

Stérilité/infertilité – étiologies et investigations

Bruno Imthurn^a, Estilla Maurer-Major^b, Ruth Stiller^a

^a Klinik für Reproduktions-Endokrinologie, Departement Frauenheilkunde, Universitätsspital Zürich

^b Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe, Baumackerstrasse 46, 8050 Zürich



Quintessence

- L'incidence de la stérilité est en progression, en premier lieu à cause du décalage du désir de maternité vers un âge plus élevé.
- La fertilité de la femme baisse à partir de l'âge de 35 ans pour tomber dix ans plus tard à pratiquement zéro.
- La fertilité de l'homme diminue linéairement avec l'âge.
- Les causes non spécifiques les plus fréquentes de la stérilité sont l'âge et le stress excessif.
- Les causes spécifiques les plus fréquentes de la stérilité sont les troubles endocriniens de la maturation folliculaire, les anomalies tubaires et celles du spermogramme.
- La courbe de température basale, auparavant très répandue, n'a plus qu'un intérêt minime actuellement dans le diagnostic de la stérilité.
- Si les cycles sont réguliers, le dosage sérique de la FSH au début du cycle et celui de la TSH indépendamment du cycle suffisent à l'exploration du facteur endocrinien.
- Les spermogrammes ne devraient être établis que selon les normes de l'OMS.
- En raison de sa sensibilité et de sa spécificité très faibles, le dosage des anticorps anti-spermatozoïdes est obsolète.

Summary

Sterility/Infertility – Aetiologies and diagnostic tests

- *Prevalence of infertility increases mainly due to the postponement of the childwish into a higher age range.*
- *Female fecundity declines starting from the age of 35 years and drops within 10 years to close to zero.*
- *Male fertility decreases age-dependent in a linear fashion.*
- *The most frequent unspecific infertility factors are aging and excessive stress.*
- *The most frequent specific infertility factors are endocrine disorders, blocked tubes and sperm pathology.*
- *Measuring basal body temperature has largely lost the importance it had in the past.*

Introduction

Le désir non satisfait d'avoir des enfants, une maladie reconnue par l'OMS, représente un problème toujours plus important dans notre société. La toute première cause en est que le désir de grossesse est repoussé à un âge toujours plus avancé. La question de savoir si les modifications du spermogramme jouent aussi un rôle est très exploitée par les médias, mais très controversée dans la littérature scientifique.

Le succès des traitements de la stérilité s'est considérablement amélioré ces dernières décennies. Dans les années 80 du siècle dernier par exemple, les chances de grossesse après fertilisation in vitro (FIV) n'étaient que de quelques pourcents, alors qu'actuellement deux couples sur trois voient leur désir d'avoir des enfants satisfait dans les centres suisses de qualité. Leurs résultats peuvent se mesurer à ceux des meilleurs centres européens. Et ceci malgré le fait que la médecine de la reproduction en Suisse soit soumise à l'une des lois les plus restrictives au monde, la Loi sur la Procréation Médicalement Assistée (LPMA).

Avant de poser l'indication à la procréation médicalement assistée, il faut effectuer des investigations approfondies, parfois longues et compliquées. Ce n'est qu'à ce prix qu'il est possible de trouver le traitement offrant les plus grandes chances de succès et ne présentant qu'un minimum de risques pour la mère et son futur enfant. La manière d'explorer la stérilité/infertilité a passablement changé ces dernières années. Elle n'est pas devenue plus complexe, mais au contraire plus simple et structurée, ce qui fait que les premiers examens peuvent sans autre être effectués par le médecin généraliste. Cet article présente l'état actuel des connaissances des étiologies et de l'exploration d'une stérilité/infertilité.

- *In women with regular cycles the measurement of FSH and TSH is sufficient to screen for the presence of endocrine disorders.*
- *Sperm analysis should be performed only by following the corresponding WHO guidelines.*
- *The assay of sperm antibodies in the serum is obsolete due to the low sensitivity and specificity of these tests.*

Définition

Il est question de stérilité lorsque, malgré des rapports sexuels réguliers et sans protection pendant un an, aucune grossesse ne se présente. Avec la baisse rapide de la fertilité chez la femme de plus de 35 ans, les premières investigations peuvent être mises en route après six mois déjà à partir de cet âge.

