elles correspondent à une ovulation retardée. Elle peut être associée à un cycle de glaire long. Elles sont observées dans les états de stress ou de SOPK.
- Cycles secs : Cycles où la glaire n'est pas produite en quantité suffisante pour qu'elle soit observable. Ils peuvent être observés chez des femmes normalement fertiles mais sont plus fréquents chez les femmes souffrant d'infertilité. Ils doivent faire rechercher une dysfonction ovulatoire. Ils peuvent être la conséquence d'une chirurgie du col (atteinte des cryptes cervicales)
- Glaire post-Pic de type non-Pic : Certains cycles présentent un écoulement continu de glaire, le plus souvent de type non-Pic en phase post-Pic du cycle. Le caractère pâteux

ou opaque signe une origine vaginale et non cervicale. Un écoulement d'origine cervicale peut être un symptôme d'une inflammation du col de l'utérus.

- Observations « 2W » fréquentes : Les observations « *mouillé sans lubrification* » (2W) constatées à maintes reprises au cours du cycle menstruel doivent faire rechercher une infection du col de l'utérus
- Retour variable à une glaire de type Pic : La glaire de type Pic revient à maintes reprises avant le début des règles. Ceci s'observe surtout dans les cas d'anovulation ou d'ovulations peu fréquentes, d'allaitement maternel, d'arrêt des pilules contraceptives. On pourrait expliquer le phénomène par le fait que le corps « tente » d'ovuler : la glaire apparaît et disparaît au gré des montées et des chutes successives du taux d'œstrogènes. Ce phénomène ne résulte pas d'un état pathologique et doit être considéré comme une variation physiologique normale.

DISCUSSION

1. Ce que le travail d'analyse littéraire apporte

a. Analyse et gestion des données de la littérature

- **Concernant la NaProTechnology™**

Le travail de recherche documentaire au sein d'une revue de littérature scientifique proprement dite donne un aperçu des données auxquelles la communauté scientifique et médicale mondiale a accès. Celle-ci se base sur les publications pour admettre ou ne pas admettre la validité d'une technique, d'un test diagnostique, d'un protocole, d'un traitement ou d'une méthode. De manière générale, les publications dans les périodiques scientifiques sont le viatique indispensable pour qu'une donnée dans le domaine médical soit reconnue par tout un collège de praticiens. Bien sûr, cela comporte les limites liées à la rédaction de l'article, à la difficulté de traduire en données mesurables des disciplines parfois complexes, à la critique de la lecture par les praticiens dont le jugement et l'expérience sont aussi variables que le nombre. Toutefois, publier est le seul moyen communément admis pour diffuser une information qui puisse être jugée valable dans le domaine scientifique et médical. Plus vulgairement, la littérature scientifique fait foi.

En ce qui concerne la NaProTechnology™, notre recherche documentaire a permis de clarifier ce qui a été étudié et diffusé sur cette technique jusqu'alors presque inconnue. Les banques de données *Medline* le confirment puisque nous retrouvons peu de publications concernant directement la NPT. Celles-ci, nous l'avons vu, sont de qualité variable mais l'une d'entre elle a retenu notre attention et nous a semblé particulièrement intéressante et bien menée.

Le caractère récent des articles pourrait-il expliquer la faiblesse de leur nombre ? Dans tous les cas, les conclusions que feront les lecteurs seront celles d'un moment, celui de l'état actuel des connaissances dans un domaine encore naissant. Des études supplémentaires – attendues – pourraient donc confirmer ou saper les premières conclusions qui sont à l'état initial. Dans tous les cas, il apparaît clairement que des études

plus larges sont nécessaires pour étayer ou réfuter les premiers résultats. Nous verrons que cet aspect soulève un problème supplémentaire : le niveau 1 de preuve scientifique implique une étude comparative randomisée contrôlée, comparant une technique au *gold standard*. Nous allons voir que cette comparaison n'est pas si simple pour la NPT si nous devons la comparer à la FIV.

- **Concernant l'AMP en général**

Un balayage plus large de la littérature dans le domaine de l'AMP révèle les limites d'une analyse objective possible des données. Beaucoup d'auteurs soulignent la difficulté d'évaluer l'efficacité des techniques d'AMP et d'uniformiser les calculs statistiques. Ceux-ci insistent sur la nécessité d'étudier l'AMP en fonction d'une seule pathologie sous-jacente, dans le but de limiter les différences statistiques et d'homogénéiser les populations. Ce type d'évaluation est assez peu retrouvé. Nous proposons de l'expliquer par le caractère multiple des causes de l'infertilité. Ce « vide » littéraire défend, par contraste, le concept de *santé gynécologique*. Nous savons comme il est difficile d'évaluer un état de santé, de le traduire en chiffres et en données mesurables, objectives et comparables. Combien plus encore cette difficulté existe-t-elle dans le domaine de la fertilité humaine qui implique plusieurs personnes et donc plusieurs états de santé ! Cette idée explique les difficultés qu'ont les auteurs à décrire des données parfaitement comparables.

