

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 20 avril 2016  
Par Mme Dequiedt Dhalluin-Macke Camille**

---

**Implication du pharmacien d'officine dans l'aide à la procréation  
médicalement assistée**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Dine Thierry, Professeur de pharmacie Clinique, Praticien Hospitalier,  
Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur :** Gressier Bernard, Professeur de Pharmacologie, Praticien Hospitalier,  
Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre extérieur :** Saily Pierre, Docteur en pharmacie, Lesquin



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE  
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	I. GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques

M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont permis la concrétisation de cette thèse et plus particulièrement à adresser mes remerciements les plus sincères :

Aux membres de mon Jury :

Au professeur **Bernard Gressier**, pour avoir accepté de me suivre et de me conseiller tout au long de cette thèse.

Au professeur **Thierry Dine**, pour avoir accepté de juger mon travail en tant que président du jury.

A Monsieur **Pierre Saily**, mes sincères remerciements pour avoir pu vous rendre disponible pour venir juger ma soutenance.

A tous les membres de ma famille et mes amis mais tout particulièrement :

A mes parents pour m'avoir inspiré ce sujet de thèse, pour leur soutien et leur amour tout au long de sa réalisation.

A mon beau-papa, pour toutes ces heures de relectures et de corrections, merci beaucoup.

A mon mari, Florentin, pour être présent à mes côtés et me rassurer quand j'en ressens le besoin.

A mes grands-parents, pour être encore à mes côtés.

A ma binôme préférée, Géraldine, qui m'a permis de passer toutes ces années d'études dans la joie et la bonne humeur.

<b>Introduction</b> .....	10
<b>I. Rappels anatomiques et physiologiques de l'appareil reproducteur</b> .....	12
1) L'appareil reproducteur de la femme.....	12
a) L'appareil génital féminin .....	12
b) L'ovogenèse .....	15
c) La folliculogenèse .....	15
d) Le cycle ovarien.....	17
2) L'appareil reproducteur de l'homme.....	22
a) L'appareil génital masculin .....	22
b) La spermatogenèse .....	23
c) Le spermatozoïde .....	25
d) Régulation de la spermatogenèse .....	25
3) La fécondation.....	28
a) Transport et capacitation des spermatozoïdes.....	28
b) Reconnaissance-fixation primaire du spermatozoïde à la zone pellucide ...	29
c) Réaction acrosomique .....	29
d) Fixation secondaire à la zone pellucide .....	30
e) Traversée de la zone pellucide.....	30
f) Fusion des deux membranes plasmiques .....	30
g) Activation de l'ovocyte et formation des pronuclei.....	30
4) La nidation (26) .....	31
<b>II. Facteurs et causes d'infertilité</b> .....	32
1) Définitions et épidémiologie .....	32
2) Facteurs ayant une influence sur la fertilité .....	32
a) L'âge .....	32
b) Le poids + .....	33
c) Le tabac + .....	35
d) L'alcool.....	37
e) Le cannabis .....	37
f) L'activité professionnelle.....	38
g) Mode de vie (stress, alimentation, exercice physique ...) + .....	38
h) Les infections .....	39
i) Radiothérapie et chimiothérapie .....	40
j) La iatrogénie .....	40
3) Les causes d'infertilité .....	41
a) Les causes féminines .....	41
b) Les causes masculines.....	46
<b>III. Recherche et diagnostic d'infertilité</b> .....	50
1) L'anamnèse.....	50
c) Du couple.....	50
d) De la femme .....	51
e) De l'homme.....	51
2) Examens cliniques .....	51
a) De la femme .....	51
b) De l'homme.....	52
3) Examens complémentaires .....	53
a) De la femme + .....	53
b) De l'homme.....	58
c) Du couple.....	63



<b>IV. La stimulation ovarienne</b> .....	64
1) Généralités .....	64
2) Médicaments utilisés .....	64
a) Anti-œstrogènes + .....	64
b) Gonadotrophines + .....	68
c) La gonadolibérine : gonadoreline Lutrelif® + .....	85
d) Les analogues de la GnRH + .....	90
e) Autres médicaments .....	102
3) Les différents protocoles .....	104
a) Protocole agoniste « long » .....	104
b) Protocole court agoniste « folliculaire » .....	107
c) Protocole antagoniste .....	108
d) Vers des protocoles de stimulation modéré.....	110
<b>V. Stimulation de la spermatogenèse +</b> .....	112
<b>VI. La PMA en pratique</b> .....	115
1) Généralités .....	115
a) Législation française .....	115
b) Prise en charge par la sécurité sociale + .....	117
2) Les techniques d'AMP.....	119
a) L'insémination artificielle .....	119
b) La fécondation in vitro (FIV).....	123
c) ICSI : FIV avec micro-injection.....	128
d) IMSI : ICSI avec sélection morphologique des spermatozoïdes .....	131
e) Comparaisons des différentes techniques d'AMP .....	132
3) Technique complémentaire de l'AMP : la cryoconservation.....	133
a) Congélation des gamètes .....	133
b) Congélation embryonnaire.....	134
4) Le diagnostic préimplantatoire (DPI) .....	135
5) Les dons de gamètes et d'embryons .....	135
a) Législation.....	136
b) Indications.....	136
c) Recrutements des donneurs .....	137
d) Recrutements des donneuses .....	139
<b>Conclusion</b> .....	142
<b>Annexe : Liste des médicaments utilisés</b> .....	144
<b>Bibliographie</b> .....	146

## Introduction

Depuis toujours, le désir d'enfant et l'envie de transmettre la vie constituent pour une grande majorité de couples le socle de leur projet de vie.

Dès le XIV<sup>ème</sup> siècle est pratiquée pour la première fois l'insémination artificielle chez la jument par les arabes, puis chez le chien en 1780 par un prêtre scientifique italien, Lazzaro Spallanzani. Cette technique d'assistance à la procréation consiste à placer du sperme dans l'utérus sans qu'il y ait de rapport sexuel.

Neuf ans plus tard, en 1789, elle est tentée et réussie en intraconjugale chez l'être humain par un chirurgien écossais, John Hunter.

En 1884, le Dr W. Pancoast, de Philadelphie, réalise la première insémination artificielle avec don de sperme.

Perfectionnée pendant tout le début du XX<sup>ème</sup> siècle chez l'animal, elle devient une technique médicale utilisée chez l'homme. Elle permet de nos jours d'obtenir une grossesse chez plus de 16% des femmes par cycle de traitement.

L'année 1972 marque l'arrivée en France des techniques de congélation du sperme et avec elles l'apparition des premiers Centres d'Etudes et de Conservation des Œufs et du Sperme humain (CECOS), qui organisent les dons de gamètes et d'embryons.

Le premier enfant né par fécondation in vitro, Louise Brown, voit le jour en Grande-Bretagne en 1978. Il faudra attendre 1982 en France, pour qu'Amandine vienne au monde grâce à cette même technique.

Depuis la création du CECOS et la naissance de ces deux « bébés éprouvettes », les techniques de procréation médicalement assistée n'ont cessé de se développer, comme la mise au point de l'injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde en 1992 à Bruxelles qui a permis une grande avancée dans la prise en charge des hypofertilités d'origine masculine et qui a permis la naissance d'Audrey en 1994.

Cette même année, les premières lois de bioéthique sont votées en France. Elles définissent l'assistance médicale à la procréation comme « des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception 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 ». En 2004 ces lois sont révisées. L'agence de biomédecine est créée ; elle regroupe la PMA, le diagnostic préimplantatoire ainsi que les dons et greffes d'organes. La révision de 2011 a permis d'ajuster la bioéthique aux enjeux contemporains.

A l'heure actuelle dans notre pays, la prévalence de l'infertilité est estimée entre 15% et 25% ; cela signifie qu'un couple sur six environ consulte un médecin au moins une fois dans sa vie pour une difficulté à procréer. Les traitements utilisés pour lutter contre l'infertilité étant dispensés en officine, le pharmacien pourra également être confronté à la problématique de ces couples au cours de son exercice.

Le but de cette thèse est par conséquent de mettre à la disposition du pharmacien un outil regroupant un maximum d'informations lui permettant d'être en mesure de prodiguer une dispensation de qualité associée à des conseils clairs et pertinents.

De plus il est important que ce professionnel de santé, de par sa proximité, puisse répondre au mieux aux nombreuses questions que se posent les couples engagés dans ce parcours physiquement et moralement compliqué et éprouvant.

Pour cela, il est nécessaire de débiter par un rappel anatomique et physiologique de la reproduction naturelle, ce qui nous permettra dans un second temps de mieux comprendre comment certains facteurs et certaines causes peuvent induire des problèmes de fertilité.

Les différentes méthodes de détection de l'infertilité, autrement dit l'exploration du couple infertile, seront détaillées dans une troisième partie qui précédera la présentation des nombreux médicaments et protocoles utilisés pour stimuler la croissance ovarienne, et depuis quelques années, également utilisés pour la stimulation de la spermatogenèse.

Enfin, dans la dernière partie seront développés les aspects législatifs et sociaux de la PMA ainsi que les différentes techniques utilisées pour permettre aux couples infertiles de donner la vie.

# I. Rappels anatomiques et physiologiques de l'appareil reproducteur

## 1) L'appareil reproducteur de la femme

### a) L'appareil génital féminin (1-4)

L'appareil génital féminin a pour fonction la reproduction. Il se compose de différentes parties. On va retrouver les organes externes appelés vulve ainsi que des organes internes : les ovaires, les trompes utérines, l'utérus et le vagin.

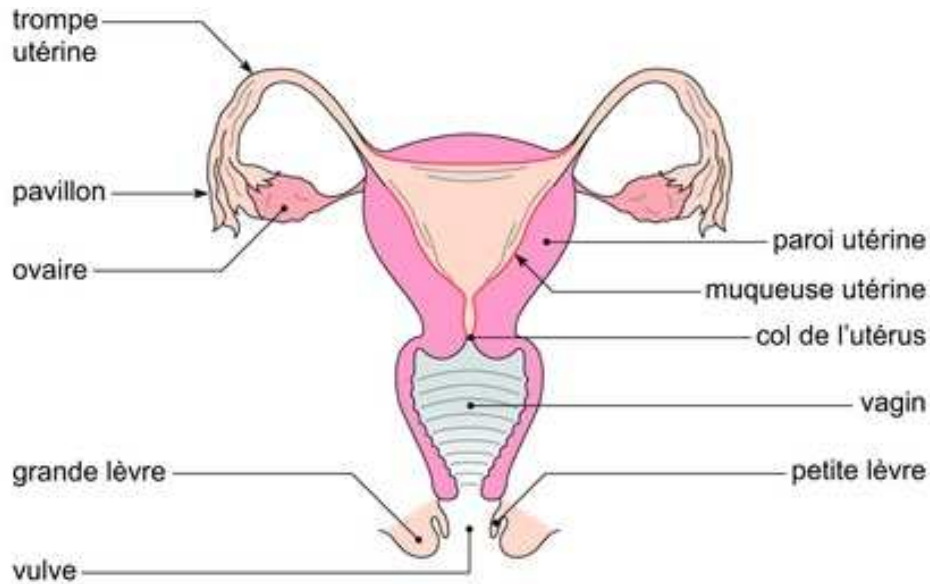


Figure 1 : L'appareil génital féminin en coupe frontale(5)

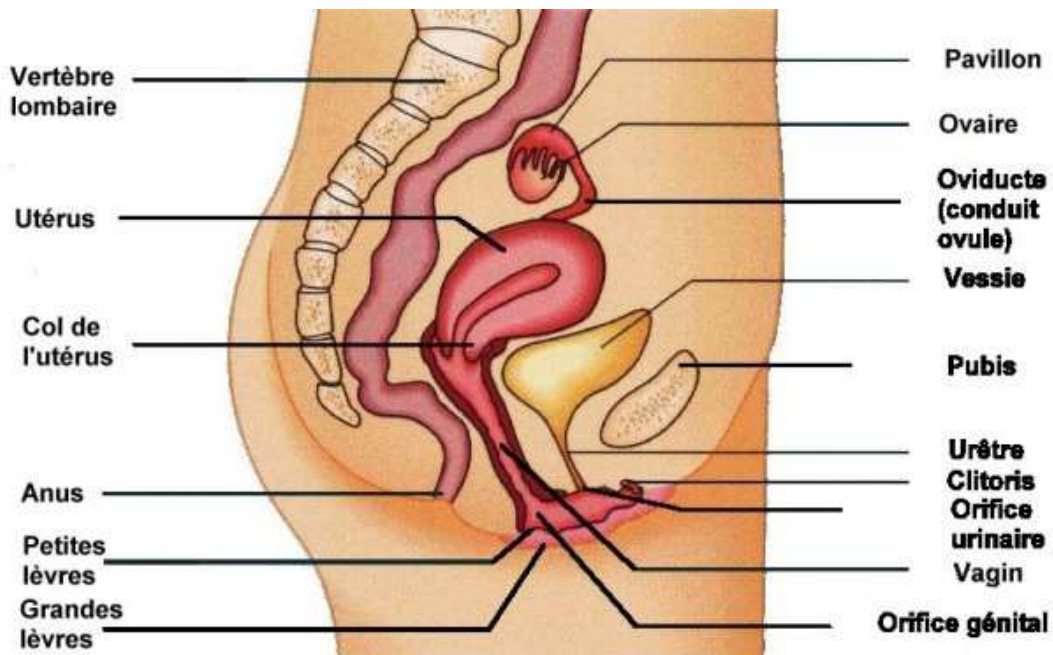


Figure 2 : L'appareil génital féminin en coupe sagittale(6)

## **Les ovaires**

Les ovaires sont les glandes génitales de la femme. Au nombre de deux, ils sont situés symétriquement de part et d'autre de l'utérus, dans le petit bassin, contre la paroi latérale de la cavité pelvienne.

Ils sont de forme ovoïde, mesurant 3 à 4 cm de long, 2 cm de large pour 1 cm d'épaisseur chez une femme adulte.

Les ovaires sont constitués d'un cortex, qui renferme les gamètes en voie de formation et d'une région médullaire centrale contenant les nerfs et les vaisseaux sanguins principaux.

Ils ont deux fonctions distinctes :

- la production des cellules reproductrices de la femme, les ovules, appelé l'ovogénèse : fonction exocrine
- la synthèse des hormones sexuelles féminines (œstrogène, progestérone et androgènes) : fonction endocrine

De la puberté à la ménopause, l'ovaire va être l'objet de modifications cycliques mensuelles, appelé cycle ovarien. L'objectif étant la maturation de l'ovocyte pour aboutir à l'ovulation, au moment de laquelle, l'ovocyte va quitter l'ovaire, prêt à être fécondé et la préparation de la paroi de l'utérus (l'endomètre) pour une éventuelle implantation.

A la naissance, chaque ovaire contient environ 1 million de cellules germinales mais quelques centaines seulement donneront un ovule au cours de la vie.

## **Les trompes utérines**

Les trompes utérines, aussi appelées trompes de Fallope, sont des conduits de 8 à 9 cm de longueur. Elles forment la portion initiale des voies génitales de la femme en reliant chaque ovaire à l'utérus.

Leur extrémité libre en forme de pavillon et bordée de franges, s'ouvre en face d'un ovaire.

La paroi des trompes contient une importante musculature lisse ; elle est tapissée de cils sur sa face interne. L'autre extrémité débouche dans les coins supérieurs de l'utérus appelés cornes utérines.

Les cellules de la muqueuse produisent une sécrétion qui permet l'humidification et la nutrition de l'ovocyte (et des spermatozoïdes le cas échéant).

La fonction des trompes va être de capter l'ovocyte au moment de l'ovulation grâce aux mouvements ciliaires de son ampoule et d'assurer le transport des spermatozoïdes de l'utérus vers l'ovaire puis de l'ovule fécondé en sens inverse. Autrement dit les trompes sont le siège de la fécondation.

## **L'utérus**

L'utérus est un organe creux en forme de poire renversée, de 7 cm de haut et 5 cm de large.

Il se situe dans le bassin, entre la vessie et le rectum. Son corps, dans lequel débouchent les trompes, se rétrécit en bas, vers l'isthme, pour se terminer par le col utérin. Normalement, l'utérus est incliné vers l'avant (antéflexion) et forme avec ce dernier un angle d'environ 90°.

Le corps de l'utérus est constitué de trois couches de tissus :

- le périmétrium, qui est une tunique séreuse et portion du péritoine viscéral.
- le myomètre, constitué de faisceaux de fibres musculaires disposés selon trois couches (une interne longitudinale, une moyenne épaisse et plexiforme, une externe longitudinale).
- l'endomètre, tunique muqueuse de la cavité utérine qui présente des variations d'épaisseur et de composition cycliques en réponse aux variations des taux d'hormones sexuelles sécrétées par l'ovaire. Sa muqueuse comporte un épithélium simple prismatique avec des cellules ciliées et des cellules sécrétrices. Le chorion est enrichi en fibroblastes et pauvres en fibres. Il renferme des glandes et une vascularisation importante.

Le col de l'utérus, plus étroit, constitue l'orifice de l'utérus et fait saillie dans le vagin. La cavité du col correspond au canal du col utérin dont la muqueuse contient les glandes cervicales de l'utérus. Ces glandes sécrètent un mucus qui, d'une part, empêche les bactéries présentes dans le vagin de monter jusqu'à l'utérus et d'autre part, bloque la pénétration des spermatozoïdes, sauf au milieu du cycle menstruel où sa consistance moins visqueuse leurs permet d'entrer.

Les fonctions de l'utérus sont multiples :

- il assure le transport des spermatozoïdes du vagin vers les trompes.
- il est le siège de la nidation, l'embryon s'implantant dans l'épaisseur de son endomètre vers la fin de la première semaine du développement de l'œuf fécondé.
- durant la grossesse, il protège l'embryon et lui fournit le matériel nécessaire à son développement, son volume s'adaptant au fur et à mesure à la croissance continue du fœtus.
- en fin de grossesse, ses contractions assurent l'expulsion du fœtus et du placenta.

A la fin du cycle ovarien (tous les 28 jours en moyenne), lorsqu'il n'y a pas eu fécondation et nidation, se produit, sous l'effet de la chute brutale des hormones sexuelles, un écoulement de sang provenant de la paroi vascularisée de l'utérus, mêlé à de fins débris de muqueuse utérine (les règles).

## **Le vagin**

Le vagin est un conduit musculo-membraneux d'environ 8 cm de long, dont la paroi est constituée de replis longitudinaux et transversaux.

Elle est tapissée par une muqueuse épithéliale, humidifiée et lubrifiée par le mucus issu du col de l'utérus, par les sécrétions des glandes vulvo-vaginales et par un transsudat aqueux qui suinte à travers la couche d'épithélium.

Enrichi de cellules provenant de la desquamation naturelle de la paroi, ce mucus forme les pertes vaginales naturelles.

Le fond du vagin, occupé par la saillie cylindrique du col utérin, forme autour de celui-ci un bourrelet, le cul-de-sac vaginal.

À la naissance, l'orifice inférieur du vagin est en partie fermé par un repli, l'hymen, déchiré au cours du premier rapport sexuel.

### **b) L'ovogenèse (1,7-9)**

L'ovogenèse s'effectue au sein des follicules et débute à partir de la 15<sup>ème</sup> semaine de gestation, chez le fœtus de sexe féminin.

Tous les ovocytes d'une femme sont déjà formés au moment de sa naissance. On compte environ 400 000 ovocytes primaires situés dans les follicules primordiaux.

Durant la période fœtale, les ovogonies, cellules germinales diploïdes des ovaires, se multiplient rapidement par mitose puis entrent en période de croissance et emmagasinent des nutriments. Des follicules ovariens primordiaux commencent à se développer, à mesure que les ovogonies se transforment en ovocytes de premier ordre. Ces ovocytes entament la méiose et restent bloqués en prophase I de la première division.

A partir de la puberté, chaque mois, un petit groupe d'ovocytes (400 environ chez la femme jeune) démarre leur croissance mais un seul achève sa première division méiotique donnant deux cellules haploïdes : la plus petite de ces cellules est appelée globule polaire I ; la plus grosse, qui contient tout le cytoplasme, est l'ovocyte de deuxième ordre. Cet ovocyte de deuxième ordre s'arrête en métaphase II. Il sera libéré à ce stade de maturation lors de l'ovulation.

A ce stade, deux situations peuvent se présenter. Soit, aucun spermatozoïde ne pénètre dans l'ovocyte de deuxième ordre et dans ce cas celui-ci dégénère. Soit, il y a pénétration par un spermatozoïde et alors l'ovocyte termine la méiose II, créant un ovule et un globule polaire II. L'union de l'ovocyte et du noyau du spermatozoïde constitue la fécondation.

Sachant qu'une femme est en âge de procréer pendant un maximum de 40 ans (en moyenne de 11 à 51 ans) et qu'elle n'a normalement qu'une ovulation par mois, moins de 500 des 400 000 ovocytes présents à la puberté seront libérés au cours de sa vie.

### **c) La folliculogenèse (3,7,8,10,11)**

La folliculogenèse décrit le cheminement du follicule, depuis le moment où il entre en croissance jusqu'à ce qu'il ovule ou s'involue.

La croissance folliculaire débute avant la naissance. Pendant l'enfance, les follicules se développent et atteignent plusieurs millimètres, néanmoins, aucun ne parvient à la taille ovulatoire par défaut de niveaux suffisants de FSH (hormone folliculo-stimulante).

Au moment de la puberté, les niveaux de FSH et LH (hormone lutéinisante) atteignent un niveau tel que la croissance d'un follicule préovulatoire devient possible, il y a alors production d'œstradiol et apparition des caractères sexuels secondaires. Lorsque le système hypothalamo-hypophysaire devient mature, l'œstradiol déclenche la décharge ovulante qui à son tour induit la première ovulation.

Au cours de son développement, le follicule va passer par plusieurs stades :

- **Follicule primordial** : Durant la période fœtale, les ovocytes vont s'entourer d'une couche unique de cellules aplaties provenant de l'épithélium ovarien séparé de l'ovaire proprement dit (le stroma ovarien) par la membrane de Slavjanski. L'ensemble mesure environ 0,05 mm de diamètre. Chaque ovaire en contient environ un million au moment de la naissance mais seulement un très petit nombre se développera et ira jusqu'à maturité, la plupart évoluant vers l'atrésie.
- **Follicule primaire** : Au moment de la puberté, lorsque la maturation du follicule primordial est déclenchée (processus dirigé par l'ovocyte), les cellules aplaties évoluent pour former des cellules cuboïdes, en ne formant toujours qu'une seule couche. L'ovocyte, quant à lui, grossit très légèrement.
- **Follicule secondaire (ou pré-antral)** : La prolifération des cellules se poursuit. Une couche glycoprotéique se forme entre l'ovocyte et les cellules folliculeuses : c'est la zone pellucide. Cette dernière est sécrétée par l'ovocyte et intervient dans la reconnaissance spécifique du spermatozoïde. Les cellules du stroma ovarien commencent à former une couche autour du follicule, appelée thèque interne folliculaire. Le follicule continue d'augmenter de volume tandis que les cellules folliculeuses prolifèrent pour former plusieurs couches de cellules formant la granulosa. Il mesure alors environ 0,2 mm de diamètre.
- **Follicule tertiaire (ou antral)** : Des cavités renfermant le liquide folliculaire se constituent entre les cellules de la granulosa, et confluent en une seule cavité, l'antrum. Celui-ci se remplit d'un liquide riche en œstrogènes. Une thèque externe fibreuse se dispose autour de la thèque interne. A ce stade, on a donc une thèque interne très vascularisée et une thèque externe de nature fibromusculaire, dont la contraction permettra l'éjection de l'ovule. Le follicule mesure alors 10 mm.
- **Follicule mûr (ou de De Graaf)** : Un seul follicule à antrum se développe et devient le follicule de De Graaf, ou follicule préovulatoire. L'ovocyte I est alors situé dans le cumulus oophorus faisant saillie dans la cavité folliculaire. A la fin de son développement, le follicule atteint un diamètre de 20 mm .



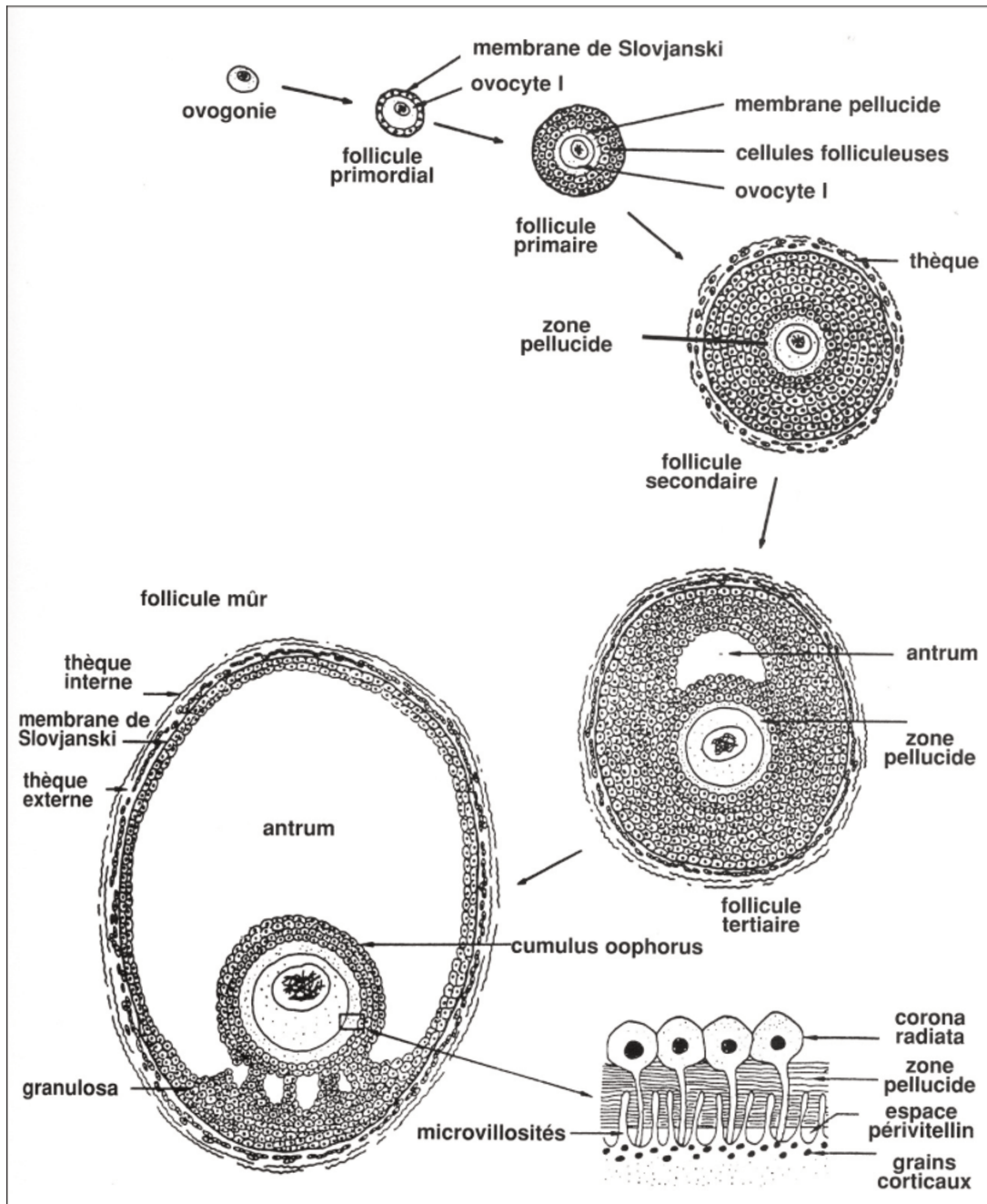


Figure 3 : Stades du développement folliculaire et ovocytaire(11)

#### d) Le cycle ovarien (1,4,10-14)

Le cycle ovarien ou cycle menstruel, qui est induit par des sécrétions hormonales de l'hypophyse et de l'ovaire, se manifeste par des modifications au niveau de l'ensemble de l'appareil génital féminin, et dure en moyenne 28 jours. Il débute à la puberté, et se répète tout au long de la vie de la femme, et ceci, jusqu'à la ménopause.

Ce cycle débute et se termine par les menstruations et comporte 3 grandes phases distinctes :

- **La phase folliculaire** avec production progressive d'œstrogènes
- **L'ovulation**
- **La phase lutéale** avec une production d'œstrogènes et de progestérone par le corps jaune, maximale vers le 21ème jour du cycle

Comme beaucoup de glandes endocrines, les ovaires ne fonctionnent pas de manière indépendante. Ils sont placés sous le contrôle du complexe hypothalamo-hypophysaire.

Par conséquent, le cycle menstruel va être sous la dépendance de trois régions :

- l'hypothalamus, responsable de la libération pulsatile de gonadolibérine encore appelée LH-RH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) ou GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone),
- l'hypophyse, qui assure le fonctionnement ovarien en produisant les gonadotrophines : la FSH (hormone folliculo-stimulante) et la LH (hormone lutéinisante),
- les ovaires, qui agissent en sécrétant des œstrogènes et la progestérone.

La coordination de ces trois régions est principalement assurée par un système de rétrocontrôle dont l'élément principal est l'œstradiol.

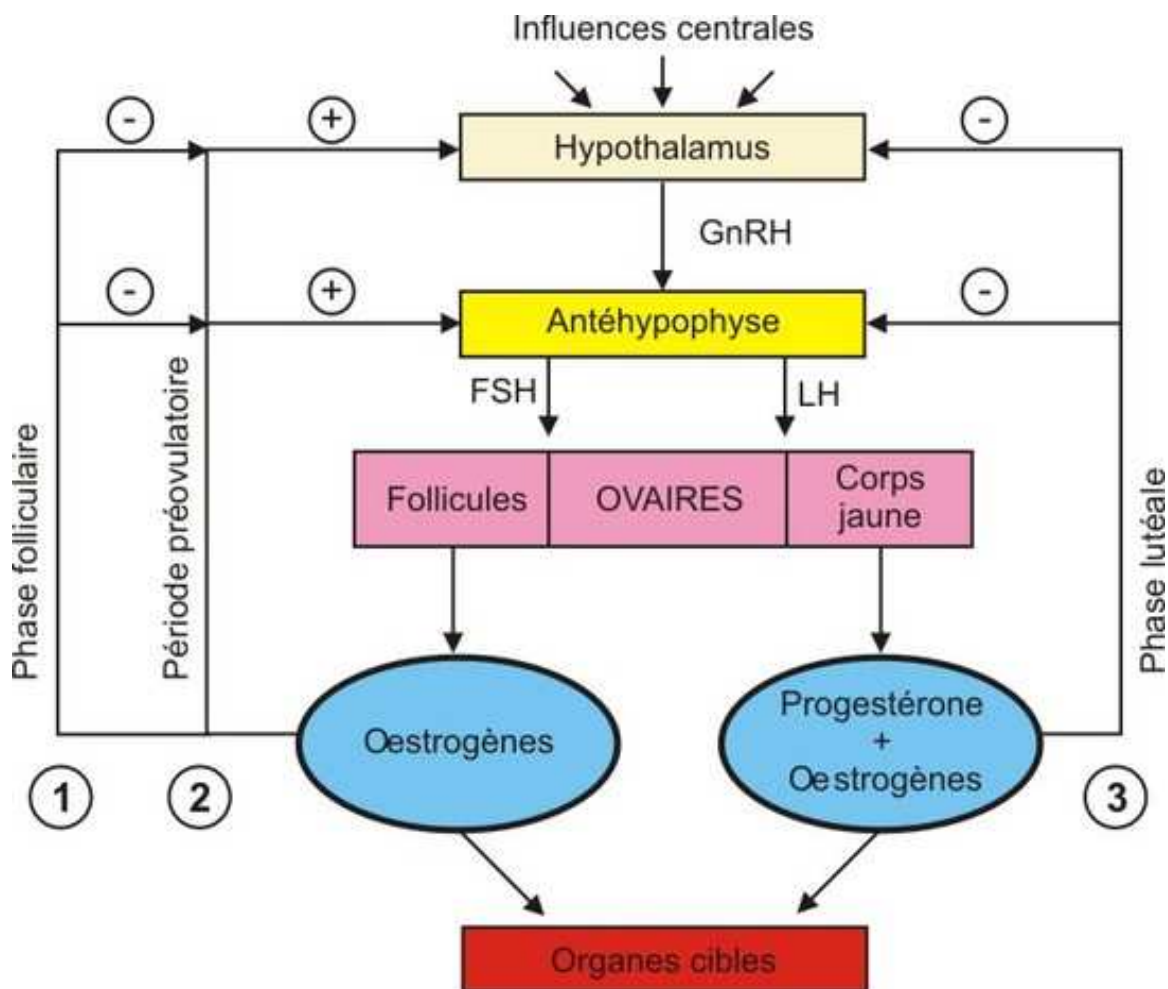


Figure 4 : Régulation gonadotrope de la folliculogenèse(15)

## **La phase folliculaire**

Cette phase correspond à la folliculogénèse qui a été décrite précédemment.

Le premier jour des règles marque le début d'un nouveau cycle. C'est à ce moment-là que le taux d'hormones stéroïdes circulantes est le plus faible.

L'hypothalamus va réagir, suite à un processus de rétrocontrôle positif, en libérant de la GnRH de manière pulsatile. Elle va parvenir au lobe antérieur de l'hypophyse (l'antéhypophyse) par voie sanguine, ce qui va déclencher la production des gonadotrophines.

Le taux de FSH augmente durant la première semaine du cycle pour diminuer la semaine suivante. En se liant à ses récepteurs présents à la surface des cellules de la granulosa, elle induit la croissance d'un groupe de follicules.

Durant cette période, le taux de LH augmente modérément. Dans un premier temps, ce sont les cellules de la thèque interne qui vont constituer les cibles spécifiques de la LH. Elle induit chez ces cellules la production d'androgènes, transformés en œstrogènes par les cellules de la granulosa.

Cette transformation des androgènes en œstrogènes est réalisée par l'aromatase, enzyme sous le contrôle de la FSH.

Par ailleurs, sous l'action de la FSH, les cellules de la granulosa prolifèrent et vont progressivement exprimer des récepteurs à la LH.

Enfin, FSH et LH vont agir ensemble sur ces cellules en provoquant la production d'inhibine.

L'augmentation des taux d'œstrogènes conjuguée à la sécrétion d'inhibine provoque un rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypophyse qui se traduit par l'inhibition de la sécrétion hypophysaire de FSH.

Durant la deuxième semaine, en raison de différences dans le nombre de récepteurs aux gonadotrophines exprimés au niveau des différents follicules recrutés et entrés en croissance, va se réaliser une sélection. Seul un follicule, le plus sensible à la FSH, va poursuivre sa croissance et arriver à maturation à la fin de cette phase. La finalité est l'obtention d'un follicule de De Graaf. Les autres vont entrer en atrophie.

## **L'ovulation**

A la fin de la phase folliculaire, le taux d'œstrogènes circulants atteint un maximum qui provoque au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire un phénomène paradoxal de rétrocontrôle positif.

Au 14<sup>ème</sup> jour du cycle, il se produit une décharge rapide de LH et à un degré moindre de FSH, appelée décharge gonadotrope.

Le follicule de De Graaf, fait saillie à la surface de l'ovaire. Sous l'influence des hormones, il subit des remaniements structuraux, avec la libération du cumulus oophorus dans l'antrum.

Au même moment, se produit une rupture de la paroi ovarienne fragilisée au niveau de ce follicule. 36 heures après la décharge gonadotrope a lieu la ponte ovulaire. L'ovocyte mature quitte l'ovaire et est capté par l'ampoule de la trompe de Fallope. Au cours de cette période, le taux d'œstrogènes chute.

### **La phase lutéale**

Durant cette phase, se réalise la préparation de la muqueuse utérine pour une nidation éventuelle.

Ceci se traduit par :

- une turgescence du tissu conjonctif de l'endomètre
- un développement de l'épithélium glandulaire
- une production de glycogène par les cellules de l'endomètre

Ces modifications sont dues à une hormone, la progestérone. Sous l'influence de FSH et surtout de LH, qui reste dans un premier temps élevé, les cellules de la granulosa se transforment et constituent le corps jaune.

Sous la dépendance de la LH, ce dernier produit de la progestérone tout en continuant à sécréter de l'œstradiol et de l'inhibine. Ces hormones exercent sur l'axe gonadotrope un rétrocontrôle négatif entraînant l'inhibition progressive de la sécrétion de LH et FSH.

En absence de fécondation, les effets du feed-back négatif dus aux taux élevés de progestérone et d'œstrogènes circulants, provoquent une diminution progressive de FSH et LH, ce qui entraîne la régression du corps jaune.

La production de progestérone et d'œstrogènes diminue alors brutalement pour revenir à des niveaux identiques à ceux observés au début du cycle. Cette diminution entraîne une nécrose de la couche superficielle de l'endomètre.

La desquamation de celle-ci s'accompagne d'hémorragies qui persistent durant 4 à 5 jours, périodes correspondant aux règles ou menstruations.

Si une fécondation a lieu, les cellules du trophoblaste produisent alors de la gonadotrophine chorionique ou hCG, hormone aux effets analogues à ceux de la LH et qui, en maintenant le corps jaune, permet la poursuite de la production de progestérone jusqu'au moment où les tissus placentaires prendront le relais.

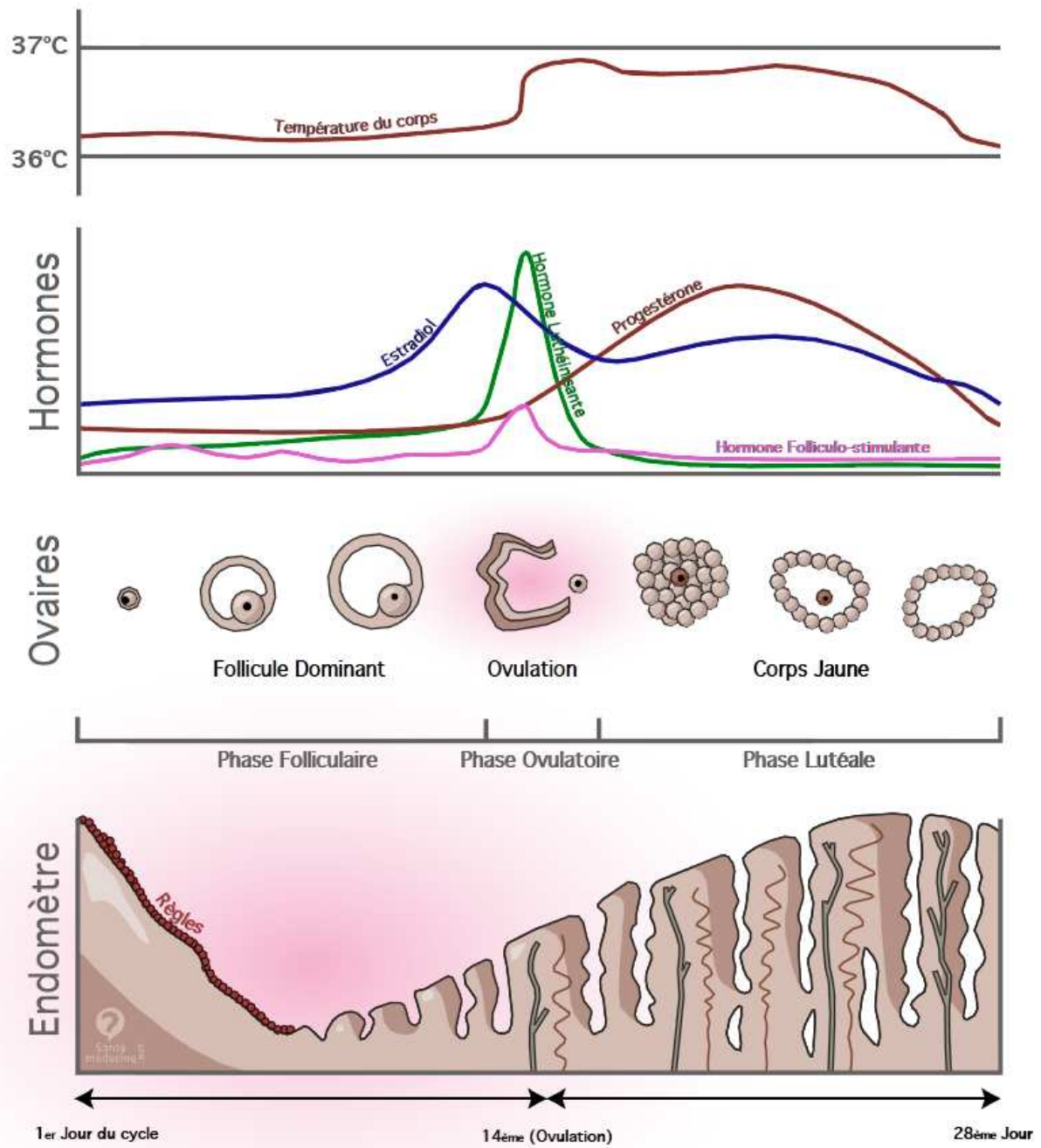


Figure 5 : Etapes des cycles ovarien et utérin en fonction de l'évolution hormonale(16)

## 2) L'appareil reproducteur de l'homme

### a) L'appareil génital masculin(1,3,4)

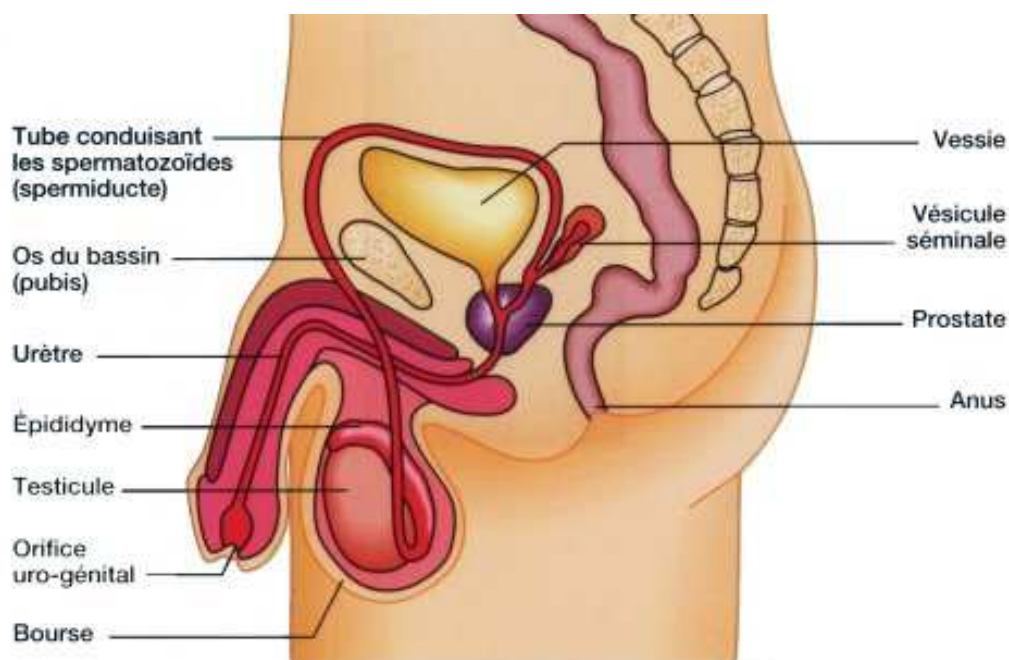


Figure 6 : L'appareil génital masculin en coupe sagittale(6)

### Les testicules

Les testicules, au nombre de deux sont les glandes génitales mâles, qui produisent les spermatozoïdes et sécrètent des hormones.