Il est inutile d'attendre en présence de facteurs de stérilité manifestes, par ex. une aménorrhée ou un status après salpingectomie bilatérale. Il faut alors élargir le champ des investigations et mettre en route le traitement sans lequel une grossesse restera impossible, et cela dès le moment où le désir de grossesse se manifeste.

Dans la plupart des couples, la stérilité n'est pas absolue, mais relative. C'est-à-dire que les chances de grossesse sont certes réduites (partiellement ou massivement), mais en aucun cas nulles. Pour des raisons humaines, mais aussi juridiques, il ne faut parler de chances nulles qu'en cas de certitude absolue, une situation qui est exceptionnelle.

Le terme d'«infertilité» («infertility»), couramment utilisé par les Anglo-Saxons, est de plus en plus utilisé chez nous aussi, bien qu'il ne se réfère, au sens strict, qu'aux fausses-couches à répétition.

Incidence

La stérilité n'est pas un problème de couple rare. Selon de nouvelles études, 10-15% des couples en Europe centrale ont des difficultés à réaliser leur rêve d'être parents [1].

Etiologies

Il faut faire la distinction entre les étiologies spécifiques génitales et celles non spécifiques non génitales d'une stérilité.

Etiologies aspécifiques

Les facteurs de stérilité non spécifiques les plus importants sont l'état de santé et l'âge. Ils influencent les chances et du même fait le pronostic d'une éventuelle grossesse.

Chaque maladie grave a une influence directe ou indirecte (médicaments, stress psychique ou somatique) sur les gonadotrophines contrôlant la maturation folliculaire et spermatique.

Avec la progression de l'âge, plus tôt chez la femme que chez l'homme, il faut s'attendre à une baisse de la fertilité. Alors que chez l'homme elle diminue linéairement et peut être associée à une impuissance, la fertilité de la femme diminue dramatiquement dans les dix ans suivant son 35^e anniversaire. La fertilité relative d'une femme de 35 ans n'est plus que de la moitié environ de celle d'une femme de 20 ans, et à 45 ans elle n'est plus que d'un vingtième environ (fig. 1 [2]). Ce problème est encore accentué par le fait que le risque de fausse-couche augmente avec l'âge et atteint 50% entre 40 et 45 ans (fig. 2 [3]).

Si l'on envisage d'utiliser une méthode telle que la FIV ou l'ISCI (injection intracytoplasmique de spermatozoïdes), il faut respecter la Loi sur la Procréation Médicalement Assistée (LPMA). L'article 3 de la LPMA exige que les techniques de procréation ne soient utilisées que chez «des couples qui, en considération de leur âge et de leur situation personnelle, paraissent être à même d'élever l'enfant jusqu'à sa maturité.»

Une autre étiologie non spécifique fréquente est un mode de vie malsain, marqué surtout par le stress excessif et la nicotine [4]. Ces deux facteurs agissent sur la qualité des gamètes et leur maturation. Une correction des étiologies aspécifiques améliore non seulement les chances de grossesse naturelle, mais aussi celles de réussite d'une éventuelle intervention médicale. La question de savoir si l'amélioration de la tolérance au stress par un coaching psychologique, ou des mesures de médecine complémentaire comme l'acupuncture augmentent les chances de réussite est controversée. Mais il est certain que tout cela améliore la satisfaction des patients.

Alors que la maigreur (BMI <18) est un facteur de stress résultant en une stérilité par trouble de la maturation folliculaire, nul ne peut dire si l'excès pondéral (BMI >30) a une influence sur les chances de grossesse. Mais quoi qu'il en soit, il est indiqué de chercher à normaliser le poids avant tout traitement d'une stérilité, en raison des risques accrus pour la grossesse.

Etiologies spécifiques

Parmi les étiologies génitales les plus fréquentes figurent les anomalies de maturation des follicules (facteur endocrinien), le facteur mécanique (par ex. lésions tubaires ou adhérences péritubaires), empêchant la rencontre entre spermatozoïdes et ovocytes, de même que le facteur masculin avec les pathologies du spermogramme. Parmi les étiologies moins fréquentes, citons les problèmes immunologiques ainsi que les facteurs cervical et psychogène primaire.