D'autre part, nous avons constaté des différences importantes dans certaines définitions, notamment pour celle du diagnostic de l'infertilité. Il nous paraît fondamental d'éclaircir ce point. Le flou dans la terminologie suscite des difficultés supplémentaires dans l'interprétation des résultats envisagés. De manière générale, nous n'avons pas toujours retrouvé la définition de l'infertilité sur laquelle s'appuient les auteurs. Certains notent les délais d'essai de conception, d'autres les associent à la fréquence des rapports sexuels dans cette même période. Cette période varie, selon les auteurs, de 6 mois à 2 ans. D'autres, certes peu nombreux, intègrent la connaissance d'une fenêtre fertile par le couple. Pourtant il s'agit d'une notion connue et reconnaissable par le couple. (7,8) La connaissance ou la méconnaissance de celle-ci modifie la perception de l'infertilité, de son diagnostic, du stade de la maladie, et donc de la comparabilité des groupes. Là encore, nous y voyons

une source d'erreurs et de biais dans les calculs statistiques : ce qui est mathématiquement exact n'est donc pas obligatoirement vrai.

Nous avons aussi constaté des différences importantes dans les critères de jugement choisis pour les calculs statistiques. Pour une même technique évaluée, certains auteurs basent leurs conclusions en fonction de nombre de naissances vivantes là où d'autres préfèrent le nombre de conceptions. Ailleurs, nous retrouvons des résultats donnés *par couple* ou *par femme* là où la plupart les donnent *par cycle*. Nous y reviendrons dans le chapitre suivant. Ces points de divergence rendent la critique et la comparaison des études très difficile.

D'autre part nous avons été étonnés du paradoxe existant entre la plainte de certains auteurs au sujet de retard diagnostique, du délai entre les consultations en médecine générale et les premières consultations spécialisées, et le manque de moyens mis en oeuvre pour limiter ce temps de latence. En soins primaires le cycle féminin et le cycle fertile semblent être pris en compte partiellement. Pourtant, des auteurs ont montré que si les anomalies de cycle pouvaient être identifiées plus tôt, les couples identifieraient leur difficulté à concevoir avant un an (9,10) ce qui pourrait aider à réduire les retards diagnostiques et thérapeutiques.

Pour résumer, un coup d'œil général sur la littérature dans le domaine de l'AMP et de la NPT montre bien la complexité de l'analyse scientifique de celle-ci. Les auteurs soulignent entre autres les difficultés diagnostiques, le problème des délais de prise en charge, les biais fréquents, le problème des pathologies intercurrentes, celui de l'uniformisation des échantillons, de la variabilité des définitions, de l'optimisation des données, de la prise en compte de concepts plus larges comme celui de la *santé gynécologique* ou de la santé de la mère et de l'enfant.

Outre les difficultés d'évaluer l'AMP, il ressort de notre analyse que des études plus larges sont attendues en NPT. Nous soulignons aussi les nombreuses remarques des auteurs sur la nécessité d'uniformiser les populations et d'étudier les techniques en fonction des troubles sous-jacents, un par un, et de prendre en compte dans les résultats les pathologies intercurrentes. Nous avons été surpris de ce que ce problème ne soit généralement pas résolu dans la littérature. C'est pourquoi l'analyse des principales causes

de divergence entre la NPT et les techniques d'AMP (FIV) pourrait nous éclairer sur les problèmes de comparaison statistique évoqués plus haut.

b. Analyse des causes de divergence

Comme nous l'avons vu, les choix statistiques faits en NPT ne rendent pas toujours comparables les données issues des études concernant la FIV et celles de la NPT. En dégagant les principales causes de divergence, nous avons fait l'hypothèse que les différences de choix dans les calculs pourraient être liées à la différence d'approche de gestion de l'infertilité faite en AMP et en NPT. Sans revenir sur la description technique (20) de la NPT, nous tenterons d'apporter un élément de réponse au problème de la comparabilité des études. Certains aspects techniques pourront être abordés lorsque nous discuterons les avantages éventuels et les limites de la méthode, afin de tenter de répondre à notre question de recherche.

• Une différence d'approche ?

L'infertilité de couple est vue comme une pathologie chronique aux causes multifactorielles. En NPT, elle est un symptôme d'un trouble chronique sous-jacent, un mauvais état de santé gynécologique ou procréatif qui intéresse le couple. La vision du caractère chronique, en opposition avec un caractère aigu, implique l'approche multifactorielle et un traitement à long terme.

De même, les objectifs de traitement de l'infertilité ne sont pas exactement superposables à ceux que nous rencontrons dans les centres de médecine reproductive : la NPT est une approche restauratrice et reconstructrice de la fertilité, plutôt que palliative. Le but de l'assistance médicale à la procréation reste la naissance d'un enfant vivant dont lui-même, le père et la mère sont en bonne santé. L'objectif intermédiaire en NPT est l'obtention d'une conception *in vivo*. L'optimisation des conditions physiologiques favorables à l'obtention d'une grossesse se fait à l'aide de moyens médicaux et chirurgicaux permettant de restaurer la fertilité. Le diagnostic et le traitement se concentrent sur les causes sous-jacentes à l'infertilité – souvent multiples et d'allure chronique – et donc surseoit à la manipulation des gamètes. Par exemple, les stimulations

ovariennes en NPT ne sont pas faites *en vue d'une FIV* mais *en vue d'une ovulation et d'une fécondation de bonne qualité*, in vivo.