Ils sont de forme ovoïde, mesurent environ 5 cm de longueur et 2,5 cm de diamètre. Les testicules sont situés à l'intérieur du scrotum, ou bourses. Chaque testicule est entouré par une coque fibreuse constituée par du tissu conjonctif dense vascularisé principalement composé de fibres de collagène, appelée albuginée. De là, partent des cloisons conjonctives appelées septa délimitant des lobules. On compte 200 à 300 lobules par testicule, chacun de ces lobules contenant 1 à 4 tubes séminifères.

Ces tubes séminifères sont des tubes cylindriques d'environ un dixième de millimètre de diamètre. Ils sont limités par une membrane cellulaire et fibrillaire à l'intérieur de laquelle se trouve une lame basale. Chaque tube est aussi tapissé par l'épithélium séminifère. Celui-ci contient deux types de cellules : des cellules germinales (qui réalisent la spermatogenèse) et des cellules somatiques, appelées cellules de Sertoli qui reposent sur la lame basale.

Les cellules germinales situées en périphérie du tube séminifère, au niveau de la région basale sont les spermatogonies. Les cellules germinales matures, autrement dit les spermatozoïdes, sont localisées au centre de ces tubes, au niveau de la lumière.

Entre les tubes séminifères se trouvent les cellules de Leydig, formant le tissu interstitiel, où a lieu la production des hormones.

Les tubes séminifères vont ensuite déboucher sur les canaux efférents.

## **Epididyme et canal déférent**

Les canaux efférents du testicule se rejoignent dans l'épididyme, canal microscopique très long, pelotonné sur lui-même, situé sur le bord supérieur du testicule.

A la suite de l'épididyme se trouve le canal déférent, aussi appelé canal spermatique, qui conduit les spermatozoïdes vers les vésicules séminales où ils sont stockés.

Le liquide séminal, dans lequel baignent les spermatozoïdes, est produit pour 70% par les vésicules séminales et 30% environ par la prostate. Le liquide prostatique est un liquide alcalin qui a pour fonction de neutraliser l'acidité vaginale et d'empêcher la coagulation du sperme.

Les glandes de Cowper sont situées de chaque côté de l'urètre, et sécrètent le liquide pré-éjaculatoire. Ce sont des glandes tubuleuses composées et ont un rôle de lubrifiant peu avant l'éjaculation. Les canaux excréteurs de ces glandes se déversent très précisément au niveau de l'urètre spongieux. Ce lubrifiant réduit l'acidité de l'urètre en enveloppant les spermatozoïdes de ce liquide protecteur.

Lors de l'éjaculation, sera émis entre 2 et 5 ml en moyenne de sperme. Le sperme est une combinaison de plusieurs fluides dans lequel les spermatozoïdes sont maintenus en vie pour une courte durée.

L'éjaculat est constitué de l'émission successive ou quasi-simultanée :

- du liquide sécrété par les glandes de Cowper
- des sécrétions prostatiques (environ 20 % du volume de l'éjaculat)
- des sécrétions des épидидymes, puis des déférents (environ 20 % du volume de l'éjaculat)
- du produit des vésicules séminales (60 % restants du volume de l'éjaculat)

## **Le pénis**

Le pénis est l'organe qui permet le rapport sexuel. Il permet l'éjaculation du sperme ainsi que l'émission d'urine, par un canal unique, l'urètre.

Lors du rapport, les tissus qui le composent (corps caverneux) se gorgent de sang. La verge s'allonge, devient rigide et la pénétration devient possible. Le sperme est émis au fond du vagin près de l'orifice du col utérin.

### **b) La spermatogenèse(8,17–19)**

La spermatogenèse se définit comme l'ensemble des événements qui transforment la cellule germinale initiale, qui est une cellule diploïde, en une cellule haploïde très spécialisée, le spermatozoïde. Ce processus continu commence à la puberté et se poursuit, dans des conditions normales, jusqu'à la fin de la vie de l'homme.

Elle se déroule dans les testicules au niveau des compartiments intra-tubulaires, constitué par les tubes séminifères. Elle va résulter d'interactions étroites entre les compartiments intra-tubulaires et interstitiels.

La spermatogénèse dure 74 jours répartie en trois étapes :

- une phase de multiplication cellulaire qui met en jeu les spermatogonies souches ou différenciées situées en périphérie des tubes séminifères et dont la durée est de 27 jours
- une phase de méiose des spermatocytes (I et II) qui dure 24 jours
- une phase de différenciation et maturation cellulaire appelée spermiogénèse qui transforme les spermatides en spermatozoïdes, elle dure 23 jours

Tout d'abord, les cellules germinales, appelées spermatogonies (diploïdes) vont subir une série de divisions et de transformations cellulaires en passant par le stade spermatocyte primaire (diploïdes) et secondaire (haploïdes) pour conduire à la formation de cellules possédant 23 chromosomes, les spermatides (haploïdes).

La dernière étape pour arriver au spermatozoïde s'appelle la spermiogénèse. Au cours de cette étape, le noyau se condense et l'acrosome ainsi que le flagelle sont formés.

A ce stade, les spermatozoïdes n'ont toujours pas acquis ni leur mobilité ni leur pouvoir fécondant. Pour cela ils vont devoir subir la dernière étape de leur développement, la maturation, qui a lieu tout au long de leur trajet dans l'épididyme.

Cette maturation permet au spermatozoïde de terminer la formation de son acrosome, ce qui va lui permettre de féconder l'ovule, et d'acquérir une mobilité normale.

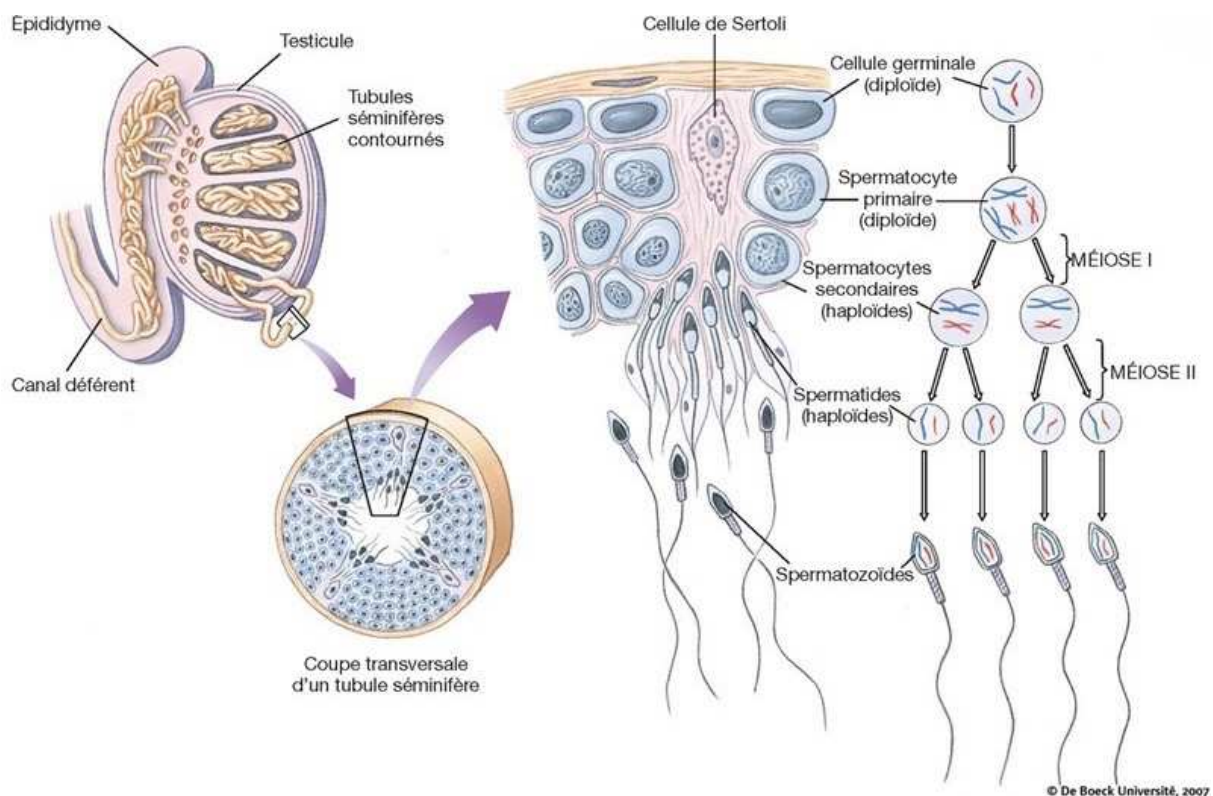


Figure 7 : Etapes de la spermatogénèse(20)



### c) Le spermatozoïde

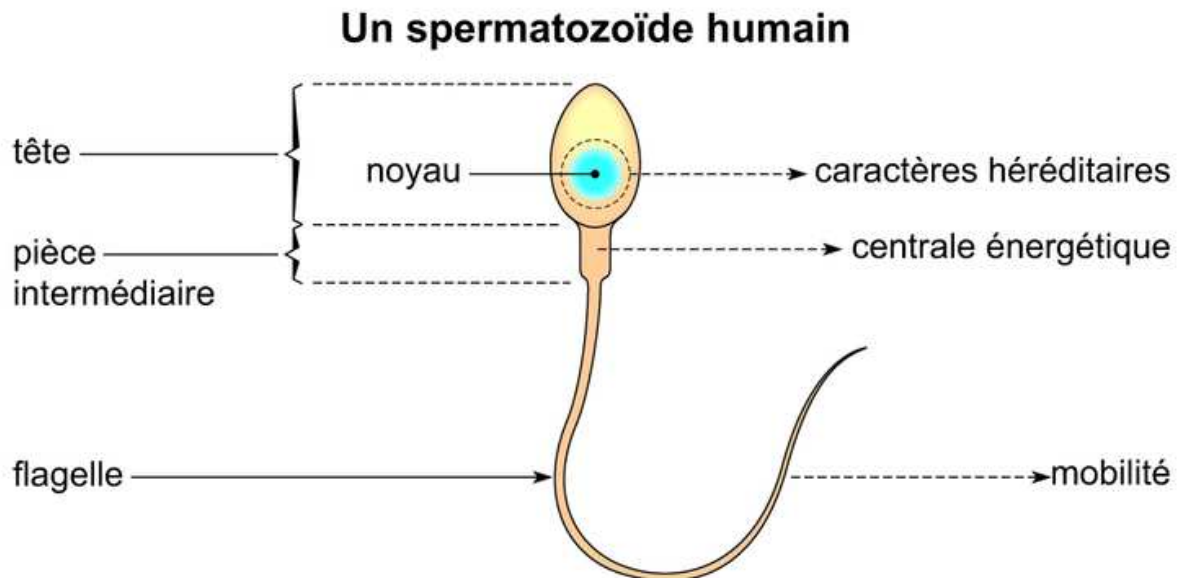


Figure 8 : Schéma d'un spermatozoïde(21)

Le spermatozoïde est un filament microscopique de 50 micromètres de long, composé d'une tête, d'une pièce intermédiaire et d'un flagelle.

La tête, ovale, pointue vers l'avant et aplatie vers l'arrière, mesure 3 micromètres d'épaisseur. Elle est presque entièrement formée par le noyau qui contient le génome (matériel génétique, support de l'hérédité). La pointe de la tête est coiffée d'un petit sac, l'acrosome, rempli d'enzymes qui dissolvent les structures rencontrées par le spermatozoïde, en particulier l'enveloppe de l'ovule, ce qui permet la pénétration de celui-ci.

Ensuite on trouve la pièce intermédiaire, très riche en mitochondries, qui assure la production d'énergie, elle-même directement reliée au flagelle, qui, lui, assure le déplacement.(22)

### d) Régulation de la spermatogenèse

#### Régulation hormonale (8,23)

La régulation hormonale de la spermatogénèse est sous la dépendance d'un complexe à 3 niveaux faisant intervenir l'axe gonadotrope aussi appelé axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

De plus un contrôle local va avoir lieu par l'intermédiaire de facteurs de régulation sécrétés par les différents types cellulaires présents dans les testicules.

L'hypothalamus synthétise de la GnRH qui a pour cellules cibles les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse. Lors de leur activation, elles vont synthétiser deux hormones, la FSH et la LH, responsables de l'activation des cellules somatiques du testicule.

La LH a pour cible les cellules de Leydig et la FSH les cellules de Sertoli. Elles vont agir en synergie pour aboutir à une spermatogenèse qualitativement et quantitativement normale.

Sous l'action de la FSH, la cellule de Sertoli synthétise une grande variété de protéines, dont deux principales : l'ABP (Androgen Binding Protein) et l'inhibine B. L'ABP est le transporteur de la testostérone produite par les cellules de Leydig. Elle va agir sur les cellules germinales méiotiques et post-méiotiques.

Les effets de la FSH vont dépendre du développement testiculaire :

- en période prénatale et pré-pubertaire, elle stimule la prolifération des cellules de Sertoli et la prolifération des spermatogonies
- en période pubertaire, elle induit l'initiation de la spermatogenèse et la maturation des cellules de Sertoli
- à l'âge adulte, en synergie avec la testostérone, elle assure le maintien d'une spermatogenèse quantitativement normale

La FSH va également induire la synthèse d'inhibine B par les cellules de Sertoli, qui va avoir un effet inhibiteur sur la mitose des spermatogonies.

En retour, les cellules germinales vont avoir un effet régulateur sur les cellules de Sertoli dont l'activité varie en fonction du cycle de l'épithélium des tubes séminifères.

L'inhibine B va également exercer un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH par l'hypophyse, et la testostérone va quant à elle, exercer un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus en inhibant la sécrétion de GnRH, et la synthèse de LH par l'hypophyse.

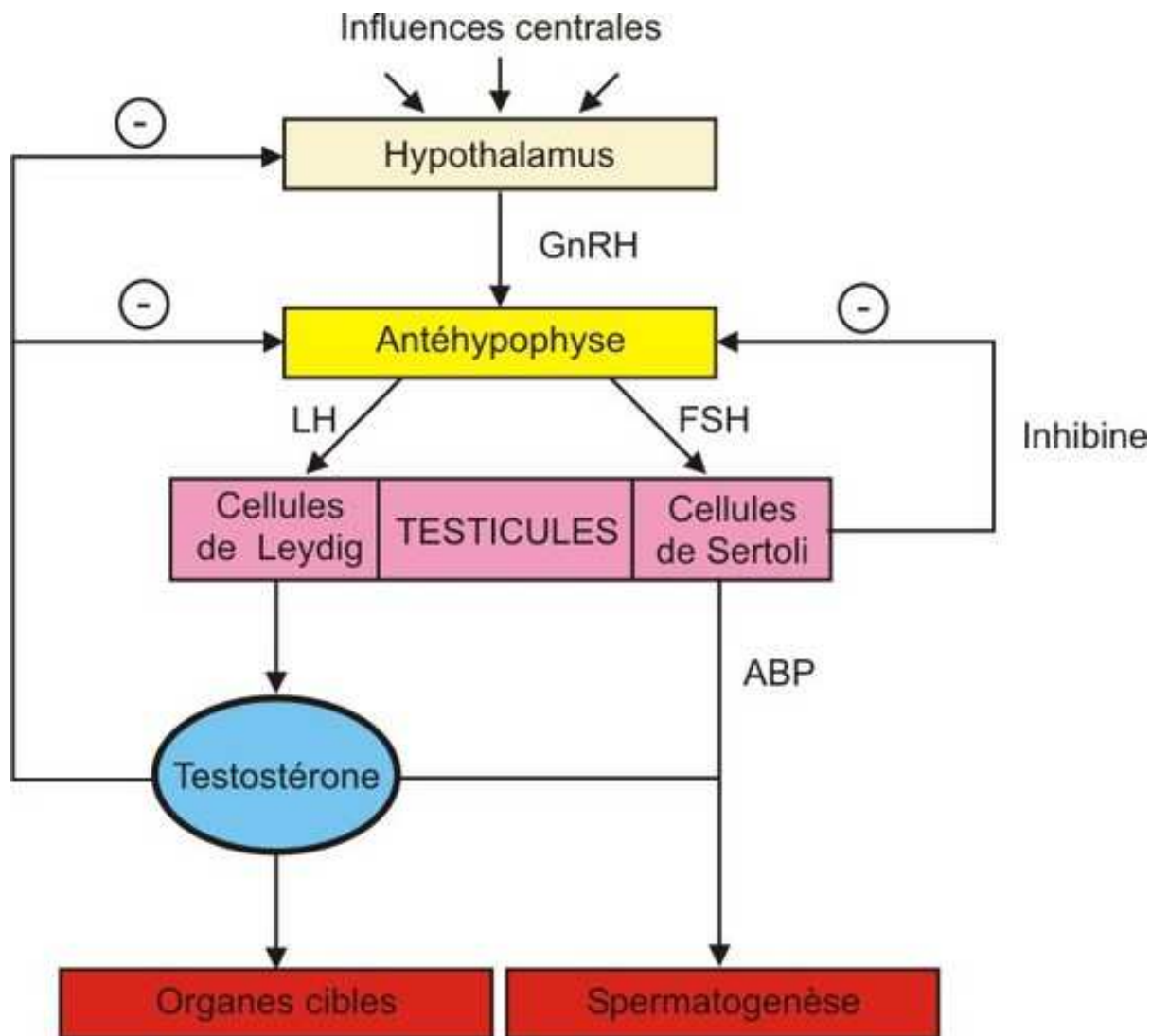


Figure 9 : Régulation gonadotrope de la spermatogénèse(24)

### **Régulation thermique (1,8)**

Chez l'homme la spermatogénèse normale ne peut avoir lieu qu'à une température inférieure d'au moins 2°C à la température corporelle, c'est-à-dire à une température de 34-35°C.

Une élévation, même faible, de l'ordre de 2 à 3°C de la température testiculaire, va entraîner une altération quantitative et qualitative des spermatozoïdes.

De plus, la fonction de l'épididyme est également thermo-dépendante.

La thermorégulation de la spermatogénèse et de la fonction épидидymaire font intervenir deux systèmes de thermorégulation permettant une adaptation physiologique : le système vasculaire et le système scrotal.

### **3) La fécondation (8,14,25)**

La fécondation correspond à la fusion de deux cellules matures haploïdes, les gamètes mâle (spermatozoïde) et femelle (ovocyte), en une cellule unique diploïde et totipotente appelée zygote, qui donnera un embryon à la suite de multiples divisions mitotiques.

Il est important de rappeler que l'ovocyte est viable pendant 12 à 24h après son expulsion de l'ovaire, et que la plupart des spermatozoïdes conservent leur pouvoir de fécondation pendant 24 à 72h après l'éjaculation. Le coït doit donc avoir lieu au plus tôt trois jours avant l'ovulation et au plus tard 24 heures après.

Pour que la fécondation se réalise, différentes conditions sont nécessaires :

- que les gamètes puissent se rencontrer, en sachant que seuls les spermatozoïdes sont mobiles, par conséquent ils doivent être capable d'atteindre les gamètes femelles immobiles
- que les spermatozoïdes soient aptes à interagir avec les ovules
- que lors du contact entre les gamètes, des phénomènes de reconnaissance spécifiques puissent s'établir et permettre la fixation des spermatozoïdes aux enveloppes entourant l'ovule et de les franchir
- que le contact s'établissant entre les membranes plasmiques de chacun des gamètes soit suivi d'une fusion de celles-ci

C'est pourquoi plusieurs évènements vont se réaliser pour permettre de remplir les conditions énoncées précédemment.

#### **a) Transport et capacitation des spermatozoïdes**

Lors de l'éjaculation, l'homme expulse des centaines de millions de spermatozoïdes qui pénètrent dans le vagin. Seulement quelques milliers atteindront les trompes utérines, où l'ovocyte chemine vers l'utérus.

En effet, certains sont soit détruits par l'environnement acide du vagin, soit par la glaire cervicale qui n'a pas été rendue plus liquide par les œstrogènes, ou encore certains ne franchissent pas le col utérin.

Les spermatozoïdes qui réussissent à pénétrer dans l'utérus sont soumis à des contractions utérines et d'autres sont détruits par les phagocytes résidant sur l'endomètre.

Lorsque les spermatozoïdes sont déposés dans le vagin, ils sont incapables de pénétrer un ovocyte, ils doivent donc subir une capacitation.

La capacitation des spermatozoïdes est indispensable à la fécondation et en particulier à la réaction acrosomique. En effet, au cours de leur transit dans les voies génitales masculines, et plus particulièrement dans l'épididyme, les spermatozoïdes ont été protégés d'une capacitation prématurée lors de leur stockage dans la queue de l'épididyme puis de leur transit dans les voies génitales masculines, on parle de « dé-capacitation ».

Dans les voies génitales féminines, les spermatozoïdes subissent alors des modifications physiologiques nécessaires à l'acquisition des capacités fécondantes.

La première consiste à enlever des protéines de revêtement, aussi appelées protéines de « dé-capacitation », liées à la membrane plasmique. La seconde consiste à enlever des stérols, notamment du cholestérol libre intercalé entre les chaînes de phospholipides de la bicouche phospholipidique membranaire et pour terminer, il y a élimination des résidus glucidiques par des enzymes des voies génitales féminines.

Tout cela permet aux spermatozoïdes de reconnaître la zone pellucide de l'ovocyte et de s'y fixer, ainsi que d'effectuer la réaction acrosomique et la fusion. De plus, cette transformation s'accompagne d'un changement de mobilité du spermatozoïde qui devient hyperactif.

### **b) Reconnaissance-fixation primaire du spermatozoïde à la zone pellucide**

La reconnaissance et la fixation des spermatozoïdes capités sur la zone pellucide de l'ovocyte nécessitent une spécificité d'espèce assurée par les oligosaccharides pellucidaires.

La reconnaissance met en jeu des systèmes généraux de liaison comme ceux par lesquels les cellules se fixent aux lames basales ou aux matrices extracellulaires.

La fixation primaire débute par l'apex du spermatozoïde. Elle implique la ZP3 (glycoprotéine) ovocytaire et des récepteurs spécifiques de la membrane plasmique recouvrant la partie antérieure de l'acrosome du spermatozoïde. Il s'agit de la  $\beta$ 1,4-galactosyltransférase ancrée dans la membrane plasmique spermatique qui vient reconnaître une chaîne oligosaccharidique  $\beta$ -N-acétylglucosamine de ZP3.

### **c) Réaction acrosomique**

La réaction acrosomique débute dès la fixation primaire engagée grâce à une escalade Ca-dépendante.

Elle est caractérisée par la fusion des membranes plasmiques et acrosomiques externes, libérant le contenu enzymatique de l'acrosome (principalement acrosine et hyaluronidase) par un mécanisme d'exocytose. Cela va dépendre de l'ouverture de canaux calciques à l'origine de l'élévation intracellulaire du taux de  $Ca^{2+}$ .

La membrane plasmique du spermatozoïde fusionne de façon ponctuelle avec la membrane acrosomique externe formant des vésicules membranaires.

Les enzymes acrosomiales contenues dans l'acrosome sont libérées (hyaluronidase, acrosine,  $\beta$ -N-acétylglucosaminidase), elles vont modifier la zone pellucide de l'ovocyte ainsi que la zone équatoriale du spermatozoïde afin de préparer la fusion des gamètes.

La réaction acrosomique permet aussi l'exposition de récepteurs de la membrane acrosomique interne indispensables à la liaison secondaire à la zone pellucide.

#### **d) Fixation secondaire à la zone pellucide**

Suite à la réaction acrosomique, une deuxième liaison est nécessaire pour ancrer le spermatozoïde. Pour cela une autre glycoprotéine de la zone pellucide est mise en jeu, la ZP2, sur laquelle vont se fixer des protéines, telle que la proacrosine et SPAM-1 (SPerm Adhesion Molecule 1) présentes sur la membrane acrosomique interne.

Le spermatozoïde va alors être en mesure de poursuivre sa progression à travers la zone pellucide.

#### **e) Traversée de la zone pellucide**

Pour traverser la zone pellucide, le spermatozoïde va creuser un tunnel oblique qui va se refermer après son passage.

Différents facteurs vont être impliqués pour effectuer cette traversée :

- action mécanique exercée par un mouvement hyperactivé du spermatozoïde, facilitant sa pénétration
- action enzymatique faisant intervenir plusieurs enzymes acrosomales, comme la  $\beta$ -N-acétylglucosaminidase responsable de la rupture des liens entre le spermatozoïde et ZP2/ZP3, ou la hyaluronidase qui dissout l'acide hyluronique occupant l'espace entre les mailles de la zone pellucide, ou encore l'acrosine, qui rompt localement les ponts disulfures entre ZP1 et ZP2/ZP3 et active les protéines fusiogènes

Le spermatozoïde va alors se retrouver dans l'espace péri-vitellin.

#### **f) Fusion des deux membranes plasmiques**

Le spermatozoïde, après avoir pénétré dans l'espace péri-vitellin, va rapidement se placer contre la membrane plasmique de l'ovocyte.

La membrane plasmique ovocytaire forme des microvillosités qui vont progressivement entourer la tête du spermatozoïde en démarrant au niveau de la région post-acrosomique.

La fusion des deux membranes plasmiques permet au spermatozoïde de s'enfoncer totalement dans le cortex ovocytaire. La pièce intermédiaire et le flagelle sont alors progressivement incorporés au cytoplasme pour finir par disparaître en totalité.

#### **g) Activation de l'ovocyte et formation des pronuclei**

La pénétration du spermatozoïde dans l'ovocyte va déclencher un ensemble de processus appelé activation ovocytaire qui se traduit par différentes modifications moléculaires au niveau du cytoplasme et du noyau ovocytaire. Elle permet la réalisation du premier cycle cellulaire qui s'achève par la première division de segmentation.

L'activation ovocytaire va donc comprendre :

- une mobilisation de calcium intracellulaire et des oscillations calciques
- l'exocytose de granules corticaux qui vont modifier la zone pellucide, rendant la partie interne de cette zone imperméable à d'autres spermatozoïdes et la durcissant pour permettre une meilleure protection du zygote puis de l'embryon préimplantatoire
- une reprise de la méiose et formation des pronuclei : la tête du spermatozoïde s'enfonce dans le cytoplasme ovocytaire, le noyau perd son enveloppe, les chromosomes se décondensent, le pronucleus mâle se forme lorsqu'une nouvelle enveloppe nucléaire se constitue autour de l'ADN spermatique à partir de vésicules du réticulum endoplasmique. Du côté de l'ovocyte, 2 heures après la fusion, celui-ci reprend et achève sa seconde division de méiose et expulse son second globule polaire constitué d'un lot de 23 chromosomes à 1 chromatide entouré d'un peu de cytoplasme. Les 23 chromosomes maternels restés dans le cytoplasme ovocytaire se décondensent, s'entourent d'une enveloppe nucléaire et constituent le pronucleus femelle.

L'apparition des deux pronuclei mâle et femelle dans l'œuf fécondé lui confère son nom de zygote.

L'œuf ainsi fécondé termine sa migration dans la trompe et va s'implanter dans la cavité utérine.

#### **4) La nidation (26)**

La nidation s'effectue sept jours après la fécondation (soit le 21<sup>e</sup> ou le 22<sup>e</sup> jour du cycle menstruel). Elle ne peut avoir lieu que si l'endomètre est prêt à accueillir l'œuf. La réceptivité de l'endomètre à l'implantation est fonction des taux plasmatiques d'hormones ovariennes (œstrogènes et progestérone, provenant du corps jaune).

À son arrivée dans la cavité utérine, où il reste libre pendant 2 ou 3 jours, l'œuf fécondé est une masse sphérique à l'intérieur de laquelle se poursuivent des divisions cellulaires. Deux parties se différencient rapidement : le bouton embryonnaire, futur embryon, entouré par une membrane, et le futur trophoblaste, à l'origine du placenta. Pour poursuivre son développement, l'œuf doit tirer sa nourriture des tissus maternels : il pénètre donc dans la muqueuse de l'utérus, grâce au trophoblaste qui fusionne avec les cellules utérines.

La nidation s'effectue en général sur la paroi antérieure ou postérieure de l'utérus, près de la ligne médiane.

Il peut arriver que celle-ci se produise hors de l'utérus ; il s'agit alors d'une grossesse extra-utérine, le plus souvent localisée dans une des trompes utérines.

Nous verrons par la suite que chaque partie des appareils reproducteurs de la femme comme de l'homme, ainsi que la formation des gamètes puis de l'œuf, peuvent être la cible de facteurs et de causes diverses entraînant l'infertilité du couple.

## **II. Facteurs et causes d'infertilité**

### **1) Définitions et épidémiologie**

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), l'infertilité se définit par l'absence de grossesse chez un couple en âge de procréer (pour une femme âgée de 18 à 45 ans) après 12 à 24 mois de rapports sexuels réguliers sans contraception.

Dans 66% des cas l'infertilité est dite « primaire » c'est à dire qu'il n'y a jamais eu de conception dans le couple. Pour les 33% restant on parle d'infertilité « secondaire », dans ce cas il y a déjà eu conception pour au moins un des deux partenaires, qu'elle ait été menée à terme ou non.(27)

L'infertilité touche 80 millions de personnes dans le monde, un couple sur dix est donc confronté à une infertilité primaire ou secondaire.

Dans notre pays la prévalence de l'infertilité est estimée entre 15% et 25%, cela signifie qu'un couple sur six environ consulte au moins une fois dans sa vie un médecin pour une difficulté à procréer.(28)

Parmi ces couples infertiles certains sont dits stériles, qui se définit comme l'impossibilité absolue de fécondité.

La stérilité concerne environ 6% des couples. Pour 4% d'entre eux il y aura soit une fécondabilité nulle, soit une fécondabilité faible avec un délai de conception dépassant les limites de la fertilité (supérieur à 6 mois).

La fécondabilité étant la probabilité de concevoir à chaque cycle chez un couple n'utilisant pas de contraception.(29)

Une étude de l'OMS réalisée dans les années 90 parmi 8500 couples infertiles a retrouvé une étiologie féminine dans 37% des cas, une étiologie masculine dans 8% des cas et une étiologie à la fois féminine et masculine dans 35% des cas. Pour les 20% restants elle est idiopathique, dans ce cas son origine n'a pu être imputée ni à l'homme ni à la femme.

Le recours aux techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) est relativement stable depuis quelques années, sur 800 000 naissances par an en France, 23 000 sont le fruit de l'AMP.(30)

### **2) Facteurs ayant une influence sur la fertilité**

En dehors des causes pathologiques, certains facteurs influent sur la fertilité à la fois féminine et masculine.

#### **a) L'âge**

Un des facteurs les plus important et qui ne cesse d'augmenter dans notre société actuelle est l'âge des couples désirant avoir un enfant.

Actuellement en Europe l'âge de survenue de la première grossesse est de 29,5 ans alors que celui-ci n'était que de 27 ans il y a une trentaine d'année.



En effet chez la femme la fécondabilité diminue avec l'âge, elle va être de 25% par cycle à l'âge de 25 ans, de 12% à 35 ans et seulement de 6% à 42 ans pour devenir quasi nulle à l'âge de 45 ans.

À 25 ans, après 6 mois d'essais optimaux, les chances pour une femme d'être enceinte sont de 60%, après un an de 80% et après deux ans de 90%. Ces chances diminuent de 50% pour une femme de 35 ans et de 75% à l'âge de 42 ans.(28)

C'est une association de plusieurs mécanismes qui entraîne cette diminution. Avec l'avancée en âge, on assiste à une diminution de la quantité ovocytaire, une augmentation du taux d'aneuploïdie et une plus grande durée d'exposition à d'autres facteurs comme les toxiques ou encore les infections ainsi qu'une plus grande fréquence des pathologies génitales.(30)

L'âge va également jouer un rôle dans la réussite des FIV (fécondation in vitro), ICSI (injection intra-cytoplasmique) ou encore IUI (insémination intra-utérine). Par exemple en ce qui concerne cette dernière, le taux de réussite sera de 16% en dessous de 35 ans, de 11% de 35 à 39 ans et seulement de 4,8% au-dessus de 40 ans.(31)

Chez l'homme, l'âge va également jouer un rôle sur la fertilité.

En effet après 65 ans les risques d'anomalies génétiques liées au père augmentent de façon significative pour l'enfant. Nous pouvons citer des malformations comme l'achondroplasie, la maladie d'Apert, le syndrome de Marfan, le syndrome de Lesch-Nyhan, les reins polykystiques, le rétinoblastome bilatéral, des anomalies congénitales comme la neurofibromatose de Recklinghausen et des mutations récessives liées à l'X comme hémophilie A ou la myopathie de Duchenne.

Des troubles de la fonction érectile peuvent également survenir avec l'âge.

La présence d'anomalies caryotypiques à partir de 44 ans s'avère plus fréquente (13% d'anomalies de structures des spermatozoïdes, 5 à 10% des trisomies 21 ou encore 50% de syndrome de Klinefelter).(28,31)

## **b) Le poids**

Différentes études ont souligné les effets du poids et de l'équilibre alimentaire sur la fertilité.

Ces études se basent sur l'indice de masse corporelle (IMC), grandeur permettant d'estimer la corpulence d'une personne. On la calcule en prenant le poids de la personne en kilogrammes divisé par le carré de la taille exprimée en mètre (kg/m<sup>2</sup>).

Classification en fonction de l'indice de masse corporelle	
Insuffisance pondérale	< 18.5
Éventail normal	18.5 - 24.9
Surpoids	≥ 25.0
Préobésité	25.0 - 29.9
Obésité	≥ 30.0
Obésité, classe I	30.0 - 34.9
Obésité, classe II	35.0 - 39.9
Obésité, classe III	≥ 40.0

Figure 10 : Classification en fonction de l'IMC selon l'OMS(32)

D'une part il semblerait que les patientes présentant un IMC<18,5 aient un retard pubertaire et des anomalies du cycle menstruel.

Chez ces femmes la réduction des substrats métaboliques (acides gras, acides aminés et glucose) entraîne un blocage pharmacologique simultané de la glycolyse et de l'utilisation des acides gras. Ceci lié à une modification du signal hormonal périphérique (insuline, somatomédine C et leptine) et une baisse du métabolisme de base, de la thermogénèse, de la modification des flux vasculaires et de la neurosécrétion qui l'accompagnent peuvent affecter les sécrétions hypothalamiques dont celles de Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) et par conséquent inhiber l'ovulation.(33,34)

De même un régime restrictif peut induire des perturbations du cycle chez les femmes de poids normal, IMC entre 18,5 et 24,9. Il a même été mis en évidence qu'un régime végétarien affecterait plus la fertilité qu'un régime non végétarien.(33)

D'autre part la responsabilité de l'obésité sur l'infertilité spontanée n'est plus à prouver.

Selon l'OMS l'obésité correspond à un IMC égal ou supérieur à 30. Son impact est de plus en plus important suite aux modifications des conduites alimentaires dans les pays industrialisés. En 2008 l'OMS enregistrait plus d'1,4 milliard d'adultes en surpoids et plus de 500 millions étaient obèses (200 hommes et 300 femmes). La prévalence de l'obésité a presque doublé entre 1980 et 2008.

Chez les femmes obèses en âge de procréer, il a été retrouvé un hypogonadisme central (diminution des taux de FSH, de LH et d'inhibine B) responsable de la perturbation des cycles menstruels et par conséquent d'un allongement du délai de conception.

Les patientes obèses ont environ trois fois plus de risque de faire une fausse couche, principalement pendant le premier trimestre de grossesse.

En ce qui concerne les hommes, la documentation à ce sujet est bien moins importante que pour les femmes. Cependant, il semblerait qu'un homme obèse ait plus de troubles érectiles qu'un homme de poids normal (plus de 50% des hommes de 40 à 70 ans avec un IMC>30 présenteraient ce trouble).

Ils auraient également des troubles hormonaux associés à des anomalies du spermogramme.

Les examens réalisés mettent en avant une diminution significative du rapport testostérone/œstradiol probablement causée par un excès d'œstrogènes consécutif à un trouble hypothalamo-hypophysaire.

Une étude américaine portant sur 520 patients a mis en évidence une altération qualitative et quantitative du sperme en fonction de l'IMC : la numération de cellules spermatiques normalement mobiles est négativement corrélée à l'IMC ; on en dénombre 18,6 millions pour le groupe avec l'IMC<25, contre 3,6 millions pour celui avec un IMC entre 25 et 30 et seulement 0,7 millions pour le groupe à l'IMC>30.(33,35)

Une autre étude a montré que la concentration en spermatozoïdes baissait d'environ 20 % chez les hommes obèses par rapport à ceux qui ont un poids normal.(36)

## **+** Implication du pharmacien

- Des conseils peuvent être délivrés à toute personne désirant perdre du poids :
  - éviter ou supprimer les grignotages
  - diminuer voire stopper la consommation des aliments sucrés et salés à forte densité énergétique
  - arrêter la consommation de boissons sucrées tel que les sodas et l'alcool
  - apprendre à gérer les occasions de repas festifs en sachant contrôler ses apports pour ne pas rompre totalement avec les principes nutritionnels tout en gardant une certaine qualité de vie
  - limiter les aliments hypercaloriques riches en acides gras saturés
  - favoriser la diversité alimentaire en puisant dans toutes les classes alimentaires
    - privilégier la consommation de fruits et légumes
    - respecter l'équilibre alimentaire par la prise régulière de repas structurés
    - manger lentement
    - impliquer si possible les membres de la famille
    - associer une activité physique, ne serait-ce que 30 min de marche rapide par jour
    - boire 1,5 L d'eau par jour(37)
- Les patientes souffrant de troubles alimentaires vont quant à elles, nécessiter un suivi médical voire une hospitalisation.

### **c) Le tabac**

Le caractère nocif du tabac est bien connu de nos jours. Cependant ses conséquences sur la reproduction aussi bien féminine que masculine pendant les périodes pré et post-conceptionnelles ne sont souvent pas connues ni mises en avant.

Chez la femme la consommation de tabac entraîne un délai de conception de plus d'un an (dose dépendant avec la durée d'exposition). Hull et al. ont trouvé une augmentation de 23% du risque de ne pas concevoir avant six mois et de 54% avant un an chez 12106 couples analysés.(38)

Les consommatrices de tabac présentent un risque deux fois plus élevé d'être infertiles, ceci étant dû à une diminution de la réserve ovarienne, d'un taux d'hormone antimüllérienne plus bas, de cycles courts et irréguliers et de dysménorrhées.

Certains composants de la fumée de cigarette, comme la cotinine, le cadmium, le peroxyde d'hydrogène, sont retrouvés dans le liquide folliculaire ce qui augmente la vulnérabilité des ovocytes.

Le risque de fausses couches est augmenté chez ces femmes, ceci étant dû à une altération de la fonction lutéale. La survenue de la ménopause est avancée de deux ans environ. (39,40)

Ce tabagisme va jouer un rôle important sur la réussite d'une AMP. Il a été mis en évidence une diminution de 8% du nombre moyen d'ovocytes recueillis, cette diminution peut même atteindre les 17,2% quand la consommation de cigarettes dépasse les dix par jour.

Les études réalisées chez l'homme montrent également un allongement du délai nécessaire pour concevoir. En effet, les substances nocives évoquées chez la femme, cotinine ou encore cadmium, franchissent la barrière hémato-testiculaire pour se retrouver dans le plasma séminal qui devient ainsi un environnement toxique pour les spermatozoïdes.

Cela va entraîner différents effets néfastes comme une tendance à la diminution de la numération des spermatozoïdes, une atrophie testiculaire, une altération de la spermatogenèse, une diminution de la mobilité des spermatozoïdes ou encore une augmentation de la tératospermie, avec une prédominance de spermatozoïdes microcéphales.

La consommation de tabac va également entraîner des troubles érectiles chez les hommes.

Tout comme chez la femme, le tabagisme masculin est un facteur de mauvais pronostic en AMP.(38,39,41)

## Implication du pharmacien

- Face à un homme et/ou une femme consommateurs de tabac désirant concevoir, le pharmacien va pouvoir les informer sur la nocivité de ce dernier sur la reproduction, et leur présenter les différents moyens mis à leur disposition pour stopper leur consommation.
- Le pharmacien va pouvoir organiser des entretiens pharmaceutiques qui vont permettre d'accompagner le patient tout au long de son sevrage.

- Il existe différents types de substituts nicotiques :
  - les gommes à mâcher
  - les dispositifs transdermiques
  - les comprimés à sucer et les pastilles
  - les inhalateurs
- Quelques conseils pourront également être donnés pour faciliter l'arrêt du tabac :
  - garder en tête son objectif : concevoir
  - faire disparaître les objets liés à la cigarette (briquets, cendriers)
  - éviter pendant un moment le contact avec les fumeurs et les environnements à risque (apéritifs, dîners)
  - réapprendre à respirer (inspiration ample par le nez et expiration lente)
  - se relaxer plusieurs fois par jour
  - faire de l'exercice physique régulièrement
  - adopter une alimentation légère (42)
- L'assurance maladie prend en charge, sur prescription médicale établie par un médecin ou une sage-femme, les traitements par substituts nicotiques (patch, gomme, pastille, inhalateur...) à hauteur de 50 € par année civile et par bénéficiaire. Les jeunes de 20 à 25 ans peuvent bénéficier d'un forfait de 150 €.
  - Les frais sont à avancer par le patient.
  - Pour que la personne soit remboursée, le pharmacien doit transmettre directement via la carte Vitale une feuille de soins électronique à la caisse d'Assurance Maladie ou délivrer une feuille de soins papier qui devra être envoyée par le patient.(43)

#### **d) L'alcool**

L'effet néfaste de l'alcool pendant la grossesse est bien connu.

Il semblerait qu'il ait aussi un effet sur la fertilité du couple en provoquant des risques de dysfonctionnement centraux ou périphériques gonadiques se traduisant par des troubles du cycle menstruel chez la femme, des phénomènes d'impuissance et des anomalies spermatiques variables (volume, mobilité, vitalité ou morphologique) chez l'homme.

Il semblerait que le seuil de risque soit d'environ 30g d'alcool par jour, soit 3 verres.(28,39,44)

#### **e) Le cannabis**

Chez la femme, le delta-9-tétrahydrocannabinol, substance contenue dans le cannabis, empêche l'ovulation en ayant une action inhibitrice sur la FSH et le pic de LH ainsi qu'en inhibant la synthèse des prostaglandines par l'ovaire. De plus il est responsable de l'inhibition du développement embryonnaire précoce et perturbe l'implantation.