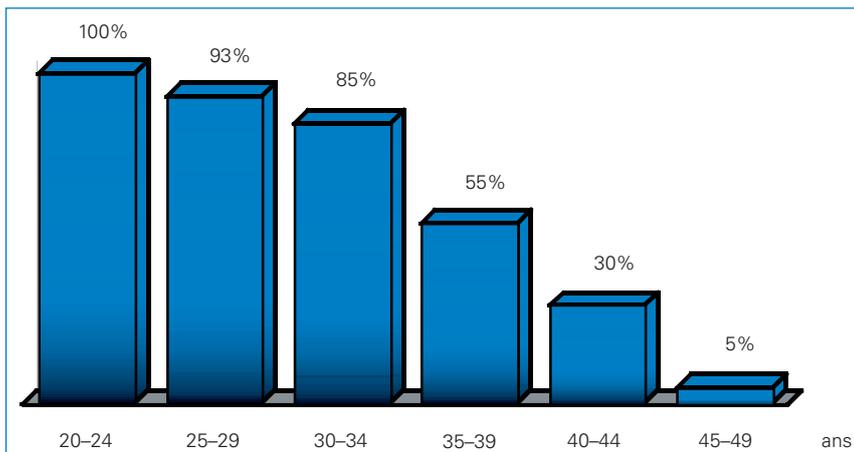


Figure 1
Fertilité relative de la femme en fonction de son âge (chiffres tirés de [2]).

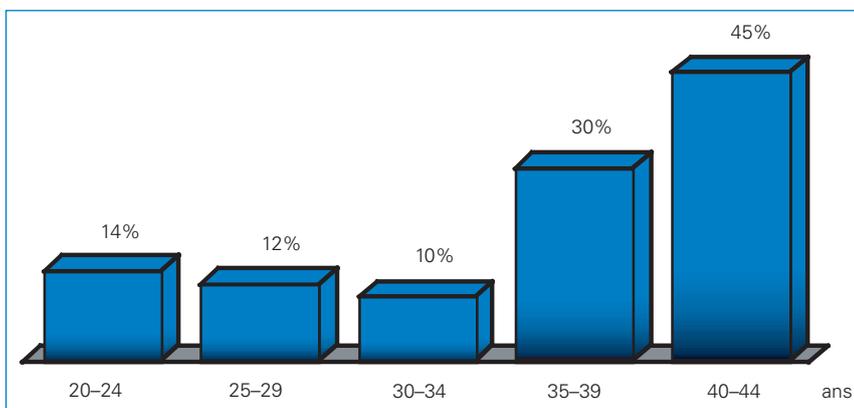


Figure 2
Risque d'avortement en fonction de l'âge (chiffres tirés de [3]).

Comme une stérilité est due dans un tiers des cas à un facteur masculin, à la partenaire dans un autre tiers, et aux deux dans le dernier tiers (stérilité mixte), toute exploration d'une stérilité impose un examen aussi bien de l'homme que de la femme.

Exploration

L'exploration d'une stérilité est basée sur les étiologies actuellement connues.

L'anamnèse – c'est banal mais excessivement important à cet égard – renseigne sur l'âge, le stress et d'éventuelles intoxications. Le poids corporel révèle des déviations pondérales peu propices.

Facteur endocrinien

Le facteur endocrinien, c'est-à-dire une anomalie de la maturation folliculaire d'origine hormonale, est investigué par une analyse hormonale du sérum et par des examens fonctionnels, dont surtout l'échographie.

Courbe de température basale

La courbe de température basale a fortement perdu en importance avec l'avènement des analyses hormonales et des examens échographiques modernes. La valeur de l'interprétation de ces courbes, très souvent cryptiques, est plutôt limitée, diplomatiquement dit. En médecine générale, une courbe de température basale sur deux à trois mois peut encore avoir un sens. Mais des courbes sur plusieurs années doivent être remplacées par des examens plus concrets d'une stérilité. Même la biopsie endométriale, souvent pratiquée par le passé, n'a pas donné les résultats spécifiques qu'on en attendait.

Analyse hormonale

Chez les femmes dont les cycles sont réguliers, on dose la FSH, la TSH et la progestérone dans le sérum.

La FSH dosée au 3^e jour du cycle renseigne sur la réserve du pool folliculaire ovarien. En règle générale, plus elle est haute, moins il y a d'ovocytes capables de parvenir à maturité. Un premier seuil pronostique important, qui ne devrait dans le meilleur des cas pas être dépassé, est de 8–10 UI/l. Le dosage de la FSH est de plus en plus remplacé par celui de l'AMH (hormone anti-Müllerienne) indépendamment du cycle, car il y a une meilleure corrélation entre l'AMH et le pool folliculaire ovarien qu'avec la FSH.