Le concept de santé gynécologique, du caractère chronique et multifactoriel de l'infertilité explique l'approche qui est faite sur le long terme, avec des délais de prise en charge plus longs qu'en AMP classique. Par exemple, la prise en charge hygiéno-diététique est réalisée pour une durée minimum de six mois en NPT lorsqu'un mois est requis en AMP. Ces choix quant à la durée sont justifiés par Stanford et al. (11) : chez des couples sans indication claire ou formelle de FIV (stérilité inexpliquée), le principal bénéfice de proposer la FIV est de raccourcir le délai de conception. (figure 1)

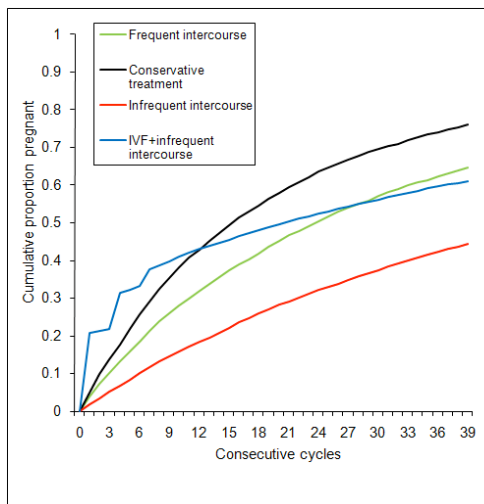


Figure 2 Cumulative pregnancy probabilities among couples with subfertility. (11)

D'après l'auteur, « les taux cumulés de chances de grossesse sont plus élevés lors des traitements précoces par FIV. Passé un délai prolongé [à partir de 12 mois] le traitement conservateur ou les rapports sexuels fréquents tendent vers les mêmes résultats »

- **Conséquences statistiques : des calculs différents?**

Poursuivons notre hypothèse : ces différences d'approche auraient des conséquences sur les modes d'évaluation de la technique. Nous venons de voir que les résultats attendus en NPT sont comptabilisés sur un temps plus long que ceux de la FIV.

Le point de débat le plus important est sans doute celui du choix des calculs *par femme* et non *par cycle* comme cela est communément admis et qui ne serait donc pas approprié

en NPT compte tenu des programmes de traitement proposés. Si, comme le suggèrent les recommandations de *The Cochrane Collaboration*, « la répétition des données *par cycle* n'est pas statistiquement indépendante et moins pertinente pour le patient » nous comprenons le choix fait en NPT d'utiliser ce dénominateur dans les calculs statistiques. « Les échantillons devraient reporter les taux non seulement *par couple/par femme* mais aussi en prenant en compte dans les résultats des effets indésirables des traitements.» (12)

D'autre part, le concept de gestion d'une pathologie chronique et multifactorielle pourrait trouver un écho dans cette sentence issue de la même source. « Les facteurs ayant un effet considérable sur les résultats, tels que les traitements de la fertilité, l'âge du partenaire de la femme, la durée de l'infertilité et les antécédents de grossesse devraient aussi être pris en considération. » (12)

L'analyse de la littérature et la lecture des chiffres montre à quel point deux modes d'approche différents impliqueraient de tels problèmes de comparabilité statistique. De manière générale en AMP, les taux de naissances vivantes, les effets indésirables tels que les grossesses multiples ou les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sont rarement mentionnés dans les études. De là à conclure que l'objectif de la FIV est d'obtenir une conception, il n'y a qu'un pas. Dans tous les cas nous constatons que pour un objectif apparemment semblable (la naissance d'un enfant vivant) il existe des approches variées de la maladie, et des choix d'évaluation différents qui rendent les études si difficilement comparables.

Par ailleurs le faible nombre de médecins pratiquant la NPT est un facteur défavorable à l'obtention d'études plus larges et multicentriques.

2. Applicabilité de la NaProTechnology™

a. Limites dans la thérapeutique médicale

Concernant les thérapeutiques médicales des pathologies de l'ovulation, l'utilisation des gonadotrophines pour une durée supérieure à un an est discutée compte tenu d'une augmentation potentielle de risque de cancer ovarien. (13) La fiabilité de la théorie des gonadotrophines dans la genèse des tumeurs ovariennes reste controversée. Il n'est pas

recommandé de stimuler l'ovulation par le citrate de clomifène (CC) pour une durée supérieure à 6 mois, (22) mais ceci semble être dû à la nécessité de garder une « réserve » de traitement possible par clomifène en vue d'une FIV, dans l'hypothèse où la stimulation ovarienne simple ne serait pas efficace. Cela ne concerne donc pas directement la NPT.