On a pu remarquer également une augmentation des fausses couches spontanées précoces chez les consommatrices de cannabis. Ces fausses couches sont dues à des troubles de la vascularisation placentaire consécutifs à l'action du delta-9-tétrahydrocannabinol sur l'endothélium vasculaire.(30)

Chez l'homme, une étude a montré qu'une consommation pluri-hebdomadaire de cannabis pendant 5 ans entraînait une diminution du volume et du nombre de spermatozoïdes ainsi qu'un changement de leur morphologie et de leur mobilité entraînant une diminution de leur capacité de fécondance.(39)

#### **f) L'activité professionnelle**

Certaines conditions de travail difficiles sont soupçonnées de jouer un rôle dans la stérilité masculine et d'altérer la spermatogenèse.

Les métiers à risques sont les conducteurs d'engins agricoles et industriels ou encore les chauffeurs routiers et conducteurs de taxi du fait de leur position assise prolongée, les employés d'usines textiles ou d'industrie chimique exposés à des solvants (dibromochloropropane, dibromoéthane, épichlorhydrine, chlordécone, polybromodiphényles, diaminotoluène, dinitrotoluène, acide paratertiobutylbezoïque, hydrocarbures, formaldéhydes, éthers de glycol, carbamates, sulfures de carbone, acide borique, benzanthrone) ou à des métaux (plomb, cadmium, manganèse, mercure, composés chromés).(45)

On peut aussi citer les entreprises de sidérurgie ou de céramique qui exposent les hommes à des températures très élevées qui peuvent altérer la spermatogenèse.

Le bruit, mais surtout l'exposition aux radiations ionisantes peuvent entraîner des problèmes de fertilité.(31,39)

Les travailleurs en centrale nucléaire et en milieu médical utilisant les rayonnements ionisants (radiodiagnostic, radiothérapie, médecine nucléaire...) sont soumis à des règles strictes de surveillance et de radioprotection.

#### **g) Mode de vie (stress, alimentation, exercice physique ...)**

Le stress, la fatigue, le surmenage ou les syndromes dépressifs peuvent entraîner des troubles de l'ovulation. En effet, lors d'un stress, il y a activation de la fonction corticotrope qui peut entraîner une inhibition des fonctions ovariennes par action sur les gonadotrophines. De plus les neuromédiateurs comme la dopamine, la prolactine ou l'adrénaline peuvent inhiber la sécrétion de GnRH.(46)

En ce qui concerne l'alimentation, des études ont montré qu'une mauvaise hygiène alimentaire peut avoir des effets délétères sur la fertilité.

Une consommation plus importante d'acides gras polyinsaturés, plutôt que mono-insaturés, étant composée de peu de légumes, d'aliments à indice glycémique élevé, riches en protéine d'origine animale et pauvre en vitamines et fer, entraîne des difficultés pour concevoir.

Avoir une activité physique trop intense peut également engendrer des problèmes de fertilité.

Il semblerait qu'il existe une relation entre consommation excessive de café et infertilité.(47,48)

## **+** Implication du pharmacien

- Des conseils ayant pour but la diminution du stress peuvent être donnés aux personnes anxieuses :
  - identifier l'origine de l'anxiété
  - rassurer le patient en dédramatisant la situation
  - respecter des règles hygiéno-diététiques simples (arrêt de l'alcool, diminution du tabac, réduction de la consommation de café, pratique régulière d'un sport, relaxation)
- En cas de forme mineure, des traitements ne nécessitant pas de prescription peuvent être proposés, tel que la phytothérapie comme Euphytose® ou encore l'homéopathie avec le Sédatif PC® ou L52®.
  - Une cure de magnésium à raison de 300 mg par jour peut être recommandée.
  - En cas de traitement plus lourd, des conseils et des explications doivent être fournis sur les formes de thérapies proposées et sur les traitements médicamenteux prescrits. Le patient doit être informé des avantages et des inconvénients des différents traitements : délais d'action, effets secondaires probables, réactions éventuelles de sevrage, durée, risque de rechute à l'arrêt.(49)

### **h) Les infections**

Certaines infections sexuellement transmissibles (IST) ou infections gynécologiques peuvent être responsables de troubles de la fertilité.

Chez l'homme, selon les études, l'infertilité est imputable pour 8 à 35% aux infections et inflammations du tractus génital.(50)

L'infertilité va être fonction du nombre et de la sévérité des infections, ainsi que du jeune âge au moment du premier contact. On évalue à 50 % le risque d'infertilité après trois épisodes d'infections génitales hautes.

Le germe présentant le plus d'impact au niveau tubaire est *Chlamydia trachomatis*. Il entraînerait une stérilité tubaire dans 6 à 21% des cas.(51) Une étude a mis en avant une corrélation positive entre le titre d'anticorps anti-*C. trachomatis* observé en un an et les risques d'infertilité. (52)

D'autres infections peuvent être responsables de troubles de la fertilité, comme la gonococcie due à *Neisseria gonorrhoeae* qui est responsable d'infections des voies génitales et urinaires. La guérison par fibrose peut entraîner chez la femme l'obstruction des trompes utérines, qui, lorsqu'elle est bilatérale, engendre la stérilité. Chez l'homme, la fibrose est responsable d'un rétrécissement urétral.(4)

En ce qui concerne les mycoplasmes, il est difficile de trouver des études indiscutables. Il semblerait que la présence de mycoplasmes génitaux dans le sperme pourrait avoir un rôle délétère sur la fécondation et le développement embryonnaire. Cependant on ignore si les mycoplasmes résiduels présents dans le sperme inséminé peuvent infecter l'endomètre. C'est pourquoi lorsqu'un couple a recouru à une AMP, si l'un des deux partenaires est porteur de mycoplasmes génitaux, même à faible concentration, on lui propose un traitement antibiotique.(53)

### **i) Radiothérapie et chimiothérapie**

Les traitements utilisés contre le cancer sont particulièrement invasifs et s'attaquent aux cellules saines comme aux cellules malades. Ils peuvent donc être à l'origine d'une infertilité temporaire ou définitive.

Ce risque va être fonction du type de traitement utilisé, des doses administrées, de sa durée et de la localisation.

L'âge du patient va également jouer un rôle, le risque étant plus important lorsque que le cancer va toucher des enfants ou des adolescents.

Chez la femme, la chimiothérapie va entraîner une perturbation des cycles menstruels en agissant sur le fonctionnement des ovaires. Chez l'homme, elle va perturber la fabrication de spermatozoïdes conduisant à des troubles de la fertilité.

Une radiothérapie appliquée au niveau du pelvis, de l'abdomen ainsi que sur le corps entier peut altérer les ovaires et les testicules. Cette altération sera d'autant plus importante si l'irradiation testiculaire ou ovarienne a lieu chez un garçon ou une fille pré-pubère du fait d'une plus grande sensibilité testiculaire et ovarienne.(30)

C'est pour cela qu'actuellement avant ces traitements il est proposé aux patients, quand cela est possible, d'avoir recours à la cryoconservation. C'est un procédé qui consiste à congeler les ovocytes, les spermatozoïdes ou encore les embryons afin de pouvoir les réutiliser plus tard dans le cadre d'une AMP.(54–56)

### **j) La iatrogénie**

De nombreux médicaments peuvent avoir une incidence sur la fertilité féminine comme masculine.

Chez l'homme cela se manifeste soit par une action directe sur la numération des spermatozoïdes, soit de façon indirecte en altérant la libido.

Les principaux médicaments responsables sont ceux utilisés pour la chimiothérapie (agents alkylants, inhibiteurs de tyrosine kinase, anti-métabolites, agents du fuseau, inhibiteurs topoisomérases...).(56)

Mais on peut aussi citer des médicaments plus couramment utilisés et dont l'impact sur la fertilité est souvent méconnu.



Ces médicaments sont (liste non exhaustive) :

- l'iodothérapie
- les antihypertenseurs (thiazidiques, bêtabloquants, spironolactone, inhibiteurs calciques)
- les alphabloquants (Alfuzosin, tamsulosin, terazosin, doxazosin)
- les anabolisants stéroïdiens ou la testostérone
- les AINS et corticoïdes
- les agents psychothérapeutiques (antipsychotiques, lithium, fluoxétine, sertraline)
- certains immunosuppresseurs (mycophénolate, azathioprine)
- certains antibiotiques comme la nitrofurantoïne
- la cimétidine
- la cyclosporine
- la colchicine et l'allopurinol
- la sulfasalazine
- le diéthylstilbestrol

Il semblerait que les femmes traitées pendant plus de 5 ans par des contraceptifs oraux auraient un endomètre plus fin ce qui engendrerait plus de problèmes d'implantation.(39,57,58)

### **3) Les causes d'infertilité**

#### **a) Les causes féminines**

On peut séparer les causes d'infertilité féminine en trois catégories : les troubles de l'ovulation, les causes mécaniques liées à une altération de la perméabilité tubaire et les pathologies utérines.

#### **Les troubles de l'ovulation**

- **Anovulation par déficit gonadotrope**

##### *Les hyperprolactinémies*

L'hyperprolactinémie est responsable de 20% des anovulations.

Elle entraîne un déficit gonadotrope par inhibition de la sécrétion de GnRH hypothalamique, elle-même liée à un déficit en kisspeptine.

Les étiologies les plus retrouvées pour cette pathologie sont la prise de médicaments (antidépresseurs, neuroleptiques...) ou une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire.

##### *Déficits gonadotropes avec prolactine normale*

Ces déficits peuvent être la conséquence de pathologies hypothalamiques, hypophysaires ou nutritionnelles. Dans la majorité des cas elles sont acquises avant ou après la puberté.

Les causes congénitales sont plus rares et se présentent souvent sous la forme d'une aménorrhée primaire avec un développement pubertaire variable.

Un apport calorique insuffisant ou déstructuré, associé à une activité physique excessive est souvent à l'origine de déficits gonadotropes avec prolactine normale.

- **Insuffisance ovarienne prématurée**

L'insuffisance ovarienne prématurée se définit par une aménorrhée de plus de six mois avant l'âge de 40 ans associée à un taux élevé de gonadotrophines, particulièrement de FSH.

D'après certaines études elle est retrouvée chez 1 femme sur 10 000 de moins de 20 ans, chez 1/1000 de moins de 30 ans et chez 1% des femmes de moins de 40 ans.

Les insuffisances ovariennes prématurées seraient responsables d'environ 10 % des aménorrhées primaires et 20 % des aménorrhées secondaires.

Dans 70% des cas on ne lui trouve pas d'étiologie. Pour les 30% restants il peut s'agir d'une origine iatrogène (chimiothérapie ou radiothérapie), de pathologies auto-immunes ou encore d'origine génétique ou chromosomique.

Biologiquement il sera retrouvé une augmentation de FSH et de LH, associée à un œstradiol bas, voir indosable.

De plus les femmes concernées peuvent présenter des troubles caractéristiques du climatère, ainsi qu'une sécheresse vaginale secondaire à la carence en œstrogènes.

- **Anovulations chroniques avec hyperandrogénie**

*Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)*

Le SOPK est la pathologie endocrinienne la plus fréquente, 5 à 10% des femmes en âge de procréer en sont atteintes. C'est une cause extrêmement fréquente d'infertilité.

Elle va donc être évoquée chez les patientes ayant un trouble de la fertilité et qui présentent des signes d'hyperandrogénie (hirsutisme, acné, séborrhée) et/ou lorsque l'échographie ovarienne montre des ovaires hypertrophiés et multifolliculaires.

Depuis le consensus de Rotterdam de 2003 les critères de diagnostic utilisés sont les suivants :

- Oligo ou anovulation
- Hyperandrogénie clinique et/ou biologique
- Aspect échographique : volume supérieur à 10 cm<sup>3</sup>, 12 follicules de 2 à 9 mm (en cours de réévaluation)

*Déficit en 21-hydroxylase*

C'est une cause importante d'anovulation avec hyperandrogénie. On estime que 1 à 2% de la population générale en est atteinte. La fréquence dans un groupe de femmes présentant un hirsutisme est estimée de 2 à 6% selon les études.

Sur le plan clinique, elle ressemble beaucoup à un SOPK.

On parle de déficit en 21-hydroxylase lorsque le taux de 17- hydroxyprogestérone (17-OHP) en début de phase folliculaire est supérieur à 10ng/ml.

Le diagnostic confirmé par les dosages hormonaux doit être complété par une analyse génétique. En effet il a été mis en évidence que près de la moitié des patientes porteuses d'un bloc en 21-hydroxylase à révélation tardive présente une anomalie sévère d'un allèle du gène CYP21B.

La mise en évidence d'une mutation de cet allèle chez la femme suite à une consultation pour hyperandrogénie, associée ou non à une infertilité, implique la recherche d'une mutation de ce même allèle chez son conjoint.

En effet, la fréquence du portage asymptomatique de mutations de ce gène est évaluée à 1/60, ce qui en fait une anomalie extrêmement fréquente dans la population générale.

Les mécanismes de l'infertilité consécutifs à un déficit en 21-hydroxylase à révélation tardive sont multiples. Le bloc enzymatique favorise une sécrétion anormalement importante de progestérone par la zone glomérulée de la glande corticosurrénale. De plus les taux plasmatiques élevés de progestérone et à moindre degré de 17-OHP peuvent induire une dysovulation, voire une anovulation, une transformation sécrétoire prématurée et excessive de l'endomètre qui devient impropre à la nidation et des modifications de la glaire cervicale qui devient compacte, empêchant la migration et la survie des spermatozoïdes.(13,27,59–61)

### **Causes mécaniques**

Les causes mécaniques les plus fréquemment retrouvées sont liées à une altération de la perméabilité tubaire, soit 30 à 50% des cas de stérilité féminine. Le plus souvent elle est due à des causes acquises comme les salpingites, l'endométriose ou les adhérences pelviennes.

- **Les salpingites**

15 à 21% des patientes présentant un épisode de salpingite aiguë présenteront une infertilité. Le risque d'infertilité est proportionnel au nombre d'épisodes infectieux.

Le germe le plus souvent responsable de salpingite est Chlamydia trachomatis.

Ces infections vont engendrer des réactions immunoallergiques qui vont provoquer diverses lésions : obstruction tubaire, adhérences pelviennes et annexielles, entraînant des obstacles mécaniques au bon déroulement d'une grossesse. Elles peuvent également donner une déciliation tubaire ou une destruction épithéliale.(62)

- **L'endométriose**

5 à 50% des femmes infertiles ont de l'endométriose.

Il semblerait que les femmes atteintes d'endométriose présenteraient une réserve ovarienne plus faible, une mauvaise qualité ovocytaire et embryonnaire ainsi que des taux plus faibles d'implantation, lorsqu'elles ont recourt à une FIV.

L'endométriose va engendrer des changements locaux au niveau du liquide péritonéal et de l'endomètre ce qui va affecter sa réceptivité et par conséquent gêner le développement de l'ovocyte et de l'embryon.

La présence de cytokines et de macrophages activés dans le liquide péritonéal semble perturber l'ovulation, la captation de l'ovule ou la mobilité tubaire.

De plus le TNF-alpha sécrété en excès par les macrophages serait responsable d'une altération de la qualité du sperme et d'une diminution de la fixation des spermatozoïdes à la zone pellucide de l'ovocyte.

Il a été retrouvé chez les femmes endométriosiques des auto-anticorps en quantité importante qui peuvent également être responsables de troubles de la fertilité en interférant avec plusieurs étapes de la reproduction (la fonction spermatique, la fécondation et le développement de la grossesse).

Enfin, une contractilité utérine anormale retrouvée chez ces femmes pourrait contribuer à un mauvais transport des spermatozoïdes sur le site tubaire de la fécondation.(63)

- **Les adhérences pelviennes**

Nous avons vu précédemment que les infections, l'endométriose et le traumatisme chirurgical pouvaient créer des adhérences pelviennes.

En effet, ces agressions vont générer une réaction inflammatoire qui va entraîner la création d'un exsudat fibrineux colonisé par des fibroblastes et des néovaisseaux. Les adhérences infiltrent le cul de sac de Douglas, se développent dans les fossettes ovariennes, entre les trompes et les ovaires, et enfin entre les segments tubaires.

Ces adhérences lâches ou denses vont altérer la dynamique tubaire par diminution de la mobilité des segments tubaires, par encapsulation du pavillon (sactosalpinx), par accolement des franges du pavillon ou même par accolement de la muqueuse intratubaire.(64)

### Pathologies utérines

Les pathologies utérines entraînent des troubles de la fertilité car elles ont pour conséquence d'empêcher l'implantation de l'embryon ou encore de gêner son développement, aboutissant à une fausse couche.

Les principales pathologies sont acquises après la puberté. On va retrouver des malformations utérines ou encore des lésions de l'endomètre comme les synéchies, des myomes sous-muqueux ou des polypes qui vont diminuer les chances de nidation.

- **Les malformations utérines**

Les malformations utérines congénitales (utérus bicorne ou unicorne, utérus cloisonné, aplasie ou hypoplasie utérine) concernent 3 à 5% des femmes infertiles.

Ces malformations vont entraîner une réduction du volume utérin ou encore l'incapacité pour l'utérus de se dilater afin de permettre le développement harmonieux de l'embryon.

- **Les synéchies**

Les synéchies sont des adhérences intra-utérines développées entre les parois internes de l'utérus.

Elles sont responsables de 4 à 21% des infertilités. Ce taux est majoré jusqu'à 68 % lorsqu'il existe des antécédents de gestes endo-utérins.

Ces adhérences intra-utérines se développent suite à des pathologies ou gestes qui ont entraîné une modification voire une altération de la muqueuse utérine (curetage, rétention placentaire, infections, irradiations...).

Leurs manifestations peuvent être très variables. Elles seront fonction de la localisation, de l'étendue et de leur caractère fibreux.

Ces synéchies peuvent être un obstacle à la grossesse car entraînent trois types de troubles de gravité variable, associés ou non que sont les troubles du cycle menstruel (aménorrhée secondaire, hypoménorrhée, dysménorrhée...), les problèmes de fertilité et les pathologies obstétricales.

En ce qui concerne les problèmes de fertilité, lorsqu'il y a sténose complète de l'isthme ou présence d'une synéchie totale de l'ensemble de la cavité, l'origine mécanique est probable. Les conséquences en sont des problèmes de migration des spermatozoïdes ou d'implantation de l'œuf. De plus les adhérences intra-utérines entraînent une diminution du volume de la cavité utérine et un défaut d'expansion de cette dernière.(65)

Par contre lorsque les synéchies sont partielles, le rôle mécanique apparaît moins évident.

La stérilité chez les patientes présentant des synéchies semble multifactorielle, car elle est à la fois liée à la présence d'un obstacle mécanique représenté par la synéchie et également aux altérations de l'endomètre adjacent. (65)

- **Les myomes**

Les myomes sont des tumeurs bénignes du tissu musculaire de l'utérus. Ils se présentent sous forme de nodosités et surviennent à différents endroits de la paroi utérine et rarement dans le col de l'utérus. Ils sont présents chez 20 à 50% des femmes en âge de procréer.

A ce jour, aucune étude ne semble certifier l'implication des myomes dans l'infertilité. En effet même si l'on peut penser qu'ils peuvent causer une infertilité suite à une modification de la cavité utérine, pouvant entraîner des difficultés d'implantation de l'embryon ou une gêne dans la migration des spermatozoïdes, ces myomes utérins ne seraient les responsables à part entière de l'infertilité que dans 1 à 3% des cas.(66,67)

- **Les polypes muqueux**

Les polypes sont des excroissances qui se développent à partir du tissu de l'endomètre contrairement aux myomes qui se développent à partir du tissu musculaire.

Selon les études les polypes endométriaux représentent 33% des anomalies anatomiques de l'appareil génital féminin responsables d'infertilité.(68)

Les polypes peuvent être responsables de métrorragies et/ou de ménorragies. La masse endo-cavitaire ainsi formée peut également entraîner des troubles de la fertilité en empêchant l'implantation de l'embryon.(27,60,68)

## **b) Les causes masculines (27,58,60,69)**

### **Infertilités d'origine mécanique ou excrétoire**

On regroupe dans cette catégorie les dysfonctions érectiles, éjaculatoires et les lésions sur le tractus séminal, qui vont entraîner une incapacité à procréer.

- **L'impuissance**

C'est l'incapacité pour un homme d'obtenir ou de maintenir une érection et, en conséquence d'avoir un rapport sexuel satisfaisant.

Cette impuissance est souvent d'origine psychologique. Elle peut également être due à des pathologies comme le diabète, l'hypertension, l'artérite, à un antécédent de chirurgie pelvienne touchant les nerfs érecteurs, à des neuropathies ou traumatismes blessant la moelle épinière, à un tabagisme important, à une forte consommation d'alcool, ou à la consommation de certains médicaments comme les antidépresseurs ou antihypertenseurs.

Il faut aussi tenir compte de toutes les pathologies des corps caverneux limitant les érections.

- **Ejaculation rétrograde**

C'est une éjaculation au cours de laquelle le sperme, au lieu de sortir normalement par le méat urétral situé à l'extrémité de la verge, prend un chemin rétrograde et est renvoyé en arrière vers la vessie.

Cela peut être dû à un antécédent de chirurgie du petit bassin (en particulier les adénomectomies prostatiques) ou à une neuropathie végétative liée à un diabète ou à la prise d'alpha-bloquant.

- **Hypospadias**

L'hypospadias est une malformation du fœtus masculin, qui se manifeste par l'ouverture de l'urètre dans la face inférieure du pénis au lieu de son extrémité.

C'est l'affection la plus fréquente du pénis avec une incidence de 1 à 8 pour 1 000 enfants de sexe masculin.

Cette malformation d'origine génétique pourrait également être favorisée par des facteurs hormonaux et environnementaux.

L'hypospadias est souvent associé à d'autres malformations : courbure de verge, sténose du méat, déviation du raphé médian, hypoplasie des corps caverneux réalisant un micropénis.

### **Infertilités de nature obstructive**

Elles représentent entre 30 à 40% des cas d'azoospermie. L'infertilité est ici due à un obstacle sur le tractus génital et non à une mauvaise production de gamètes ou à un mauvais bilan hormonal.

L'étiologie la plus fréquente est l'infection à *Chlamydiae trachomatis* mais toutes les causes infectieuses comme les infections urinaires récidivantes, les orchio-épididymites, la tuberculose, la bilharziose peuvent obstruer les voies séminales. Cela peut également être dû à une malformation. Cette malformation est une absence bilatérale congénitale des canaux déférents, représentant environ 2% des cas d'infertilité masculine et près de 25% des azoospermies obstructives. Plus rarement il peut s'agir d'une agénésie des vésicules séminales ou/et des canaux éjaculateurs.

Des causes iatrogènes doivent être recherchées comme une vasectomie chirurgicale, une cure herniaire chirurgicale blessant les canaux déférents.

### **Infertilités d'origine non obstructive ou « sécrétoire »**

Ces infertilités se traduisent par des oligozoospermies plus ou moins sévères ou des azoospermies par atteinte de la spermatogenèse.

Le bilan hormonal est perturbé, en rapport avec un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique qui crée une augmentation de FSH et diminution de l'inhibine B.

La biochimie séminale est normale ou montre des marqueurs globalement diminués en cas d'hypogonadisme.

- **Infertilités non obstructives non idiopathiques**

#### *Antécédent de pathologie testiculaire*

Les pathologies testiculaires peuvent entraîner des séquelles qui auront un retentissement sur la spermatogenèse et être ainsi à l'origine d'une oligozoospermie sévère, voire d'une azoospermie.

**La torsion du testicule**, plus précisément du pédicule spermatique, entraîne une compression de l'artère spermatique, provoquant une ischémie du testicule. C'est une urgence urologique qui doit être traitée par chirurgie afin d'éviter une nécrose définitive du testicule.

**La cryptorchidie** se définit par l'absence d'un ou des deux testicules dans le scrotum. Cela est dû à une anomalie de migration testiculaire. Elle survient chez 2 à 3% des nouveau-nés mâles et touche environ 30% des nouveau-nés prématurés. Elle peut être unilatérale dans 60 à 80% des cas ou bilatérale dans 20 à 40%.

L'incidence du cancer testiculaire chez l'adulte est alors accrue de 20 à 40% et l'altération de la spermatogenèse peut aller d'une atteinte modérée à l'azoospermie avec syndrome de Sertoli Cell Only.

La descente testiculaire étant sous la dépendance d'un certain nombre de gènes, il semblerait que cette pathologie soit d'origine génétique.

**Les tumeurs testiculaires**, première cause de cancer chez les hommes jeunes, surviennent souvent chez des patients présentant des antécédents de cryptorchidie. Des facteurs immunologiques peuvent jouer un rôle chez ces patients car ils présentent généralement des anticorps anti-spermatozoïdes avant l'orchidectomie. On peut aussi retrouver des facteurs endocriniens entraînant l'altération de la spermatogenèse suite à un déficit hormonal primaire ou secondaire.

Le traitement utilisé pour vaincre cette tumeur, qu'il s'agisse de la chimiothérapie ou de la radiothérapie, va avoir un effet délétère pour la fertilité, d'où la nécessité de cryo-conserver des gamètes avant le début du traitement.

**Les orchites et épидидymites** sont respectivement, des inflammations des testicules et des épидidymes.

Une orchite ourlienne (oreillons) entraîne une atrophie testiculaire irréversible lorsqu'elle survient après la puberté.

Le virus des oreillons peut aussi uniquement se localiser au niveau épидidymaire sans atteindre les testicules, entraînant une altération de la qualité du sperme mais pas d'azoospermie.

D'autres germes peuvent provoquer cette inflammation, comme la brucellose, la lèpre, la tuberculose ou encore *Escherichia coli*.

### *Cause vasculaire*

La varicocèle est une dilatation variqueuse des veines du cordon spermatique. Cette dilatation est la conséquence d'une incontinence de valves situées dans les veines et en particulier au niveau de l'abouchement de la veine spermatique à la veine rénale gauche ayant pour conséquence le reflux de sang dans les veines épидidymaires. On la retrouve chez 25 à 40% des hommes venant consulter pour un problème de fertilité.

Elle peut aussi être primaire, liée à un facteur de risque vasculaire comme le tabac, la sédentarité, l'obésité...

La varicocèle entraîne une augmentation de la température à l'intérieur du scrotum ce qui altère la spermatogenèse. On va retrouver dans ce cas une oligozoospermie sévère, voire une azoospermie et un changement de la morphologie avec des têtes amincies.

### *Causes endocriniennes*

Elles ne représentent que 2 à 5% des cas d'infertilité masculine. Elles regroupent quatre types d'hypogonadisme.

**L'hypogonadisme hypergonadotrope** : il est défini par une élévation des gonadotrophines. Il est consécutif soit à une agénésie des gonades soit suite à une atteinte des gonades (chimiothérapie ou radiothérapie).

**L'hypogonadisme hypogonadotrope** : le diagnostic est la plupart du temps posé lors d'un bilan pour retard de puberté. Il se caractérise par un taux plasmatique faible de testostérone associé à des taux faibles de gonadotrophines LH et FSH. Cet hypogonadisme hypogonadotrope est d'origine génétique.

**L'hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique congénital** : celui-ci se caractérise par une absence ou une maturation sexuelle incomplète à l'âge de 18 ans, avec présence d'un micropénis et/ou cryptorchidie, de taux abaissés de gonadotrophines circulantes et de testostérone, sans autre anomalie de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il est consécutif à un défaut de sécrétion et/ou d'action du GnRH hypothalamique.



**L'hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique acquis** : La cause la plus fréquente est l'adénome à prolactine, tumeur développée dans la glande hypophysaire. Il peut également être dû à un processus infiltratif hypothalamo-hypophysaire ou encore d'origine médicamenteuse (neuroleptiques, antidopaminergiques, œstrogènes à fortes doses), hématologique (leucémies), métabolique (hémochromatose), infectieuse, liée à une hydrocéphalie ou encore inflammatoire, liée à une maladie systémique (sarcoïdose, histiocytose).

#### *Causes immunologiques*

L'infertilité est due à la présence d'anticorps consécutifs à une effraction de la barrière hémato-testiculaire (antécédent de vasectomie, de traumatisme testiculaire, de varicocèle, de chirurgie inguinale ou épидидymo-testiculaire, ou encore de séquelles d'origine infectieuse ou inflammatoire).

- **Infertilités non obstructives idiopathiques**

On parle d'infertilités idiopathiques pour toutes celles dont une origine génétique peut être suspectée.

Toutefois, en raison du nombre important de gènes impliqués dans la spermatogenèse, l'origine génétique reste souvent inexplicée.

On peut cependant mettre en avant les anomalies du caryotype. Elles représentent la cause principale de défaut de production des spermatozoïdes. On peut les classer dans deux catégories, les anomalies affectant la quantité chromosomique et celle affectant leur structure.

### **III. Recherche et diagnostic d'infertilité**

Le bilan d'infertilité a pour but de vérifier que toutes les conditions nécessaires à la conception sont réunies.

Ce bilan est mis en place chez les couples présentant une infertilité après un an de rapports sexuels réguliers non protégés.

Une exploration plus rapide peut avoir lieu si la femme a plus de 35 ans, qu'elle présente des troubles du cycle ou qu'il existe une pathologie génitale connue chez un des partenaires, comme une grossesse extra-utérine ou l'utilisation de traitements gonado-toxiques.(27)

Classiquement, l'exploration du couple infertile comprend deux étapes : en premier lieu il est effectué un interrogatoire détaillé de la femme, de l'homme et de l'histoire du couple, puis il est réalisé un examen clinique complet des deux partenaires. Dans un deuxième temps des examens complémentaires seront réalisés, orientés par l'interrogatoire et la clinique.(29)

#### **1) L'anamnèse (18,27,29,70)**

Elle doit être complète et méthodique. La première information à demander est l'ancienneté de la stérilité.

#### **c) Du couple**

Pour chaque membre du couple, le médecin va demander :

- l'âge, en effet la fécondité diminue après 35 ans chez la femme et plus tardivement chez l'homme
- la fréquence des rapports sexuels et s'il y a présence de troubles de la sexualité au sein du couple (troubles de l'éjaculation, dysfonctionnement érectile, vaginisme...)
- la consommation d'alcool, de tabac ou de stupéfiants
- le poids
- leur profession : notion d'exposition à la chaleur, aux produits toxiques...
- les antécédents personnels médicaux à la recherche d'une maladie chronique comme le diabète ou d'une maladie infectieuse traitée (tuberculose, oreillons...)
- les antécédents familiaux à la recherche de difficultés de conception
- les antécédents chirurgicaux, principalement de la sphère abdominopelvienne
- le caractère primaire ou secondaire de l'infertilité. L'un des membres du couple a-t-il déjà eu un enfant avec un autre partenaire ?

## **d) De la femme**

Le médecin va se renseigner sur :

- les antécédents gynéco-obstétricaux : âge des premières règles, longueur des cycles, syndrome prémenstruel, durée des règles, type de contraception utilisé antérieurement, s'il y a déjà eu une ou plusieurs grossesses et leurs issues (IVG, fausse-couche spontanée, GEU ou accouchement), notion d'infections génitales basses ou hautes
- une exposition éventuelle au diéthylstilboestrol in utero
- les examens déjà pratiqués et leurs résultats ; les explorations chirurgicales avec si possible le compte-rendu opératoire ; les traitements déjà prescrits, leur tolérance et les résultats
- le statut immunitaire vis-à-vis de la rubéole pour envisager, en cas d'absence d'anticorps protecteurs, une vaccination (avec les précautions d'usage)

## **e) De l'homme**

Chez l'homme, le médecin va se renseigner sur :

- les antécédents andrologiques : développement de la puberté, notion de traumatisme testiculaire ou d'intervention chirurgicale sur la bourse, antécédents d'infections urinaires ou génitales (modalités de diagnostic et traitement)
- les antécédents chirurgicaux, principalement de la sphère urogénitale : cure de hernie inguinale, torsion testiculaire, cryptorchidie ou ectopie testiculaire, cancer du testicule (orchidectomie), traumatisme testiculaire (coup de pied, accident de moto...) ; chirurgie déférentielle : ligature (vasectomie) ou plastie
- la présence de troubles de la miction (ils doivent entraîner un bilan urologique car, par exemple, une simple sténose de l'urètre peut être la cause de la stérilité)

## **2) Examens cliniques**

### **a) De la femme**

Lors de la première consultation, l'interrogatoire est complété par un examen clinique soigné à la recherche de causes évidentes d'infertilité.

Sur le plan général, le praticien va :

- calculer son indice de masse corporelle, un poids trop insuffisant ou trop important peut entraîner des troubles de l'ovulation
- faire une analyse morphologique : répartition des graisses, pilosité, présence d'acné pouvant évoquer un dérèglement hormonal de type hirsutisme ou hyper pilosité
- calculer sa pression artérielle
- réaliser une palpation de la thyroïde : une augmentation de son volume traduit un dérèglement de la thyroïde de type hyper ou hypothyroïdien
- réaliser un examen bilatéral et comparatif des seins à la recherche d'une éventuelle galactorrhée ou masse palpable

Sur le plan gynécologique, il va réaliser :

- une inspection du périnée, à la recherche d'une malformation
- une inspection de la vulve à la recherche d'une malformation congénitale du clitoris (hyperclitoridie, hyperandrogénie) ou une imperforation de l'hymen faisant suspecter un problème de rapports sexuels.
- un examen au speculum : il permet de mettre en évidence une malformation vaginale (cloison), une malformation utérine et d'apprécier l'état du col
- un toucher vaginal : afin d'apprécier la taille, la position (antéversé, rétroversé, intermédiaire) et la sensibilité de l'utérus ou encore la présence de myomes, de nodules d'endométriose, de kyste ovarien ou d'une masse latéro-utérine
- un frottis cervico-vaginal pour dépister d'éventuelles infections pelviennes
- si l'on est en période préovulatoire, il peut être réalisé un prélèvement de glaire et apprécier sa quantité, sa filance et sa cellularité

Orienté par l'examen clinique, le praticien va prescrire des examens complémentaires qui vont permettre d'étudier plus en détails le fonctionnement ovarien, la perméabilité tubaire ou encore la cavité utérine.(71)

## **b) De l'homme**

Comme pour la femme, l'interrogatoire de l'homme est associé à un examen physique. Il va être réalisé en position debout, puis couché.

Sur le plan général le médecin va étudier son morphotype, les caractères sexuels secondaires (pilosité axillaire et pubienne), sa pression artérielle et examiner ses seins à la recherche d'une gynécomastie ou d'une galactorrhée.

Il va ensuite se concentrer sur la sphère urogénitale en observant successivement :

- les testicules : il va étudier leur consistance, leur volume en mesurant leur longueur, leur largeur et leur épaisseur à l'aide d'un pied à coulisse. La taille moyenne étant de 4 sur 2,5 cm.
- l'épididyme : il ne doit pas être nodulaire ou dur, ce qui pourrait évoquer une séquelle d'épididymite, ou simplement tendu faisant dans ce cas penser à une sténose canalaire. Des kystes peuvent également être retrouvés à l'auscultation.
- le scrotum : la palpation peut mettre en évidence une hydrocèle ou une varicocèle, celle-ci peut être isolée et située au pôle inférieur et en arrière du testicule la rendant difficilement détectable.
- le cordon : la palpation a pour but d'apprécier le diamètre des canaux déférents. L'agénésie déférentielle est un diagnostic essentiellement clinique. Elle peut être bilatérale ou unilatérale. La varicocèle est recherchée en inspiration forcée. Elle peut se localiser au niveau du cordon mais s'étendre aussi au scrotum. Le plus souvent elle est localisée à gauche.
- la verge : il va vérifier l'absence de phimosis, de balanite, d'hypospadias et d'herpès.
- Le toucher rectal permet d'apprécier la taille et la souplesse de la prostate et des vésicules séminales afin de détecter une infection ou une inflammation.

Cet examen va donc apporter des informations utiles et rapidement orienter vers d'autres examens plus spécialisés.(58)

### **3) Examens complémentaires**

A l'issue de la première consultation, le médecin va prescrire des examens complémentaires selon une hiérarchisation favorisant les examens simples et moins coûteux.

#### **a) De la femme**

##### **Courbe de température**

Cet examen va être systématiquement réalisé sauf en cas d'aménorrhée. La courbe de température doit être faite sur au moins 2 cycles.

Sa réalisation impose à la patiente de prendre sa température basale dans des conditions précises pour que les résultats puissent être interprétables.

La température doit être toujours prise à partir du premier jour du cycle avec le même thermomètre, par la même voie (auriculaire, rectale, buccale, axillaire...), le matin au réveil avant le lever et de préférence à heure fixe.

Elle va ensuite être reportée sur un graphique préétabli à l'échelle bien lisible au dixième de degré, entre 36°C et 37°C.

Sur ce graphique seront également notés la date, les événements survenus au cours du cycle (saignement, maladie, nuits agitées, prises thérapeutiques) ainsi que les oublis de prise de température.

Le principe de la courbe de température est basé sur l'augmentation thermique due à la sécrétion de progestérone par le corps jaune post-ovulatoire. L'ovulation a lieu théoriquement au point thermique le plus bas. La sécrétion de progestérone va entraîner un décalage thermique d'au moins trois dixièmes de degré. Va s'en suivre une stabilisation de la température, ce qui va former un plateau pendant 12 à 14 jours en l'absence de grossesse. La température retombe ensuite la veille ou le premier jour des règles pour revenir à une température avoisinant les 36,5°C.

L'ovulation a lieu habituellement aux alentours du 14ème jour chez une femme ayant un cycle de 28 jours. Mais la date est modifiée en cas de cycle plus long.

La détection de l'ovulation ne va donc être possible qu'à posteriori, celle-ci se produisant au point le plus bas, la veille de la montée thermique.

Cet examen va donc permettre de confirmer ou d'infirmer l'existence d'une ovulation, de fixer la date de réalisation d'autres examens et de déterminer approximativement la période de fertilité.

En cas de montée tardive ou lente de la température et/ou d'un plateau thermique court (inférieur à 10 jours), il y a dysovulation. S'il n'y a pas de décalage thermique, il y a anovulation.

L'interprétation de la courbe de température est souvent compliquée voire impossible chez les patientes n'ayant pas d'horaires fixes de lever et/ou de travail (infirmière et personnel de service des hôpitaux, travail en trois huit, hôtesse de l'air...).(13,72,73)

## **Dosages hormonaux**

En absence d'aménorrhée, les dosages hormonaux vont être réalisés en début de cycle, entre le 2ème et le 4ème jour, lors de règles spontanées ou induites par un progestatif. En l'absence de réponse au progestatif, le bilan est quand même réalisé 10 jours après son administration. Les examens vont donc porter sur les éléments suivants.

En première intention, il va être réalisé les dosages de FSH, LH, œstradiol et prolactine. Ce sont des dosages simples qui vont permettre le diagnostic soit d'une insuffisance ovarienne par la mise en évidence d'une FSH élevée (>10 UI/L) associée à un œstradiol bas, soit d'un déficit gonadotrope typique se traduisant par des dosages d'œstradiol, FSH et LH bas, ou enfin d'une pathologie de la prolactine, l'hyperprolactinémie.

Le dosage de FSH est toujours associé au dosage de l'œstradiol, celui-ci étant un facteur de régulation essentiel de la FSH. L'interprétation des résultats se fera toujours en associant ces deux dosages.

Devant une hyperpilosité, de l'acné ou encore une suspicion d'OPK, des dosages d'androgènes vont être réalisés. L'exploration va débiter par un dosage de testostérone totale qui va permettre de donner une première orientation étiologique. Si celle-ci est très élevée, c'est à dire supérieure à deux fois la normale, une cause tumorale, ovarienne ou surrénalienne va être recherchée par imagerie.

Le dosage de la  $\delta$ 4-androstènedione étant délicat et n'apportant pas nécessairement de plus-value au diagnostic, il n'est pas réalisé en première intention.

Si la patiente présente un trouble du cycle et/ou une hyperandrogénie, un dosage de 17-OHP est systématiquement réalisé. Son but est de mettre en évidence un déficit enzymatique en 21 $\alpha$ -hydroxylase à révélation tardive.

Le dosage de l'hormone antimullérienne (AMH) est utilisé comme marqueur de la réserve ovarienne. Cette hormone est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules secondaires et jusqu'au stade antral de 8 mm. L'AMH présente l'avantage de pouvoir être dosée à n'importe quel moment du cycle, car elle est quasi indépendante des gonadotrophines.

En cas de concentration très faible le diagnostic sera en faveur d'une insuffisance ovarienne et à l'opposé, en cas de taux élevé, il orientera vers un syndrome des OPK.(13,27,71,72)

## **Echographie pelvienne**

L'échographie pelvienne fait partie des examens à pratiquer en première intention car elle va permettre l'exploration de la fonction ovarienne ainsi qu'apporter des informations sur l'état de l'utérus.

Elle va être réalisée par voie endovaginale. En cas d'impossibilité, le médecin peut utiliser la voie abdominale qui présente cependant une sensibilité plus faible, en particulier en cas d'interposition de tissu adipeux ou de gaz.

C'est un examen simple et non invasif, qui va fournir de précieux renseignements d'ordre morphologique et fonctionnel.

D'une part, il va permettre de définir la morphologie et les dimensions de l'utérus. Ces informations sont, entre autres, nécessaires pour déterminer l'âge pubertaire de la patiente. Il a été pris comme critères de démarrage pubertaire une hauteur utérine >35 mm, un rapport corps/col >1 associé à un aspect piriforme de l'utérus.

D'autre part, d'un point de vue fonctionnel, l'échographie va permettre d'étudier l'aspect et l'épaisseur de l'endomètre au cours du cycle.

Elle précise l'aspect, la taille (N : 35 mm sur le grand axe et 25 mm de diamètre), le volume des ovaires (N : 6 ml), le nombre de follicules antraux (N : entre 6 et 12 par ovaire, de 2 à 9 mm de diamètre en début de phase folliculaire) ainsi que la maturation folliculaire.

Le comptage folliculaire est un bon reflet de la réserve ovarienne et va pouvoir être mis en relation avec les résultats des dosages de FSH, d'œstradiol et d'AMH, également pratiqués en début de phase folliculaire.(13,72,74)

### **Etude de l'interaction glaire-sperme ou test de Hühner**

Le test post-coïtal de Hühner permet d'évaluer les fonctions reproductives du couple in vivo. Il permet d'analyser la quantité de spermatozoïdes dans la glaire cervicale de la femme suite à un rapport sexuel et d'en apprécier leur mobilité ainsi que leur survie.

Ce test va avoir lieu en phase pré-ovulatoire, la date de l'ovulation étant déterminée par le gynécologue en fonction des courbes de température des cycles précédents. Le prélèvement sera donc réalisé 48 heures avant l'ovulation, moment où la glaire est la plus perméable aux spermatozoïdes. De plus, il est nécessaire qu'une abstinence pendant les 3 jours qui précèdent l'examen soit respectée afin d'obtenir un résultat optimal. Le couple va donc avoir un rapport sexuel 9 à 12 heures avant le prélèvement.