Une fonction thyroïdienne pathologique peut avoir un effet négatif sur la maturation folliculaire. Avec le dosage de la TSH, indépendamment du cycle, il faut tout d'abord diagnostiquer à temps une éventuelle hypothyroïdie maternelle qui serait délétère pour le futur enfant.

Le dosage de la prolactine, auparavant demandé de routine chez les femmes stériles ayant des cycles *réguliers*, est actuellement controversé. Car des taux éventuellement pathologiques de prolactine ne sont que légèrement augmentés si les cycles sont réguliers, et le fait de les corriger n'améliore pas les chances de grossesse [5]. Un dosage de la progestérone au 21^e jour du cycle permet de diagnostiquer presque à coup sûr une ovulation (>15 nmol/l) et une phase lutéale intacte (>30 nmol/l). Des taux inférieurs témoignent par conséquent d'une anovulation ou d'une insuffisance du corps jaune. Comme pour le dosage de la prolactine, l'intérêt de l'examen de la phase lutéale est discuté, car des cycles avec phase d'insuffisance lutéale se produisent aussi sporadiquement chez les femmes fertiles, et le seul traitement d'une insuffisance lutéale n'augmente pas les chances de grossesse [5].

Si par contre les cycles sont *irréguliers*, les investigations doivent aller plus loin et sont du ressort des spécialistes en gynécologie ou en médecine de reproduction.

Echographie

L'échographie transvaginale permet de visualiser les ovaires, l'utérus et les structures environnantes. Un examen vers le 12^e-13^e jour permet de voir un follicule de taille normale et donc mature (fig. 3 ) , de même qu'un endomètre normalement régénéré (fig. 4 ) , ou des anomalies, par ex. des kystes ovariens ou des myomes/polypes dans la cavité utérine.

Facteur mécanique

Pour le facteur mécanique, c'est l'examen de l'anatomie de la cavité utérine et des trompes qui prime. La cavité utérine est explorée à la recherche de malformations, myomes sous-muqueux, polypes endométriaux intracavitaires et synéchies, ces dernières étant plutôt rares. La perméabilité des trompes est vérifiée en premier lieu, mais on recherche aussi les adhérences péritubaires, fréquentes après les annexites et dans l'endométriose.

Il y a différentes méthodes d'exploration du facteur mécanique, qui toutes ont leurs avantages et inconvénients, de même que leurs indications.

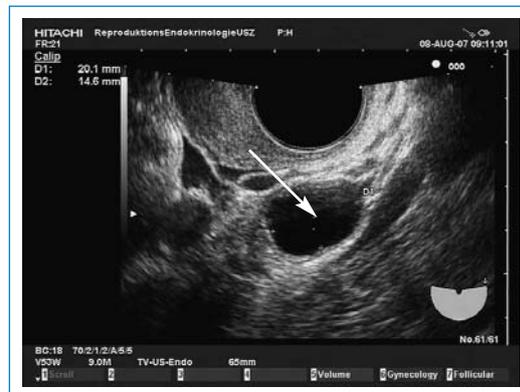


Figure 3

Visualisation par échographie transvaginale d'un follicule préovulatoire (flèche).

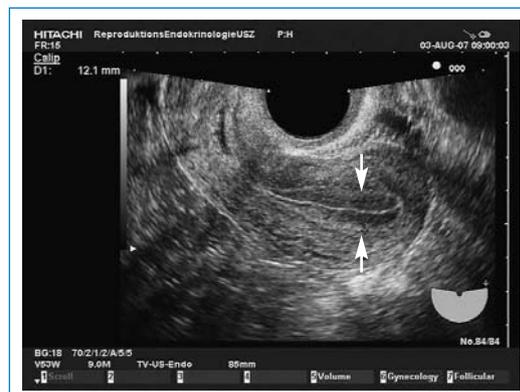


Figure 4

Coupe longitudinale de l'utérus avec endomètre prolifératif, préovulatoire (les flèches indiquent l'épaisseur de l'endomètre).

Chromolaparoscopie et hystérocopie

Ces deux techniques endoscopiques sont les variantes à la fois les plus compliquées et les plus invasives des différentes options d'exploration, mais elles représentent aussi le «gold standard» car leur sensibilité et spécificité diagnostiques sont les plus élevées.