Le traitement par naltrexone ou létrozole pose le problème de la prescription hors AMM. Dans le Code de déontologie médicale et le Code de la sécurité sociale, le législateur reconnaît la possibilité d'une telle prescription sous l'entière responsabilité du médecin. La liberté de prescription est rappelée comme un principe fondamental de l'exercice médical à l'article 8 du Code de déontologie : « dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. [...] Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles. » Précisons qu'une telle prescription doit être conforme aux données récentes de la science, être nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins et pouvoir être justifiée. Le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. Le médecin qui prescrit hors AMM se trouve hors du champ réglementaire, et à ce titre, il se trouve juridiquement dans une situation fragile en cas d'incident thérapeutique. Dans le cas d'un risque injustifié pour le patient (c'est à dire non médicalement justifié) la prescription pourrait constituer à la fois une faute civile ou administrative, une faute déontologique et une faute pénale. Ces fautes sont théoriques si le médecin peut faire la preuve de l'efficacité du traitement. Toute prescription hors AMM n'est donc pas nécessairement fautive. Il appartient au prescripteur de porter la mention « hors AMM » sur l'ordonnance. Par ailleurs, par souci du respect du droit à l'information des patients, l'article L 5121-12-1 du Code de santé publique précise que le prescripteur est tenu d'informer le patient de la prescription d'une spécialité en dehors des indications pour laquelle elle est autorisée, sur l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, sur les risques encourus en de telles circonstances, sur les contraintes et les bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament, et sur les conditions de prise en charge par l'assurance maladie. La procédure suivie doit être inscrite dans le dossier médical.

Une enquête récente réalisée par l'ASNM dans plus de 200 pharmacies spécialisées a identifié une quarantaine de principes actifs (dont la naltrexone) participant à la formulation de préparations à visée amaigrissante et ont fait l'objet d'une restriction

d'utilisation⁷ « dans les indications thérapeutiques prévues par l'AMM aux seules fins d'une adaptation galénique et/ou posologique spécifique aux personnes adultes souffrant de troubles de la déglutition ou dénutries. » En ce qui concerne la naltrexone, la restriction est justifiée par le « risque de détournement de la naltrexone par des toxicomanes et les risques liés à son utilisation quand elle n'est pas encadrée par des prescripteurs expérimentés, en particulier le risque de sevrage lié à la prise concomitante de méthadone et de naltrexone. »

Les données de la littérature permettent de penser que la naltrexone pourrait avoir un intérêt dans l'aide à l'ovulation et la fécondation, sans parvenir à en dégager les mécanismes exacts. Nous n'avons pas retrouvé d'étude ayant un bon niveau de preuve scientifique dans cette indication. La molécule ne fait pas l'objet de publication concernant les risques sur la santé de la mère ou de l'enfant. Les données ne permettent pas de penser que l'administration de la molécule dans un contexte d'aide à la procréation, bien qu'elle soit en dehors de l'AMM, puisse avoir des conséquences graves en terme de morbi-mortalité. (14,15,16,17) Il conviendrait cependant d'engager des études plus poussées et mieux ciblées pour évaluer l'impact réel de la naltrexone sur la fécondité, d'une part, et sur les éventuels risques encourus pour la santé de la mère et de l'enfant, d'autre part.

b. Difficultés techniques

L'approche de la NPT soulève des difficultés techniques diagnostiques et thérapeutiques. La première concerne la prise en charge chirurgicale des pathologies à l'origine d'une infertilité dont les résultats – en chirurgie tubaire notamment – sont intéressants dans la mesure où les chirurgiens sont expérimentés. Les vingt dernières années les recherches se sont concentrées sur l'hormonologie et la manipulation des gamètes, délaissant en partie la chirurgie tubaire ou utérine, la chirurgie de l'endométriose ou l'adhésiolyse. La présence de chirurgiens expérimentés est plus rare, soulevant le problème de la formation future des praticiens et de la transmission des compétences.

⁷ Restriction publiée par arrêté paru au Journal Officiel de la République française le 10 Juin 2012, suite à une enquête réalisée par l'Agence française de sécurité sanitaire de novembre 2006 à avril 2007 sur des pharmacies ayant une pratique importante de préparations magistrales en vue de la perte de poids.

Concernant l'exploration de la fonction ovarienne, le choix du jour du dosage est fixé en fonction du cycle menstruel observé par les femmes selon le système du modèle de Creighton⁸ (CrMS). Il est nécessaire que le système soit bien compris et assimilé par le couple afin que les données soient correctement relevées et interprétables. Sauf exception (existence d'un double-Pic par exemple) l'expérience montre que les changements de type de glaire sont facilement reconnaissables par les femmes. La détection du jour-Pic ne pose pas de problème particulier. Mais si le jour-Pic a lieu lors d'une fin de semaine, alors le dosage recommandé à Pic +7 a lieu un samedi ou un dimanche et n'est pas toujours réalisable au moment adéquat. Notons que ce problème existe aussi en AMP classique.

Les normes de laboratoires utilisées en NPT ne sont pas toujours superposables à celles habituellement utilisées dans les centres de médecine reproductive. Les valeurs de normalité d'un dosage hormonal sont plus hautes en NPT qu'en AMP. L'interprétation des chiffres est rendue plus difficile si on lui ajoute le problème des différences de valeurs normales entre les laboratoires liées à la technique.