Les éléments analysés et les résultats sont codifiés par des critères établis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Deux prélèvements vont être réalisés, un au niveau du cul-de-sac vaginal et l'autre au niveau de l'endocol.

Ils vont ensuite être étudiés au microscope optique. Dans un premier temps, la qualité de la glaire endocervicale va être appréciée selon 5 critères cotés chacun de 0 à 3 : abondance, viscosité, cellularité, filance et cristallisation. Grâce à cette cotation sera calculé le score d'Insler, qui doit au moins être égal à 10/15 pour être satisfaisant et interprétable.

Dans un second temps, le nombre de spermatozoïdes mobiles par champ (en examinant une dizaine de champs) sera calculé. Leur présence témoigne que le rapport a été complet, c'est à dire avec éjaculation. Ces spermatozoïdes sont classés en 3 catégories, à mobilité fléchante, mobiles sur place ou immobiles. Le test va être considéré comme positif s'il y a plus de 5 spermatozoïdes à mobilité fléchante par champs au grossissement x400.

En cas de résultat positif à ce test, l'élimination d'une participation de la glaire cervicale à la stérilité est possible, même si la glaire n'est pas optimale.(27,71,75,76)

En résumé le test de Hühner a pour but :

- de vérifier que le rapport a été complet
- d'analyser la qualité et la quantité de la glaire cervicale
- d'analyser la quantité et la mobilité des spermatozoïdes

### **Test de pénétration croisée in vitro**

Ce test est réalisé en cas de test de Hühner négatif, associé ou non à des anomalies du sperme. Il n'est en aucun cas réalisé systématiquement. Il permet d'évaluer in vitro la capacité de pénétration des spermatozoïdes dans la glaire.

Au laboratoire, la glaire sera prélevée en période pré-ovulatoire et le sperme recueilli par masturbation.

Dans une éprouvette cette glaire va être mise en contact d'une part avec les spermatozoïdes du conjoint, et d'autre part avec un sperme témoin de bonne qualité. Le sperme de l'homme va également être étudié en présence d'une glaire témoin de bonne qualité.

La concentration ainsi que la progression, la mobilité et la survie des spermatozoïdes vont être analysés au microscope dans les deux glaires après 4 heures d'incubation.

Le test est considéré positif s'il y a au minimum 50 spermatozoïdes par champ avec une bonne capacité de pénétration dans la glaire, c'est à dire une progression sur au moins 2/3 de la hauteur, en colonnes parallèles à la paroi du tube. De plus, au moins 50% des spermatozoïdes doivent présenter une mobilité correcte 3 à 4 heures après la mise en contact.

En cas d'absence de pénétration et/ou d'immobilisation rapide des spermatozoïdes du conjoint dans la glaire de la patiente, il faut alors se reporter aux résultats des tests croisés avec le sperme et la glaire témoins tout en étudiant le spermogramme ainsi que les caractères physiques et le pH de la glaire cervicale afin de pouvoir s'orienter vers une responsabilité féminine, masculine ou mixte.

Si la glaire est en cause, le problème peut être pallié par la programmation d'inséminations intra-utérines.

Si le sperme est en cause, cela peut être dû à une pathologie immunologique (anticorps anti-spermatozoïdes), d'autant plus si le spermogramme a mis en évidence une agglutination spermatique.(71,73,76)

### **Hystérosalpingographie**

L'hystérosalpingographie est un examen permettant d'évaluer la perméabilité tubaire et d'apporter des renseignements sur la morphologie de l'utérus.

Elle va être réalisée en première partie de cycle, après la période de menstruation, c'est à dire entre le 6<sup>e</sup> et le 10<sup>e</sup> jour du cycle, pour éviter l'irradiation en cas de grossesse débutante.



Cet examen a lieu dans un cabinet de radiologie, sur une patiente ne présentant ni infection, ni saignement. Après mise en place d'une sonde obturatrice au niveau de l'endocol, le médecin injecte un produit de contraste radio-opaque, produit radiologique qui permet l'opacification de la cavité utérine et des trompes et la réalisation de clichés radiographiques.

Dans un premier temps, l'exploration de la cavité utérine permet la mise en évidence d'anomalies utérines selon la classification et terminologie, de l'ESHRE/ESGE, répertorié en 4 classes (remplace la classification de Musset) :

- classe U0 = utérus normal
- classe U1 = utérus dysmorphique en forme de T ou de forme infantile
- classe U2 = utérus en séparation partielle ou complète
- classe U3 = utérus bicorporéal partiel, complet ou bicorporéal septate
- classe U4 = hémi-utérus avec ou sans cavité rudimentaire

Les synéchies vont être diagnostiquées par la présence d'un défaut irrégulier non opacifié au sein de la cavité utérine. Les myomes sous muqueux vont ressortir sous forme d'un défaut bien défini déformant cette cavité. Enfin, les polypes utérins sont diagnostiqués par la mise en évidence d'une image non opacifiée avec parfois identification du pédicule.

Dans un deuxième temps, cet examen va permettre l'appréciation de l'état des trompes ainsi que leur perméabilité et le passage du produit de contraste en intrapéritonéal. En effet, l'hystérosalpingographie permet de réaliser une étude dynamique en précisant le niveau de l'obstacle en cas de stérilité tubaire.(29,60,77)

## **+** Implication du pharmacien

- La patiente va devoir venir chercher le produit de contraste qui lui aura été prescrit par son gynécologue à la pharmacie.

Les produits de contraste sont des médicaments de liste I, ils nécessitent donc une ordonnance pour leur délivrance. Ces médicaments sont pris en charge à 65% par la sécurité sociale.

Il existe sur le marché différents princeps qui diffèrent par leurs principes actifs et leurs concentrations (Hexabrix®, Iomeron®, Telebrix Hystero®, Ultravist®, Visipaque® ou Xenetix®).

Leur point commun est qu'ils contiennent tous de l'iode pouvant entraîner chez les patientes intolérantes de graves chocs anaphylactiques.

Devant toute prescription de ces produits il est donc important de s'assurer que la patiente n'a pas déjà été confrontée à cette intolérance ni ne présente une allergie connue à l'iode.

De plus il est important de préciser aux femmes diabétiques traitées par Metformine d'arrêter la prise de ce médicament dès l'administration du produit de contraste pour une période d'au moins 48 heures ou jusqu'au retour d'une fonction rénale normale. Ceci dans le but de prévenir une acidose lactique.(78)

- L'injection du produit pouvant provoquer une contraction de l'utérus, qui peut être assez douloureuse, il pourra également y avoir sur l'ordonnance la présence d'un médicament qui diminue les spasmes, le Spasfon®.

## **Hystérocopie**

L'hystérocopie est un examen réalisé par voie vaginale, par passage au travers du col de l'utérus. Elle permet l'exploration de la cavité utérine à l'aide d'une sonde munie d'une caméra, l'hystéroscope. Celui-ci peut être rigide ou souple. Cependant dans la plupart des cas c'est l'hystéroscope rigide qui va être utilisé et ce pour plusieurs raisons. D'une part, il présente une plus grande facilité de manipulation et une meilleure solidité (le souple étant très fragile et d'un prix plus élevé) ainsi qu'une stérilisation plus facile. D'autre part, le champ d'observation est plus large pour le rigide (5 mm au lieu de 3 mm pour un hystéroscope souple).

Cet examen sera réalisé en ambulatoire, dans la première partie du cycle, période pendant laquelle le col est plus largement ouvert.

Contrairement à l'hystérosalpingographie, il ne permet pas d'évaluer la perméabilité des trompes, mais permet un diagnostic plus précis des anomalies de la cavité utérine (DES syndrome, hypoplasie utérine, cloison utérine, endométrite, synéchies, fibromes, polypes...).(79–81)

## **La cœlioscopie**

La cœlioscopie est indiquée dans le bilan d'une infertilité, bien sûr en cas d'anomalie révélée par l'hystérosalpingographie, mais également dans les circonstances suivantes : suspicion d'endométriose, antécédents infectieux (a fortiori en cas de sérologie Chlamydia positive) et/ou chirurgicaux concernant la région pelvienne (risque adhérentiel important), infertilité secondaire inexplicquée, infertilité inexplicquée après 38 ans (pour choisir entre la réalisation d'inséminations ou un passage direct en FIV) et échecs de 3 cycles d'inséminations intra-utérines bien conduites (avec stimulation ovarienne et nombre de spermatozoïdes inséminés corrects).

### **b) De l'homme**

#### **Spermogramme**

C'est un examen de première intention. Son but est d'analyser les spermatozoïdes.

Le sperme va être recueilli dans un récipient stérile par masturbation, sur place au laboratoire.

Selon l'OMS, une abstinence de 2 à 7 jours est nécessaire avant la réalisation du prélèvement.

Le recueil doit se faire dans de bonnes conditions, c'est à dire après un lavage soigneux des mains et la réalisation d'une toilette intime.

Le spermogramme va étudier les paramètres suivants (les normes sont celles de l'OMS en 2010) :

**Le volume de l'éjaculat** : il est le reflet des capacités sécrétoires des glandes annexes (prostate, vésicules séminales). Ce volume doit normalement être compris entre 1,5 et 6 ml. Un volume trop faible ou trop élevé témoigne d'un dysfonctionnement de la prostate et des vésicules séminales. Lorsque que le volume est inférieur à 0,5 ml on parle d'aspermie, Elle est le plus souvent dû à une éjaculation rétrograde ou à une anéjaculation.

En dessous de 1,5 ml on parle d'hypospermie. Elle peut être consécutive à un déficit de sécrétion par les glandes annexes, à une éjaculation rétrograde ou à un trouble de l'éjaculation. Ce faible volume va entraîner un mauvais contact sperme/glaire. De plus le sperme possède un pouvoir tampon qui va permettre de neutraliser l'acidité vaginale, donc un faible volume de sperme entraînerait une diminution de ce pouvoir tampon donc un problème de fertilité.

A l'inverse en cas de volume supérieur à 6 ml, on parle d'hyperspermie. Cette augmentation de volume peut être due à une infection des glandes annexes ou encore à une abstinence trop longue. Un volume important peut également donner une infertilité par dilution des spermatozoïdes et évacuation trop rapide du sperme lors de la relation sexuelle.

**La numération des spermatozoïdes** : le nombre de spermatozoïdes est normalement supérieur à 15 millions/ml et 39 millions/éjaculat.

On parle d'azoospermie lorsqu'il y a absence de spermatozoïdes dans 3 spermogrammes consécutifs réalisés à 3 mois d'intervalle.

L'oligospermie correspond à une quantité de spermatozoïdes inférieure à 15 millions/ml. Elle sera qualifiée de sévère lorsque cette quantité passe en dessous des 5 millions/ml. C'est dans ce cas qu'on parlera de baisse de la fécondité.

Au-dessus de 200 millions/ml on parle de polyspermie.

**Le pH** : il doit être compris entre 7,2 et 8. Il est dépendant de la sécrétion des glandes annexes (sécrétions prostatiques acides et sécrétions des vésicules séminales basiques). Un pH hors de ces normes est généralement dû à une atteinte de ces glandes.

**La viscosité** : le sperme doit se liquéfier en moins de 30 min à 37°C. En effet le liquide séminal coagule rapidement après l'éjaculation puis se liquéfie dans un deuxième temps grâce aux enzymes prostatiques et à la température du corps.

Une viscosité trop importante entraîne une perturbation de la mobilité des spermatozoïdes, qui peut être cause d'infertilité.

**La mobilité** : elle va permettre de déterminer le pourcentage de spermatozoïdes capables de progresser du vagin aux trompes pour aller féconder l'ovule.

La mobilité des spermatozoïdes est classée en différentes catégories :

- grade a : mobilité fléchante et rapide
- grade b : mobilité lente et progressive
- grade c : mobilité sur place
- grade d : immobilité

Dans l'éjaculat, 1 heure après le recueil, il faut qu'au moins 30% des spermatozoïdes aient une mobilité progressive de grade a+b et qu'il y ait au moins 40% des spermatozoïdes avec une mobilité de grade a+b+c. De plus, après 4 heures il faut qu'il y ait une chute de mobilité inférieure à 50 % comparativement aux chiffres de la première heure.

Lorsque toutes ces normes sont inférieures on parle d'asthénozoospermie, cela pourra être à l'origine d'une infertilité.

**La vitalité** : le pourcentage des spermatozoïdes vivants dans l'éjaculât doit être égal ou supérieur à 58 % de l'ensemble des spermatozoïdes. En dessous de 58% on parlera de nécrospermie.

**Taux de globules blancs** : La quantité de leucocytes dans le sperme doit être inférieure à 1 million/ml. Si la quantité est supérieure, on parle de leucospermie. Elle marquera la présence d'une infection, reconnue néfaste sur la fécondance des spermatozoïdes.

**Les agglutinats** : il doit y avoir absence d'agglutinats dans la prélèvement. La présence de spermatozoïdes agglutinés dans le sperme doit faire rechercher des anticorps anti-spermatozoïdes.(27,82–84)

### **Spermocytogramme**

Il va évaluer **la morphologie** des spermatozoïdes.

Selon l'OMS et en se basant sur la classification de Kruger (réalisé à l'aide d'un automate) la norme est définie par un taux supérieur ou égal à 4% de forme typique. En se basant sur la classification de David modifiée (réalisée par un technicien) la norme est définie par un taux au moins égal à 15% de forme typique.

On parlera de tératospermie en cas de valeur inférieure.

Les anomalies vont être classées selon la partie atteinte du spermatozoïde :

- les anomalies de la tête : spermatozoïdes microcéphales, macrocéphales, à tête allongée, à tête irrégulière
- l'anomalie de la pièce intermédiaire : elle est causée par la présence de restes cytoplasmiques
- les anomalies du flagelle : spermatozoïdes à flagelle angulé ou à flagelle enroulé
- les formes doubles

Un spermogramme/spermocytogramme déficient devra être renouvelé au minimum 3 mois après (la durée de la spermatogénèse et du transport des spermatozoïdes dans les différents canaux étant estimée à 3 mois) pour confirmer ou infirmer le résultat.(82,83,85,86)

## **Test de migration survie**

Ce test va permettre d'isoler les spermatozoïdes mobiles présents dans un prélèvement de sperme afin d'évaluer leur concentration, ainsi que d'estimer leur survie après 24h à température ambiante.

En effet il va y avoir séparation des gamètes mâles du liquide séminal et sélection des spermatozoïdes les plus denses (les plus morphologiquement normaux) et les plus mobiles dans un volume restreint.

Cette sélection va avoir lieu grâce à des gradients de concentration d'un mélange de solution colloïdale de particules de silice et d'un milieu de culture.

On obtient donc, après lavage et centrifugation, la fraction la plus mobile des spermatozoïdes dans le culot.

Ce culot va être remis dans un milieu de culture afin d'évaluer la survie des spermatozoïdes à 24h.

C'est l'examen de référence en ce qui concerne le choix de la technique utilisée pour la prise en charge du couple en AMP.(58,86)

## **Bilan hormonal**

Le bilan hormonal de l'homme va au minimum comprendre le dosage sérique de la testostérone totale ainsi que celui de la FSH.

Toute diminution significative de la testostérone (N : 3 à 10 ng/ml) et/ou toute augmentation significative de la FSH (N : 1 à 8 UI/ml) associées à des anomalies notoires du spermogramme permettra d'orienter le diagnostic.(84,87)

## **Echographie de l'appareil génital**

Une échographie sera réalisée chez les hommes souffrant d'oligoasthénospermie ou d'azoospermie, ou présentant un faible volume d'éjaculat.

Elle est également demandée en cas de suspicion d'infection génitale ou suite à un examen clinique peu concluant.

Cet examen va se pratiquer en deux temps. Tout d'abord par voie externe afin d'observer les testicules, puis dans un deuxième temps par voie endorectale pour observer la prostate et les vésicules séminales.

L'échographie scrotale va permettre de mesurer la taille des testicules, de vérifier leur volume, de déterminer leur position et leur structure (homogène ou non).

Elle permet la mise en évidence éventuelle de tumeur, pathologie relativement fréquente chez les hommes jeunes.

Elle va également permettre la visualisation des épидидymes ainsi que la recherche d'inflammations, d'infections ou d'épanchements.

L'échographie permet également de détecter avec certitude la présence d'une varicocèle.

La réalisation d'un écho-doppler scrotal avec épreuve de Valsalva sera pratiqué afin de quantifier l'importance du reflux induisant un réchauffement des testicules ce qui entraîne une altération de la qualité des spermatozoïdes pouvant être la cause d'une infertilité.

L'échographie endorectale permet la visualisation des glandes annexes (prostate et vésicules séminales), de l'ampoule déférentielle et des canaux déférents.

Elle va pouvoir vérifier que l'anatomie de l'appareil génital est correcte, que les organes sont en place et ne présentent aucune malformation, qu'il n'y a pas d'obstacles, de séquelles de prostatite, de kystes ou encore de nodules, qui pourraient nuire à une excrétion correcte.

L'IRM pelvienne sera utile en deuxième intention lorsque des lésions auront été mises en évidence lors de l'échographie ou lorsqu'un testicule n'aura pas été retrouvé.(58,88–90)

En cas de négativité des autres examens, elle sera pratiquée à la recherche d'une anomalie profonde ou d'un obstacle sur les voies séminales profondes.

### **Spermoculture**

Cet examen va nécessiter une miction et un lavage préalable des mains, de la verge et du prépuce avant le recueil de sperme dans un récipient stérile, afin d'éviter une éventuelle contamination par des bactéries commensales cutanées ou de l'urètre.

La spermoculture va permettre de retrouver une cause infectieuse évoluant à bas bruit ainsi que de vérifier l'innocuité bactériologique du sperme avant une PMA.

La recherche va porter sur des bactéries courantes comme *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis* et *Ureaplasma urealyticum* sur des milieux spéciaux. Il y aura également recherche de parasites (*Trichomonas*) et de levures.

La culture est positive si la concentration en germes est significative, c'est à dire supérieure à 1000 germes/ml, et associée à une leucospermie.(89,91)

### **Recherche d'auto-anticorps anti-spermatozoïdes**

C'est un examen de seconde intention qui va être réalisé en cas d'observation au microscope d'agglutinats dans le sperme.

Ces agglutinations sont la résultante de la présence d'anticorps anti-spermatozoïdes. Ce sont des immunoglobulines (IgA, IgG ou IgM) secrétées par les lymphocytes B suite à une activation antigénique.

Deux tests permettent de rechercher les anticorps fixés sur les spermatozoïdes ainsi que la région de fixation. Il s'agit du MAR Test (réaction d'agglutination mixte) et du Immunobead Test (test de fixation des immunobilles direct).

Selon l'OMS, ces deux tests doivent être inférieurs à 50%, au-dessus ils sont considérés comme positifs.

La présence de ces anticorps entraîne une perturbation de nombreuses étapes indispensables à la fécondation normale et peut avoir ainsi des effets défavorables sur la fertilité.(92,93)

## **Examens génétiques (caryotype, délétion chromosome Y, gène CFTR)**

Ces examens seront réalisés en seconde intention.

Un caryotype ainsi que la recherche d'une microdélétion du chromosome Y vont être prescrits chez les hommes présentant une azoospermie sécrétoire ou une oligospermie sévère en raison de la fréquence accrue d'anomalies génétiques dans ces cas, ou avant réalisation d'une injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI).

En ce qui concerne la recherche de mutation du gène CFTR, elle sera proposée aux hommes et à leurs partenaires avant tout traitement utilisant le sperme d'homme ayant une agénésie bilatérale des canaux déférents ou une anomalie congénitale unilatérale de la voie séminale.(86,89)

### **c) Du couple**

#### **Bilan sérologique**

Un bilan sérologique des patients sera systématiquement réalisé avant toute prise en charge en PMA. Le premier bilan étant valable 6 mois, le délai passant à 1 an pour les suivants.

La recherche portera sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'hépatite B et C et de la syphilis.

Chez la femme seront également recherchées les sérologies de la toxoplasmose et de la rubéole.

En cas de résultats positifs pour le VIH et/ou les hépatites le couple devra être pris en charge par un centre agréé.

Il sera nécessaire de traiter et de vérifier la guérison sérologique à la syphilis avant le début de la prise en charge.

Une vaccination de la patiente pour la rubéole sera réalisée en cas de sérologie négative, et un délai de 3 mois sera ensuite nécessaire avant le début des traitements.(29)

## **IV. La stimulation ovarienne**

### **1) Généralités**

La stimulation ovarienne est l'un des traitements les plus employés pour combattre l'infertilité. En effet elle va être utilisée soit dans le but de corriger un trouble de l'ovulation, soit elle sera destinée à un recrutement paucifolliculaire en vue d'IIU, ou plurifolliculaire en vue de FIV.

Les inducteurs de l'ovulation regroupent différents traitements, dont les gonadotrophines urinaires et recombinantes ou encore le citrate de clomifène. Ils ne doivent être utilisés qu'après la réalisation d'un bilan étiologique minimal comprenant le contrôle de la perméabilité tubaire, un bilan hormonal de base et un spermogramme.

Le maniement des inducteurs de l'ovulation (lesquels, mis à part le citrate de clomifène, ont une prescription réservée aux spécialistes définis par l'AMM) exige une formation médicale adéquate et une expérience dans ce domaine.

Contrairement à la FIV et aux IIU qui sont régies par la loi du 7 Juillet 2011 relative à la bioéthique, aucune loi n'encadre la pratique des inductions de l'ovulation non suivies de FIV ou d'IIU, et pourtant la stimulation ovarienne hors FIV, représente 2/3 des stimulations effectuées en France, avec plus de 145 000 cycles par an.(94)

Il est important de rappeler que chaque stimulation ovarienne comporte des risques : grossesses multiples, hyperstimulation ovarienne ou encore fausses couches spontanées.

### **2) Médicaments utilisés**

#### **a) Anti-œstrogènes**

Le citrate de clomifène (CC) est un anti-œstrogène commercialisé depuis 1967. Il représente la plus ancienne molécule utilisée comme inducteur de l'ovulation. Il est facile d'utilisation compte tenu de sa forme orale.(95)

Chez 5413 patientes présentant des troubles de l'ovulation, le traitement par CC a permis d'obtenir l'ovulation dans plus de 70 % des cas.(96)

#### **Mécanisme d'action**

C'est un anti-œstrogène appartenant à la famille des triphényléthylènes. Sa structure chimique est très proche de celles des œstrogènes. C'est grâce à cela qu'il va être capable de se lier à leurs récepteurs, jouant ainsi le rôle d'un antagoniste compétitif aux œstrogènes en empêchant la liaison des œstrogènes endogènes à leurs récepteurs.



Cela a pour conséquence la levée du rétrocontrôle négatif de l'œstradiol sur la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus, conduisant à une élévation de FSH responsable de la maturation folliculaire. La maturation folliculaire s'accompagne elle-même d'une montée de la sécrétion d'œstradiol qui favorise la survenue d'un pic de LH qui déclenche l'ovulation et la formation d'un corps jaune sécrétant.(96,97)

### **Pharmacocinétique**

Après administration orale, le CC va être rapidement absorbé. Son élimination est principalement fécale, le CC et ses métabolites sont lentement éliminés par le biais d'un cycle entéro-hépatique.

La durée d'action du CC est prolongée grâce à sa demi-vie longue de l'ordre de 5 jours.(96)

Ainsi après un traitement oral standard de 5 jours, une activité du CC est détectée au quatorzième jour, voire même au vingt-deuxième jour chez certaines femmes. 60 jours après son administration, on ne retrouve plus aucune trace du CC.(98)

### **Indications**

Le CC est recommandé comme traitement de première intention de la stérilité par anovulation ou dysovulation à l'exception des insuffisances ovariennes et des aménorrhées d'origine haute avec test au progestatif négatif.

Il n'est pas recommandé en pratique courante dans la stimulation de l'ovulation associée à la fécondation in vitro.

Le CC seul n'a pas démontré son efficacité dans la stimulation de l'ovulation associée aux inséminations intra-utérines, en dehors des indications féminines déjà mentionnées.(99)

### **Effets indésirables**

- **Grossesses multiples** : Tout type de stérilité confondue, le taux de grossesses multiples sous CC varie de 2 à 17 % selon les études. Ce taux est supérieur à celui observé au cours des grossesses spontanées.
- **Fausses couches spontanées** : Le taux de fausses couches spontanées (FCS) sous CC varie de 10 à 19 % selon les études. Ce taux est légèrement augmenté par rapport aux grossesses spontanées. Par contre, chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques ou une insuffisance lutéale, le taux de FCS est diminué par rapport aux grossesses spontanées.
- **Malformations** : Aucune étude n'a démontré à ce jour une augmentation du taux de malformations sous CC.
- **Grossesses extra-utérines (GEU)** : Le CC augmente le risque de GEU (RR de 3 à 10 selon les études).(99)

- **Cancer de l'ovaire** : Les études rétrospectives n'ont pas démontré de lien entre l'administration de CC et le cancer de l'ovaire, sauf une étude qui montrerait une augmentation du risque après 12 cycles ou plus de CC.(100)
- **Hyperstimulation ovarienne** : Le CC, seul ou en association avec des gonadotrophines, peut entraîner un syndrome d'hyperstimulation ovarienne, le plus souvent modéré, exceptionnellement sévère. L'hyperstimulation ovarienne apparaît quelques jours après la fin du traitement. Celle-ci se complique très rarement.(96)
- **Troubles visuels** : Les troubles visuels (sensation de vision trouble, persistance des images lumineuses, phosphènes, scotomes scintillants) qui surviennent dans 1 à 3 % des cas sont à ce jour une contre-indication à la poursuite du traitement. Ces troubles visuels disparaissent habituellement en quelques jours, voire quelques semaines, après l'arrêt du traitement. Cependant, des cas de troubles visuels prolongés ont été rapportés, même après l'arrêt du traitement.
- **Autres effets indésirables réversibles à l'arrêt du traitement** :
  - Insuffisance de glaire cervicale du fait de l'action anti-oestrogénique de CC pouvant justifier une œstrogénothérapie locale associée.
  - Quelques cas d'apparition d'endométriose ou d'aggravation d'une endométriose préexistante ont été signalés (hyperménorrhées, saignement inter-menstruel, sensibilité mammaire, gêne pelvienne).
  - Pollakiurie.
  - Urticaire ou dermatite allergique, alopécie.
  - Céphalées, vertiges, étourdissements et sensations ébrieuses.
  - Troubles asthéo-dépressifs, nervosité, insomnie.
  - Bouffées de chaleur.
  - Nausées, vomissements, gêne abdominale (distension, ballonnement).(96)

### **Schéma thérapeutique recommandé**

La posologie initiale sera de 1 comprimé par jour, soit 50 mg, pendant 5 jours.

Il est recommandé d'adapter la dose au poids de la femme. En cas de surpoids, il sera possible de débiter le traitement par 100 mg/jour d'emblée.(97)

Chez les patientes obèses, des mesures diététiques appropriées sont recommandées tout au long du traitement, afin d'obtenir un amaigrissement significatif. Comme pour tout traitement inducteur de l'ovulation, une obésité importante doit faire différer le début du traitement et envisager en priorité des mesures diététiques.

Le traitement doit être commencé 2 à 5 jours après le début d'une hémorragie de privation, naturelle ou induite par un progestatif, ou bien, en l'absence de cycle, un jour arbitrairement choisi par le médecin traitant.

En cas d'ovulation il n'y a aucun avantage à augmenter la posologie dans les cycles suivants. Dans le cas contraire (pas de décalage thermique, progestérone plasmatique aux 20e-26e jours du cycle < 3 ng/ml), il sera prescrit au cours du second cycle de traitement 100 mg par jour pendant 5 jours.

Il n'est pas recommandé d'augmenter la dose quotidienne et la durée des traitements au-delà de 100 mg/jour, pendant 5 jours. Si, à cette posologie, trois cures n'ont pas permis d'obtenir une ovulation, alors l'épreuve thérapeutique est considérée comme terminée. Lorsqu'à la dose de 50 ou 100 mg, une ovulation est obtenue, sans que celle-ci soit suivie de grossesse, alors cette posologie peut être gardée jusqu'à un total de six cycles de traitement.

Les patientes présentant des ovaires polymicrokystiques peuvent être hypersensibles au CC, même à la posologie de 50 mg/jour. Dans ce cas, une posologie de 25 mg/jour, soit ½ comprimé, devra être utilisée pour les cycles suivants.(96)

75 % des ovulations seront obtenues avec une dose inférieure ou égale à 100 mg par jour pendant 5 jours.

### **Surveillance**

Théoriquement il n'y a pas de surveillance particulière imposée pour le CC. Malgré tout, une vérification de la courbe de température permettra de s'assurer de la survenue d'une ovulation.

De plus il peut être proposé pour le monitoring du premier cycle, une échographie folliculaire et un test post-coïtal (ou test de Hühner). En effet l'altération de la glaire cervicale est présente chez 15 à 50% des patientes sous CC, ce qui est une cause fréquente d'échec.(97)

Le monitoring permet d'adapter les doses et de limiter les grossesses multiples. Au cours des cycles suivants il permettra de limiter les grossesses multiples et d'optimiser les chances de succès.

### **Les traitements adjuvants**

L'intérêt de l'administration de progestérone comme traitement de soutien en phase lutéale et/ou d'œstrogènes en phase préovulatoire n'est pas démontré. Le déclenchement systématique de l'ovulation par les gonadotrophines chorioniques n'a pas fait la preuve scientifique de sa supériorité. Il peut néanmoins être proposé en l'absence évidente d'ovulation (courbe de température plate ou progestérone non augmentée) ou pour cibler la rencontre des gamètes. (99)

### **Efficacité du traitement**

Dans les anovulations, le CC multiplie par 7,5 les chances d'ovuler et par 6 les chances de grossesse. Cependant, les taux de grossesse n'excèdent pas 20% par cycle et 45% par patiente. Une patiente sur deux verra son problème d'infertilité résolu par le CC.

Malgré l'augmentation des doses de CC, environ une patiente sur quatre n'ovulera pas. Dans ce cas il faudra rechercher la présence de facteurs de risque de résistance au CC que sont, l'hyperandrogénie, l'insulino-résistance et le surpoids, et tenter d'y remédier.

En présence d'un trouble de la cinétique de la croissance folliculaire, il peut être associé au CC des gonadotrophines et de l'hCG (Hormone Chorionique Gonadotrope) pour déclencher l'ovulation si le pic endogène de LH est de mauvaise qualité.

Une insuffisance lutéale non corrigée par l'association à l'hCG ou à de la progestérone naturelle devra faire passer à la stimulation par gonadotrophines.

Il semblerait que chez les femmes normo-ovulatoires, l'efficacité du CC soit plus limitée et non formellement prouvée.

Une enquête de la CPAM de la région Midi-Pyrénées montre que le CC est le plus souvent prescrit sans bilan étiologique complet.(101)

Dans tous les cas, l'administration du CC ne doit pas être poursuivie plus de 6 cycles.(97)

### **Médicaments commercialisé en France**

Le citrate de clomifène est commercialisé par le groupe pharmaceutique Sanofi-Aventis sous le nom de Clomid®, boîte de 5 ou 10 comprimés de 50mg.

## **+** Implication du pharmacien

- Il est important de rappeler à la patiente venant chercher son traitement à quel moment elle doit le débiter : elle devra le commencer entre le deuxième et le cinquième jour des règles spontanées ou induites par de la progestérone ou par un progestatif.

- Il faudra préciser que si plusieurs comprimés sont à prendre, alors il faudra les prendre en une seule prise quotidienne.

- Il est important de rappeler au couple la nécessité de rapports sexuels réguliers lors de la période de fécondité présumée. Chez la plupart des patientes, l'ovulation semble se produire de 5 à 12 jours après la fin du traitement.

- Rappeler à la patiente qu'en cas d'apparition de troubles visuels elle doit impérativement en avertir son médecin.

### **b) Gonadotrophines**

Les gonadotrophines FSH et LH sont des hormones glycoprotéiques d'origine hypophysaire, utilisées depuis plusieurs dizaines d'année.

Depuis les années 90, d'importants progrès ont été réalisés dans leur fabrication, permettant l'obtention de molécules synthétisées par génie génétique, les gonadotrophines recombinantes.

Les gonadotrophines d'origine urinaires, extraites d'urines de femmes ménopausées (hMG) ou d'urines de femmes enceintes (hCG) sont toujours utilisées. Leur pureté et leur stabilité ne sont pas parfaites mais leur coût reste modeste en comparaison des gonadotrophines recombinantes, plus « pures » mais plus chères.

Les taux de grossesses cliniques observés ne sont pas différents lorsque les patientes reçoivent des gonadotrophines humaines d'origine recombinante ou des gonadotrophines humaines d'origine urinaire.(97)

### **Mécanisme d'action**

Les gonadotrophines, qu'elles soit urinaires ou recombinantes, vont agir directement sur l'ovaire comme les gonadotrophines endogènes. Elles provoquent la maturation folliculaire (effet FSH) ainsi que la sécrétion d'œstrogènes par le ou les follicules qui se développent (effet LH).

### **Pharmacocinétique**

Les gonadotrophines, qu'elles soient urinaires ou recombinantes, possèdent les mêmes propriétés pharmacocinétiques.

Leur administration va se faire soit par voie intra-musculaire soit par voie sous-cutanée.

Leur demi-vie comprend deux parties : une première rapide, qui correspond à l'espace de diffusion extra-cellulaire puis une seconde plus lente, correspondant à leur métabolisme : très courte pour la LH, très longue pour la FSH.

La demi-vie longue dépend de la quantité des résidus d'acide sialique : l'augmentation de l'acidité augmente la demi-vie, mais diminue l'affinité pour les récepteurs et l'action biologique. La demi-vie de la FSH est supérieure à 24 heures et les doses injectées s'accumulent, le plateau est obtenu en 3 à 5 jours lorsque les doses injectées ne sont pas modifiées.(100)

Une nouvelle forme de FSH, à longue durée d'action est maintenant disponible, la corifollitropine alfa (Elonva ®).

Elle est conçue comme un stimulant folliculaire à effet prolongé ayant le même profil pharmacodynamique que la FSH(rec), mais avec une durée d'activité FSH nettement prolongée. En raison de sa capacité à déclencher et à maintenir la croissance de multiples follicules pendant une semaine entière, une seule injection sous-cutanée de la dose recommandée de corifollitropine alfa peut remplacer les 7 premières injections quotidiennes d'une FSH(rec), quelle qu'elle soit, dans un cycle de traitement de stimulation ovarienne contrôlée.

La longue durée d'action de l'activité FSH a pu être obtenue en ajoutant le peptide carboxy-terminal de la sous-unité bêta de l'hCG à la chaîne bêta de la FSH humaine.(102)

## Indications

L'utilisation des gonadotrophines est recommandée dans :

- L'induction de l'ovulation hors procréation médicalement assistée :
  - en première intention, en cas d'aménorrhée avec des tests aux progestatifs négatifs, en cas d'impossibilité ou en alternative au traitement par administration pulsatile de GnRH
  - en deuxième intention, en cas d'échec ou d'intolérance au citrate de clomifène
- L'induction d'une ovulation en vue d'une IUI
- La stimulation d'une ovulation en vue d'une fécondation in vitro avec ou sans micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïdes.(103)

## Effets indésirables

- **Grossesses multiples** : Plus fréquentes que sous citrate de clomifène, elles doivent être limitées par un monitoring soigneux (échographies pelviennes et dosage d'œstradiol afin d'apprécier la croissance folliculaire). Au cours des fécondations in vitro, le nombre d'embryons transférés doit être adapté au cas par cas à chaque patiente.
- **Hyperstimulation ovarienne** : Les hyperstimulations ovariennes mineures sont fréquentes et sans conséquence dans tous les types de stimulation. La prévention repose sur un monitoring soigneux (échographies folliculaires et dosage d'œstradiol). Dans les cas où il existe un risque élevé d'hyperstimulation ovarienne sévère, il est nécessaire de renoncer à l'administration d'hCG, à l'insémination intra-utérine ou au transfert d'embryons.
- **Fausses couches spontanées** : La fréquence des fausses couches spontanées semble augmenter par rapport aux grossesses spontanées. L'âge des patientes traitées et le type d'infertilité influent également sur la survenue de cet effet indésirable.
- **Malformations** : Aucune étude à ce jour n'a mis en évidence d'augmentation du taux de malformations après traitement par gonadotrophines.
- **Cancer de l'ovaire** : Les études rétrospectives n'ont pas démontré de lien entre l'administration de gonadotrophines et le cancer invasif de l'ovaire.
- **Autres effets indésirables** : L'interrogatoire à la recherche d'antécédents familiaux ou personnels d'accidents thromboemboliques est nécessaire, du fait de l'augmentation de ce risque lié au traitement hormonal.(103)

- **Autres effets indésirables les plus fréquents réversibles à l'arrêt du traitement :**
  - Céphalées
  - Constipation (Fostimonkit ®)
  - Diarrhée, nausées, vomissements
  - Douleur abdominale, distension abdominale
  - Réaction au point d'injection
  - Kystes ovariens, douleurs pelviennes et mammaires
  - Prise de poids

### **Schéma thérapeutique recommandé**

Le schéma thérapeutique doit être adapté à chaque patiente, en fonction de l'indication, de son âge, de sa réponse ovarienne, du rang de tentative et des effets indésirables potentiels.

Le monitoring de l'ovulation est indispensable (dosage d'œstradiol, échographie folliculaire) pour prévenir la survenue de grossesses multiples et d'hyperstimulations ovariennes. La décision de déclenchement doit tenir compte du nombre de follicules en croissance et du terrain.(103)

**Début :** Quel que soit le protocole utilisé, la stimulation sera débutée après des règles spontanées ou induites par un progestatif.

La première injection doit être faite vers le 5 ou 6ème jour pour les femmes atteintes d'OPK, au 3ème jour pour les mauvaises répondeuses et plus tard après le recrutement et la sélection folliculaires en cas d'insuffisance lutéale. En cas d'aménorrhée hypogonadotrophique le début de la stimulation n'aura pas d'importance.

**Doses :** En ce qui concerne les doses à administrer, elles devront être faibles (50 ou 70 UI) chez les femmes atteintes de dysovulation ou de dystonie ovarienne.

En cas d'anovulation sans risque d'hyperstimulation des doses plus fortes seront administrées (75 ou 100 UI). Enfin, pour les mauvaises répondeuses il faudra utiliser des doses fortes de l'ordre de 150 ou 200 UI.

Quoi qu'il en soit les doses seront à ajuster au cours des différents cycles successifs.

**Recrutement :** Le recrutement va dépendre du taux de FSH circulante en début de cycle, et de la sensibilité des follicules sélectionnables, l'ensemble étant appelé « seuil ».

En dessous de celui-ci il n'y aura pas de développement folliculaire, tandis qu'au-dessus on verra apparaître plusieurs follicules.

Cette phase du monitoring se caractérise par un taux d'œstradiol bas et stable et par la présence de petits follicules à l'échographie (<8 mm). En effet, l'œstradiol n'augmente pas au début du traitement lorsque la dose administrée de FSH est inférieure à la dose seuil. Il conviendra donc de l'augmenter progressivement.

Il faut savoir que cette phase peut être plus ou moins longue.

**Sélection :** La sélection est un moment crucial de la stimulation car il va falloir rechercher la dose minimum de gonadotrophines afin d'assurer la croissance d'un seul follicule dominant et favoriser la diminution des follicules surnuméraires.

L'échographie va permettre de comptabiliser le nombre de follicules de 10 à 12 mm, mais elle ne permet pas d'apprécier leur qualité.

Le taux d'œstradiol, va quant à lui refléter la maturation folliculaire. En effet, dans un cycle spontané, 90% de l'œstradiol circulant provient du follicule dominant. Une augmentation de 30 % par jour est un bon indice du développement d'un seul follicule dominant durant cette période de sélection. De cette étape dépend la certitude d'une grossesse mono-embryonnaire et les risques moindres d'hyperstimulation.

**Dominance** : Durant cette période, le follicule dominant va terminer sa maturation cytoplasmique et nucléaire. Comme dit précédemment, il va sécréter de grandes quantités d'œstradiol et atteindra, la majorité de temps, une taille supérieure à 14 mm à l'échographie.

**Déclenchement** : Le déclenchement de l'ovulation aura lieu lorsque les critères de maturité folliculaire seront atteints.

On entend par là :

- présence de glaire ovulatoire
- taux d'œstradiol de 150 à 200 pg/ml par follicule dominant
- un ou deux follicules de plus de 18 mm de diamètre

Dans ce cas, l'ovulation sera déclenchée soit par une injection d'hCG urinaire 5000 UI, soit par une injection d'hCG recombinante 250µg. Pour maximiser les chances de fécondation les rapports devront avoir lieu le jour de l'administration d'hCG et le lendemain de celle-ci. En cas d'insémination, elle aura lieu 35 à 36 heures après l'hCG.

Si le nombre de follicules est supérieur ou égal à 3 et/ou le taux d'œstradiol est >1000 pg/ml, alors le déclenchement ne devra pas avoir lieu afin d'éviter les risques de grossesse multiple ou d'hyperstimulation.

**Phase lutéale** : Un soutien lutéal n'est en principe pas nécessaire pour les stimulations mono ou pauci-folliculaires car elles ne sont pas source d'insuffisance lutéale.(97,98)

### **Efficacité du traitement**

Chez les patientes anovulatoires, les gonadotrophines sont très efficaces en termes d'ovulation avec des taux de 85%. Cependant les taux d'ovulation mono-folliculaire vont être plus faibles, de l'ordre de 70%.

Les taux de grossesse sont quant à eux, d'environ 20% par cycle et 40% par patiente. Celui de grossesse multiple est généralement compris entre 5 et 10% et sera fonction de la rigueur avec laquelle est appliquée le protocole de stimulation.

Concernant les patientes ovulatoires, les taux de grossesse vont quasiment être doublés par rapport au citrate de clomifène, et cela en partie grâce à l'obtention d'un plus grand nombre de follicules.

Par ailleurs, les taux de grossesse multiple vont également être plus élevés.

C'est pour cela que ce type de protocole doit être réservé aux cas les moins favorables des patientes présentant des signes d'insuffisance ovarienne débutante.