La laparoscopie permet de visualiser les structures extérieures à l'utérus et aux trompes, de même que le péritoine, ce qui est surtout important pour le diagnostic d'une endométriose. Elle permet en outre d'extirper les éventuels foyers d'endométriose. L'instillation de bleu de méthylène dans la cavité utérine et la confirmation de son écoulement dans la cavité péritonéale (chromopertubation) par les pavillons permet de prouver la perméabilité des trompes.

Une hystérocopie est en plus pratiquée pour examiner la cavité utérine.

Hystérosalpingographie (HSG)

L'hystérosalpingographie est toujours et presque partout l'examen standard de la perméabilité tubaire. Sa sensibilité et sa spécificité n'atteignent pas, il est vrai, celles de la chromolaparoscopie, et elle impose une irradiation indésirable, même si elle est minime. Elle peut se faire en ambulatoire, avec ou sans narcose et, last but not least, ses coûts sont nettement inférieurs.

L'instillation d'un produit de contraste par le col utérin permet de visualiser la configuration et les contours de la cavité utérine dilatée, avant que le produit radio-opaque ne s'écoule dans les trompes et la cavité péritonéale. Si les trompes sont obstruées, aucun liquide n'en sort.

A la différence de la laparoscopie, qui permet de diagnostiquer en toute sécurité des adhérences, l'HSG permet tout au plus de les suspecter. Auquel cas ce diagnostic devra être confirmé par laparoscopie.

Après que la sérologie chlamydienne ait bien failli disparaître, elle vit actuellement une renaissance. Il s'est avéré que des titres sériques d'IgG anti-chlamydiae $\geq 1:128$ impliquent un très grand risque d'adhérences, très difficiles à diagnostiquer par HSG [6]. C'est pourquoi une chromolaparoscopie est indiquée en première intention dans une telle situation.

Hystérohydrosonographie

S'il s'agit d'examiner l'intégrité de la cavité utérine et non la perméabilité tubaire, il suffit d'y instiller une solution saline isotonique. Cette cavité dilatée par le liquide peut être examinée aussi simplement que sûrement par échographie (fig. 5 ) . Cette méthode non compliquée permet de diagnostiquer élégamment des polypes intracavitaires ou myomes sous-muqueux.

En y ajoutant un produit de contraste échographique, cette technique permet également de voir si les trompes sont perméables (hystérosalpingo-contraste sonographie, HyCoSy). Mais du fait de

la complexité de cette technique d'examen, elle n'est réservée qu'à des spécialistes en échographie très expérimentés.

Facteur masculin

Spermogramme

L'investigation de base du facteur stérilité masculine se fait par le spermogramme. Mais il faut bien savoir qu'il doit être réalisé conformément aux normes de l'OMS (Organisation mondiale de la santé) [7] si l'on veut garantir la reproductibilité des analyses de sperme faites dans différents laboratoires. Le test postcoïtal, auparavant très répandu, n'a plus aucune importance, sa valeur étant par trop limitée.

Examen urologique-andrologique

Si le spermogramme est pathologique, il faut le répéter de manière à pouvoir exclure les variations physiologiques parfois fort marquées de la qualité du sperme. Une fois confirmée la pathologie spermatique, un examen urologique-andrologique est indiqué, sans oublier bien sûr l'examen clinique. Il faut préciser dans quelle mesure les anomalies spermatiques sont le symptôme d'une maladie méritant un traitement (par ex. infections ou tumeurs). L'examen urologique-andrologique permet en outre d'évaluer les options thérapeutiques médicamenteuses ou chirurgicales. Celles-ci sont limitées, non pas dans leur nombre mais dans leur effet, ce qui fait que des méthodes propres à la médecine de reproduction doivent être indiquées. Les tests fonctionnels, parfois effectués sur un mode inflationniste, ont sans aucun doute un intérêt académique, mais en pratique courante ils n'ont quasi aucune conséquence thérapeutique.

Examens génétiques

Si la concentration de spermatozoïdes est très basse (<5 mio./ml), il faut discuter avec le patient

l'option d'une caryotypisation périphérique, car dans un tel cas le risque d'aneuploïdie, non seulement des spermatozoïdes mais aussi des éventuels embryons et fœtus, peut s'en trouver augmenté [8, 9]. La recherche d'une mutation MV (mucoviscidose) est également indiquée si, en présence d'une azoospermie, aucun canal déférent n'est palpable. Dans les cas défavorables, un conseil génétique est obligatoire. L'intérêt d'autres examens génétiques périphériques est controversé et ceux-ci ne font pas partie des investigations initiales.