Nous avons aussi noté des difficultés supplémentaires liées à l'échographie : en NPT la normalité d'une ovulation est définie selon la mesure du volume folliculaire dans les trois plans de l'espace, ce qui est techniquement plus difficile à observer.

c. Le problème socio-économique

La question du remboursement de la prise en charge par la Sécurité Sociale est complexe ; celle-ci prend en compte jusqu'à une certaine hauteur les examens et traitements liés aux techniques d'AMP (manipulation des gamètes). L'usage incite à considérer que l'AMP inclut la correction des troubles de l'ovulation (stimulation ovarienne), et le traitement des causes sous-jacentes. (23) La prise en charge d'une médecine restauratrice telle que la NPT est mal codifiée.⁹

⁸ Creighton model system™

⁹La « Procréation médicalement assistée » dite aussi « Assistance médicale à la procréation » est un ensemble de techniques médicales encadrées par la Loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique dont les dispositions ont été incluses dans le Code de la Santé Publique. Elle s'entend des « pratiques cliniques et biologiques permettant la fécondation in vitro, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle, ainsi que toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel. » Notons que depuis

La réflexion autour du concept d'assistance et de l'État-Providence soulève des problèmes d'ordre économiques, sociaux et même éthiques. De nos jours l'État et l'assistance publique ne cessent d'étendre le domaine de leur initiative. Il y a toujours une multitude de situations douloureuses telles que l'infécondité de couple auxquelles l'assistance publique ne saurait porter atteinte ni remède. Cependant, au début du XXI^{ème} siècle, on ne peut pas compter sur la solidarité individuelle pour porter une telle assistance, laissée à l'État-Providence. La définition des termes invite médecins, couples et législateurs à revoir ou à compléter la définition d'assistance médicale à la procréation. Par exemple, si la sécurité sociale rembourse les AMP, mais que la NPT n'entre pas dans ce cadre – puisque la conception est obtenue *in vivo* – alors les éventuels patients de NPT ne bénéficieraient pas de l'aide financière de la Sécurité Sociale française. D'un autre côté, si l'on considère qu'il s'agit d'une assistance médicale à la procréation – dans le sens où elle aide les couples à obtenir une grossesse – alors la prise en charge financière par la Sécurité Sociale des frais liés aux traitements est justifiée. Pour mémoire, le sous-chapitre 9-2 du chapitre 9 du livre II de la classification commune des actes médicaux prévoit, à titre liminaire, que quatre tentatives de FIV (avec ou sans micromanipulation) peuvent être facturées et remboursées par les Caisses de la Sécurité Sociale. Ce texte, dans sa rédaction

les lois de bioéthique de 1994, l'expression *procréation médicalement assistée* a été renommée *assistance médicale à la procréation* (AMP) car seule l'assistance médicale et non la procréation peut faire l'objet d'une législation. Ceci reste anecdotique, puisque la pratique n'en est pas changée. Qu'il s'agisse de PMA ou d'AMP, elles désignent les mêmes techniques consistant à reproduire en laboratoire une partie des processus naturels de la fécondation et du développement embryonnaire précoce. Aussi, la définition actuellement donnée n'inclut pas le traitement des causes sous-jacentes de l'infertilité, ni la restauration des conditions physiologiques optimales pour que la fécondation puisse avoir lieu. Elle s'intéresse à l'IA et à la FIV en vue d'une conception. L'objectif premier est l'obtention d'une fécondation, le second l'obtention d'un développement embryonnaire précoce. Même si cela est suggéré, la définition ne s'étend pas jusqu'à l'obtention d'une grossesse aboutie avec naissance d'un enfant vivant en bonne santé.

Dans les techniques utilisées, certaines ont pour effet d'améliorer l'ovulation en vue d'une fécondation, et donc ne s'intéresse pas directement aux gamètes. Le danger de l'actuelle définition des PMA est de réduire la procréation à la fonction purement biologique de *reproduction*. En fait, si l'on veut être précis, l'expression *procréation* (et donc *PMA*) met en question la signification même de la sexualité. Ainsi, la banalisation de cette expression peut conduire à des confusions ayant des répercussions directes sur la pratique médicale. Si l'on se tient à la définition des PMA *manipulant les gamètes*, alors la naprotechnologie n'entre pas exactement dans cette catégorie. Par contre, la naprotechnologie entre bien dans le concept de PMA si l'on considère le terme de *procréation*.

applicable en l'espèce, ne distingue pas qu'une grossesse ainsi obtenue ait été ou non suivie de la naissance d'un enfant. (24)

D'autre part, le remboursement d'un médicament prescrit hors AMM (naltrexone par exemple) peut être remis en cause par les caisses de Sécurité Sociale, sur le fondement de l'article L.162-17 du Code de Sécurité Sociale qui prévoit que les médicaments spécialisés ne peuvent être pris en charge ou donner lieu à remboursement que s'ils figurent sur une liste publiée au Journal Officiel.