La stimulation par gonadotrophine est une thérapeutique efficace qui doit cependant être maniée avec prudence par des médecins expérimentés afin d'en limiter les risques au maximum.(97)

### Médicaments commercialisés en France

Activité	Origine	DCI	Spécialité(s)
<b>FSH</b>	Urinaire	Urofollitropine	Fostimonkit ®
	Recombinante	Follitropine alfa	Gonal-f ® Bemfola ®
		Follitropine bêta	Puregon ®
		Corifollitropine alfa	Elonva ®
<b>LH</b>	Recombinante	Lutropine alfa	Luveris ®
<b>FSH + LH</b>	Urinaire	Ménotropine ou hMG	Ménopur ®
	Recombinante	Follitropine alfa + Lutropine alfa	Pergoveris ®

Tableau 1 : Gonadotrophines utilisées en France pour stimuler la croissance folliculaire.(99)

Spécialités Conditionnement	FSH/LH (UI)	Présentation	Injection	Conservation
<b>Fostimonkit ®</b> Boite de 1 et de 5	75/0 150/0 225/0 300/0	Flacon de poudre + seringue pré-remplie de 1 ml pour l'injection sous-cutanée + aiguilles d'administration	SC	- T≤25°C avant utilisation et à l'abri de la lumière - A utiliser immédiatement après reconstitution
<b>Gonal-f ®</b>	75/0	Poudre et solvant pour solution injectable (unidose)	SC	- T≤25°C avant utilisation et à l'abri de la lumière - A utiliser immédiatement après ouverture et reconstitution

<b>Gonal-f ®</b>	450/0 1050/0	Poudre et solvant pour solution injectable (mutidose) + aiguilles d'administration	SC	- T≤25°C avant utilisation et à l'abri de la lumière - Après reconstituée reste stable pendant 28 jours à une T≤25°C
	300/0 450/0 900/0	Stylo pré-rempli pour injection (multidose) + aiguilles d'administration		- A conserver au réfrigérateur (2°C≥T≤8°C) avant utilisation, jusqu'à la date de péremption - A une T≤25°C pendant 3 mois avant ouverture - Après ouverture reste stable pendant 28 jours à T≤25°C
<b>Bemfola ®</b> Boite de 1 stylo pré-rempli	75/0 150/0 225/0 300/0 450/0	Stylo pré-rempli pour injection (unidose) + aiguilles d'administration	SC	- A conserver au réfrigérateur (2°C≥T≤8°C) avant utilisation, jusqu'à la date de péremption - A une T≤25°C pendant 3 mois avant ouverture
<b>Elonva ®</b> Boite de 1 seringue	100/0 150/0	Seringue Luer-lock préremplie + aiguille	SC	- A conserver au réfrigérateur (2°C≥T≤8°C) avant utilisation, jusqu'à la date de péremption - A une T≤25°C pendant 1 mois avant ouverture
<b>Puregon ®</b> Boite de 5 (Flacon) et de 1 (Cartouche)	50/0 75/0	Flacon de solution injectable	SC ou IM	- A conserver au réfrigérateur (2°C≥T≤8°C) avant utilisation, jusqu'à la date de péremption - A une T≤25°C pendant 3 mois avant ouverture - A utiliser immédiatement après ouverture et reconstitution

<b>Puregon</b> ® Boite de 5 (Flacon) et de 1 (Cartouche)	300/0 600/0 900/0	Cartouche de solution injectable + aiguilles d'administration, à utiliser avec le stylo injecteur Puregon Pen	SC	- A conserver au réfrigérateur ( $2^{\circ}\text{C} \geq T \leq 8^{\circ}\text{C}$ ) avant utilisation, jusqu'à la date de péremption - A une $T \leq 25^{\circ}\text{C}$ pendant 3 mois avant ouverture - Après ouverture reste stable pendant 28 jours à $T \leq 25^{\circ}\text{C}$
<b>Luveris</b> ® Boite de 1 et de 3	0/75	Poudre et solvant pour solution injectable	SC	- $T \leq 25^{\circ}\text{C}$ avant utilisation et à l'abri de la lumière - A utiliser immédiatement après ouverture et reconstitution
<b>Ménopur</b> ® Boite de 5	75/75	Poudre et solvant pour solution injectable	IM ou SC	- $T \leq 25^{\circ}\text{C}$ avant utilisation et à l'abri de la lumière - A utiliser immédiatement après ouverture et reconstitution
<b>Ménopur</b> ® Boite de 1	600/600	Poudre et solvant pour solution injectable + aiguilles d'administration	SC	- A conserver au réfrigérateur ( $2^{\circ}\text{C} \geq T \leq 8^{\circ}\text{C}$ ) avant utilisation, jusqu'à la date de péremption - Après ouverture reste stable pendant 28 jours à $T \leq 25^{\circ}\text{C}$
<b>Pergoveris</b> ® Boite de 1 et de 10	150/75	Poudre et solvant pour solution injectable	SC	- $T \leq 25^{\circ}\text{C}$ avant utilisation et à l'abri de la lumière - A utiliser immédiatement après ouverture et reconstitution

Tableau 2 : Récapitulatif des caractéristiques des gonadotrophines (78)

Spécialités DCI	Origine Activité	Présentation	Posologie Voie	Conservation
<b>Gonadotrophine chorionique endo</b> ® Gonadotrophine chorionique	Extraite de l'urine de femme enceinte, mêmes propriétés que la LH	Ampoules de poudre + ampoules de solvant de 1 ml	3000 à 10 000 UI par IM, 24 à 48 h après la dernière injection d'hMG	- T≤25°C avant reconstitution - A utiliser immédiatement après ouverture
<b>Ovitrelle</b> ® Choriogonadotrophine alfa	Analogue de structure de la LH obtenue par génie-génétique	Cartouche en stylo pré-rempli de 0,5 ml + aiguille d'injection	250 µg par SC, 24 à 48 h après obtention d'une croissance folliculaire adéquate	- A conserver au réfrigérateur (2°C≥T≤ 8°C) avant utilisation - A utiliser immédiatement après ouverture

Tableau 3 : Gonadotrophines chorioniques utilisées en France pour déclencher l'ovulation(104,105)

## **+** Implication du pharmacien

- Certains de ces traitements ne contiennent ni seringues ni aiguilles (Gonal-f® 75UI, Puregon® 50 et 75 UI, Luveris®, Ménopur® 75 UI et Pergoveris®), celles-ci seront à ajouter par le pharmacien.
- Joindre à la dispensation de l'ordonnance un mini-collecteur pour les déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) perforants (aiguilles, seringues, stylos...).
- La prescription est réservée aux spécialistes en gynécologie, gynécologie-obstétrique, endocrinologie et métabolisme ou urologie.
- La solution doit impérativement être limpide et sans particules. Si ça n'est pas le cas elle doit être jetée selon la réglementation en vigueur, c'est à dire jetée dans un mini-collecteur.
- Il faudra rappeler à la patiente les conditions de préparation et de reconstitution des médicaments (cf Instructions de préparation et d'administration).
- Il est important de rappeler aux patientes que l'injection sous-cutanée doit se faire lentement dans le but de diminuer la douleur ainsi que les fuites.
- Toutes les gonadotrophines sont à injecter en sous-cutanée mis à part le Puregon® 50 et 75 UI et le Ménopur® 75 UI qui peuvent également l'être en intramusculaire.
- La Gonadotrophine chorionique endo® ne peut être administrée que par voie intramusculaire.
- L'injection doit avoir lieu à la même heure chaque jour pendant la durée du traitement. Néanmoins il faut rassurer la patiente, un léger décalage d'une à deux heures est possible.

- Il faut rappeler à la patiente quelles sont les zones d'injection sous-cutanée (abdomen inférieur et supérieur, face antérieure des cuisses, région fessière supérieure) et qu'il est important qu'elle change le point d'injection quotidiennement afin d'éviter l'apparition de lipoatrophie.
- Pour le Puregon ®, la quantité de FSH délivrée par le stylo est supérieure de 18% comparativement à une seringue conventionnelle. Aussi, s'il y a passage au cours d'un cycle de traitement d'une seringue conventionnelle au stylo injecteur, alors des petits ajustements de doses peuvent être nécessaires afin d'éviter qu'une dose trop forte ne soit administrée.(106)
- Il est recommandé après une première administration d'un médicament issu de la biotechnologie de ne pas changer le produit administré au patient (qu'il s'agisse du biosimilaire ou du produit de référence), afin de limiter les risques d'immunisation et d'assurer la traçabilité du suivi de pharmacovigilance.
- Luveris ® et Pergoveris ® peuvent être associés à de la follitropine alpha et co-administrés en une seule injection. (107,108)
- Une seule injection sous-cutanée de la dose recommandée d'Elonva ® peut ainsi remplacer les 7 premières injections quotidiennes d'une FSH(rec).
- Elonva ® est prévu pour une seule et unique injection sous-cutanée. Des injections supplémentaires d'Elonva ® ne doivent pas être administrées au cours du même cycle de traitement.
- Après l'injection d'Elonva ®, aucun médicament additionnel contenant de la FSH(rec) ne doit être administré avant le 8e jour de stimulation.
- Lors de la délivrance il faudra rappeler à la patiente les règles de conservation de son médicament :
  - au réfrigérateur : Gonal-f ® stylo pré-rempli, Bemfola ®, Puregon ®, Ménopur ® 600 UI, Ovitrelle ®
  - à température ambiante : Fostimonkit ®, Gonal-f ® poudre avec solvant, Luveris ®, Ménopur ® 75 UI, Pergoveris ®, Gonadotrophine chorionique endo ® (106–111)
- L'injection d'hCG peut induire un test de grossesse faussement positif pendant 8 à 15 jours selon la dose injectée. La réalisation d'un nouveau test quelques jours plus tard peut être recommandée en cas de doute.(104)

### **Instructions de préparation et d'administration**

Quel que soit le traitement utilisé, il est important que la surface de travail soit propre et que les mains soient lavées.

- **Fostimonkit ®**

La solution à injecter doit être préparée juste avant l'injection.

Chaque flacon est à usage unique.

Le produit doit être reconstitué sous conditions aseptiques.

Fostimonkit ne doit être reconstitué qu'avec le solvant fourni dans la seringue pré-remplie.

Placer sur la surface propre tous les accessoires suivants :

- deux cotons imbibés d'alcool,
- un flacon contenant la poudre de Fostimonkit,
- une seringue pré-remplie de solvant,
- une aiguille pour la reconstitution de la solution à injecter,
- une aiguille fine pour l'injection sous-cutanée

Reconstitution de la solution à injecter, utilisant un flacon de poudre :

- Retirer le capuchon de la seringue pré-remplie, monter l'aiguille pour reconstitution (aiguille longue) sur la seringue.
- Retirer le capuchon plastique coloré du flacon contenant la poudre en le soulevant doucement. Désinfecter la surface du bouchon en caoutchouc en l'essuyant avec un tampon imbibé d'alcool et laisser sécher.
- Prendre la seringue, retirer le capuchon protecteur de l'aiguille et injecter doucement le solvant dans le flacon de poudre à travers le milieu du dessus du capuchon en caoutchouc. Appuyer fermement sur le piston pour faire descendre toute la solution dans la poudre.  
Ne pas secouer mais faire doucement rouler le flacon entre les doigts jusqu'à dissolution complète de la poudre, en prenant soin d'éviter la formation de mousse.
- Une fois la poudre dissoute, aspirer doucement la solution dans la seringue.
- Avec la seringue toujours en place, retourner le flacon tête en bas, en s'assurant que l'extrémité de l'aiguille est bien recouverte par le liquide, tirer doucement sur le piston afin d'aspirer toute la solution dans la seringue.
- Vérifier que la solution reconstituée est claire et incolore.

Pour la préparation de doses plus élevées, utilisant plus d'un flacon de poudre, il faut alors prélever à nouveau avec la seringue le contenu reconstitué du premier flacon et l'injecter lentement dans un second flacon en répétant les étapes 1 à 4 et ce jusqu'à ce que le contenu du nombre de flacons correspondant au dosage prescrit soit dissous.(103–111)

Injection de la dose :

- Injecter la solution immédiatement dans l'une des zones indiquées par le médecin.
- Nettoyer la zone de peau choisie avec un coton imbibé d'alcool en décrivant des mouvements circulaires.
- Pincer fermement la peau entre deux doigts et enfoncer l'aiguille d'un coup sec avec un angle de 45° à 90°.
- Injecter le produit sous la peau en poussant doucement le piston, en prenant tout le temps nécessaire pour injecter toute la solution.
- Retirer immédiatement l'aiguille et nettoyer le site d'injection avec un coton imbibé d'alcool en décrivant des mouvements circulaires.
- Lorsque l'injection est terminée, jeter immédiatement les seringues usagées.  
(111)

- **Gonal-f®**

- *Poudre et solvant pour solution injectable*

Placer sur la surface propre tous les accessoires suivants :

- deux cotons imbibés d'alcool
- la seringue pré-remplie contenant le solvant
- le flacon contenant Gonal-f®
- une seringue vide pour l'injection

Préparation de la solution :

- Enlever les capuchons protecteurs du flacon de poudre et de la seringue pré-remplie.
- Prendre la seringue pré-remplie, introduire l'aiguille dans le flacon de poudre et injecter doucement tout le solvant.
- Retirer la seringue du flacon et la jeter (remettez le capuchon protecteur en place pour éviter de se blesser).

Le flacon contient plusieurs doses de Gonal-f®. Il faut donc le conserver plusieurs jours et prélever chaque jour uniquement la dose prescrite. Toute solution non utilisée doit être jetée au plus tard 28 jours après ouverture.

Préparation de la seringue pour l'injection :

- Remuer doucement le flacon de Gonal-f® préparé précédemment sans l'agiter. S'assurer que la solution est limpide et qu'elle ne contient pas de particule.
- Prendre la seringue pour l'injection et la remplir d'air en tirant le piston jusqu'à la graduation correspondant à la dose prescrite, exprimée en unités internationales (UI) de FSH.
- Introduire la seringue dans le flacon, mettre le flacon la tête en bas et injecter l'air dans le flacon.
- Aspirer la dose prescrite de Gonal-f® dans la seringue en tirant le piston jusqu'à la graduation correspondant à la dose voulue, exprimée en UI de FSH.
- Eliminer les bulles d'air en tenant la seringue verticalement, l'aiguille dirigée vers le haut, puis tapoter doucement la seringue pour faire remonter les bulles. Pousser sur le piston jusqu'à ce que les bulles d'air aient disparu.

Injection de la dose : idem Fostimonkit®

- *Solution injectable en stylo pré-rempli*

Placer sur la surface propre tous les accessoires suivants :

- cotons imbibés d'alcool
- le stylo pré-rempli
- une aiguille

Préparation du stylo pré-rempli pour l'injection :

- Retirer le capuchon du stylo

- Fixer l'aiguille :
  - Prendre une aiguille neuve.
  - Utiliser exclusivement les aiguilles « à usage unique » fournies avec le stylo pré-rempli de Gonal-f®. Retirer la languette détachable.
  - Maintenir fermement le capuchon extérieur de l'aiguille.
  - Vérifier que la languette détachable fermant le capuchon extérieur de l'aiguille n'est ni déchirée, ni détachée.
  - Retirer la languette détachable.
  - Maintenir fermement le capuchon extérieur de l'aiguille.
  - Insérer l'embout fileté du stylo à l'intérieur du capuchon extérieur de l'aiguille et le visser jusqu'à ce qu'il soit bien fixé.
  - Enlever le capuchon extérieur de l'aiguille en le tirant doucement. Laisser le capuchon intérieur de l'aiguille en place.
- Sélectionner la dose nécessaire en tournant le bouton de sélection de dose jusqu'à lire sur l'écran d'affichage la dose prescrite par le médecin.

Injection de la dose :

- Nettoyer le site d'injection en l'essuyant à l'aide d'un coton imbibé d'alcool.
- Vérifier à nouveau la dose indiquée sur l'écran d'affichage de dose.
- Enlever précautionneusement le capuchon intérieur de l'aiguille et le jeter.
- Injecter la dose en introduisant doucement l'aiguille dans la peau, puis en appuyant à fond sur le bouton de sélection de dose.
- Laisser l'aiguille dans la peau, le bouton de sélection de dose enfoncé, pendant au moins 10 secondes.
- Le nombre correspondant à la dose montrée sur l'écran d'affichage va retourner à 0. Ceci indique que la dose complète a été administrée.
- Retirer l'aiguille de la peau et replacer soigneusement le capuchon extérieur de l'aiguille sur celle-ci.
- Saisir le capuchon extérieur de l'aiguille et dévisser l'aiguille en la tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.
- Replacer le capuchon du stylo sur celui-ci.
- Jeter l'aiguille utilisée avec les précautions d'usage.(110)

Gonal-f® n'est pas conçu pour permettre le retrait de la cartouche.

- **Bemfola®**
  - *Solution injectable en stylo pré-rempli*

Placer sur la surface propre tous les accessoires suivants :

- cotons imbibés d'alcool
- le stylo pré-rempli
- une aiguille

Préparation du stylo pré-rempli pour l'injection :

- Retirer le capuchon du stylo
- Fixer l'aiguille :
  - Prendre une aiguille neuve.
  - Utiliser exclusivement l'aiguille « à usage unique » fournie avec le stylo pré-rempli de Bemfola®. Retirer la languette détachable.
  - Maintenir fermement le capuchon extérieur de l'aiguille.



- Vérifier que la languette détachable fermant le capuchon extérieur de l'aiguille n'est ni déchirée, ni détachée.
- Retirer la languette détachable.
- Maintenir fermement le capuchon extérieur de l'aiguille.
- Insérer l'embout fileté du stylo à l'intérieur du capuchon extérieur de l'aiguille et le visser jusqu'à ce qu'il soit bien fixé.
- Enlever le capuchon extérieur de l'aiguille en le tirant doucement. Laisser le capuchon intérieur de l'aiguille en place.
- Sélectionner la dose nécessaire en tournant le bouton de sélection de dose jusqu'à lire sur l'écran d'affichage la dose prescrite par le médecin.

Injection de la dose :

- Nettoyer le site d'injection en l'essuyant à l'aide d'un coton imbibé d'alcool.
- Vérifier à nouveau la dose indiquée sur l'écran d'affichage de dose.
- Enlever précautionneusement le capuchon intérieur de l'aiguille et le jeter.
- Injecter la dose en introduisant doucement l'aiguille dans la peau, puis en appuyant à fond sur le bouton de sélection de dose.
- Laisser l'aiguille dans la peau, le bouton de sélection de dose enfoncé, pendant au moins 10 secondes.
- Le nombre correspondant à la dose montrée sur l'écran d'affichage va retourner à 0. Ceci indique que la dose complète a été administrée.
- Retirer l'aiguille de la peau et replacer soigneusement le capuchon extérieur de l'aiguille sur celle-ci.
- Saisir le capuchon extérieur de l'aiguille et dévisser l'aiguille en la tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.
- Replacer le capuchon du stylo sur celui-ci.

Jeter l'aiguille utilisée ainsi que le stylo avec les précautions d'usage.

Bemfola ® n'est pas conçu pour permettre le retrait de la cartouche.

- **Puregon ®**
  - *Flacon de solution*

Placer sur la surface propre tous les accessoires suivants :

- cotons imbibés d'alcool
- le flacon de Puregon ®
- une seringue
- une aiguille pour prélever la solution
- une aiguille fine pour l'injection sous-cutanée

Préparation de la seringue :

- Enlever l'opercule d'inviolabilité du flacon.
- Placer une aiguille sur une seringue et transpercer à l'aide de l'aiguille le bouchon en caoutchouc du flacon.
- Aspirer la solution dans la seringue et remplacer l'aiguille par une aiguille à injection.

- Tenir la seringue avec l'aiguille vers le haut et taper doucement pour forcer les bulles d'air à aller vers le haut ; pousser alors le piston de la seringue jusqu'à ce que l'air ait été totalement expulsé et qu'il ne reste que la solution de Puregon ® dans la seringue.

Injection de la dose :

- Tapoter la zone d'injection pour stimuler les terminaisons nerveuses et diminuer les sensations douloureuses au moment de la piqûre.
- Désinfecter le site d'injection pour enlever les bactéries présentes au niveau de la peau. Nettoyer environ 5 centimètres autour du point d'injection et laisser sécher le désinfectant au moins une minute avant de piquer.
- Pincer un peu la peau. Avec l'autre main, introduire l'aiguille selon un angle de 90° par rapport à la surface de la peau.
- Pousser doucement et régulièrement le piston, la solution sera alors injectée correctement et la peau ne sera pas abîmée.
- Retirer rapidement la seringue et exercer une pression au niveau du site d'injection à l'aide d'une compresse imbibée de désinfectant. Un massage délicat du site d'injection - tout en maintenant la pression - aidera la solution à se disperser et fera disparaître toute sensation désagréable.

- *Solution en cartouche à utiliser avec le stylo injecteur Puregon Pen ®*

Placer sur la surface propre tous les accessoires suivants :

- cotons imbibés d'alcool
- le stylo Puregon Pen ®
- une cartouche de Puregon ®
- une aiguille

Préparation du stylo pour l'injection :

- En tenant fermement le corps du stylo d'une main, retirer le capuchon protecteur avec l'autre main.
- Dévisser le corps du stylo du chargeur de la cartouche. Poser séparément le corps du stylo et le chargeur sur une surface propre et sèche.
- Retirer la cartouche de son emballage. S'assurer que la solution est à température ambiante avant de l'utiliser. Nettoyer le bouchon en caoutchouc de la cartouche avec un coton imprégné d'alcool. Prendre le chargeur pour y insérer la cartouche. Introduire en premier lieu l'extrémité comportant la capsule cerclée de métal.
- Prendre le corps du stylo et le mettre en contact avec le chargeur de la cartouche. La vis noire doit s'appuyer sur le piston en caoutchouc de la cartouche. Visser le corps du stylo entièrement dans le chargeur de cartouche. S'assurer qu'il n'y a pas d'espace entre le corps du stylo et le chargeur de la cartouche. La flèche sur le chargeur de la cartouche doit être centrée sur la marque jaune présente sur le corps bleu du stylo.
- Avant de fixer une nouvelle aiguille, s'assurer qu'il y a une cartouche dans le chargeur. Nettoyer l'extrémité ouverte du chargeur de la cartouche avec un coton imprégné d'alcool.
- Retirer l'aiguille de son enveloppe externe de protection. Oter la pellicule papier de protection.

- Tenir l'enveloppe externe de protection de l'aiguille fermement dans une main et dans l'autre le chargeur de la cartouche. Pousser l'extrémité du chargeur de la cartouche dans l'enveloppe externe de protection. Les visser ensemble solidement.

#### Injection de la dose :

- Désinfecter le site d'injection pour enlever les bactéries présentes au niveau de la peau. Nettoyer environ 5 centimètres autour du point d'injection et laisser sécher le désinfectant au moins une minute avant de piquer.
- Retirer délicatement l'enveloppe externe de protection de l'aiguille tout en laissant en place l'enveloppe interne.
- Retirer soigneusement l'enveloppe interne de protection de l'aiguille et la jeter. Ne pas toucher l'aiguille et éviter tout contact avec une quelconque surface lorsqu'elle est à l'air libre.
- Tenir le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut. Tapoter le chargeur de la cartouche avec le doigt afin d'aider les bulles d'air à remonter vers le haut de l'aiguille. Si c'est une cartouche neuve dans le stylo, suivre les instructions suivantes :
  - Tourner le sélecteur de doses jusqu'à entendre un clic. Avec l'aiguille pointée vers le haut, pousser le bouton d'injection.
  - Surveiller l'apparition d'une gouttelette à l'extrémité de l'aiguille.
- Sélectionner la dose en tournant le sélecteur de doses.
- Pincer la zone de peau déjà désinfectée entre deux doigts. Avec l'autre main, insérer franchement la totalité de l'aiguille dans la peau. Pousser le bouton d'injection jusqu'au bout afin d'injecter la totalité de la dose. Attendre 5 secondes avant de retirer l'aiguille de la peau.
- Retirer l'aiguille et appuyer fermement sur le site d'injection avec un coton imprégné d'alcool.
- Placer l'enveloppe externe de protection de l'aiguille sur une table à surface plane avec l'ouverture tournée vers le haut. Sans tenir l'enveloppe externe de protection de l'aiguille, insérer avec soin l'aiguille dans l'ouverture de l'enveloppe externe de protection de l'aiguille et appuyer fermement. L'enveloppe externe de protection de l'aiguille doit alors être attachée au chargeur de cartouche et recouvrir l'aiguille.
- Prendre l'enveloppe externe de protection de l'aiguille et l'utiliser pour dévisser l'aiguille du chargeur de cartouche. Jeter soigneusement et immédiatement l'enveloppe externe de protection contenant l'aiguille utilisée.
- S'il reste suffisamment de Puregon® pour d'autres injections, remettre le capuchon du stylo sur le corps du stylo et le conserver, soit dans le réfrigérateur entre +2°C et +8°C (ne pas congeler), soit à une température inférieure ou égale à +25°C.

#### Retrait de la cartouche vide de Puregon® :

- Dévisser le corps du stylo du chargeur de la cartouche.
- Mettre le corps du stylo sur une surface propre et sèche et retirer la cartouche vide du chargeur de cartouche. Jeter prudemment la cartouche vide de Puregon® dans le même récipient sécurisé que pour les aiguilles.(106)

- **Luveris ®**

Placer sur la surface propre tous les accessoires suivants :

- un flacon de Luveris ®,
- une ampoule de solvant,
- deux cotons imbibés d'alcool,
- une seringue,
- une aiguille de reconstitution pour dissoudre la poudre dans le solvant,
- une aiguille fine pour l'injection sous-cutanée

Préparation de la solution :

- Ouvrir l'ampoule de solvant au niveau de la tête de l'ampoule en tapotant doucement le haut de l'ampoule pour faire descendre le liquide qui pourrait se trouver dans la tête ou le col. Appuyer fermement sur l'ampoule au-dessus du col et la casser en faisant levier au niveau du point coloré. Une fois l'ampoule ainsi ouverte, la placer soigneusement verticalement sur la surface de travail.
- Fixer l'aiguille de reconstitution à la seringue. Avec la seringue dans une main, saisir l'ampoule de solvant, y introduire l'aiguille et aspirer tout le solvant contenu dans l'ampoule.
- Enlever le capuchon protecteur en plastique du flacon de poudre de Luveris®, prendre la seringue et injecter lentement le solvant dans le flacon de Luveris ® (à travers le bouchon). Remuer très doucement, sans enlever la seringue, sans agiter.
- Une fois que la poudre est dissoute vérifier que la solution obtenue est limpide et ne contient pas de particules. Retourner le flacon la tête en bas et aspirer doucement la solution obtenue dans la seringue.

Injection de la dose :

- Retirer l'aiguille utilisée pour la reconstitution et la remplacer par l'aiguille fine pour injection. Eliminer les éventuelles bulles d'air de la seringue en la tenant verticalement, l'aiguille dirigée vers le haut, et en tapotant doucement la seringue de façon à ce que les bulles d'air remontent en haut. Pousser très doucement sur le piston jusqu'à ce que les bulles d'air aient disparu.
- Désinfecter la peau au niveau du site d'injection choisi avec un coton imbibé d'alcool.
- Pincer fermement la peau entre deux doigts et enfoncer l'aiguille d'un coup sec (avec un angle de 45 à 90 degrés). Pour injecter la solution, pousser doucement sur le piston. Prendre tout le temps nécessaire pour injecter toute la solution.
- Retirer immédiatement l'aiguille après l'injection et frotter avec un coton imbibé d'alcool le point d'injection, en faisant des mouvements circulaires.
- Lorsque l'injection est terminée, jeter immédiatement toutes les aiguilles et récipients en verre vides dans un récipient prévu à cet effet. Toute solution non utilisée doit être jetée.(107)

- **Ménopur®**

- *Flacon de solution de 75 UI*

Même procédure que pour la solution de Luveris®.

- *Flacon de solution de 600 UI*

Même procédure que pour la poudre et le solvant pour solution injectable de Gonal-f®.

- **Pergoveris®**

Même procédure que pour la solution de Luveris®.

### **c) La gonadolibérine : gonadoréline Lutrelef®**

La gonadolibérine aussi appelée gonadotropin-releasing hormone (GnRH), est une hormone sécrétée par les neurones à GnRH et libérée dans le système porte hypothalamo-hypophysaire. Elle est responsable de la sécrétion des gonadotrophines, FSH et LH par l'antéhypophyse dans le sang périphérique.

La sécrétion de la GnRH est pulsatile. La fréquence et l'amplitude des pulses de GnRH guident la production et/ou la sécrétion préférentielle de FSH et/ou de LH selon les différentes phases du cycle menstruel : une pulsatilité plus lente sera plutôt en faveur de la sécrétion de FSH, tandis qu'une pulsatilité plus rapide favorisera la sécrétion de LH.

En 1980 ont été obtenues les 2 premières grossesses chez des patientes en aménorrhée hypothalamique grâce à la supplémentation pulsatile de GnRH.

La gonadoréline, Lutrelef® est un peptide recombinant obtenu par génie génétique. Il est administré par un système sous-cutané relié à une télécommande qui a pour but de recréer la sécrétion pulsatile de GnRH.(112)

### **Mécanisme d'action**

Le Lutrelef® est un décapeptide de synthèse identique à la GnRH naturelle sécrétée de façon pulsatile par l'hypothalamus.

L'administration pulsatile de gonadoréline entraîne une stimulation de la sécrétion gonadotrope et la libération de LH et de FSH.

## Pharmacocinétique

Son administration va se faire soit par voie intraveineuse soit par voie sous-cutanée. Le pic plasmatique de Lutrelef® est alors obtenu en 3 minutes après l'injection intraveineuse, avec retour au taux basal en 30 minutes, et en 15 minutes par injection sous-cutanée, avec retour au taux basal en 60 minutes.

Sa demi-vie est de  $5,6 \pm 0,4$  minutes.

La principale voie de dégradation de ce médicament est rénale.

## Indications

Le Lutrelef® est indiqué chez les femmes présentant une stérilité consécutive à une anovulation d'origine hypothalamique.

Il va être utilisé en première intention en cas d'anovulation fonctionnelle d'origine hypothalamique (WHO I) et en seconde intention en cas d'échec au citrate de clomifène dans les aménorrhées de type IIa (WHO IIa) selon l'OMS.(113)

## Effets indésirables

- **Grossesses multiples** : Il peut exister un faible risque de grossesses multiples. Celles-ci sont plus rares qu'avec les autres inducteurs de l'ovulation.
- **Réactions au point d'injection** : douleur, induration ou urticaire, peuvent survenir. Ces réactions sont rares et inhérentes à la voie d'administration du produit.
- **Autres effets indésirables** : réactions d'hypersensibilité immédiate pouvant se manifester par un urticaire, un œdème de Quincke, un bronchospasme ou un choc anaphylactique.

## Schéma thérapeutique recommandé

La dose de gonadoréline est fixée en fonction de la sévérité du déficit fonctionnel ou organique en GnRH.

Elle peut être administrée via le set Zyklomat Pulse® ou avec le dispositif auto injecteur Lutrepulse®.

- **Avec le set Zyklomat Pulse®**

La posologie préconisée est de 5 à 20 µg par pulse de quelques secondes toutes les 90 minutes. Dans le cas où la posologie de 5 µg se révèle insuffisante, un essai à 10 µg par pulse devra être envisagé avant de passer à une posologie de 20 µg par pulsation.

- **Avec le dispositif auto injecteur Lutrepulse ®**

La posologie recommandée est de 10 à 20 µg par pulse toutes les 90 minutes. L'intervalle d'administration de 90 minutes peut être modifié et porté à 120 minutes, si nécessaire. La dose initiale en sous cutanée est de 10 µg. Dans le cas où la posologie se révèle inefficace la dose peut être augmentée progressivement jusqu'à 20 µg par pulse.

### **Mode d'administration**

- **Avec le set Zyklomat Pulse ®**

L'administration de gonadoréline va se faire soit par voie intraveineuse, soit par voie sous-cutanée à intervalle de 90 minutes.

En cas d'administration intraveineuse, le cathéter veineux du système Zyklomat est introduit dans des conditions stériles dans une veine de l'avant-bras.

Il faut alors dissoudre le lyophilisat à l'aide de 3,2 ml de solvant joint, puis ajouter 1000 UI d'héparine.

En cas d'administration sous-cutanée, le cathéter est introduit dans l'hypoderme entre la symphyse pubienne et l'ombilic.

Dans ce cas il faut dissoudre le lyophilisat à l'aide de 3,2 ml de solvant joint, sans addition d'héparine.

La solution hormonale ainsi reconstituée est transvasée dans un réservoir stérile, et administrée de façon pulsatile à l'aide de la pompe Zyklomat Pulse et du système de tubulures, par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Par ce procédé, la quantité de gonadoréline programmée dans la pompe est injectée à l'aide d'un cathéter à demeure. Ce processus de pompage se répète toutes les 90 minutes. Le contenu du réservoir est donc suffisant pour un traitement de 10 jours, en utilisation standard.

Si l'ovulation n'a pas eu lieu, le traitement est renouvelé.

Alternativement, la fonction du corps jaune peut être soutenue par l'administration intramusculaire de hCG exogène (1500 UI) à intervalle de 3 jours ou de progestérone pendant 14 jours.

- **Avec le dispositif auto-injecteur LutrePulse ®**

L'administration de gonadoréline va se faire par voie sous-cutanée uniquement à intervalle de 90 minutes.

La poudre de Lutrelif ® 3,2 mg est à dissoudre à l'aide de 3,2 ml du solvant fourni à cet effet. Pour cela il faut fixer l'aiguille sur la seringue et prélever 3,2 ml de solvant puis les introduire dans le flacon de poudre. La solution ainsi obtenue est celle qui va être introduite dans le réservoir du système de pompe à perfusion LutrePulse ®.

2,0 ml de la solution ainsi reconstituée sont injectés dans le réservoir de l'auto-injecteur LutrePulse ®.

Le contenu d'un auto-injecteur est suffisant pour un traitement de 3 jours. A l'issue des trois jours d'utilisation, l'auto-injecteur doit être jeté. Pour tout traitement ultérieur, il convient de répéter l'opération en procédant à une nouvelle reconstitution de la solution de Lutrelef® qui sera injectée dans un nouvel auto-injecteur.

L'auto-injecteur LutrePulse® est conditionné dans le set LutrePulse® ou séparément.

## **+** Implication du pharmacien

- LutrePulse® est le nouveau dispositif auto-injecteur créé pour remplacer le Zykloamat Pulse®.
- L'administration de gonadoréline se fait exclusivement par voie sous-cutanée avec le LutrePulse®.
- LutrePulse® nécessite, pour son fonctionnement et ses réglages, une télécommande prêtée par le laboratoire Ferring. Celle-ci est programmée par le médecin ou l'infirmière et devra être rapportée à ceux-ci à la fin du traitement.
- Une boîte de Lutrelef® (poudre + solvant) à une durée de 3 jours.
- Le produit est à conserver à une température de 25°C.
- Un set LutrePulse® contient 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant pour solution injectable, 3 seringues et 3 aiguilles pour la reconstitution de la poudre et 3 dispositifs auto-injecteurs conditionnés chacun avec une seringue et une aiguille pour le remplissage.
- Par conséquent une boîte de recharge de Lutrelef® ne contient que 1 flacon de poudre et 1 flacon de solvant pour solution injectable.
- Il faudra rappeler à la patiente les conditions de préparation et de reconstitution du médicament, ainsi que celles du remplissage de la pompe.
- Joindre à la dispensation de l'ordonnance un mini-collecteur pour les déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) perforants (aiguilles, seringues, dispositifs auto-injecteurs...).
- Conseiller aux patientes d'éviter les bains. Les douches sont possibles bien que le dispositif ne soit pas étanche.
- La télécommande doit être tenue à distance des téléphones portables qui peuvent provoquer des interférences à l'origine d'un blocage et du déclenchement d'une alarme de la pompe.
- En cas de blocage de la pompe, une réinitialisation de celle-ci est nécessaire avec mise en place d'un nouveau produit reconstitué et donc la perte de celui en place.
- Le fonctionnement de la télécommande nécessite des piles. Il faut donc rappeler à la patiente de prévoir des piles de rechange.
- Le dispositif d'auto-injection, une fois chargé et synchronisé avec la télécommande (qui identifie la patiente, la date, la posologie), se colle sur la peau au niveau de l'abdomen par exemple. L'administration sous-cutanée est alors automatique, sans nécessité de l'intervention d'une infirmière.(112,113)



## **Contrôle de l'ovulation**

Le monitoring de l'ovulation, par échographie pelvienne et dosages plasmatiques d'œstradiol, de LH puis de progestérone en phase lutéale est indispensable, afin de vérifier l'efficacité du traitement (obtention d'une ovulation) et l'absence de complication (recrutement multi-folliculaire, exceptionnelle avec l'administration pulsatile de GnRH).

Un premier contrôle vers le 7 ou 8ème jours de l'initiation du traitement est recommandé, puis tous les 3 à 7 jours selon l'évolution. En cas d'absence de réponse, la posologie peut être augmentée.(112)

## **Déclenchement de l'ovulation et soutien de la phase lutéale**

Sous administration pulsatile de GnRH, la croissance folliculaire et l'hyperœstrogénie qui en résulte entraînent un pic de gonadotrophines endogènes responsables d'une ovulation, sans qu'il ne soit nécessaire d'administrer un bolus d'hCG.

Néanmoins, certaines patientes apprécient de connaître précisément la date d'ovulation (plus facile avec un « déclenchement ») afin de pouvoir « optimiser » les rapports sexuels. Dans cette situation, on attend classiquement d'obtenir des diamètres folliculaires d'environ 18–20mm pour administrer l'hCG.

Aucune de ces deux attitudes n'a prouvé sa supériorité.

En ce qui concerne le soutien de la phase lutéale, trois schémas de soutien sont possibles :

- le maintien de la pompe à GnRH jusqu'au début de grossesse ou la survenue de menstruations
- le retrait de la pompe à GnRH dès l'apparition d'une progestéronémie adéquate prouvant la qualité de l'ovulation. Ainsi, dès que la progestérone plasmatique atteint 5ng/mL, le relais du soutien de phase lutéale est débuté immédiatement lors du retrait de la pompe :
  - soit par 3 injections IM ou SC d'hCG 1500 UI, chacune à 3 jours d'intervalle à débiter au moment du retrait de la pompe
  - soit par administration de progestérone micronisée par voie vaginale, la posologie habituelle étant de 600 à 800 mg/jour en 2 prises, à poursuivre jusqu'au dosage plasmatique d'hCG

## **Efficacité du traitement**

La pompe à GnRH semble montrer une très bonne efficacité, en termes de taux d'ovulation par cycle, estimé entre 70 et 95 %, de taux de grossesses par cycle ovulatoire, estimé entre 18 et 45 % et de taux de grossesses cumulées, estimé entre 70 et 100 % après 6 cycles.

Dans son étude rétrospective sur 829 cycles, Christin-Maitre et al. estiment le nombre moyen de cycles de pompe à GnRH nécessaires pour obtenir une grossesse à 2,8 (IC 95 % : 1,1–4,5).

Une étude a montré la supériorité de la pompe à GnRH versus l'induction de l'ovulation par gonadotrophines, chez les patientes avec une aménorrhée hypothalamique fonctionnelle (AHF). Il a été établi un taux de grossesses cumulées de 96 % versus 72 % après 6 cycles, qu'il s'agisse de gonadotrophines urinaires ou recombinantes.

Enfin, chez les patientes en AHF, le poids est un facteur pronostic de grossesse, c'est pourquoi la prise en charge nutritionnelle et psychologique fait partie à part entière du traitement d'induction de l'ovulation.

Il est difficile d'évaluer en France le nombre de patientes bénéficiant de l'administration pulsatile de GnRH ainsi que le nombre de cycles par patiente, le nombre de recharges nécessaires par cycle, et le nombre de centres ou praticiens proposant la pompe à GnRH. Il y aurait en France 300 télécommandes en cours de prêt. Ainsi, la pompe semble sous-utilisée alors qu'elle est un traitement simple, fiable et efficace.(112)

#### **d) Les analogues de la GnRH**

Les analogues de la GnRH sont utilisés dans la stimulation et la maîtrise de l'ovulation lors de protocoles de FIV depuis 1985 en France. Par analogues on entend agonistes et antagonistes de la GnRH.

Dans la FIV, le but de l'utilisation de ces agonistes ou antagonistes de la GnRH est d'optimiser le contrôle de l'organisation des prélèvements ovocytaires.(114)

#### **I. Les agonistes de la GnRH**

Les agonistes de la GnRH ressemblent de près à la GnRH (décapeptide hypothalamique) qui agit sur l'antéhypophyse en stimulant la sécrétion de FSH et de LH.

Ils se fixent, et par conséquent activent les mêmes récepteurs. Cependant ils diffèrent de la GnRH par leur demi-vie plus longue et leur action biologique inversée entraînant le blocage des sécrétions de FSH et de LH.(115)

#### **Mécanisme d'action**

L'action des agonistes de la GnRH va se dérouler en deux temps :

- Tout d'abord une phase initiale de stimulation, appelée effet « flare-up », qui correspond à un relargage massif transitoire du contenu de l'hypophyse en LH et FSH.
- Suivi d'un effondrement des taux de LH et FSH suite à une désensibilisation hypophysaire.

Ce phénomène de désensibilisation est à la base de l'utilisation thérapeutique des agonistes de la GnRH.

Le cycle naturel est donc supprimé, l'ovaire étant inactif en raison de l'absence de stimulation.(115,116)

## Pharmacocinétique

L'absorption orale est impossible en raison de la dégradation digestive trop importante de la molécule.

La voie sous-cutanée ou intramusculaire permet une biodisponibilité supérieure à 90%.

La voie intramusculaire permet l'utilisation de formes « à libération prolongée » sous forme d'implants ou de microsphères constitués d'un mélange biodégradable de polymères de l'acide lactique et de l'acide glycolique.

La voie sous-cutanée permet l'utilisation de produits à action courte (12 h) ou longue (28 jours).

La voie intranasale s'accompagne d'une absorption médiocre du produit par la muqueuse nasale (qui peut être améliorée par l'adjonction de surfactant).(116)

## Indications

L'utilisation d'agoniste de la GnRH est recommandée dans la prévention de l'ovulation prématurée au cours de la stimulation de l'ovulation par les gonadotrophines en vue d'une procréation médicalement assistée.(117)

## Effets indésirables

- **Kystes ovariens fonctionnels** : Ils sont liés à l'effet gonadotrope stimulant initial des agonistes de la GnRH.
- **Hyperstimulation ovarienne** : L'association agonistes de la GnRH et gonadotrophines induit un risque d'hyperstimulation ovarienne plus élevé que celui observé avec les gonadotrophines seules.
- **Malformations** : Il n'a pas été constaté d'effet tératogène des agonistes de la GnRH, même en cas de prise inappropriée en début de grossesse.
- **Hypo-oestrogénie** : Le principal effet secondaire des agonistes de la GnRH est en rapport avec la déficience en œstrogènes qu'ils induisent. Cette castration médicale est responsable de bouffées de chaleur, de sécheresse vaginale, de dyspareunie. Dans certains cas, des insomnies, une dépression ou une diminution de la libido ont été rapportées. Ces symptômes sont variables, le plus souvent bien tolérés et réversibles à l'arrêt du traitement.
- **Autres effets indésirables** : Des réactions allergiques locales et générales ainsi que des céphalées ont été décrites.(115,117)

## Schéma thérapeutique recommandé

Deux protocoles sont recommandés :

- **Le protocole long** : il a été le premier décrit et reste le plus utilisé en France. Ce protocole induit une désensibilisation hypophysaire pour obtenir une quiescence ovarienne avant la stimulation par gonadotrophines. La désensibilisation est constatée par une échographie à 3 semaines de traitement. L'agoniste de la GnRH peut être commencé en phase lutéale du cycle précédent (j21, j22 ou j23) ou en phase folliculaire précoce du cycle considéré (j1 à j2). En général, il est poursuivi jusqu'à l'administration d'hCG. Ce protocole est long et pose donc le problème de son coût.
- **Le protocole court** : il induit une libération initiale des hormones gonadotropes endogènes qui permet, en association avec les gonadotrophines exogènes, un recrutement folliculaire. Secondairement, il induit une désensibilisation hypophysaire. L'agoniste est commencé en phase folliculaire précoce entre le premier et le troisième jour du cycle. Son administration est quotidienne. Il est poursuivi jusqu'à l'administration d'hCG. En pratique courante, le protocole court est moins utilisé et plutôt indiqué en deuxième intention ou dans les cas de « mauvaise répondeuse ».