Facteur immunologique

Le facteur de stérilité le plus controversé, et aussi le plus difficile à diagnostiquer, est le facteur immunologique. Il faut rechercher des anticorps anti-spermatozoïdes, présents aussi bien chez la femme que dans l'éjaculat.

Les dosages des anticorps anti-spermatozoïdes sériques ne devraient plus se faire en raison de leur sensibilité et spécificité très faibles.

Investigations chez l'homme

Il y a plusieurs tests chez l'homme permettant de démontrer des spermatozoïdes chargés d'anticorps. L'examen le plus courant est la MAR (Mixed Antiglobulin Reaction), mais il n'est pas très sensible. La démonstration de spermatozoïdes agglutinés dans le spermogramme est un indice en faveur de la présence d'anticorps anti-spermatozoïdes.

Investigations chez la femme

Si, après un rapport sexuel en milieu de cycle, le mucus cervical ne montre que des spermatozoïdes immobiles, avec un spermogramme normal, cela est très suspect d'une production d'anticorps anti-spermatozoïdes chez la femme. Cet examen correspond au test postcoïtal. Bien que ce test ait pratiquement totalement disparu en tant que remplaçant du spermogramme, il a conservé tout son intérêt dans la recherche du facteur immunologique.

Facteur cervical

Après une coïtation avec prélèvement d'une grande partie des glandes cervicales, dans les infections du col mais aussi sous certaines hormonothérapies de stimulation, par ex. par clomifène, le mucus cervical peut être très visqueux et ne pas laisser passer les spermatozoïdes, ce qui est normal la plupart du temps, mais pas au milieu du cycle au moment de l'ovulation.

Dans des circonstances favorables, l'orifice externe du col est ouvert en milieu de cycle. Le mucus est alors plus fluide et abondant, et prélevé entre les branches d'une pincette, il peut être étiré sur 8-12 cm. Le mucus cervical séché sur un



Figure 5

Hystérohydrosonographie: coupe longitudinale d'une cavité utérine de forme normale, dilatée après instillation de solution saline isotonique (flèche).

porte-objet cristallise pour donner une image en fougère. L'index cervical est indiqué pour objectiver ces résultats [10].

Paramètres infectieux

Sauf pour le diagnostic des chlamydias, le screening des paramètres infectieux n'a pas pour but d'identifier des facteurs de stérilité. Il est bien plus question de préciser le status immunitaire et de savoir s'il y a des infections qui pourraient être transmises au partenaire ou à l'enfant. En plus des chlamydias déjà citées (frottis cervical et sérologie), il s'agit de la rubéole, la varicelle, les hépatites B et C et le VIH. D'autres examens, par ex. pour la syphilis, peuvent venir s'y ajouter en fonction des indications. Mais avant de rechercher des infections, il faut en informer le couple et obtenir son accord, ce qui est une évidence médicale.

Facteur psychogène

Le facteur psychogène au sens strict, en tant que trouble psychosexuel, est un facteur de stérilité primaire plutôt rare. Mais un tel problème peut assez souvent se développer secondairement, il est alors d'origine iatrogène, après l'exploration d'une stérilité et son traitement souvent de longue haleine. Alors que cette période d'un, voire deux ans d'exams et de traitement représente un stress évident en soi, il vient s'y ajouter l'incertitude quant à l'éventuelle réalisation du désir d'être parents. Les perpétuelles exigences du médecin d'avoir des rapports quasi «sur ordre» à tel ou tel moment ne sont pas très motivantes pour une sexualité saine et harmo-

nieuse. Malheureusement, la recommandation des psychologues de laisser au couple ici et là des moments de répit se heurte souvent à l'épée de Damoclès que représente le temps qui passe à partir d'un certain âge.

Les arguments en faveur d'un facteur psychogène sont révélés par l'anamnèse ou parfois par un test postcoïtal négatif: si, malgré un rapport sexuel en milieu de cycle et un spermogramme normal, le mucus cervical ne contient pas de spermatozoïdes, il faut penser soit à une pratique sexuelle inadéquate, soit même à l'éventualité de l'absence de rapport sexuel.