Par ailleurs, la fonction des *instructrices* en France doit être clairement définie afin d'éviter des confusions dans lesquelles leur rôle de « coaching » pourrait être considéré comme de l'exercice illégal de la médecine. Le problème de prise en charge par les caisses de Sécurité Sociale réside dans le fait que les *instructrices* n'ont pas de statut en France. Le remboursement des consultations, coûteuses en temps, ne se conçoit que dans le cadre où celles-ci font référence à un exercice coordonné par un médecin. Il convient donc de définir précisément les rôles et les places de chaque intervenant afin de proposer un remboursement des consultations non médicales des *instructrices*. Ce problème semble être une spécificité française. Nous n'avons pas retrouvé ce type de difficulté dans les pays anglo-saxons.

d. Intérêts éventuels et place du médecin généraliste

Le principal intérêt que nous dégageons de la NPT est le retour à la clinique, notamment au moyen du relevé du cycle selon le système du modèle Creighton (CrMS). Il reflète une part de la santé gynécologique et reproductive et du statut hormonal des femmes. Il serait dommage de ne pas en tenir compte : l'interprétation des relevés de cycle est facile, et les sanctions diagnostiques sont intellectuellement satisfaisantes pour les médecins de premier recours ou les spécialistes. Le relevé et l'étude précise et standardisée de la glaire cervicale est un support diagnostique et thérapeutique. Permettant l'identification de la fenêtre ovulatoire et du cycle fertile, il permet une recherche objective des anomalies du cycle et de la glaire cervicale. Le CrMS pourrait avoir un intérêt dans le dépistage de certains troubles, dans l'adaptation d'une éventuelle

thérapeutique à la physiologie, et dans l'optimisation de la fertilité. Il permet de favoriser les rapports sexuels lors de l'ouverture de la fenêtre fertile. L'apprentissage et le suivi du CrMS peuvent être faits par le médecin généraliste, au cabinet.

Les données de la littérature s'accordent pour dire que l'âge de la femme est un des plus importants facteurs influençant les résultats de la reproduction du couple. Des diagnostics et des traitements plus précoces pourraient augmenter les réussites dans les centres de médecine reproductive. Pour certains auteurs, si les anomalies du cycle pouvaient être identifiées plus tôt, les couples connaîtraient leur difficulté à concevoir avant un an. (18) Nous pouvons ainsi penser que ce « retour à la clinique » – en médecine générale notamment – pourrait diminuer les délais dans le diagnostic des troubles de la fécondité et permettre d'adresser le couple au spécialiste plus précocement.

Nous connaissons le rôle du médecin généraliste dans l'information du couple et l'orientation vers les praticiens compétents. Il permet au couple de faire un choix éclairé et conscient, notamment dans les questions délicates de la procréation. Il est sans doute le plus apte à conseiller, orienter et accompagner le couple dans ses démarches. Comme « médecin de famille » il est en charge du suivi individuel de chaque conjoint et de l'entité formée par le couple. La relation de confiance est *a priori* en place et le réseau de soins entre les professionnels de santé est déjà établi.

D'autre part, les concepts de *santé gynécologique* et d'approche globale du couple sont intéressants mais ne sont pas entièrement nouveaux. Bien que cela soit difficile à traduire en données statistiques, ils peuvent apporter un réel bénéfice pour la couple et l'amélioration de la fertilité. Nous soulignerons simplement le rôle du généraliste dans ce domaine : éducation thérapeutique, apprentissage des règles hygiéno-diététiques, prise en charge des pathologies associées, gestion du stress, questions de sexualité, correction de carences vitaminiques, accompagnement psychologique, optimisation de la fertilité, prévention...

L'approche globale et reconstructrice de la NPT est séduisante. Nous mettons un bémol au terme « mini-invasif » avec lequel certains décrivent la méthode : cela est discutable compte tenu de l'utilisation de moyens diagnostiques et thérapeutiques pouvant être au aussi bien chirurgicaux que médicaux (par exemple stimulation ovarienne).

La NaProTechnology™ pourrait intéresser les couples qui ne désirent pas avoir recours à la fécondation *in vitro*.

Nous l'avons vu, peu d'études concernent l'évaluation directe de la NPT. Dans celles-ci, malgré les difficultés d'interprétation que nous avons discutées, les chances de succès sont comparables à celles de la FIV, bien que la NPT n'y ait pas recours. Les analyses en sous-groupe suggèrent une diminution des taux de prématurité, de grossesses multiples ou de bas poids de naissance. Cela reste anecdotique puisque aucune étude ne permet actuellement d'étayer cette hypothèse et nous ne pouvons affirmer un résultat sur la base d'une analyse en sous-groupe.

CONCLUSION

L'AMP en France est en 2013 en plein débat, mettant en lumière toutes les facettes de l'infertilité de couple. Face aux demandes de prise en charge de plus en plus nombreuses, notre étude suscite davantage d'interrogations que de réponses pleinement satisfaisantes. Ainsi, notre travail ouvre une discussion supplémentaire autour de l'épineux problème de la gestion du couple infertile, tant en soins primaires que chez le spécialiste.