Comparativement aux formes à action rapide, les formes à libération prolongée induisent une désensibilisation hypophysaire plus profonde et plus durable que les formes à action rapide. Il faut en tenir compte dans l'utilisation des gonadotrophines.

Les traitements adjuvants en soutien de la phase lutéale chez les femmes traitées par agonistes (hCG/progestérone) sont recommandés.(116,117)

## Déclenchement de l'ovulation

L'effet de stimulation hypophysaire initiale qu'ont tous les agonistes de la GnRH (l'augmentation des taux de FSH et encore plus de LH survient aussi rapidement qu'avec la GnRH elle-même et est déjà mesurable dans les 30 min qui suivent l'injection) peut être utilisé pour induire le pic de LH nécessaire à l'achèvement de la maturation folliculaire et ovocytaire.

L'administration d'un agoniste de la GnRH remplace l'injection d'hCG qui exerce les mêmes effets biologiques que la LH, mais a l'inconvénient d'augmenter les risques de syndrome d'hyperstimulation.

Le pic de LH induit par l'administration ponctuelle d'un agoniste de la GnRH est comparable en intensité et en durée à un pic spontané normal.

Seuls les protocoles d'induction ou de stimulation qui ne comportent pas de blocage hypophysaire peuvent bénéficier de ce type de déclenchement. Les risques de syndrome d'hyperstimulation après déclenchement, sans être totalement annulés, sont diminués, mais les risques de grossesses multiples demeurent identiques.(115)

## **Efficacité du traitement**

Avec ce type de traitement, Fleming a obtenu 27 grossesses en 80 cycles soit un résultat positif de 34 %, chez 35 patientes ayant des anomalies hormonales de type syndrome des ovaires polykystiques.

Il a comparé ces résultats avec les 19 grossesses obtenues au cours de 120 cycles non randomisés, soit un résultat positif de 16 %, chez 45 femmes ayant une induction de l'ovulation classique avec hMG/hCG (human chorionic gonadotropin).

Cette comparaison lui a permis de conclure à la supériorité du traitement combiné.

Pour cet auteur, l'explication possible des moins bons résultats du traitement classique est la grande fréquence des lutéinisations prématurées. Ce phénomène disparaît complètement avec les agonistes de la GnRH.

Il signale aussi un bénéfice à l'utilisation des agonistes de la GnRH pour le traitement des insuffisances lutéales. 16 grossesses ont pu être obtenues chez 26 femmes en 110 cycles d'induction, soit un résultat positif de 15 %.

Charbonnel a des conclusions sensiblement différentes : malgré 5 grossesses obtenues chez 8 femmes ayant un syndrome des ovaires polykystiques, 33 cycles ont été nécessaires (soit 15 % de grossesses par cycle d'induction) et aucune des difficultés habituelles de l'induction de l'ovulation dans ce type d'affection n'a été modifiée par l'association avec l'agoniste.

La fréquence du développement multi-folliculaire ou kystique, ainsi que celle du syndrome d'hyperstimulation est demeurée inchangée. Les résultats des études randomisées sont identiques.

En fait, la majorité des études montre qu'il n'y a pas de différence lors de l'utilisation des agonistes de la GnRH avec hMG dans les cas d'induction de l'ovulation et de syndrome des ovaires polykystiques. La seule action démontrée est celle d'empêcher la lutéinisation prématurée.(115)

D'autre part, aucune différence d'efficacité n'a été retrouvée entre les diverses molécules.(117)

## Médicaments commercialisés en France

Spécialités	DCI	Présentation	Posologie Voie	Conservation
<b>Décapeptyl</b> ®	Triptoréline	Flacons de poudre et ampoules de solvant de 1 ml	0,1 mg SC	- Pas de conservation particulière
		Flacon de poudre et ampoule de solvant de 2 ml + seringue et 2 aiguilles	3 mg LP IM	- T≤25°C avant utilisation - A utiliser immédiatement après reconstitution
<b>Suprefact</b> ®	Buséréline	Flacons multidoses de 6 ml	0,1 mg/mL SC	- T≤25°C avant utilisation - 14 jours après ouverture
<b>Synarel</b> ®	Nafaréline	Flacon de 8 ml (60 doses) avec embout nasal	0,2 mg Nasale	- A conserver à température ambiante et à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Tableau 4 : Agonistes de la GnRH commercialisés en France et récapitulatif de leurs caractéristiques(71–78)

### Instructions de préparation et d'administration

Quel que soit le traitement utilisé, il est important que la surface de travail soit propre et que les mains soient lavées.

- **Décapeptyl**® 0,1 mg

Placer sur la surface propre tous les accessoires suivants :

- un flacon de Décapeptyl®,
- une ampoule de solvant,
- deux cotons imbibés d'alcool,
- une seringue,
- une aiguille de reconstitution pour dissoudre la poudre dans le solvant,
- une aiguille fine pour l'injection sous-cutanée

#### Préparation de la solution :

- Ouvrir l'ampoule de solvant au niveau de la tête de l'ampoule en tapotant doucement le haut de l'ampoule pour faire descendre le liquide qui pourrait se trouver dans la tête ou le col. Appuyer fermement sur l'ampoule au dessus du col et la casser en faisant levier au niveau du point coloré. Une fois l'ampoule ainsi ouverte, la placer soigneusement verticalement sur la surface de travail.
- Fixer l'aiguille de reconstitution à la seringue. Avec la seringue dans une main, saisir l'ampoule de solvant, y introduire l'aiguille et aspirer tout le solvant contenu dans l'ampoule.
- Enlever le capuchon protecteur en plastique du flacon de poudre de Décapeptyl ®, prendre la seringue et injecter lentement le solvant dans le flacon de Décapeptyl ® (à travers le bouchon). Remuer très doucement, sans enlever la seringue, sans agiter.
- Une fois que la poudre est dissoute vérifier que la solution obtenue est limpide et ne contient pas de particules. Retourner le flacon la tête en bas et aspirer doucement la solution obtenue dans la seringue.

#### Injection de la dose :

- Retirer l'aiguille utilisée pour la reconstitution et la remplacer par l'aiguille fine pour injection. Eliminer les éventuelles bulles d'air de la seringue en la tenant verticalement, l'aiguille dirigée vers le haut, et en tapotant doucement la seringue de façon à ce que les bulles d'air remontent en haut. Pousser très doucement sur le piston jusqu'à ce que les bulles d'air aient disparu.
- Désinfecter la peau au niveau du site d'injection choisi avec un coton imbibé d'alcool.
- Pincer fermement la peau entre deux doigts et enfoncer l'aiguille d'un coup sec (avec un angle de 45 à 90 degrés). Pour injecter la solution, pousser doucement sur le piston. Prendre tout le temps nécessaire pour injecter toute la solution.
- Retirer immédiatement l'aiguille après l'injection et frotter avec un coton imbibé d'alcool le point d'injection, en faisant des mouvements circulaires.

Lorsque l'injection est terminée, jeter immédiatement toutes les aiguilles et récipients en verre vides dans un récipient prévu à cet effet. Toute solution non utilisée doit être jetée.

- **Suprefact ®**

#### Prélèvement de la dose à injecter :

- Nettoyer la membrane de caoutchouc du flacon de Suprefact ® avec un tampon imbibé d'alcool. Laisser sécher.
- Choisir la seringue et l'aiguille stériles et jetables qui conviennent et les retirer de l'emballage stérile.
- Tirer le piston jusqu'à ce que sa base soit au niveau du volume que la patiente désire retirer du flacon (voir les graduations sur le corps de pompe de la seringue).
- Retirer la gaine de l'aiguille (capuchon protecteur).
- En évitant de toucher l'aiguille, l'insérer dans le flacon au centre de la membrane de caoutchouc.

- Pousser sur le piston de la seringue afin d'injecter la quantité d'air choisie dans le flacon.
- Tout en laissant l'aiguille dans le flacon, inverser ce dernier à la verticale et ajuster la pointe de l'aiguille pour qu'elle soit sous la surface de la solution du flacon.
- Aspirer la quantité requise de solution en tirant sur le piston de la seringue.
- Retirer soigneusement du flacon l'aiguille raccordée à la seringue.

Injection de la dose :

- Choisir le point d'injection (faire la rotation des points d'injection) et nettoyer la peau avec un tampon imbibé d'alcool.
- Si le patient le désire, il peut saisir la peau entre le pouce et l'index, puis incliner l'aiguille et l'enfoncer rapidement sous la peau aussi loin que possible.
- Retirer le piston légèrement et, en l'absence de sang dans la seringue, enfoncer alors régulièrement le piston pour injecter la solution.
- Après avoir terminé l'injection, placer le tampon sur le point d'injection et retirer l'aiguille. Laisser le tampon sur le point d'injection pendant quelques secondes, puis le jeter.
- Jeter aussi l'aiguille et la seringue dans un récipient prévu à cet effet. Ranger ensuite le flacon de Suprefact® à l'endroit choisi.

- **Synarel®**

Avant la première utilisation :

Amorcer la pompe en exerçant plusieurs pressions rapides et fermes, jusqu'à ce qu'une première pulvérisation apparaisse. Le flacon est alors prêt à l'emploi. Cette opération d'amorçage de la pompe n'est à réaliser que lors de la première utilisation.

Instructions d'utilisation :

- Le mouchage facilitera l'absorption du produit pulvérisé.
- Placer deux doigts sur la bague de chaque côté de l'embout et le pouce sur le fond du flacon.
- La tête légèrement en avant, introduire l'embout vers l'arrière du nez en veillant à ce que le flacon reste bien en position verticale.
- Fermer l'autre narine avec le doigt.
- Tout en inspirant doucement, exercer une seule pression ferme et rapide sur le fond du flacon.
- Après la pulvérisation, pencher légèrement la tête en arrière de manière à assurer une bonne répartition du produit vers l'arrière du nez.

Nettoyage de l'embout :

Pour assurer un fonctionnement correct de la pompe, nettoyer l'embout avant et après chaque utilisation de façon à enlever tout résidu, en tenant le flacon en position horizontale et en plaçant l'embout sous un filet d'eau.

Ne pas nettoyer l'embout du flacon pulvérisateur avec un objet pointu. Cela pourrait l'endommager.

Ne pas essayer de démonter la pompe : le flacon serait alors inutilisable.



## Implication du pharmacien

- Certains de ces traitements ne contiennent ni seringues ni aiguilles (Décapeptyl ® 0,1 mg, Suprefact ®), celles-ci seront à ajouter par le pharmacien.
- Joindre à la dispensation de l'ordonnance un mini-collecteur pour les déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) perforants (aiguilles, seringues, stylos...).
- Rappeler à la patiente les conditions de préparation et de reconstitution des médicaments (cf Instructions de préparation et d'administration).
- Il est important de rappeler aux patientes que l'injection sous-cutanée doit se faire lentement dans le but de diminuer la douleur ainsi que les fuites.
- Lui rappeler également les zones d'injection sous-cutanée (abdomen inférieur et supérieur, face antérieure des cuisses, région fessière supérieure) et qu'il est important qu'elle change les points d'injection quotidiennement afin d'éviter l'apparition de lipoatrophie.
- Le Décapeptyl ® 0,1 mg doit être administré par voie sous-cutanée une fois par jour. De plus il ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.(118)
- Le Décapeptyl LP ® 3 mg est une forme à libération prolongée qui ne nécessite qu'une seule injection intra-musculaire qui est réalisée par le médecin ou une infirmière.(119)
- Le Suprefact ® doit être administré deux fois par jour, matin et soir. Un flacon de 6 ml a une durée de traitement de 10 jours, il faut donc mettre la quantité nécessaire de flacons lors de la délivrance.
- Le Suprefact ® peut entraîner des troubles de la vue, des vertiges ainsi qu'une somnolence qui peuvent contre indiquer l'utilisation de véhicules.(120)
- Le Synarel ® se présente sous la forme d'un flacon multidose (60 doses) pour administration nasale.
- En cas de protocole court ou en début de protocole long avec le Synarel ®, il faudra préciser à la patiente de changer de narine entre la pulvérisation du matin et du soir.
- Il est important de lui rappeler de ne pas interrompre son traitement même si elle est enrhumée. Si l'utilisation d'un décongestionnant nasal est nécessaire pendant le traitement, faire la pulvérisation de Synarel ® au moins 30 minutes avant l'utilisation du décongestionnant.
- Le flacon de Synarel ® doit être utilisé pour une période maximale de 30 jours (si 400 µg/j) ou de 15 jours (si 800 µg/j) pour éviter la délivrance de quantités insuffisantes.(121)

## **II. Antagonistes de la GnRH**

Découverts dans les années 90, les antagonistes de la GnRH ont été introduits en assistance médicale à la procréation pour prévenir le pic prématuré ovulatoire de LH. Ils entrent en compétition avec les récepteurs hypophysaires à la GnRH et préviennent la production des gonadotrophines hypophysaires stimulées par la GnRH, sans effet flare-up initial, et agissent en quelques heures.(122)

### **Mécanisme d'action**

La fixation des antagonistes de la GnRH au récepteur de la GnRH entraîne un blocage compétitif, ce qui a pour conséquence de bloquer la voie de signalisation habituelle de la GnRH, et de gêner la liaison de la GnRH endogène à son récepteur, l'antagoniste ayant 5 à 20 fois plus d'affinité pour le récepteur que l'hormone naturelle.

Ainsi, les antagonistes provoquent une diminution immédiate des taux de FSH et de LH quel que soit le moment du cycle où ils sont administrés. Tant que le taux d'antagoniste de la GnRH est suffisant, la suppression de sécrétion de gonadotrophines est maintenue.

Contrairement aux agonistes de la GnRH, l'inhibition de sécrétion des gonadotrophines par les antagonistes de la GnRH, est rapide et réversible, ce qui rend son utilisation très flexible.(116,122,123)

### **Pharmacocinétique**

Après administration sous-cutanée, les biodisponibilités respectives de Cétrotide ® et d'Orgalutran ® sont d'environ 85 et 91 %.

La demi-vie terminale moyenne après l'administration sous-cutanée de Cétrotide ® est d'environ 30 heures.

L'administration sous-cutanée de doses uniques (de 0,25 mg à 3 mg de cétrorélix) ainsi que des administrations journalières pendant 14 jours font apparaître une cinétique linéaire.(124)

En ce qui concerne l' Orgalutran ®, après une administration unique sous-cutanée de 0,25 mg, les taux sériques augmentent rapidement et atteignent leurs niveaux maximum approximativement de 15 ng/ml en 1 à 2 heures.

La demi-vie d'élimination est approximativement de 13 heures. L'excrétion s'effectue par voies fécale (75 %) et urinaire (22 %).

Les paramètres pharmacocinétiques après administrations sous-cutanées répétées d'Orgalutran (une injection quotidienne) sont comparables à ceux calculés après une dose unique sous-cutanée.(125)

## Indication

L'utilisation des antagonistes de la GnRH est recommandée dans la prévention de l'ovulation prématurée au cours d'une stimulation de l'ovulation par les gonadotrophines en vue d'une procréation médicalement assistée.(117)

## Effets indésirables

- **Hyperstimulation ovarienne** : Leur fréquence nécessite d'être évaluée. La majorité des études retrouve une incidence des hyperstimulations ovariennes plus basse dans le groupe antagoniste par rapport aux agonistes.
- **Autres effets indésirables** : Des réactions allergiques locales ou générales ont été décrites. (117)

## Schéma thérapeutique recommandé

Il est recommandé d'administrer l'antagoniste de la GnRH soit à jour fixe au cours de la stimulation, soit en fonction de la réponse ovarienne, selon deux schémas :

- **Protocole monodose** : Il consiste en l'administration d'une injection de 3 mg, dont l'efficacité est d'environ 96 heures.
- **Protocole multidose** : Il consiste en l'administration d'une injection quotidienne de 0,25 mg jusqu'au jour du déclenchement inclus. Ce protocole se rapprochant ainsi d'un protocole agoniste de type court.(114)

## Efficacité du traitement

Les antagonistes de la GnRH présentent un certain nombre d'avantages :

- la prévention ou suppression immédiate du pic de LH, sans l'effet flare-up,
- l'absence des effets secondaires liés à l'hypoestrogénie, lors de la désensibilisation hypophysaire prolongée lors des protocoles agonistes,
- la réduction de la durée du traitement de stimulation et des doses totales de FSH ou hMG administrées,
- l'utilisation possible à toutes les phases du cycle menstruel,
- leur effet rapidement réversible,
- le risque d'hyperstimulation ovarienne réduit,
- leur utilisation possible en cycle spontané,
- le coût du traitement inférieur à celui des protocoles agonistes(122)

Malgré ces avantages plusieurs études ont mis en avant un taux de succès inférieur dans les groupes antagonistes comparativement aux agonistes de la GnRH.

En 2001, Ludwig et al. ont analysé six études randomisées (3 avec Ganirelix et 3 avec Cétrorelix) et deux rétrospectives (avec Cétrorelix). Ils ont annoncé une réduction des syndromes d'hyperstimulation ovarienne (HSO) avec le Cétrorelix mais pas avec le Ganirelix, mais surtout une diminution significative des taux de succès avec le Ganirelix alors que pour le Cétrorelix la différence n'était pas significative.

Puis en 2002, Al-Inany et Aboulghar ont publié une revue de la Cochrane Library d'après cinq études randomisées comparant l'antagoniste à un protocole agoniste long. Leur conclusion est qu'il y a significativement moins de grossesses dans le groupe antagoniste, mais pas significativement moins d'HSO.

Enfin Fivnat a analysé les cycles FIV réalisés en 2001 en France, les résultats montrent que l'on recueille moins d'ovocytes et que l'on obtient moins d'embryons dans le groupe antagoniste. Les taux de grossesses par ponction et par transfert, en FIV et en ICSI, sont significativement abaissés dans le groupe antagoniste. Fivnat conclut en affirmant une perte de chance de 18 % avec les antagonistes par rapport aux agonistes.(123)

### **Médicaments commercialisés en France**

<b>Spécialités</b>	<b>DCI</b>	<b>Présentation</b>	<b>Posologie Voie</b>	<b>Conservation</b>
<b>Cétrotide ®</b>	Cérorélix	Flacon de poudre + seringue pré-remplie de solvant + 1 aiguille (20 G) + 1 aiguille pour injection hypodermique (27 G)	0,25 mg SC	- T≤25°C avant utilisation et à l'abri de la lumière - A utiliser immédiatement après ouverture et reconstitution
<b>Orgalutran ®</b>	Ganirélix	Seringue pré-remplie à usage unique de 0,5 ml avec aiguille	0,25 mg SC	- A l'abri de la lumière - Ne pas congeler

Tableau 5 : Antagonistes de la GnRH commercialisés en France et récapitulatif de leurs caractéristiques(71–78)

## Instructions de préparation et d'administration

Quel que soit le traitement utilisé, il est important que la surface de travail soit propre et que les mains soient lavées.

- **Cétrotide®**

Placer sur la surface propre tous les accessoires suivants :

- un flacon de Cétrotide®,
- une seringue pré-remplie de solvant,
- deux cotons imbibés d'alcool,
- une aiguille de reconstitution pour dissoudre la poudre dans le solvant,
- une aiguille pour injection hypodermique

Préparation de la solution :

- Enlever le couvercle en plastique du flacon. Essuyer l'anneau en aluminium et le bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool.
- Prendre l'aiguille possédant une marque jaune et enlever l'emballage extérieur. Prendre la seringue pré-remplie et enlever le capuchon de protection. Fixer l'aiguille sur la seringue et enlever le capuchon de protection de l'aiguille.
- Enfoncer l'aiguille au centre du bouchon en caoutchouc du flacon. Injecter l'eau dans le flacon en appuyant lentement sur le piston de la seringue.
- Laisser la seringue enfoncée dans le flacon. Agiter doucement le flacon jusqu'à ce que la solution soit limpide et exempte de dépôt. Eviter toute formation de bulles pendant le processus de dissolution.
- Aspirer tout le contenu du flacon dans la seringue. Si une petite quantité de solution reste dans le flacon, retourner le flacon et retirer l'aiguille lentement jusqu'à ce que l'orifice de l'aiguille se trouve juste à la limite intérieure du bouchon en caoutchouc.
- Enlever la seringue de l'aiguille et déposer la seringue. Prendre l'aiguille possédant une marque grise et enlever l'emballage extérieur. Fixer l'aiguille sur la seringue et enlever le capuchon de protection de l'aiguille.

Injection de la dose :

- Tenir la seringue à l'envers et appuyer sur le piston jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de bulles d'air. Ne pas toucher à l'aiguille et veiller à ce que l'aiguille n'entre pas en contact avec une surface quelconque.
- Choisir un site d'injection de la paroi abdominale inférieure, de préférence autour du nombril. Nettoyer cette zone à l'aide du second tampon imbibé d'alcool. Tenir la seringue dans une main. Pincer doucement la peau autour de la zone du site d'injection avec l'autre main et la maintenir dans cette position.
- Tenir la seringue comme si vous teniez un crayon et enfoncer complètement l'aiguille dans la peau, inclinée à 45°.
- Lorsque l'aiguille est enfoncée complètement, relâcher la peau.

- Injecter lentement la solution en appuyant doucement sur le piston. Lorsque la totalité de la solution est injectée, retirer l'aiguille lentement tout en exerçant une légère pression sur la zone du site d'injection au moyen du tampon imbibé d'alcool. Retirer l'aiguille en conservant le même angle que précédemment.
- Jeter la seringue et les aiguilles immédiatement après leur utilisation.(124)

## **+** Implication du pharmacien

- Joindre à la dispensation de l'ordonnance un mini-collecteur pour les déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) perforants (aiguilles, seringues, stylos...).
- La prescription est réservée aux spécialistes en gynécologie, gynécologie-obstétrique, endocrinologie et métabolisme ou urologie.
- Rappeler à la patiente les conditions de préparation et de reconstitution du Cétrotide® (cf Instructions de préparation et d'administration).
- L'Orgalutran® se présente en seringue préremplie avec une aiguille, prêt à l'emploi.
- Il est important de rappeler aux patientes que l'injection sous-cutanée doit se faire lentement dans le but de diminuer la douleur ainsi que les fuites.
- Lui rappeler également les zones d'injection sous-cutanée (abdomen inférieur et supérieur, face antérieure des cuisses, région fessière supérieure) et qu'il est important qu'elle change le point d'injection quotidiennement afin d'éviter l'apparition de lipoatrophie.
- L'injection sera faite préférentiellement dans la cuisse pour l'Orgalutran® et dans l'abdomen inférieur pour le Cétrotide®.
- Rappeler à la patiente que la solution doit être limpide et incolore, si cela n'est pas le cas la solution doit être jetée.

### **e) Autres médicaments**

#### **I. La metformine**

Il a été mis en avant une fréquence élevée d'insulinorésistance chez les patientes souffrant du syndrome des ovaires polykystique (SOPK). Cette insulinorésistance, directement impliquée dans les troubles de la folliculogénèse, est à la base de l'utilisation de molécules insulino-sensibilisantes pour favoriser l'induction de l'ovulation et donc la fertilité.

La metformine va agir sur l'insulinorésistance et sur la production des androgènes par la thèque interne. Elle semble améliorer l'hyperandrogénie par une action directe sur la 17  $\alpha$ -hydroxylase ovarienne.

Son utilisation en fertilité a débuté dans les années 90. La dose pour le traitement d'infertilité est en moyenne de 1,5 à 2 grammes par jour.

Cependant, les études sont discordantes quant à sa réelle efficacité. Les effets bénéfiques sur l'ovulation et les grossesses ne sont pas constamment retrouvés. Le pré-traitement avec la metformine et son utilisation pendant la stimulation chez les patientes obèses et à poids normal avec SOPK, seule ou en association avec le citrate de clomifène (CC), sembleraient normaliser l'ovulation.

D'un côté, la méta-analyse de Moll de 2007 conclut que le CC reste le traitement de premier choix. En cas de résistance au CC, l'association avec la metformine est le premier choix avant le drilling ovarien et le recours à la FSH. De plus, la metformine réduirait le risque d'hyperstimulation ovarienne lors de FIV/ICSI.

La metformine seule a été mise en cause dans l'étude de Legro de 2007, montrant après 6 mois de traitement des taux de grossesse de 22,5% avec le CC seul, de 7,2% avec la metformine seule, et de 26,8% avec l'association CC et metformine. Hors FIV, l'étude de Legro met en avant un taux d'ovulation augmenté avec l'association CC et metformine (46% contre 39,5% avec le CC seul).

De l'autre, selon la revue Cochrane de 2010, il n'existe pas d'intérêt à associer la metformine avec le citrate de clomifène dans les traitements d'induction de l'ovulation.(126,127)

## **II. Les inhibiteurs de l'aromatase**

Ces médicaments sont des anti-œstrogènes d'action préférentielle centrale hypothalamo-hypophysaire. Leur demi-vie est beaucoup plus courte que celle du CC ce qui permet aux follicules d'avoir une plus grande sensibilité à la FSH, ceci étant dû à l'accumulation d'androgènes non aromatisés.

Leur intérêt serait de diminuer le risque d'hyperstimulation ovarienne, en diminuant le nombre de follicules et le taux d'œstradiol, de diminuer les quantités de FSH utilisée et donc le coût des traitements, et pour finir, d'améliorer les taux de grossesse évolutive et de diminuer l'effet potentiellement néfaste du CC au niveau de l'endomètre.

Cependant, une méta-analyse portant sur 9 études ne montre pas de gain en termes de taux de grossesse et d'ovulation. Il semblerait que le traitement soit moins efficace que le CC. De plus, ces molécules n'ont pas d'AMM en reproduction.(126)

### **3) Les différents protocoles**

Les nombreux médicaments vus précédemment vont être utilisés au sein de schémas bien établis appelés « protocoles ».

Le choix d'un protocole de stimulation ovarienne est un des éléments clés du traitement en fécondation in vitro. En effet, la réponse ovarienne est probablement l'élément central du pronostic de succès d'une tentative de FIV. Ainsi, le clinicien se doit de proposer à la patiente le protocole de stimulation ovarienne le plus adapté à son cas et destiné à donner la meilleure réponse possible.

De plus, il se doit de tenir compte de la réponse aux traitements antérieurs pour modifier le choix initial de protocole et ne pas proposer de manière répétée un protocole associé à des réponses sub-optimales.

La prescription du type de protocole de stimulation ovarienne doit être individualisée, même si les paramètres permettant le choix approprié restent controversés.

#### **a) Protocole agoniste « long »**

Les protocoles avec agoniste de la GnRH représentaient avant l'arrivée des antagonistes de la GnRH, plus de 90 % des protocoles utilisés en FIV.

Ce protocole est défini par l'instauration de la désensibilisation hypophysaire complète avant le démarrage de l'administration de gonadotrophines. Cette désensibilisation de l'hypophyse à la GnRH native est obtenue à l'aide d'un agoniste de la GnRH et nécessite quelques jours.

Dans un premier temps, les agonistes de la GnRH entraînent une libération transitoire mais importante de LH et de FSH par l'hypophyse (appelé « effet flare-up ») avant que les récepteurs de la glande deviennent insensibles à la GnRH.

Deux protocoles agonistes longs sont utilisés selon la dose d'agoniste de la GnRH administrée : les protocoles forme retard ou « lutéal » et les protocoles forme quotidienne ou « folliculaire ». En France, on utilise essentiellement la Triptoréline sous forme retard (Décapeptyl® 3 mg) ou rapide (Decapeptyl® 0,1 mg). (114,116)



## I. Protocole long agoniste forme retard ou « lutéal »



Figure 11 : Protocole long agoniste forme retard ou « lutéal »(84)

Le protocole long forme retard ou « lutéal » consiste à administrer une dose unique et importante d'agoniste de la GnRH.

Il débute par une injection d'agoniste de la GnRH, généralement autour du 21<sup>ème</sup> jour du cycle précédent celui de la stimulation, c'est à dire en phase lutéale. Cet agoniste va permettre la mise au repos de l'ovaire pendant une quinzaine de jours avant le début de la stimulation ovarienne, c'est la phase de désensibilisation.

Puis, jusqu'au déclenchement de l'ovulation vont être ajoutées aux injections d'agoniste, des injections de gonadotrophines qui vont permettre de stimuler l'ovaire pour obtenir des follicules de bonne qualité.

A la fin du traitement, l'ovulation est déclenchée artificiellement par l'injection d'hCG naturelle ou de synthèse.(84,115)

## II. Protocole long agoniste forme quotidienne ou « folliculaire »



Figure 12 : Protocole long agoniste forme quotidienne ou « folliculaire »(84)

Le protocole long forme quotidienne ou « folliculaire » est une variante du précédent.

Il débute au tout début du cycle (premier jour des règles) en phase folliculaire. Comme précédemment la stimulation ovarienne va être précédée d'une phase de désensibilisation par un agoniste de la GnRH qui va permettre la mise au repos de l'ovaire pendant une quinzaine de jours.

Ici les injections d'agoniste de la GnRH sont répétées quotidiennement et engendrent chacune un mini-effet « flare-up » jusqu'à ce que l'hypophyse ne réponde plus aux stimuli de la GnRH.

Puis, jusqu'au déclenchement de l'ovulation vont être ajoutées aux injections d'agoniste, des injections de gonadotrophines qui vont permettre de stimuler l'ovaire pour obtenir des follicules de bonne qualité.

A la fin du traitement, l'ovulation est déclenchée artificiellement par l'injection d'hCG naturelle ou de synthèse.(84,115)

## b) Protocole court agoniste « folliculaire »

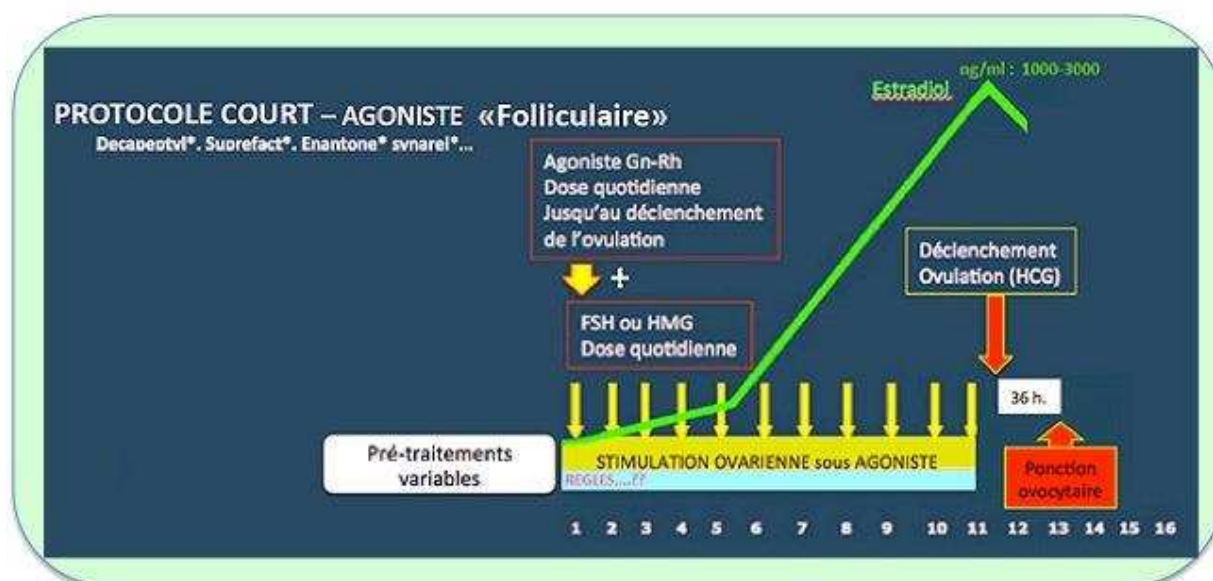


Figure 13 : Protocole court agoniste « folliculaire »(84)

Contrairement aux protocoles agonistes longs, le protocole agoniste court est caractérisé par l'instauration du blocage hypophysaire en même temps que l'administration de gonadotrophines exogènes jusqu'au déclenchement de l'ovulation par l'injection d'hCG naturelle ou de synthèse. Son but est de profiter de l'effet « flare-up » des gonadotrophines exogènes pour augmenter la puissance de la stimulation.

En l'absence de période de freinage de l'hypophyse avant la stimulation, la durée totale du traitement est plus brève.

Un des inconvénients majeurs du protocole court est qu'il démarre au début du cycle et que la programmation est impossible. L'administration d'une pilule ou de progestatifs en fin de phase lutéale du cycle précédent, permet de prolonger artificiellement le cycle et de programmer le début du traitement.(115,116)

### c) Protocole antagoniste

Les protocoles antagonistes constituent une alternative intéressante aux protocoles agonistes.

Les antagonistes de la GnRH entraînent un effondrement immédiat de LH et FSH et n'induisent pas d'effet « flare-up », il n'est donc pas nécessaire d'attendre la phase de désensibilisation. Ils peuvent donc être administrés au cours de la phase folliculaire pour prévenir la survenue d'un pic de LH.

Il existe deux schémas d'utilisation des antagonistes de la GnRH : un protocole à doses multiples et un protocole à dose unique.(123)

#### I. Protocole antagoniste à doses multiples

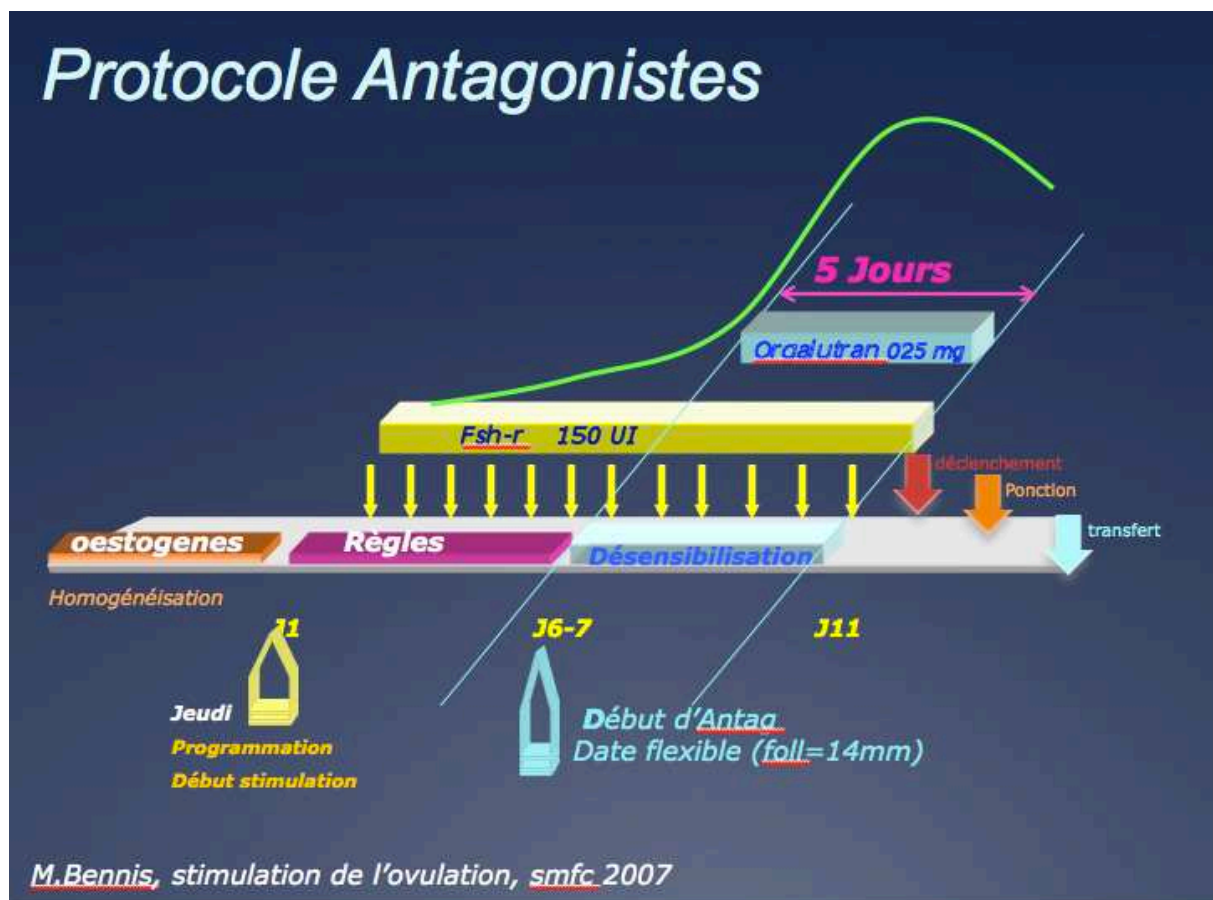


Figure 14 : Protocole antagoniste à doses multiples(128)

Dans ce protocole dit à doses multiples, il va y avoir administration de doses quotidiennes d'antagoniste de l'ordre de 0,25 mg/j. L'introduction de l'antagoniste induit une déplétion brutale en LH endogène et, parfois, une chute ou une stagnation de l'œstradiol plasmatique.

Ce protocole débute en tout début du cycle (premier jour des règles) en phase folliculaire. La stimulation ovarienne est commencée immédiatement par administration de gonadotrophine.

Les injections d'antagoniste sont débutées au 6<sup>e</sup> jour de stimulation dans les protocoles fixes et lorsque le follicule dominant atteint 14 mm dans les protocoles flexibles. En effet, de récentes études ont démontré qu'une administration flexible de l'antagoniste permettait de réduire le plus souvent le nombre d'injections et, par conséquent le coût de la stimulation.

Ces injections vont être poursuivies jusqu'au déclenchement de l'ovulation par l'injection d'hCG naturelle ou de synthèse. Il est essentiel de ne pas oublier une injection pour ne pas prendre le risque d'un pic de LH.(84,122)

## II. Protocole antagoniste à dose unique

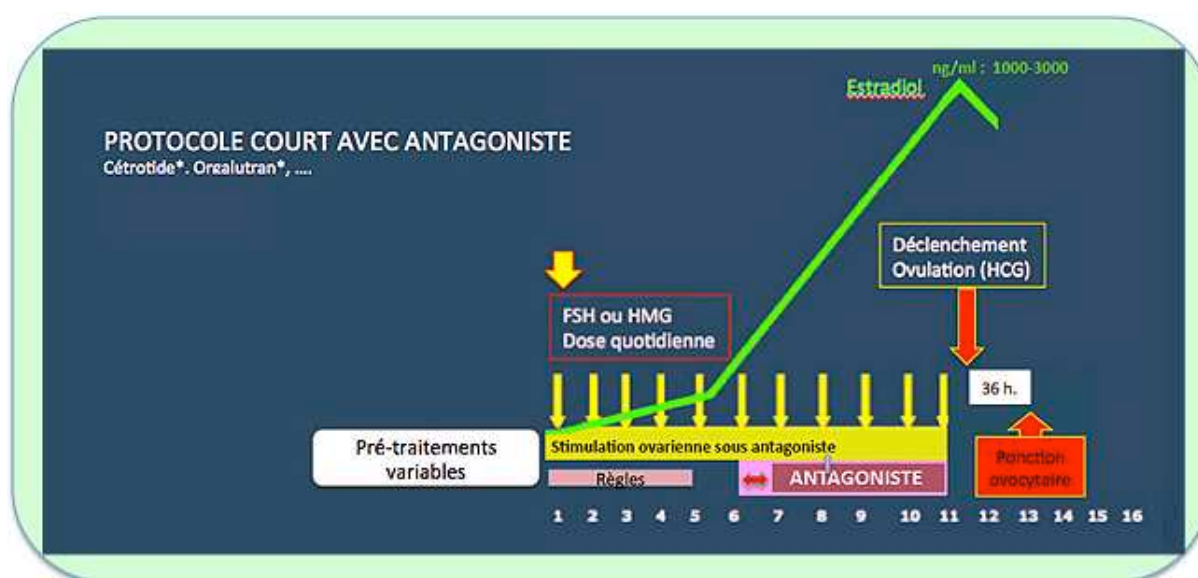


Figure 15 : Protocole antagoniste à dose unique(84)

Dans le protocole antagoniste à dose unique, il y a administration d'une dose unique de 3 mg d'antagoniste. Cette injection a lieu au 6<sup>e</sup> jour de stimulation dans les protocoles fixes et lorsque le follicule dominant atteint 14 mm dans les protocoles flexibles.

Cette injection va empêcher tout pic de LH pendant 4 jours (96 heures). Si les critères de déclenchement ne sont pas atteints au bout de ces 4 jours, des injections quotidiennes de 0,25 mg doivent être débutées.

Le déclenchement de l'ovulation se fera par l'injection d'hCG naturelle ou de synthèse lorsqu'au moins 3 follicules auront atteint une taille supérieure à 17 mm.

La programmation des cycles avec antagonistes du GnRH se fait avec la pilule. Il n'existe pas à ce jour d'études permettant de départager les protocoles dose unique et doses multiples.(84,123)

#### **d) Vers des protocoles de stimulation modéré**

De plus en plus de données de la littérature font part du possible intérêt des approches de FIV utilisant des protocoles de stimulation modérée, dans le but de réduire l'incidence et la sévérité des complications, le nombre de jours de traitement, leur coût, les effets indésirables ainsi que le nombre d'abandons de prise en charge par les patientes.

Certaines indications spécifiques semblent se dégager à ce jour, notamment les femmes de moins de 38 ans présentant des altérations de la réserve ovarienne, les mauvaises qualités embryonnaires et les échecs d'implantation en stimulation conventionnelle, ainsi que les patientes ayant des antécédents d'hyperstimulation ou des contre-indications à l'hyperoestrogénie (cancers hormono-dépendants et troubles thromboemboliques). Cependant, jamais aucun essai randomisé n'a comparé stimulations modérées et conventionnelles chez des patientes jeunes et bonnes répondeuses.