Stérilité inexplicable

Si toutes les investigations se révèlent négatives, nous parlons de stérilité inexplicable ou d'étiologie indéterminée. Il ne s'agit de loin pas toujours d'une stérilité psychogène, comme cela était précédemment admis. En plus de discrètes dysfonctions hormonales et de troubles de la fertilité masculine non explicables, le spermogramme étant normal, des interactions pathologiques entre spermatozoïdes et ovocyte au niveau moléculaire jouent sans doute un rôle important.

Séquence des investigations

Une exploration initiale simple, prenant peu de temps, est présentée au tableau 1 . Bien que théoriquement la durée d'un cycle suffise, un rythme d'investigation trop rapide est à déconseiller, car cela représente déjà un stress et peut réduire les chances de conception.

Tableau 1. Investigations initiales de la stérilité/infertilité avec un cycle menstruel régulier.

Jours du cycle	Examen	Paramètre
1-5	Prise de sang	FSH, TSH Chlamydias, hépatites B et C, VIH (sérologie pour rubéole et varicelle uniquement si doutes anamnestiques ou refus de la vaccination)
6-11	Hystérosalpingographie ou chromolaparoscopie/hystérocopie Hystérohydrosonographie	Perméabilité tubaire Cavité utérine Examen de la cavité utérine uniquement
12-14	Index cervical Test postcoïtal Frottis cervical Echographie transvaginale	Ouverture du museau de tanche Quantité de mucus Extensibilité Phénomène de la fougère Spermatozoïdes mobiles Chlamydies Diamètre des follicules Épaisseur de l'endomètre
21	Prise de sang Spermogramme selon OMS	Progestérogène Concentration Motilité Morphologie

Perspectives thérapeutiques

Le type de traitement de la stérilité dépend toujours du résultat des investigations. S'il s'agit d'une stérilité d'étiologie indéterminée, le traitement est empirique. En fonction de l'âge de la patiente et de la durée de la stérilité, il faut com-

mencer par un monitoring du cycle avec des rapports sexuels parfaitement programmés. Cette seule mesure suffit souvent pour obtenir le résultat escompté. Sinon, l'intensité du traitement est progressivement élevée avec stimulation, insémination et FIV, pour terminer par l'ICSI.

Références

- 1 Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.* 2007;22:1506–12.
- 2 Stein ZA. A woman's age: childbearing and child rearing. *Am J Epidemiol.* 1985;121:327–42.
- 3 Warburton D, Kline J, Stein Z, Strobino B. Cytogenetic abnormalities in spontaneous abortions of recognized conceptions. In: Porter IH, Hotcher AM, Wiley AM, eds. *Perinatal Genetics. Diagnosis and Treatment.* New York: Academic Press; 1986. p. 23–40.
- 4 Kinney A, Kline J, Kelly A, Reuss ML, Levin B. Smoking, alcohol and caffeine in relation to ovarian age during the reproductive years. *Hum Reprod.* 2007;22:1175–85.
- 5 The ESHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Hum Reprod.* 2001;15:723–32.
- 6 Shibahara H, Takamizawa S, Hirano Y, Ayustawati, Takei Y, Fujiwara H, et al. Relationships between Chlamydia trachomatis antibody titers and tubal pathology assessed using transvaginal hydrolaparoscopy in infertile women. *Am J Reprod Immunol.* 2003;50:7–12.
- 7 WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. WHO Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermien-Zervikalschleim-Interaktion. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1999. S 1–138.
- 8 Martin RH, Rademaker AW, Greene C, Ko E, Hoang T, Barclay L, et al. A comparison of the frequency of sperm chromosome abnormalities in men with mild, moderate, and severe oligozoospermia. *Biol Reprod.* 2003;69:535–9.
- 9 Macas E, Zweifel C, Imthurn B. Numerical chromosome anomalies detected in paternally derived pronuclei of trippronuclear zygotes after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2006;85:1753–60.
- 10 Insler V, Melmed H, Eichenbrenner I, Serr DM, Lunenfeld B. A simple semiquantitative method for monitoring of the menstrual cycle. *J Gynaec Obst.* 1972;10:223–8.

Correspondance:

Prof. Bruno Imthurn
Klinikdirektor
Klinik für
Reproduktions-Endokrinologie
Departement Frauenheilkunde
Universitätsspital
CH-8091 Zürich
bruno.imthurn@usz.ch