Notre interrogation initiale était de savoir s'il y a un intérêt à proposer NaProtechnologie™ en médecine générale : il nous paraît aussi audacieux et prématuré de donner une réponse totalement affirmative ou complètement négative. Le scientifique pur va rester sur sa faim à la lecture de notre revue de littérature. Mais à la lumière de notre analyse et de nos connaissances des techniques d'AMP et de NPT, nous pouvons toutefois donner quelques éléments de réponse.

Pour étudier la pratique de la NaProTechnology™, nous avons considéré avec attention la place de la clinique développée au moyen du Creighton Model System™. Celui-ci est facile à gérer au cabinet du généraliste et offre un remarquable support diagnostique et thérapeutique sans que cela ne semble altérer de manière caricaturale la sexualité du couple. Même si nous ne pouvons pas l'affirmer, notre étude suggère que ce support puisse apporter un bénéfice dans le raccourcissement des délais de prise en charge, voire dans la prévention de la stérilité. Dans son approche moins invasive, la NPT pourrait être plus séduisante pour les couples. Bien que ce concept ne soit pas entièrement nouveau, le développement d'une approche globale et multidisciplinaire du couple au service de la restauration de la *santé gynécologique* reste intéressant. Il invite généralistes et spécialistes à prendre en compte cet aspect et ce type de soin parfois demandé par les patients.

Malgré tout, l'évaluation scientifique de la méthode et les données de la littérature sont encore insuffisantes. La petitesse du nombre de cas décrits, vraisemblablement lié au caractère récent de la NPT, ainsi que les difficultés de comparabilité que nous avons soulevées ne nous permettent pas de conclure immédiatement, dans un sens ou dans

l'autre. Des données à venir dans des études complémentaires sont nécessaires et attendues. D'autre part, certaines approches diagnostiques et thérapeutiques non communément admises mériteraient, elles aussi, quelques études élargies avant de confirmer ou rejeter leur intérêt.

Dans l'hypothèse où des travaux ultérieurs confirmeraient sa pertinence et son utilité, la NaProTechnology™ pourrait répondre à une médicalisation différente de l'infertilité, en particulier pour les couples qui ne désireraient pas avoir recours à la FIV. Notre travail invite le généraliste et le spécialiste à garder une oreille attentive sur les éventuelles données à venir, et d'exercer esprit critique et jugement avec toute la prudence scientifique nécessaire au sein d'un contexte d'explosion de méthodes nouvelles.

Dans tous les cas, ce travail donne quelques éléments permettant au généraliste de donner au couple une information complète et de l'accompagner dans ses choix procréatifs lorsque l'enfant se fait attendre.

BIBLIOGRAPHIE

Articles de revues périodiques :

1. Editorial: Comment se comporter face aux limites des nouveaux traitements de l'infertilité et aux nouvelles technologies ? *Journal of Reproduction and Infertility*. Vol 13, n°4, Oct-Dec 2012
2. Hansen et al. Assisted reproductive technology and major birth defects in Western Australia. *Obstetrics and Gynaecology*. Vol 120, NO4, Oct 2012
3. Boyle P, Stanford J. Natural Procreative Technology - A multifactorial approach to the chronic problem of infertility. *Biomedicina* - ISSN 1 392-6373 Sveikatos Mokslai, Volume 21, Number 3, 2011, p. 37-42
4. Stanford J, Parnell T, Boyle P. Outcomes from Treatment of Infertility with Natural Procreative Technology in an Irish General Practice. *Journal of the American Board of Family Medicine* 21 (5) : 375-384 (2008). www.jabfm.org
5. Tham E, Schliep K Stanford J. Natural procreative technology for infertility and recurrent miscarriage. Outcome in a canadian family practice. *Canadian Family Physician • Le Médecin de famille canadien* Vol 58 : May 2012
6. Hilgers TW. Near Adhesion-Free Reconstructive Pelvic Surgery : Three Distinct Phases of Progress Over 23 Years. *Journal of Gynaecologic Surgery*. March 2010, 26(1) : 31-40. Copyright, Mary Ann Liebert, Inc.- DOI : 10.1089/gyn.2009.0031
7. Ecochard R., Boehringer H, Rabilloud M, Marret H. Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2001, Vol. 108, pp 822-829
8. Jamie L. Bigelow, David B. Dunson², Joseph B. Stanford, Rene Ecochard, Christian Gnoth⁵ and Bernardo Colombo. Mucus observations in the fertile window : a better predictor of conception than timing of intercourse. *Human Reproduction* Vol.19, No.4 pp. 889±892, 2004
9. Stanford JB, White GL, Hatasa H. Timing intercourse to achieve pregnancy : current evidence. *Obstet Gynecol.* 2002;100:1333-41
10. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Hermann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod.* 2003 Sep;18(9):1959-66.