L'International Society for Mild Approaches in Assisted Reproduction consensus group (ISMAAR) a récemment défini les stimulations modérées. Ce sont des stimulations de l'ovulation pour FIV, intégrant des protocoles faisant appel soit à l'administration de gonadotrophines exogènes à faibles doses et/ou pendant une courte durée, associées à un antagoniste de la GnRH, soit à des traitements per-os (anti-œstrogènes ou inhibiteurs de l'aromatase), avec éventuellement adjonction de gonadotrophines exogènes. La FIV en cycle naturel et semi-naturel est également incluse dans cette définition (129)

#### **I. La fécondation in vitro en cycle naturel ou semi-naturel**

La FIV en cycle naturel consiste en un simple monitoring régulier d'un cycle spontané, sans stimulation associée, suivi de la ponction de l'unique follicule dominant trente-six heures après la survenue du pic de LH.

Cependant, cette technique manque de souplesse, car elle nécessite un monitoring fréquent visant à éviter les annulations pour élévation prématurée de la LH. Pour pallier à ces inconvénients, a été développée la FIV en cycle naturel modifié ou « semi-naturel ». Elle utilise les antagonistes de la GnRH en phase folliculaire tardive afin de prévenir l'élévation prématurée de LH. Parallèlement, la poursuite de la croissance du follicule dominant est obtenue par adjonction de gonadotrophines exogènes. Dans la plupart des études, l'administration de ces deux traitements est débutée lorsque le diamètre folliculaire atteint 12 à 17mm.

#### **II. Protocole associant Clomid®/gonadotrophine**

En réduisant le rétrocontrôle négatif des œstrogènes sur l'hypophyse, le citrate de clomifène (CC) permet une libération de FSH qui peut être couplée à une administration de gonadotrophines exogènes en vue d'une stimulation ovarienne. En effet, l'action synergique de ces deux molécules permet une réduction du nombre d'unités de gonadotrophines exogènes nécessaires pour obtenir une stimulation multifolliculaire et compense les effets négatifs des anti-œstrogènes sur l'endomètre maintenant ainsi les taux d'implantation embryonnaire.

L'intérêt d'une désensibilisation hypophysaire en cas d'utilisation du CC est probablement fonction du dosage utilisé et de différences interindividuelles. Il n'existe pas de donnée probante sur l'intérêt d'utiliser de l'hMG ou de la FSH recombinante en association au CC ni sur celui d'associer ou non une supplémentation en LH recombinante en cours de stimulation. Par ailleurs, le régime optimal d'administration de gonadotrophines dans ce contexte n'est toujours pas connu.(129)

### **III. Protocole mild-antagoniste : association de gonadotrophines exogènes à faibles doses et d'un antagoniste de la GnRH**

Il correspond à l'administration de faibles doses (150 UI/j) de FSH, en continu, à partir du 5<sup>e</sup> jour du cycle, associée à l'administration d'antagonistes de la GnRH. Bien que recueillis en plus faible nombre en mild stimulation, les ovocytes sont de meilleure qualité permettant des taux de grossesse corrects sur un endomètre plus proche du cycle naturel, en diminuant le risque d'hyperstimulation ovarienne.(130)

Malgré un intérêt croissant pour les stimulations ovariennes modérées, il n'existe pas de base scientifique suffisante pour proposer d'emblée la stimulation modérée à toutes les patientes. En effet, jamais aucun essai randomisé n'a comparé stimulation modérée et stimulation conventionnelle chez les patientes jeunes et bonnes répondeuses. Cependant, il semble que les taux de grossesse par cycle de stimulation avec protocole classique restent supérieurs à ceux obtenus avec les stimulations modérées chez des patientes non sélectionnées.

## V. Stimulation de la spermatogenèse

Bien que la moitié des cas d'infertilité du couple soit inhérente à l'homme, sa santé reproductive a longtemps été négligée. La meilleure compréhension de la physiologie endocrinienne masculine, et par conséquent du développement testiculaire ainsi que de la spermatogenèse a permis, ces dernières années, de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques dans la prise en charge de l'infertilité masculine.

En effet certaines gonadotrophines utilisées chez la femme pour stimuler son ovulation peuvent être utilisées chez les hommes présentant un hypogonadisme hypogonadotrope (HH) congénital ou acquis dans le but de stimuler la spermatogenèse.

Les hommes avec un hypogonadisme hypogonadotrope (HH) présentent un défaut de prolifération des cellules de Sertoli par absence de mini-puberté et de puberté spontanée, et présentent donc un volume testiculaire diminué (<4ml) et des taux d'inhibine B bas reflétant un faible nombre de cellules de Sertoli, ce qui est confirmé à l'histologie.

Les formes les plus sévères se manifestent chez le garçon dès la naissance par la présence d'une cryptorchidie bilatérale et d'un micropénis, témoignant d'un déficit important de sécrétion de gonadotrophines durant la vie fœtale.

L'administration de testostérone à l'âge de la puberté permet d'induire l'apparition des caractères sexuels secondaires mais ne permet pas d'obtenir une spermatogenèse.

Cette spermatogenèse va pouvoir être obtenue chez l'homme adulte par l'administration de gonadotrophine (Gonal-f®, Bemfola®, Puregon® ou Ménopur®) en association avec de la choriogonadotrophine humaine (hCG) (Gonadotrophine chorionique endo®).

Le traitement par les gonadotrophines permet de voir apparaître des spermatozoïdes dans l'éjaculation chez 90 % des patients, une numération >5M/ml chez 75 % des patients, >20M/ml chez 48 % des patients, et enfin permet d'aboutir à une grossesse naturelle chez 62 % des couples dont l'homme a reçu le traitement.

Si 50 % des patients ont des spermatozoïdes après 7 mois de traitement, l'expérience clinique actuelle montre qu'il peut être nécessaire de traiter la patient pendant au moins 18 mois pour établir une spermatogenèse.

Différents facteurs pronostiques ont été identifiés : le pronostic semble meilleur pour les patients ayant un hypogonadisme hypogonadotrope acquis plutôt que pour les formes congénitales. De plus une deuxième stimulation gonadotrope est plus rapidement efficace que la première.

Finalement, dans la plupart des cas, le traitement par les gonadotrophines permet l'apparition des spermatozoïdes dans l'éjaculat, mais avec un délai parfois long en particulier dans les formes congénitales et la qualité du sperme rend parfois nécessaire le recours à des mesures d'AMP.(131–133)



Spécialités	DCI	Présentation	Posologie Voie	Conservation
<b>Gonal-f</b> ®	Follitropine alfa	Poudre et solvant pour solution injectable (unidose)	150 UI, 3 fois par semaine en SC, pendant 4 mois minimum	- T≤25°C avant utilisation et à l'abri de la lumière - A utiliser immédiatement après ouverture et reconstitution
<b>Bemfola</b> ®	Follitropine alfa	Stylo pré-rempli pour injection (unidose) + aiguilles d'administration	150 UI, 3 fois par semaine en SC, pendant 4 mois minimum	- A conserver au réfrigérateur (2°C≥T≤ 8°C) avant utilisation, jusqu'à la date de péremption - A une T≤25°C pendant 3 mois avant ouverture
<b>Puregon</b> ®	Follitropine bêta	Flacon de solution injectable	450 UI/semaine de préférence répartie en 3 doses de 150 UI en SC ou IM, pendant 3 à 4 mois minimum	- A conserver au réfrigérateur (2°C≥T≤ 8°C) avant utilisation, jusqu'à la date de péremption - A une T≤25°C pendant 3 mois avant ouverture - A utiliser immédiatement après ouverture et reconstitution
<b>Ménopur</b> ®	Ménotropine	Poudre et solvant pour solution injectable	75 UI à 150 UI, 2 à 3 fois par semaine en SC ou IM, pendant 90 jours	- T≤25°C avant utilisation et à l'abri de la lumière - A utiliser immédiatement après ouverture et reconstitution
<b>Gonadotrophine chorionique endo</b> ®	Gonadotrophine chorionique (hCG)	Ampoules de poudre + ampoules de solvant de 1 ml	1500 à 3000 UI 2 fois par semaine en IM, pendant 6 à 18 mois	- T≤25°C

Tableau 6 : Gonadotrophines utilisées en France pour stimuler la spermatogenèse(104,106,109,110,134)

## Implication du pharmacien

- Ces traitements ne contiennent ni seringues ni aiguilles, celles-ci seront à ajouter par le pharmacien.
- Joindre à la dispensation de l'ordonnance un mini-collecteur pour les déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) perforants (aiguilles, seringues, stylos...).
- La prescription est réservée aux spécialistes en gynécologie, gynécologie-obstétrique, endocrinologie et métabolisme ou urologie.
- La solution doit impérativement être limpide et sans particule. Si ça n'est pas le cas elle doit être jetée selon la réglementation en vigueur, c'est à dire jetée dans un mini-collecteur.
- Il faudra rappeler au patient les conditions de préparation et de reconstitution des médicaments (cf Instructions de préparation et d'administration de la partie IV Stimulation ovarienne - Gonadotrophines).
- Il est important de rappeler aux patients que l'injection sous-cutanée doit se faire lentement dans le but de diminuer la douleur ainsi que les fuites.
- Gonal-f® est à administrer par voie sous-cutanée.
- Puregon® et Ménopur® peuvent être administrés par voie sous-cutanée mais également par voie intramusculaire.
- La Gonadotrophine chorionique endo® ne peut être administrée que par voie intramusculaire.
- L'injection doit avoir lieu à la même heure chaque jours pendant la durée du traitement.
- Lors de la délivrance il faudra rappeler au patient les règles de conservation de son médicament :
  - au réfrigérateur : Puregon®
  - à température ambiante : Gonal-f®, Ménopur®, Gonadotrophine chorionique endo®

## **VI. La PMA en pratique**

### **1) Généralités**

#### **a) Législation française**

Afin de limiter les dérives, la législation en matière de PMA a été fixée (Loi n° 2011-814 du 7 Juillet 2011, publiée au J.O du 8 Juillet 2011 relative à la bioéthique).

#### **Définition**

Selon l'article L. 2141-1 : L'assistance médicale à la procréation s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, la conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle.

#### **Indications**

Selon l'article L. 2141-2 : L'assistance médicale à la procréation a pour objet de remédier à l'infertilité d'un couple ou d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité. Le caractère pathologique de l'infertilité doit être médicalement diagnostiqué.

#### **Pour qui ?**

Selon l'article L. 2141-2 : L'homme et la femme formant le couple doivent être vivants, en âge de procréer, et consentir préalablement au transfert des embryons ou à l'insémination.

Aucune limite d'âge restrictive n'est clairement définie dans cette loi, la PMA s'adressant aux couples « en âge de procréer ».

En cas de décès d'un des membres du couple, de dépôt d'une requête en divorce ou en séparation de corps ou la cessation de la communauté de vie, ainsi que la révocation par écrit du consentement par l'homme ou la femme auprès du médecin chargé de mettre en œuvre la PMA, alors celle-ci devra être stoppée.

#### **Les dons de gamètes**

Selon l'article L. 1244-2 : Le consentement des donneurs et, s'ils font partie d'un couple, celui de l'autre membre du couple sont recueillis par écrit et peuvent être révoqués à tout moment jusqu'à l'utilisation des gamètes.

Il en est de même du consentement des deux membres du couple receveur.

Depuis la parution des textes d'application de la loi en janvier 2016, tout homme de 18 à 45 ans et toute femme de 18 à 37 ans n'ayant pas procréé et étant en bonne santé pourra se porter candidat au don de spermatozoïdes ou d'ovocytes afin d'aider des couples infertiles à devenir parents. Face à des dons encore trop peu nombreux, cette ouverture aux personnes n'ayant pas procréé élargit la population potentielle de donneurs, et notamment aux personnes jeunes.

Les donneurs n'ayant pas encore procréé se voient alors proposer le recueil et la conservation d'une partie de ses gamètes ou de ses tissus germinaux en vue d'une éventuelle réalisation ultérieure, à leur bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation. Ce recueil et cette conservation sont subordonnés au consentement annuel du donneur.(135)

### **Les dons d'embryons**

Selon l'article L. 2141-6 : Un couple répondant aux conditions prévues à l'article L. 2141-2 peut accueillir un embryon lorsque les techniques d'assistance médicale à la procréation au sein du couple ne peuvent aboutir.

L'accueil de l'embryon est subordonné à une décision de l'autorité judiciaire, qui reçoit préalablement le consentement écrit du couple à l'origine de sa conception. Le juge s'assure que le couple demandeur remplit les conditions prévues à l'article L. 2141-2 et fait procéder à toutes investigations permettant d'apprécier les conditions d'accueil que ce couple est susceptible d'offrir à l'enfant à naître sur les plans familial, éducatif et psychologique. L'autorisation d'accueil est délivrée pour une durée de trois ans renouvelable.

Selon l'article L. 2141-7 : L'assistance médicale à la procréation avec tiers donneur peut être mise en œuvre lorsqu'il existe un risque de transmission d'une maladie d'une particulière gravité à l'enfant ou à un membre du couple ou lorsque les techniques d'assistance médicale à la procréation au sein du couple ne peuvent aboutir.

### **Conservation des embryons**

Selon l'article L. 2141-4 : Les deux membres du couple dont des embryons sont conservés sont consultés chaque année par écrit sur le point de savoir s'ils maintiennent leur projet parental.

S'ils n'ont plus de projet parental ou en cas de décès de l'un d'entre eux, les deux membres d'un couple, ou le membre survivant, peuvent consentir à ce que :

- leurs embryons soient accueillis par un autre couple dans les conditions fixées par l'article L. 2141-6
- leurs embryons fassent l'objet d'une recherche dans les conditions prévues à l'article L. 2151-5 ou, dans les conditions fixées par cet article et l'article L. 1125-1, à ce que les cellules dérivées à partir de ceux-ci entrent dans une préparation de thérapie cellulaire à des fins exclusivement thérapeutiques
- il soit mis fin à la conservation de leurs embryons.

Dans le cas où l'un des deux membres du couple consultés à plusieurs reprises ne répond pas sur le point de savoir s'il maintient ou non son projet parental, il est mis fin à la conservation des embryons si la durée de celle-ci est au moins égale à cinq ans. Il en est de même en cas de désaccord des membres du couple sur le maintien du projet parental ou sur le devenir des embryons.

### **Filiation des enfants**

Le couple receveur de gamètes ou d'embryons doit préalablement donner son consentement au juge ou au notaire, ce qui interdit par la suite toute action pour établir ou contester la filiation, sauf s'il est démontré que l'enfant n'est pas issu de l'assistance médicale à la procréation ou si le consentement s'avère invalide.(136)

#### **b) Prise en charge par la sécurité sociale**

Les tentatives de PMA (IIU ou FIV) sont prises en charge à 100 % par la sécurité sociale, selon certaines limites :

- jusqu'au 43e anniversaire de la femme,
- une seule insémination artificielle par cycle, avec un maximum de six pour obtenir une grossesse,
- un maximum de quatre tentatives de fécondation in vitro pour obtenir une grossesse

Il est important de préciser qu'en cas d'accouchement le compteur est remis à zéro.

#### **Prise en charge pour les inséminations intra-utérines (IIU) :**

Pour les inséminations artificielles (IAC, IAD), la prise en charge par la sécurité sociale comprend :

- les médicaments de la stimulation ovarienne et du maintien de la phase lutéale,
- le contrôle de la stimulation (échographie et bilan sanguin),
- la préparation du sperme,
- l'acte technique d'insémination

#### **Prise en charge pour la fécondation in vitro (FIV) :**

Pour les FIV, la sécurité sociale prend en charge :

- les médicaments de la stimulation ovarienne et du maintien de la phase lutéale,
- le contrôle de la stimulation (échographie et bilan sanguin),
- la préparation du sperme,
- l'anesthésie,
- la ponction ovocytaire,
- la fécondation au laboratoire (simple ou ICSI),
- les actes de laboratoire nécessaires à la croissance des embryons,
- le transfert des embryons,
- la congélation des éventuels embryons surnuméraires

Avant d'engager toute tentative, un protocole de soins doit être rempli par le médecin traitant. C'est un document à plusieurs feuillets sur lequel le médecin mentionne les différents spécialistes que la patiente peut être amenée à consulter dans le cadre de la prise en charge de l'infertilité.

Ce document est à remettre à la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM).

En retour, elle va délivrer une attestation de prise en charge à 100 %, valable deux ans, pour le traitement de l'infertilité du couple.

Cette attestation doit être présentée au Centre de PMA et à la pharmacie afin d'appliquer le tiers-payant.

Toute tentative doit faire l'objet d'une demande d'entente préalable globale auprès de sa CPAM avant le début du traitement avec mention de la technique utilisée.

L'absence de réponse dans les 15 jours vaut accord.

Les demandes et par conséquent, les attestations qui en découlent, sont établies au nom de la femme uniquement.(137,138)

## Implication du pharmacien

- Pour que la patiente puisse être prise en charge à 100% par la sécurité sociale il va falloir que celle-ci fournisse à la pharmacie une copie de l'attestation de prise en charge à 100% qui lui aura été remise par sa CPAM.

- De plus, il faudra veiller à l'inscription de la mention « en rapport avec l'affection exonérante » sur l'ordonnance. Cette mention est obligatoire pour pouvoir bénéficier d'une prise en charge à 100%.

- La mise à jour de la carte vitale n'est pas nécessaire.

- Les médicaments non remboursés habituellement ne seront pas pris en charge par la sécurité sociale.

- En cas de prescription d'un traitement ne contenant ni seringues ni aiguilles, celles-ci seront à ajouter par le pharmacien et ne rentreront pas dans la prise en charge à 100%, la patiente devra les régler sauf si sa mutuelle prévoit leur prise en charge.

## 2) Les techniques d'AMP

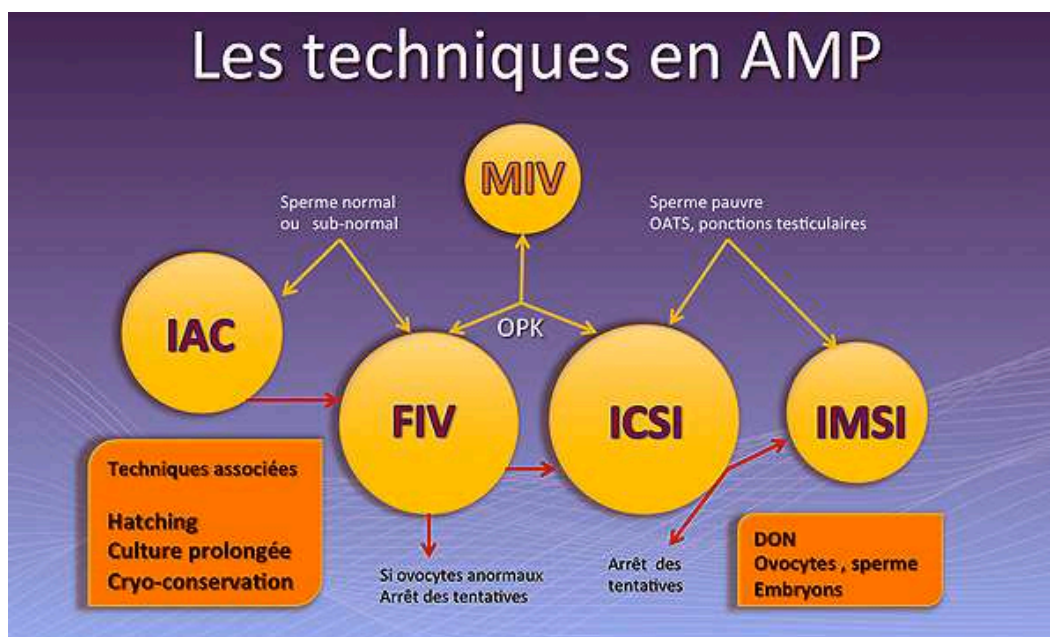


Figure 16 : Les techniques d'AMP (84)

Légende :

- **IAC** = Insémination artificielle avec sperme du conjoint
- **FIV** = Fécondation in vitro
- **ICSI** = FIV avec micro-injection du spermatozoïde
- **IMSI** = ICSI avec sélection des spermatozoïdes à un très fort grossissement
- **MIV** = Maturation des ovocytes in vitro avant FIV ou ICSI
- **OATS** = Oligo Asthéro Tératozoo Spermie – Sp.normal = normospermie

### a) L'insémination artificielle

L'insémination artificielle regroupe toutes les techniques pour lesquelles le sperme, qu'il provienne du conjoint ou d'un donneur, est déposé de façon instrumentale dans les voies génitales féminines après avoir été recueilli et éventuellement congelé.

Il peut être utilisé avec ou sans préparation par lavage et centrifugation. Cette préparation est indispensable en cas d'insémination intra-utérine afin d'éliminer le plasma séminal, riche en prostaglandines, pouvant entraîner de violentes douleurs par contractions utérines, voire même un état de choc réactionnel.

Le sperme peut être placé à différents niveaux :

- du vagin, on parle d'insémination intra-vaginale
- de l'endocol, on parle d'insémination intra-cervicale
- de l'utérus, on parle d'insémination intra-utérine (IIU)

Cette dernière est actuellement l'insémination la plus utilisée. C'est la plus simple et la plus ancienne des techniques d'AMP, c'est aussi la moins coûteuse.(139)

## Indications

- Des inséminations artificielles avec sperme du conjoint (IAC)

A l'heure actuelle, cette technique de PMA représente la première étape d'assistance médicale à la procréation dans toutes les infertilités d'origine non-tubaire. Elle nécessite, en effet, la présence de trompes fonctionnelles.

Les indications en sont très variées, et le plus souvent, elles s'adressent à des couples ne présentant pas de causes bien déterminées de stérilité, mais plutôt une accumulation de facteurs de risque d'hypofertilité.

Il existe, néanmoins, des indications clairement définies d'IAC :

- la stérilité cervicale
  - absence de migration des spermatozoïdes dans la glaire cervicale
  - anomalies de la glaire par défaut de stimulation oestrogénique
  - glaire absente par anomalie anatomique ou idiopathique ou post-résection
  - glaire hostile car trop acide
  - glaire porteuse d'anticorps ou idiopathique
- les troubles de l'éjaculation pouvant être dus à
  - une malformation (hypospade)
  - des lésions neurologiques (paraplégie, tétraplégie)
  - une éjaculation rétrograde
  - une impuissance
- l'infertilité d'origine inexpliquée

L'idée générale est d'assurer la présence dans les trompes d'un maximum de spermatozoïdes en assurant en parallèle une réponse ovarienne optimisée par une stimulation afin de majorer les chances de fécondation.(140)

- Des inséminations artificielles avec sperme du donneur (IAD)

Les infertilités d'origine masculine représentent la principale indication de l'IAD en France.

Les principales causes de recours à l'IAD sont représentées par :

- l'oligoasthénospermie (OATS) qu'en cas d'échec d'ICSI
- l'azoospermie excrétoire qu'en cas d'échec d'ICSI
- l'azoospermie sécrétoire si aucun spermatozoïde n'a pu être recueilli au cours de la ponction testiculaire

L'IAD peut être réalisée chez des couples fertiles qui présentent un risque important de transmission d'une affection grave à l'enfant.

Ceci comprend:

- La transmission d'une maladie génétique grave pouvant être responsable d'un handicap important ou d'une mortalité prématurée de l'enfant.
- Couple dont l'homme est HIV séropositif, et la femme séronégative. Cette indication a fortement chuté ces dernières années suite à la trithérapie et aux techniques de préparation du sperme qui permettent de réduire fortement la quantité du virus (charge virale). Ces couples sont actuellement traités par les techniques classiques d'AMP, mais dans des centres spécialisés.(141)



## Réalisation de l'insémination

Elle consiste à recueillir et préparer le sperme du conjoint pour l'injecter directement dans l'utérus de la femme dans un timing synchronisé avec l'ovulation.

Le plus souvent, la femme suit préalablement un traitement hormonal (stimulation ovarienne) pour obtenir le développement d'un à deux (voire 3) follicules matures, susceptibles d'être fécondés.

- Stimulation de l'ovulation

L'insémination intra-utérine en cycle spontané n'a démontré son efficacité que dans deux indications mécaniques : la stérilité cervicale isolée et l'impossibilité d'avoir des rapports sexuels complets.

Dans tous les autres cas, une stimulation de l'ovulation est nécessaire.

De plus, elle permet une prédiction plus aisée du moment de l'ovulation que lors des cycles spontanés et est aujourd'hui utilisée par la plupart des médecins dans la réalisation des IUI.

Plusieurs protocoles de stimulation ont été décrits et sont utilisés pour les inséminations artificielles. Ils correspondent généralement, à la prise de comprimés (Citrates de clomifène) associée ou non à des injections sous cutanées de gonadotrophines (Fostimon®, Gonal-f®, Menopur® ou Puregon®).

Un monitoring de l'ovulation échographique et hormonal (oestradiol, LH) est donc nécessaire pour éviter le risque de grossesses multiples et pour permettre d'adapter le traitement.(83)

- Déclenchement de l'ovulation

Lorsque la stimulation et la maturation folliculaire sont suffisantes, l'ovulation peut être déclenchée.

Ce déclenchement s'effectue par l'injection intramusculaire ou sous-cutanée d'hCG recombinante (Ovitrelle 250 mg) ou d'analogue de la GnRH (Décapeptyl 0,1 mg), qui miment un pic de LH. L'ovulation a lieu 36 à 40 heures après l'injection.

Ce déclenchement n'est pratiqué que si les paramètres du monitoring sont de bonne qualité. Si la réponse ovarienne est trop importante (hyperstimulation) alors le traitement doit être stoppé. A l'opposé, en cas de mauvaise réponse ovarienne (hypostimulation), le déclenchement n'aura pas lieu et un nouveau protocole thérapeutique devra être instauré.(142,143)

- Préparation du sperme

Le sperme est recueilli par masturbation dans un laboratoire spécialisé et agréé par le ministère de la santé. Aucune abstinence n'est requise durant la phase d'observation de l'ovulation.

Elle sera demandée à partir de l'injection déclenchant l'ovulation chez la partenaire ou de la détection de son pic de LH, soit de 24 à 48 heures avant. Il est souhaitable que cette abstinence ne dépasse néanmoins pas 5 jours.

La préparation du sperme a pour but de rendre le sperme fécondant par plusieurs lavages et centrifugations à travers différents milieux.

Après liquéfaction, le sperme est déposé sur la partie supérieure d'un tube préalablement rempli d'un milieu visqueux présentant un gradient de densité croissant entre le fond et le haut du tube. L'ensemble est centrifugé et le culot, qui contient les spermatozoïdes les plus mobiles et potentiellement les plus féconds, est récupéré, puis à nouveau centrifugé.

En effet, le sperme contient 95 % de liquide séminal et 5 % de spermatozoïdes et il ne peut être injecté tel quel dans l'utérus. Ceci provoquerait des contractions à cause de certaines substances chimiques (prostaglandines) et du volume de l'éjaculat trop important (1 à 7 ml).

A la fin de la préparation, 300 à 500 µl de sperme, contenant plusieurs millions de spermatozoïdes, sont inséminés à la patiente. Une fois préparé, il peut rester en attente plusieurs heures sans se détériorer. (141,143,144)

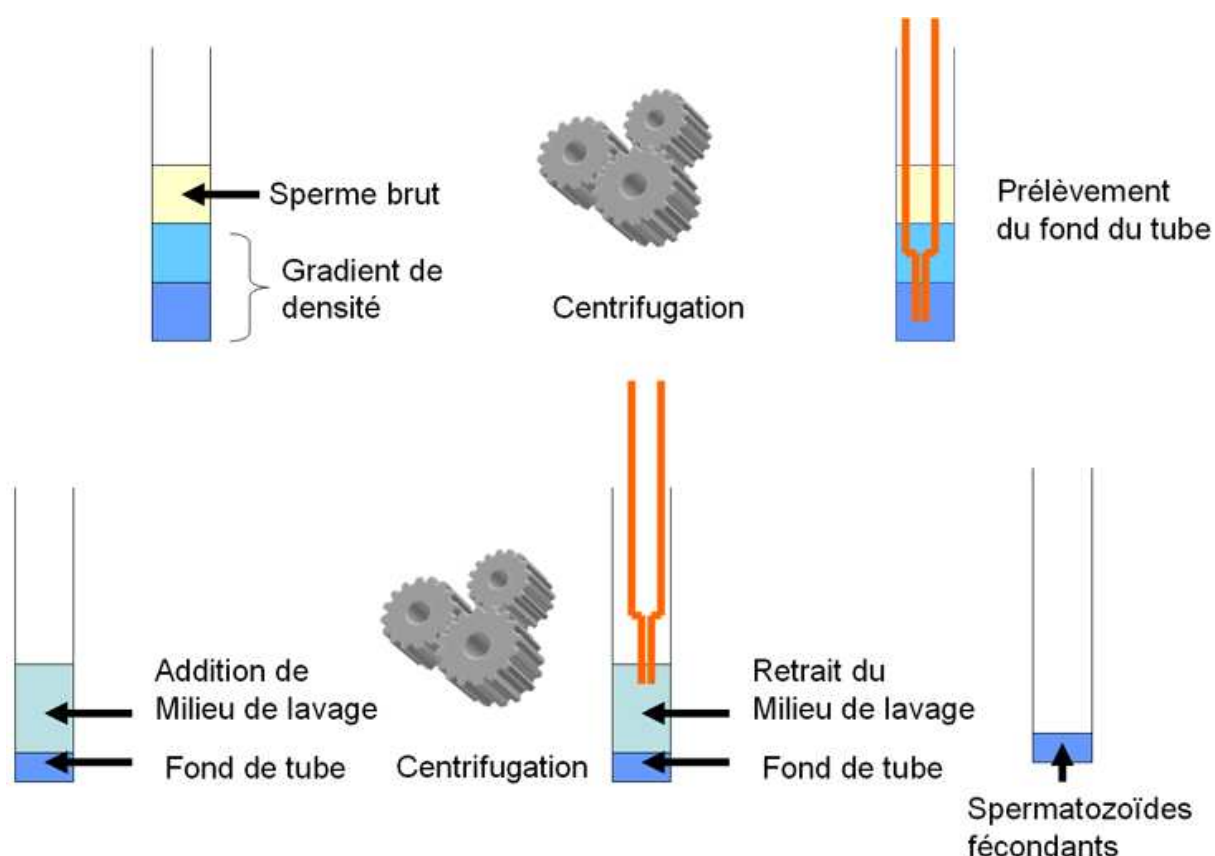


Figure 17 : Préparation du sperme par gradient de densité (145)

- Insémination

La patiente est installée en position gynécologique, un spéculum est placé et le col dégagé de ses sécrétions. Un fin cathéter est introduit dans le col et, à l'aide d'une seringue, le sperme est déposé dans le fond de l'utérus. Cet acte médical prend 5 minutes : il est indolore.

L'insémination n'est pas douloureuse mais dans 10 % des cas, le passage du col peut-être difficile et nécessite alors le recours à plusieurs manipulations qui peuvent provoquer une brève contraction.

Après l'insémination, la patiente doit rester allongée une quinzaine de minutes avant de reprendre ses activités sans restriction, y compris une vie sexuelle normale.(139,143)

Si la tentative a échoué, les règles surviennent environ 12 jours après l'insémination. Si celles-ci n'apparaissent pas, un test de grossesse est réalisé 18 jours après l'insémination afin de confirmer celle-ci.

## **Résultats**

Le résultat sera dépendant de l'âge de la patiente ainsi que de la durée de l'infertilité. De plus la réponse ovarienne à la stimulation, le nombre de follicules (un ou deux ou plus), l'épaisseur de l'endomètre (10 à 12,5 mm) et la mobilité progressive du sperme conditionnent également le résultat.

Une grossesse est obtenue suite à une insémination chez 16,6% des femmes par cycle de traitement.

La répétition des cycles d'insémination augmente les chances de succès tant que le maximum de 6 inséminations n'est pas dépassé.

En effet il a été observé des taux cumulés de grossesse de 39,2 % à trois cycles et de 48,5 % à six cycles.(140)

Quel que soit l'issue de la tentative, le biologiste doit en être informé afin de pouvoir fournir ses résultats annuels aux autorités de santé publique.

### **b) La fécondation in vitro (FIV)**

La fécondation in vitro est une technique plus invasive que l'insémination intra-utérine, qui existe dans le monde depuis 1978 (Angleterre). Son but est de reproduire en laboratoire les premières étapes de la fécondation qui se déroulent normalement dans les trompes.

Pour cela, le biologiste après prélèvement et préparation d'un ovule et d'un spermatozoïde, instrumentalise leur rencontre permettant la fécondation puis les premiers jours du développement embryonnaire en dehors du corps de la femme (en laboratoire). Les embryons obtenus sont ensuite transférés dans l'utérus.

Dans la plupart des cas, il s'agit des gamètes des deux conjoints. Mais la FIV peut également être réalisée avec un gamète de donneur (spermatozoïde ou ovocyte) lorsque cela s'avère nécessaire.

## **Indications**

Les principales indications de la FIV sont :

- la stérilité tubaire
- l'endométriose moyenne à sévère
- l'altération modérée du sperme
- les stérilités dites « idiopathiques » après échec d'un ou plusieurs cycles d'insémination intra-utérine
- les troubles majeurs de l'ovulation

Parfois, la FIV peut être proposée d'emblée, sans passer par l'étape des inséminations, comme par exemple en cas d'infertilité ancienne (qui est un facteur péjoratif pour l'obtention d'une grossesse par insémination) ou survenant chez une femme relativement « âgée » en termes de fertilité.(84,145)

## **Réalisation de la FIV**

- La décision Médicale et le Bilan pré-FIV

La décision de rentrer dans un protocole de fécondation in vitro est prise par le gynécologue après les investigations nécessaires, cliniques et biologiques chez le conjoint et la conjointe.

Un certain nombre d'analyses médicales sont indispensables pour élaborer le dossier pré-FIV : spermogramme, dosages hormonaux, tests sérologiques (hépatite B, C, VIH...).

Le mois précédent la tentative des examens bactériologiques sont réalisés. Ils s'assurent de l'absence de germes dans le sperme et les urines de l'homme et au niveau du vagin et du col de l'utérus de la femme.

Ces examens permettent de réduire au maximum le risque de contamination des milieux de culture lors de la mise en fécondation au laboratoire et le risque de contamination de l'embryon lors du transfert intra utérin.

Une fois les examens effectués, l'indication de la technique d'assistance médicale à la procréation pourra être posée, en fonction du spermogramme et du test de survie des spermatozoïdes en milieu de culture (FIV conventionnelle, FIV avec micro-injection (ICSI) ou technique encore plus élaborée (IMSI)).

Lors d'une consultation ou d'une réunion de groupe, le couple recevra des indications très précises sur le type de technique utilisée, ses avantages et ses inconvénients, ses limites.

Après un délai de réflexion, il notifiera, par écrit, sa décision de rentrer dans le protocole de Fécondation in vitro.(84,143,145)

- Stimulation de l'ovulation

La FIV nécessite une hyperstimulation ovarienne contrôlée tout en évitant une ovulation spontanée prématurée et une perte des ovocytes avant le prélèvement par ponction.

Un des traitements le plus utilisé est appelé "protocole agoniste long" il dure à peu près 25 à 30 jours. Dans ce protocole, on utilise généralement :

- un agoniste du GnRH pour mettre l'ovaire "en repos" et bloquer le processus naturel de l'ovulation,
- une FSH naturelle ou recombinante pour stimuler l'ovaire
- une HCG naturelle ou recombinante pour déclencher artificiellement l'ovulation au bon moment.

Chez certaines patientes il pourra être utilisé un « protocole court » avec agoniste ou antagoniste de la LHRH qui durera seulement une quinzaine de jours.

Il existe aussi un certain nombre d'autres protocoles dont la phase préparatoire à la stimulation ovarienne pourra être différente et plus ou moins longue.

Une surveillance échographique et une prise de sang pour doser l'œstradiol et la LH doivent être réalisées afin de contrôler la réponse et adapter le traitement.(84,139)

- Déclenchement de l'ovulation

Les critères de déclenchement de l'ovulation sont variables selon la méthode de stimulation utilisée. Chaque type de protocole a donc ses propres critères de maturité.

Cependant la décision du déclenchement sera fonction du rapport entre le taux d'œstradiol et le nombre de follicules ayant atteint au moins 16 mm de diamètre (en pratique environ 300 pg d'œstradiol/follicule mature).

Le déclenchement est réalisé par injection de 5000 à 10000 UI d'hCG 34 à 36 heures avant la ponction ovocytaire. (139)

- La ponction ovocytaire

Le prélèvement ovocytaire se fait actuellement par ponction échoguidée transvaginale. Il nécessite soit une anesthésie locale soit une anesthésie générale au bloc opératoire.

Le liquide folliculaire contenant les ovocytes est aspiré à la seringue ou à l'aide d'un système d'aspiration par pompe. Il est placé immédiatement à une température de 37 °C et remis aussitôt au laboratoire.

Il est ensuite examiné au laboratoire d'AMP pour comptabiliser les ovocytes entourés des cellules de la granulosa de la corona radiata appelés cumulus ovocytaires.(27)

- Préparation du sperme

La préparation du sperme est identique à celle utilisée pour les inséminations intra-utérines.

Environ 1 à 3 millions de ces spermatozoïdes sont utilisés pour les inséminations intra-utérines, alors que 30 000 à 100 000 sont suffisants pour inséminer les ovocytes in vitro.

- Culture in vitro

Les ovocytes sont cultivés dans un milieu de culture adapté, dont la composition en sucre et en acides aminés est corrélée aux besoins du métabolisme embryonnaire. Après insémination, les boîtes de culture sont placées dans une étuve à 37 °C sous une atmosphère de 5 % de CO<sub>2</sub> dans l'air.

24 heures environ après l'insémination, les ovocytes sont nettoyés et changés de milieu de culture afin de continuer leur évolution en milieu propre. Ils sont observés au microscope pour rechercher la présence des 2 pronuclei mâle et femelle à l'intérieur de l'ovocyte.

Leur présence indique que le spermatozoïde est bien à l'intérieur de l'ovocyte et que le clivage en deux cellules est proche.

Après observation de la qualité des embryons, généralement composés de 4 blastomères autour de 48 heures après insémination, ils sont triés en 4 types A, B, C ou D pour préparer le transfert et une éventuelle cryoconservation des embryons surnuméraires.

La culture peut être prolongée jusqu'au stade blastocyste, qui correspond au cinquième jour de culture.

Dans ce cas, la culture nécessite un changement de milieu afin de l'adapter aux variations du métabolisme embryonnaire, qui modifie les besoins en sucre vers le troisième jour de développement.(84,139)

- Transfert embryonnaire

Le transfert d'embryon se fait par voie naturelle, en ambulatoire, sans préparation particulière de la patiente. On utilise pour cela un cathéter très fin qui va permettre de déposer le ou les embryon(s) choisi(s) dans la cavité utérine.

Leur aspect étant en général corrélé positivement au pronostic de grossesse, les embryons ayant l'aspect cellulaire le plus régulier sont transférés préférentiellement (type A ou B). Les embryons de type C et D donnant peu de grossesse et ne résistant pas à la congélation ne sont utilisés que par défaut et à l'état frais.

Conformément au guide des bonnes pratiques et sauf situations particulières (âge plus élevé, échecs répétés...), deux embryons au maximum sont déposés dans la cavité utérine.

Pour réduire le risque de grossesse multiple, y compris gémellaire, le transfert d'un seul embryon est souvent proposé pour les femmes les plus jeunes (dans le cas d'une première ou d'une deuxième tentative) qui ont obtenu au moins deux embryons de qualité optimale, et si le couple accepte la congélation du ou des embryons surnuméraires.

Les chances de grossesse sont, dans ces conditions, identiques entre le transfert immédiat de deux embryons et le taux cumulé de grossesse du transfert d'un seul embryon suivi si nécessaire d'un transfert d'embryon congelé sur le cycle suivant.

Après le transfert, il est recommandé de se reposer pendant une quinzaine de minute avant de repartir de la clinique.

Les jours suivant il faut vivre normalement en évitant les efforts violents.

Le transfert est suivi d'un traitement d'une durée de 15 jours, associant de la progestérone (Utrogestan® 400mg/j par voie orale ou vaginale (pour éviter une tendance à l'endormissement) et de l'hCG à raison d'une injection de 1500 UI dans la semaine qui suit le transfert (sauf en cas d'hyperstimulation connue). Ce traitement va favoriser la nidation.(84,139,145)

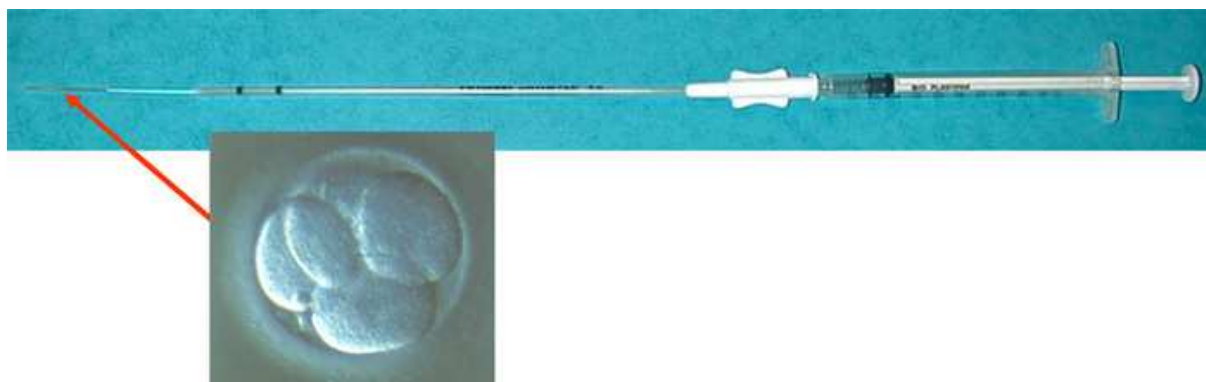


Figure 18 : Cathéter pour transfert embryonnaire (145)

- Diagnostic et surveillance de la grossesse

Le premier dosage sanguin d'hCG détermine s'il y a une grossesse débutante. Il est à faire dans un laboratoire d'analyses médicales 7 à 13 jours après le transfert. La date est précisée sur l'ordonnance qui est remise par le médecin au moment du transfert.

Si le premier dosage est supérieur à 10 UI/l, le dosage peut être considéré comme positif. Il doit être confirmé par deux autres dosages effectués 48h après le premier puis 7 jours après.

Si le taux du 3ème dosage atteint 1000 UI/l, la progression est considérée comme satisfaisante et une échographie est programmée 5 à 6 semaines après le transfert du ou des embryons pour confirmer l'évolutivité et la localisation de la grossesse.

Si le premier dosage est compris entre 5 et 10 UI/l, le dosage est faiblement positif. Pour s'assurer qu'il s'agit bien d'un début de grossesse il faut réaliser un deuxième dosage 48h plus tard. Le nouveau dosage doit alors avoir doublé.

Si le premier dosage est inférieur à 5 UI/l, le dosage est considéré comme négatif. La grossesse n'a pas débuté. Dans ce cas les règles surviendront dans la semaine qui suit.(145)

Le couple pourra alors refaire un essai. Le délai le plus courant entre 2 FIV est de 6 mois, ce qui correspond à deux tentatives par an environ. Le plus court étant d'environ 2 à 3 mois.