11. Stanford JB, Mikolajczyk RT, Lynch CD, Simonsen SE. Cumulative pregnancy probabilities among couples with subfertility: effects of varying treatments. *Fertil Steril*.2010 May 1;93(7):2175-81.
12. Pandian Z, Bhattacharya S, Vale L, Templeton A. In vitro fertilization for unexplained subfertility. *Cochrane database Syst. Rev.* 2005. Apr 18;(2):CD003357
13. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. IV. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer. Collaborative Ovarian Cancer Group.*Am J Epidemiol*.1992 Nov 15;136(10):1212-20
14. Brigitte J.Roozenburg¹, Hendricus J.H.M.van Dessel¹, Johannes L.H.Evers² and Rob S.G.M.Bots ^{1, 3} Successful induction of ovulation in normogonadotrophic clomiphene resistant anovulatory women by combined naltrexone and clomiphene citrate treatment.*Human Reproduction* vol.12 no.8 pp.1720–1722, 1997
15. Fulghesu AM, Ciampelli M, Belosi C, Apa R, Guido M, Caruso A, Mancuso S, Lanzone A. Naltrexone effect on pulsatile GnRH therapy for ovulation induction in polycystic ovary syndrome: a pilot prospective study. *J Endocrinol Invest*. 2001 Jul-Aug ; 24 (7):483-90
16. Smith J. et al.Low-dose Naltrexone Therapy Improves Active Crohn’s Disease. *American Journal of Gastroenterology* 2007 ; 102 : 1-9.
17. Brown N. Low-dose Naltrexone for disease prevention and quality of life. *Med Hypotheses* 2009 Mar;72(3):333-7. Epub 2008 nov 28.
18. Stanford JB, White GL, Hatasa H. Timing intercourse to achieve pregnancy : current evidence. *Obstet Gynecol*.2002;100:1333-41
19. Hilgers TW, Abraham GE, Cavanaugh D. Natural family planning.The peak symptom and estimated time of ovulation. *Obstet Gynecol* 1978;52:575-582

Ouvrages, chapitres d'ouvrage collectif, autres publications :

20. *Grille d'analyse de la littérature et gradation des recommandations*. ANAES.Service Recommandations Professionnelles. Janvier 2000.
21. Hilgers TW. *The medical and surgical practice of NaProtechnology*. Omaha Nebraska. Pope Paul VI Institute Press, 2004.-1244p
22. <http://www.infertility.pl/en/news/infertility-miscarriage-and-gynaecologic-health-conference-march-2011/>

23. AFSSAPS 2004. Recommandations de bonne pratique: les médicaments inducteurs de l'ovulation. 1-23
24. Dictionnaire juridique. Textes: Loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. Code de la Santé Publique : articles L 2141-1 et s; Code civil : article 311-20
25. Deuxième Chambre civile 3 juillet 2008, pourvoi n°07-12944, Legifrance
26. Hilgers TW. *Le Système FertilityCare™ du modèle Creighton*, 5ème édition américaine. MD, Dip. ABOG, ABLs, SRS. ISBN 0-9626485-4-X

Congrès :

27. Infertility, miscarriage and gynaecologic health care. *International Institute of Restorative Reproductive Medicine*. March 2011. Dublin, Ireland.

Y a-t-il un intérêt à proposer la NaProTechnology™ dans la prise en charge des infertilités de couple en médecine générale?

Is there an interest of NaProTechnology™ in dealing with couples' infertility in general medical practice ?

La NaProTechnology™ propose une approche médicale et systématique d'optimisation des conditions de fécondation *in vivo*. Cette technique récente est une méthode médico-chirurgicale globale de gestion de l'infertilité de couple. Elle s'appuie en partie sur les données standardisées de l'auto-relevé du cycle par les femmes (Creighton Model System™) utilisé comme outil clinique diagnostique et thérapeutique. Il souhaite permettre d'optimiser la fertilité, de cibler les examens complémentaires et les traitements en coopération avec le cycle féminin. Nécessitant un exercice coordonné d'intervenants spécialisés, la NaProTechnology™ reste en partie réalisable au cabinet du médecin généraliste. Après une revue de littérature et une description succincte de la technique, nous avons tenté de discuter les résultats et de dégager les limites et les intérêts d'une méthode qui pourrait inaugurer une voie différente de médicalisation de la fertilité de couple. Une plus ample évaluation scientifique de cette méthode et de ses résultats reste toutefois souhaitable avant d'en recommander une diffusion plus large.

NaProTechnology™ is a systematic medical approach for optimizing physiologic conditions for conception *in vivo*. This recent method is a medical and surgical global approach in dealing with couples' infertility. It takes into account the observations of the woman's cycle with the use of the Creighton Model System® to optimize fertility, target additional exams and treatments in sync with the woman's cycle. It requires a joint exercise with the different specialists. It can be partially conducted by a general practitioner. According to the published and available studies and to a short description of the method, we have tried to expose certain limits, interests of a different medical management of a couple's fertility. Larger studies are warranted before recommend easily NaProTechnology™.

Discipline administrative : MÉDECINE GÉNÉRALE

Mots-clés : Naprotechnologie™ - Assistance Médicale à la Procréation - Infertilité - Creighton Model System™ -

Faculté de Médecine Rangueil - 133 route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex 04 - France

Directeur de thèse : THÉVENOT Jean