## **Résultats**

Les chances de grossesse sont relativement stables, de l'ordre de 22 à 23 % par cycle de FIV environ. Le taux de réussite globale augmente avec la répétition des tentatives de FIV, jusqu'à 4 à 6 tentatives. La moyenne de réussite pour parvenir à une grossesse se situe à la 4ème FIV pour une femme âgée de moins de 40 ans.

3 grossesses sur 4 intervenant après une FIV vont jusqu'au terme. Dans plus de 3 cas sur 4, la mère accouche d'un seul enfant et dans environ 22% des cas, elle accouche de jumeaux.

Environ une grossesse sur 4 intervenant après une FIV se terminera par une fausse couche.

7000 bébés naissent chaque année après une fécondation in vitro soit environ 1,7 % des naissances.(146)

### **c) ICSI : FIV avec micro-injection**

Le premier bébé né par ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) remonte à l'année 1992.

Pour le couple, il n'y a aucune différence de traitement entre une fécondation in vitro conventionnelle (FIV) et une fécondation in vitro avec micro-injection (ICSI).

La différence se situe seulement au niveau de la technique utilisée par le biologiste.

Celui-ci va sélectionner un spermatozoïde puis va ensuite l'introduire dans le cytoplasme de l'ovocyte à l'aide d'une micropipette à un endroit bien déterminé pour induire le processus de fécondation. Cette technique permet de pallier certaines anomalies de sperme empêchant la fécondation.

Cette technique peut être utilisée après échec de FIV conventionnelle soit en première intention en fonction de la sévérité de l'infertilité masculine.(84)

## **Indications**

Les principales indications de l'ICSI sont :

- l'altération sévère du sperme : oligo-astheno-teratospermies graves
- les azoospermies excrétoires mais aussi sécrétoires, pour lesquelles il est parfois possible de prélever chirurgicalement les spermatozoïdes au niveau de l'épididyme ou du testicule
- l'échec inexplicé de fécondation ou une pauci-fécondation à l'issue d'une tentative de fécondation in vitro (FIV) classique : taux de fécondation trop faible des ovocytes matures



## **Réalisation de la FIV-ICSI**

La majeure partie des étapes, c'est à dire celles de décision médicale et bilan pré-FIV-ICSI, de stimulation et induction de l'ovulation, de ponction ovocytaire et de transfert embryonnaire, seront les mêmes que pour une FIV classique.

La préparation du sperme quant à elle peut varier en fonction de la sévérité de l'infertilité masculine.

En FIV-ICSI, les ovocytes vont nécessiter une préparation supplémentaire, la décoronisation.

La mise en fécondation sera elle bien différente d'une FIV conventionnelle.

- Préparation du sperme

Celle-ci peut être réalisée de la même façon que pour IUI ou la FIV classique mais devant un sperme contenant trop peu de spermatozoïdes une autre technique sera employée.

On pratique dans ce cas un simple rinçage dans le milieu de culture, puis une microgoutte de la sélection est placée dans un milieu visqueux qui freine, si nécessaire, la mobilité du spermatozoïde afin qu'il puisse être récupéré dans une micropipette.

Une fois aspiré, le flagelle en premier, le spermatozoïde est doucement expulsé jusqu'à ce que la tête sorte de la pipette, qui est alors utilisée pour casser sa jonction avec le flagelle afin de l'immobiliser totalement. Cette cassure du flagelle lui enlève toute possibilité de mouvement à l'intérieur de l'ovule.

Une autre possibilité est d'utiliser des spermatides prélevées dans le testicule à divers stades de développement. Cette technique marginale est encore au stade expérimental.(139)

- Préparation des ovocytes

Après ponction des ovocytes, ces derniers vont être lavés puis débarrassés de leurs cellules périphériques (cumulus et corona radiata) qui les entourent (la décoronisation) avant d'être micro-injectés.

Cette préparation des ovocytes permet de visualiser dès le jour de la ponction, la qualité des ovocytes recueillis en terme de maturité nucléaire. Les ovocytes immatures sont éliminés.(84,145)

- Micro-injection

L'ICSI consiste en une injection directe d'un spermatozoïde vivant dans chaque ovocyte mature.

Cette micro-injection nécessite évidemment un appareillage microscopique particulier.

L'ovocyte est maintenu par aspiration sur une micropipette de contention dans une position bien déterminée.

En parallèle, la micropipette chargée d'un seul spermatozoïde dépourvu de son flagelle, est introduite dans le cytoplasme ovulaire, qui est aspiré en partie pour vérifier la pénétration, puis refoulé à sa place en même temps que le spermatozoïde. Les ovocytes micro-injectés vont ensuite être lavés puis mis en incubation dans un milieu de culture approprié.

24 heures environ après la micro-injection, les ovocytes sont de nouveau nettoyés et changés de milieu de culture afin qu'ils puissent continuer leur évolution dans un milieu propre.

Ils sont observés au microscope pour rechercher la présence des 2 pronuclei à l'intérieur de l'ovocyte. Leur présence indique que le spermatozoïde est bien à l'intérieur de l'ovocyte et que le clivage en deux cellules est proche.(27,84,139,145)

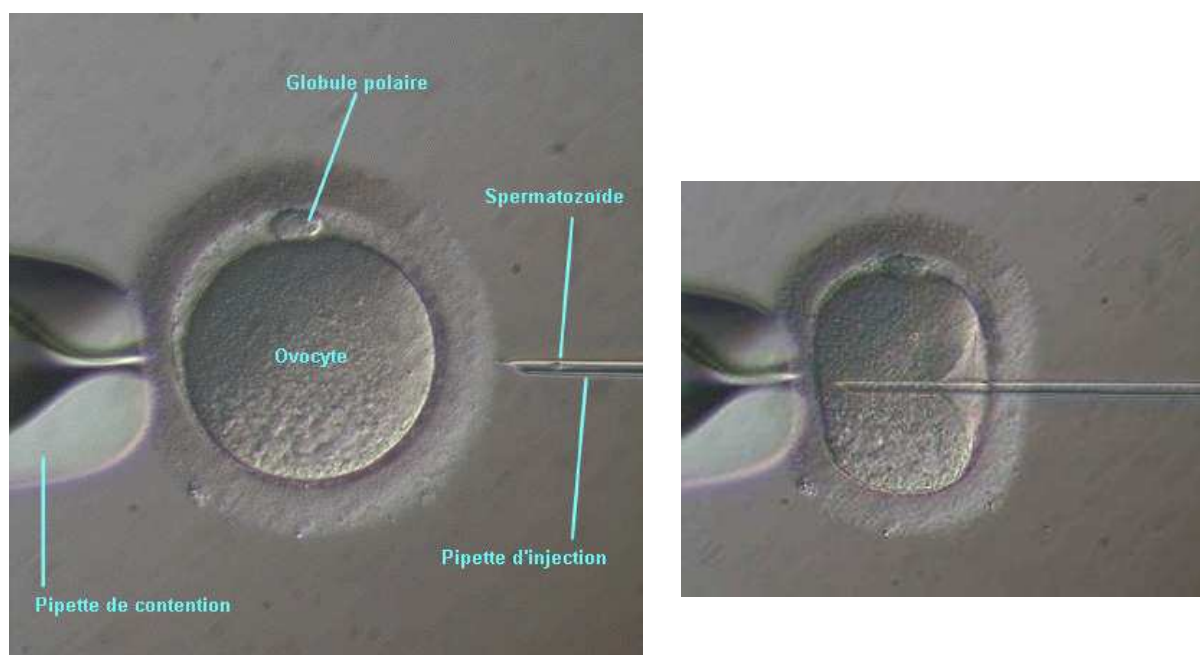


Figure 19 : Micro-injection intra-cytoplasmique du spermatozoïde (145)

Après développement embryonnaire in vitro, l'embryon sera transféré à la patiente de la même manière que pour une FIV conventionnelle.

## **Résultats**

L'ICSI va permettre d'obtenir un taux d'ovocytes fécondés de 60% dont 95% aboutiront à un embryon.

30% des femmes transférées se retrouveront enceintes mais 20% de ces grossesses aboutira à une fausse-couche.

L'étude des enfants nés suite à ces techniques n'a pas montré d'augmentation du risque de malformations et les grossesses après ICSI ne nécessitent donc pas de surveillance particulière.

#### d) IMSI : ICSI avec sélection morphologique des spermatozoïdes

L'IMSI (Intracytoplasmic Morphologically Selected sperm Injection) est une technique de fécondation in vitro par injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes morphologiquement sélectionnés par Motile Sperm Organelle Morphology Examination (MSOME).

Elle permet l'analyse fine du noyau grâce à un grossissement x6600 à x13 000 au lieu de x200 à x400 en ICSI.



Figure 20 : Comparaison entre un grossissement en ICSI (à gauche) et en IMSI (à droite)(84)

Cette qualité d'observation autorise une sélection beaucoup plus précise du spermatozoïde qui sera injecté ce qui augmenterait le taux de succès global et celui des grossesses évolutives.

Cette méthode est chronophage, nécessite une formation personnelle longue et a un coût élevé. Cet examen n'est pas à réaliser en routine ni en 1re intention.(84,86)

#### Indications

Les indications de l'IMSI sont :

- tératospermie modérée à sévère
- échecs répétés d'implantation après ICSI
- absence ou pauci fécondation après ICSI
- arrêt précoce de la cinétique de la division cellulaire
- âge élevé de l'homme
- indice de fragmentation de l'ADN spermatique élevé
- fausses couches spontanées à répétition
- mauvaise qualité embryonnaire(86)

#### Résultats

Bartoov 2003 a montré dans une étude comparant un groupe IMSI et un groupe ICSI, que le taux de grossesse en IMSI est plus de deux fois supérieur (60% vs 25%) et le taux de fausses couches est diminué de près de 3 fois (14% vs 40%) par rapport au groupe témoin en ICSI.

Une étude plus récente de Antinori et al., a étudié les avantages de l'IMSI par rapport à l'ICSI chez 446 couples ayant trois ans d'infertilité primaire, et dont le partenaire masculin présentait une oligo-astheno-téatospermie sévère. Le taux de grossesse dans le groupe IMSI est apparu plus élevé que dans celui ICSI (39,2% vs 26,5%). Malgré leur faible pronostic de reproduction, les patients faisant partie du sous-groupe ayant eu plus de deux échecs antérieurs ont eu en IMSI des taux de grossesse bien supérieurs (29,8% vs 12,9%) ainsi que des taux de fausses couches plus faibles qu'en ICSI (17,4% vs 37,5%).(147)

#### e) Comparaisons des différentes techniques d'AMP

Les statistiques présentées ci-dessous ont comme source le rapport annuel 2014 d'ABM.

Les statistiques présentées en 2014 sont celles de l'année 2012. Il faut en effet un délai de 1 an approximativement pour obtenir tous les résultats, accouchements compris, puis un délai supplémentaire pour croiser les résultats, les valider et les éditer.

TECHNIQUES	N Enfants nés	%
AMP avec accueil d'embryons	29	0,1
AMP avec don d'ovocytes	164	0,7
AMP avec spermatozoïdes donneurs	1141	4,8
Transfert d' Embryons décongelés intraconjugale	3352	14
FIV conventionnelle intraconjugale	4595	19,2
Insémination intra-utérine, intraconjugale	8667	24,9
ICSI intraconjugale	8667	36,3

Figure 21 : Part des enfants nés après AMP selon le type d'AMP et l'origine des gamètes (23887 enfants)(84)

### **3) Technique complémentaire de l'AMP : la cryoconservation**

Les techniques de cryoconservation dans l'azote liquide ont permis d'étendre et de mieux contrôler les différentes pratiques d'AMP.

La congélation peut concerner les gamètes, ovocytes et spermatozoïdes, ainsi que les embryons.

La congélation est précédée d'une déshydratation des cellules par passage dans des bains en milieu hyperosmotique. Cette déshydratation limite les risques de dommages cellulaires causés par des cristaux aqueux intracytoplasmiques. Elle est associée à une protection membranaire par addition de sucrose et d'un cryoprotecteur de type glycérol ou propanediol.

Plus une cellule est petite et son noyau protégé, mieux elle supporte la congélation.

#### **a) Congélation des gamètes**

##### **Congélation des spermatozoïdes**

En raison de sa petite taille, le spermatozoïde résiste particulièrement bien aux techniques de congélation.

Les spermatozoïdes humains peuvent être congelés et conservés pendant de longues années dans l'azote liquide à - 196°C.

Les spermatozoïdes sont mélangés à un milieu cryoprotecteur avant d'être conditionnés dans des petits tubes très fins appelés « paillettes » d'un volume de 0,3 ml, puis congelés progressivement dans l'azote liquide.

Les paillettes sont conservées dans l'azote liquide jusqu'au moment de leur utilisation.

Les sérologies virales (VIH, hépatites, syphilis) sont indispensables pour toute conservation de spermatozoïdes.

La congélation de sperme est une technique fréquemment utilisée en AMP. Ces principales indications sont :

- les autoconservations avant tout traitement pouvant perturber ou supprimer la production des spermatozoïdes, comme par exemple les chimiothérapies ou les radiothérapies
- les autoconservations avant toute intervention chirurgicale pouvant modifier l'éjaculation : prostate, col de la vessie, curages ganglionnaires
- les autoconservations avant vasectomie, c'est-à-dire de stérilisation chirurgicale définitive à visée contraceptive
- les conservations préventives d'échecs de recueil en AMP
- la conservation des dons de sperme(145)

##### **Congélation ovocytaire**

Les protocoles de congélation classique sont difficilement applicables à l'ovocyte : ils induisent la formation de cristaux de glace très nombreux qui peuvent léser les structures ovocytaires et en particulier les chromosomes. En effet, les ovocytes sont les plus grosses cellules de l'organisme (ils sont donc riche en "eau") et leur chromosomes sont dans un état qui les rend sensibles à toute agression extérieure.

Depuis la révision de la loi de bioéthique en 2011, une nouvelle technique, la vitrification, peut être utilisée pour préserver la fertilité. Elle permet une meilleure conservation des ovocytes.

C'est une technique de congélation des ovocytes qui vient améliorer le procédé biologique de congélation des gamètes appliqué aux ovocytes en vue de cryoconservation. C'est une technique ultra-rapide de congélation, elle aboutit à la constitution d'un état vitreux et évite la formation de cristaux de glace intracellulaires inhérents à la congélation lente, qui sont particulièrement délétères pour ce type de cellule.

Elle permet la préservation des ovocytes mais également des embryons à j2 ou j5.(83,86)

## **b) Congélation embryonnaire**

La congélation embryonnaire est une technique relativement efficace qui donne des chances additionnelles de succès si le couple conserve des embryons surnuméraires au terme de la tentative de FIV. En effet, le transfert d'embryons congelés n'est pas comptabilisé comme une nouvelle tentative mais fait partie de la tentative initiale.

Les indications classiques du transfert d'embryons décongelés (TEC) sont :

- les transferts d'embryons surnuméraires recueillis après une FIV ou une FIV-ICSI, soit après échec du transfert d'embryons frais, soit pour une deuxième grossesse
- lorsque les conditions d'un transfert immédiat in utero des embryons ne sont pas réunies (signe d'hyperstimulation chez la femme, épisode fébrile, muqueuse endométriale insuffisante)
- les utérus hypoplasiques ou mal formés impliquant le transfert d'un seul embryon à chaque fois
- les dons d'embryons
- la préservation du capital ovocytaire avant une chimiothérapie ou une radiothérapie

Les embryons surnuméraires peuvent être congelés à un stade précoce (J2) ou à un stade plus tardif (blastocyste).

Quel que soit le stade, ils doivent répondre à une certaine exigence en terme d'aspect morphologique pour résister au mieux aux contraintes physiques des étapes de congélation/décongélation : c'est pourquoi la congélation embryonnaire concerne seulement 30% des couples réalisant une fécondation in vitro (FIV).

Les paillettes contenant les embryons sont placées dans un appareil spécial (programmeur) qui permet de gérer une descente en température contrôlée :

- de l'ordre de -2°C par minute jusqu'au déclenchement de la prise en masse vers - 6°C (seeding)
- puis de l'ordre de 0,3 °C par minute jusqu'à atteindre une température de - 45° à - 70°C
- les paillettes sont alors plongées dans l'azote liquide (-196°C) pour leur conservation

La vitrification embryonnaire, qui consiste à plonger les embryons directement dans l'azote liquide à - 196°C, permettant ainsi d'atteindre des descentes en température de l'ordre de -2000°C par minute à l'intérieur d'une paillette sécurisée, est en train de remplacer la congélation lente, car, comme la vitrification ovocytaire, elle donne des résultats beaucoup plus constants en terme de taux de récupération après réchauffement et en taux de grossesse.(27,84,139,145)

En 2012, 15,7% des transferts d'embryons décongelés ont abouti à une naissance.

#### **4) Le diagnostic préimplantatoire (DPI) (18,148,149)**

Certains couples fertiles, mais frappés par des pathologies génétiques à l'origine de conséquences particulièrement graves pour l'enfant peuvent bénéficier d'un diagnostic préimplantatoire (DPI), après évaluation des possibilités et du bénéfice réel pour chaque cas particulier.

En France, le DPI a été autorisé par la première Loi de Bioéthique en 1994 et les centres ont été agréés à partir de 1999. Les premières tentatives ont pu avoir lieu peu après et ont permis d'obtenir une première naissance en 2000. Deux révisions de la Loi de Bioéthique, en 2004 et 2011, sont venues modifier les indications initiales de la technique.

Le DPI consiste en un diagnostic génétique sur une ou deux cellules d'un embryon en comportant six à huit, avant son transfert in utero. Seuls les embryons pour lesquels le risque aura été écarté pourront être transférés afin de tenter une grossesse. L'ablation des cellules de l'embryon à un stade précoce n'entrave pas son développement ultérieur ; chaque cellule étant indifférenciée, le stock cellulaire se reconstitue par simple division.

Cette technique impose une conception par FIV, avec ses aléas en termes de résultat, mais est susceptible d'éviter une interruption médicale de grossesse, dont certains de ces couples ont déjà affrontés la douloureuse expérience.

#### **5) Les dons de gamètes et d'embryons**

Lorsque toutes les techniques d'AMP utilisant les gamètes des deux membres du couple ont malheureusement échouées ou n'ont pu être envisagées, le couple peut dans ce cas avoir recours, soit à un don de gamètes, sperme ou ovocytes, soit à un don d'embryon provenant d'un autre couple qui n'a plus de projet parental.

Le couple infertile va alors être adressé à un Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme (CECOS).

## **a) Législation**

Les conditions légales d'accès au don sont identiques à celles d'une AMP classique. Mais en supplément, celle-ci doit être complétée par un entretien psychologique légalement obligatoire dont les objectifs sont d'une part de s'assurer de la solidité du projet parental et d'autre part de vérifier la compréhension par le couple de la signification du don de gamètes en particulier en termes de filiation.

Dans le cadre du don, il faut qu'il y ait obligatoirement une reconnaissance anticipée de l'enfant à naître qui est établie devant le juge aux affaires familiales.

En France le don est gratuit et anonyme, mais il existe malheureusement une pénurie de gamètes, avec une demande nettement supérieure à l'offre, qui est responsable de délais d'attente longs.(150)

## **b) Indications**

### **Dons de sperme**

Les couples vont pouvoir avoir recours au don de sperme en cas d'insuffisance spermatique (azoospermie sécrétoire, aplasie de la lignée germinale) et après des échecs répétés de FIV/ICSI.

Le don est également nécessaire en cas de risque de transmission de maladie grave. On entend par là, les risques génétiques lorsque le diagnostic préimplantatoire est impossible ou a échoué, mais aussi en cas de risque infectieux.(151)

### **Dons d'ovocytes**

L'indication la plus fréquente du don d'ovocytes est l'insuffisance ovarienne prématurée. Mais d'autres indications existent par exemple lorsque l'utilisation des gamètes du couple est possible mais risque de transmettre avec une forte probabilité une maladie grave. Dans ces cas, le don de gamète est proposé si le diagnostic préimplantatoire n'est pas possible ou a échoué. De même on peut également proposer un don après des échecs répétés de FIV/ICSI, du fait d'une mauvaise qualité ovocytaire par exemple.(151,152)

### **Dons d'embryons**

L'AMP n'est possible en France qu'avec au moins un gamète (ovocytes ou spermatozoïdes) de l'un des deux partenaires du couple : le double don de gamètes, c'est à dire d'ovocytes et de spermatozoïdes est interdit.

De ce fait, l'accueil d'embryons s'adresse principalement aux couples dont l'homme n'a pas de spermatozoïdes ou des spermatozoïdes non féconds et la femme n'a pas d'ovocytes ou des ovocytes incapables d'assurer le développement de l'embryon.



L'accueil d'embryons est aussi indiqué lors d'échec de FIV/ICSI dont la cause est une mauvaise qualité des ovocytes.

L'accueil d'embryons est enfin un recours pour les couples dont chacun des deux partenaires est susceptible de transmettre une anomalie génétique qui en s'additionnant l'une à l'autre provoquerait une maladie grave chez l'enfant à naître.

Le recours à l'accueil d'embryons est une solution ultime qui ne peut être envisagée que lorsque tous les moyens de procréation avec au moins les gamètes d'un des deux partenaires du couple ont été épuisés.(83,151)

### **c) Recrutements des donneurs (135,151,153)**

#### **Qui peut être donneur de spermatozoïdes ?**

Il faut :

- tout homme de 18 à 45 ans en bonne santé : à partir de 45 ans, la fertilité de l'homme diminue et les risques d'anomalies génétiques augmentent,
- avoir l'accord de sa compagne si l'homme vit en couple,
- être en bonne santé

#### **Quelles sont les étapes du don ?**

- L'information : Lors d'un premier rendez-vous, si possible avec sa compagne, le donneur rencontre un médecin du CECOS ce qui lui permet d'aborder toutes les questions relatives au don, y compris l'ensemble des modalités pratiques.
- Le consentement : Le donneur doit signer un consentement ainsi que sa compagne, s'il est en couple
- Les examens médicaux : Le donneur informe le médecin de son état de santé et de ses antécédents personnels et familiaux.  
Lors de ce premier rendez-vous, un prélèvement sanguin est réalisé.
- Le recueil de sperme : Le premier recueil de sperme a lieu en général lors du premier rendez-vous. Il permet de vérifier les caractéristiques des spermatozoïdes, l'absence d'infection et la résistance à la congélation.
- Les recueils suivants : Le donneur est libre de déterminer le jour et l'espacement des autres rendez-vous (4-5). L'équipe facilitera les rendez-vous afin que le donneur n'ait pas trop de contraintes.
- Le questionnement : S'il le souhaite, le donneur et sa compagne peuvent rencontrer le psychologue ou psychiatre du centre.

Documents à apporter lors du premier rendez-vous :

- Carte d'identité
- Livret de famille
- Carnets de santé des enfants

## **Quels sont les examens médicaux pratiqués chez le donneur ?**

Le bilan comporte :

- Un entretien permettant la recherche de facteurs de risques génétiques : enquête génétique concernant ses ascendants, descendants et collatéraux, à la recherche de maladies graves transmissibles.
- Une première prise de sang permettant :
  - La détermination du groupe sanguin
  - La détermination du caryotype (analyse des chromosomes)
  - Une recherche d'infections transmissibles (syphilis, hépatites B et C, HIV, HTLV, CMV)
- Des examens de sperme avant et après congélation permettant de vérifier la qualité initiale du sperme et la mobilité des spermatozoïdes après congélation/décongélation, ainsi que l'absence d'infection.
- Une deuxième prise de sang, réalisée 6 mois après le dernier prélèvement de sperme, permettant le dépistage des maladies infectieuses. Le don ne pourra être utilisé que si les résultats sont alors négatifs pour le VIH, la syphilis, les hépatites B et C.

Si la recherche d'anticorps pour le CMV traduisant une infection ancienne est négative au moment du don la mise en évidence d'anticorps 6 mois après le don ne permet pas l'utilisation du don (cas rare).

## **Quelles sont les conditions de recueil ?**

Le donneur prend rendez-vous au CECOS le plus proche de son domicile.

Un donneur ne peut donner que dans un seul CECOS.

Le donneur est accueilli par une équipe professionnelle habituée au don, qui met tout en œuvre pour le mettre à l'aise.

La salle de recueil est spécifiquement prévue à cet effet et totalement intime. Le donneur s'y rend seul ou accompagné de sa compagne s'il le souhaite. Des revues et/ou vidéo sont mises à sa disposition. Il peut également en apporter.

Le sperme est obtenu par masturbation. Il sera ensuite congelé.

Aucun recueil à domicile n'est autorisé.

Il faut idéalement un délai d'abstinence sexuelle de 3 à 5 jours avant chaque recueil, sinon la qualité du sperme (nombre et mobilité des spermatozoïdes) peut être diminuée.

## **Combien de fois un donneur peut-il donner ?**

Un donneur ne peut donner que dans un seul centre mais, plusieurs recueils sont nécessaires pour un même donneur. Le nombre de recueil est fonction des caractéristiques du sperme mais en règle générale il est utile de pratiquer 4 à 5 recueils.

## **Combien de fois un même donneur peut-il être utilisé ?**

On limite à dix le nombre d'enfants nés avec les spermatozoïdes d'un même donneur.

Ce nombre est rarement atteint car les paillettes sont en général épuisées avant.

Avec ce nombre d'enfants pouvant être issus du même donneur le risque de consanguinité est semblable au risque présent dans la population générale. Les paillettes éventuellement restantes après la naissance de 10 enfants seront soit détruites soit utilisées pour des tests biologiques ou pour la recherche scientifique si le donneur a donné son accord.

### **Comment sont attribuées les paillettes de spermatozoïdes ?**

Le choix du donneur pour un couple receveur est effectué pour ne pas introduire de caractères physiques très discordants entre l'enfant à venir et le couple receveur : pour cela lorsque cela est possible, il est tenu compte de quelques critères biologiques et morphologiques très simples :

- L'origine ethnique est le critère primordial
- Le groupe sanguin (A, B, O et rhésus) lorsque cela est possible.
- Les principales caractéristiques morphologiques comme la couleur de la peau, des cheveux, des yeux.

La ressemblance de l'enfant au futur père souvent notée par les couples receveurs et leur entourage est due à la composante comportementale (mimétisme).

### **d) Recrutements des donneuses (135,151,154)**

#### **Qui peut être donneuse d'ovocytes ?**

Il faut :

- toute femme de 18 à 37 ans et en bonne santé : à partir de 37ans, la fertilité de la femme diminue et les risques d'anomalies génétiques augmentent
- avoir l'accord de son compagnon si la femme vit en couple
- être en bonne santé

#### **Quels sont les examens médicaux pratiqués chez la donneuse ?**

Le bilan comporte :

- Un bilan gynécologique afin de s'assurer du bon fonctionnement des ovaires et de l'absence de contre-indications à la stimulation de l'ovulation et à la ponction d'ovaires : examen gynécologique, échographique et bilan hormonal
- Un bilan génétique avec consultation à la recherche d'antécédents de maladies génétiques transmissibles dans la famille et réalisation par prise de sang d'un caryotype, à la recherche d'anomalies chromosomiques transmissibles
- Un bilan pré-anesthésie nécessaire avant toute ponction d'ovaire
- Un entretien avec le(a) psychologue du service est proposé
- Un examen biologique comprenant :
  - La détermination du groupe sanguin
  - Une recherche d'infections transmissibles (syphilis, hépatites B et C, HIV, HTLV, CMV).

- Un second contrôle des maladies infectieuses est réalisé environ 10 jours avant le prélèvement d'ovocytes et le don ne pourra être utilisé que si les résultats sont négatifs pour le VIH, la syphilis, les hépatites B et C.  
Pour le CMV le don peut être utilisé si la recherche d'anticorps traduisant une immunisation ancienne est positive au moment du don ou si aucun anticorps contre le CMV n'est retrouvé au moment du don.

### **Combien de fois une donneuse peut-elle donner ?**

La plupart des donneuses ne font qu'un seul don, mais il est possible de réaliser un deuxième don quelques mois plus tard.

Une ponction d'ovocytes permet en moyenne le recueil d'une dizaine d'ovocytes qui peuvent être répartis sur 2 ou 3 receveuses, et dans ces conditions, une grossesse est habituellement obtenue.

### **Comment sont attribués les ovocytes ?**

Dès le début de la stimulation de la donneuse, c'est-à-dire quatre semaines avant le don proprement dit, celle-ci est attribuée à 2 ou 3 receveuses, en tenant compte d'une part de la liste d'attente, mais aussi si possible de certains critères morphologiques ou biologiques, le but étant de ne pas introduire de caractères physiques très discordants entre l'enfant à venir et le couple receveur :

- L'origine ethnique est le critère primordial
- Les principales caractéristiques morphologiques comme la couleur de la peau, des cheveux, des yeux.
- Le groupe sanguin (A, B, O et rhésus) lorsque cela est possible

Les dons de gamètes sont encore insuffisants pour répondre aux besoins des 3 000 couples infertiles en attente dans notre pays. Les besoins d'ovocytes sont particulièrement importants.

D'après l'Agence de biomédecine, les dons augmentent mais restent insuffisants. Il faudrait 900 dons d'ovocytes par an et 300 dons de spermatozoïdes pour résorber les délais d'attente.

L'Agence de la biomédecine a souhaité médiatiser plus largement ces dons pour recruter davantage de donneuses et de donneurs en lançant la première campagne radio sur les dons d'ovocytes et de spermatozoïdes. Celle-ci ayant eu lieu du 1er au 17 juin 2015.

Nous avons pu constater une importante évolution des techniques d'AMP ces dernières années, celles-ci devenant de plus en plus pointues.

En 2013, 140 519 tentatives d'AMP ont été recensées, regroupant les IIU, les FIV et les transferts d'embryons congelés (TEC) avec gamètes et embryons de différentes origines.

Si le volume des activités de FIV et d'ICSI évolue peu depuis 2010, on note en revanche que le nombre des TEC augmente, ce qui peut correspondre à l'évolution des pratiques, notamment l'augmentation de la fréquence des transferts d'un seul embryon en FIV, en ICSI ou lors des TEC ou encore le recours à la vitrification embryonnaire. D'autre part le nombre d'inséminations intra-utérines diminue sensiblement depuis 2010.

Pour 95% des AMP, les tentatives sont réalisées avec les gamètes des deux membres du couple. Dans 5% des cas, les tentatives utilisent des spermatozoïdes, des ovocytes ou des embryons issus de don.

Selon l'INSEE, en 2013, 809 556 nouveau-nés ont vu le jour en France dont 23 651 suite à une AMP, représentant 2,9% des enfants nés de la population générale cette année-là. Ce taux augmente légèrement (2,6% en 2009, 2,7% en 2010, 2,8% en 2011). En 2013, un enfant sur 34 a donc été conçu grâce à une AMP.(155)

## Conclusion

L'étude de l'anatomie et de la physiologie de la reproduction humaine a montré la complexité qu'a mis en place l'évolution pour parvenir à ce que l'espèce se perpétue. Cette complexité fragilise le potentiel reproductif de chaque individualité ; la moindre anomalie anatomique ou physiologique ainsi que toute maladie, ou agression externe peuvent venir compromettre ce processus indispensable à la survie de l'espèce.

La pulsion de vie qui permet aux couples de s'unir pour engager l'avenir génétique de chacun peut être brutalement mise à mal et génère une importante morbidité psychologique.

Dans l'espèce humaine, un couple sur six consulte pour des problèmes de stérilité et sont dans l'incapacité de mettre au monde un enfant de façon naturelle.

Les médecins, dont le rôle est d'agir pour le bien être des humains, ont voulu répondre à ce défi. Utilisant la science qui a commencé à décrypter les mécanismes de la fécondation, ils ont inventé des méthodes thérapeutiques pour permettre aux couples de devenir féconds. La Procréation Médicale Assistée (PMA) était née.

La PMA, dont nous avons décrit les multiples techniques, fait intervenir tous les acteurs de santé dont les pharmaciens.

2% des naissances sont issues de la PMA (23 000 enfants par an en France). Cela nécessite des traitements contraignants qui ont un impact sur la vie du couple. Le pharmacien et son équipe ont un vrai rôle de conseil et de soutien pendant cette période difficile.

A chaque étape du parcours, il sera présent pour conseiller les couples, les aider par ses conseils lors des multiples explorations de leur infertilité. Il sera leur conseil pour le respect des règles hygiéno-diététiques. Il sera indispensable pour les accompagner lors de la mise en œuvre des traitements complexes liés aux manipulations hormonales dont le timing est fondamental pour obtenir des résultats.

Le pharmacien ne devra pas hésiter à construire avec la patiente un plan de prise en charge personnalisée incluant les contraintes quotidiennes des horaires d'administration des médicaments. Il devra veiller à ne pas être en rupture de médicaments pour éviter qu'un cycle de stimulation soit perdu.

Le pharmacien sera aussi le premier interlocuteur en cas de troubles lors de la prise des médicaments afin de rassurer ou de conseiller une consultation en milieu spécialisé.

Dans ce suivi, toujours sur de longs mois, le pharmacien est en première ligne avec le prescripteur, d'où le rappel à chacun se trouvant dans les chapitres intitulés « IMPLICATION DU PHARMACIEN ».

Ce rôle de suivi ne doit pas faire occulter les problèmes de fond que peuvent aborder les patients lors de leur rencontre avec le pharmacien, et en particulier les lois de bioéthique en perpétuel remaniement devant l'avancée des recherches et les demandes des patients.

La PMA permet à de nombreux couples de s'épanouir dans la maternité/paternité mais il ne faut pas oublier un vaste débat aux multiples facettes qui est en train de s'ouvrir. Ce débat est celui de l'avenir de la PMA, avec des manipulations de plus en plus agressives pour les chromosomes et les embryons.

Jusqu'à maintenant, la priorité était de ne pas stigmatiser l'enfant ainsi né. Ne risquez-vous pas un jour de découvrir un problème qui sera passé inaperçu du fait d'un faible risque statistique ?

A ce jour, il n'y a pas d'études solides de ces enfants qui permettent d'évaluer l'impact sur leur développement à long terme. L'enfant à tout prix amène à des manipulations comme la rencontre de trois ADN réalisé en Grande Bretagne et qui donna naissance à un bébé à 3 parents biologiques. Comment l'enfant va-t-il former son identité ? Quel sera son avenir génétique ? Ces questions sont sans réponse.

L'arrivée des diagnostics pré-implantatoires (DPI) pour les couples porteurs de certaines anomalies génétiques graves permet par exemple, de prévenir le risque in vitro de cancer du sein lié à une mutation du gène BRCA1 comme l'a rapporté un article du monde de Juillet 2015. Ce diagnostic, jusqu'à lors, hors cadre juridique a été autorisé en France, alors qu'il avait été écarté en 2008. A trop manipuler les chromosomes que sera l'avenir de l'espèce ?

Comment ne pas craindre dans les années à venir que la PMA ne soit plus utilisée dans le but de guérir/prévenir mais plutôt dans le but de « choisir » : Là où les premières inséminations artificielles sur l'animal avaient et ont pour but d'améliorer la race, il ne faut pas que cet acte médical qui touche à la personnalité humaine ne devienne un nouvel eugénisme nous faisant perdre notre identité d'être humain né du hasard de la rencontre amoureuse d'un ovule et d'un spermatozoïde.

## Annexe 1 : Liste des médicaments utilisés

<b>Princeps</b>	<b>DCI</b>	<b>Classe</b>	<b>Page</b>
Bemfola ®	Follitropine alfa	Gonadotrophine	74-78-80-113-114
Cétrotide ®	Cétrorélix	Antagoniste GnRH	100-101-102
Clomid ®	Citrate de clomifène	Anti-oestrogène	68
Crinone ®	Progestérone	Hormone sexuelle	67-68-72-89-92
Décapeptyl ®	Triptoréline	Agoniste GnRH	94-97
Elonva ®	Corifollitropine alfa	Gonadotrophine	74-77
Estima ®	Progestérone	Hormone sexuelle	67-68-72-89-92
Fostomonkit ®	Urofollitropine	Gonadotrophine	73-77
Gonadotrophine chorionique endo ®	Gonadotrophine chorionique	Gonadotrophine	76-113-114
Gonal-f ®	Follitropine alpha	Gonadotrophine	73-74-76-79-113-114
Luveris ®	Lutropine alpha	Gonadotrophine	75-76-84
Ménopur ®	Ménotropine ou hMG	Gonadotrophine	75-76-85-113-114
Orgalutran ®	Ganirélix	Antagoniste GnRH	100-102
Pergoveris ®	Follitropine alpha et Lutropine alpha	Gonadotrophine	75-76-85



Progestan ®	Progestérone	Hormone sexuelle	67-68-72-89-92
Puregon ®	Follitropine beta	Gonadotrophine	74-75-76-81-113-114
Ovitrelle ®	Choriogonadotrophine alpha	Gonadotrophine	76
Suprefact ®	Busérelíne	Agoniste GnRH	94-95-97
Synarel ®	Nafaréline	Agoniste GnRH	94-96-97
Utrogestan ®	Progestérone	Hormone sexuelle	67-68-72-89-92

## Bibliographie

1. N. Marieb E. Anatomie et physiologie humaines : Adaptation de la 9e édition américaine. 9e ed. Pearson Education; 2014.
2. [www.larousse.fr](http://www.larousse.fr) - Appareil génital (site consulté en avril 2015).
3. Rouvière H., Delmas A. Anatomie humaine, descriptive, topographique et fonctionnelle. 15th ed. Paris: Masson; 2002. 596-629 p.
4. Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. 11th ed. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2011. 467-474 p.
5. [www.assistancescolaire.com](http://www.assistancescolaire.com) - Enseignant - Élémentaire - Ressources - Base documentaire en science - L'appareil génital féminin en coupe frontale (site consulté en avril 2015).
6. [www.lanaturensvt.eklablog.com](http://www.lanaturensvt.eklablog.com) - 4ème - Partie 2 : Transmettre la vie - Leçon 1: La transmission de la vie chez l'Homme (site consulté en avril 2015).
7. De Tourris H., Magnin G., Pierre F. Gynécologie et obstétrique - Manuel illustré. 7e ed. Masson; 2007.
8. Collège hospitalo-universitaire de biologie et médecine du développement et de la reproduction. Biologie de la reproduction et du développement. ed. Paris: Ellipses; 2011. 23-50 p.
9. Gougeon A. Anatomie, embryologie et physiologie de l'ovaire. EMC - Endocrinol-Nutr. 2008.
10. Bachelot A. Physiologie ovarienne. EMC - Endocrinol-Nutr. 2013.
11. Pellestor. Cours université de médecine de Montpellier - Génétique Reproduction Développement - Histologie de l'appareil Génital Féminin 2008.
12. Merviel P., Cabry R., Brzakowski M., Dupond S., Boulard V., Lourdel E., et al. Cycle menstruel. EMC - Gynécologie. 2011;6(1):1-17.
13. Robin G., Ferte-Delbende C., Proust-Richard C., Karouz W., Dewailly D., Catteau-Jonard S. Infertilités féminines d'origine endocrinienne. EMC - Gynécologie. 2012;7(3):1-26.
14. Foucrier J., Bassez G. Reproduction et embryologie 1ere année santé. 2nd ed. Paris: EdiScience; 2010. 44-52 p.
15. [www.passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/procreation/procreation\\_web.publi/web/co/04\\_3\\_Regul\\_femme.html](http://www.passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/procreation/procreation_web.publi/web/co/04_3_Regul_femme.html) (site consulté en avril 2015).
16. [www.sante-medecine.journaldesfemmes.com](http://www.sante-medecine.journaldesfemmes.com) - Santé - Conseils pratiques - Grossesse - Cycle menstruel de la femme (règles) (site consulté en avril 2015).

17. Ader J-L., Carré F., Dinh-Xuan A-T., Muclous M., Kubis N., Mercier J., et al. Physiologie. Masson; 2003.
18. Benahmed M., Gold F., Hamamah S., Saliba E. Médecine et biologie de la reproduction, Des gamètes à la conception. 2nd ed. Paris: Masson; 2004. 21-66 p.
19. Nguyen S-H., Allin-Pfister A-C. Manuel d'anatomie et de physiologie. 5e ed. Lamarre; 2011.
20. [www.brefjailuleblogduprofdesvt](http://www.brefjailuleblogduprofdesvt) - TS 2 : Thème 1A : Génétique et évolution - article du 19/11/2014 Gamétogenèse (site consulté en avril 2015).
21. [www.assistancescolaire.com](http://www.assistancescolaire.com) - Enseignant - Élémentaire - Ressources - Base documentaire en sciences - Un spermatozoïde humain (site consulté en avril 2015).
22. [www.larousse.fr](http://www.larousse.fr) - Le spermatozoïde (site consulté en avril 2015).
23. Dubest C., Pugeat M. Gonadotrophines hypophysaires : physiologie et exploration fonctionnelle. EMC - Endocrinol - Nutr. 2005;2(4):1–8.
24. [www.passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/procreation/procreation\\_web.publi/web/co/04\\_2\\_Regul\\_homme.html](http://www.passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/procreation/procreation_web.publi/web/co/04_2_Regul_homme.html) (site consulté en avril 2015).
25. Selva J., Bergère M., Albert M. Fécondation humaine. 2015.
26. [www.larousse.fr](http://www.larousse.fr) - La nidation (site consulté en avril 2015).
27. Bry-Gaillard H., Massin N., Young J. Infertilité du couple : étiologies et prise en charge. EMC - Endocrinol-Nutr. 2014;11(3):1–15.
28. Brzakowski M., Lourdel E., Cabry R., Oliéric M-F., Claeys C., Devaux A., et al. Épidémiologie du couple infertile. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2009;38:F3–7.
29. Salama S., Muratorio C., Torre A., Paillusson B., Wainer R. Exploration du couple infertile. EMC - Traité Médecine AKOS. 2011;6(1):1–8.
30. Ohannessian A., Gamberre M., Agostini A. Épidémiologie de la fertilité. EMC - Gynécologie. 2014;(1-7).
31. Merviel P., Cohen J. Assistance médicale à la procréation. ed. Paris: ESKA; 2006. 325 p.
32. OMS | Obésité et surpoids [Internet]. WHO. 2014.
33. BRINGER J., LEFEBVRE P. Poids et fertilité. 2008.
34. Anorexie mentale : prise en charge. Recommandations juin 2010. J Pédiatrie Puériculture. 2012;25(1):30–47.

35. Le Goff S., Lédée N., Bader G. Obésité et reproduction : revue de la littérature. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2008;36(5):543–550.
36. Jamshidi L., Granier R. par M. Influence de l'obésité masculine sur les caractéristiques du sperme. 2012.
37. Schlienger J-L. Prescription d'un régime alimentaire. *EMC - Endocrinol-Nutr.* 2015;1–11.
38. Sépaniak S., Forges T., Monnier-Barbarino P. Tabac et fertilité chez la femme et l'homme. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2006;34(10):945–949.
39. Alvarez S., Devouche E. Première enquête nationale française sur les modes de vie et les facteurs toxiques chez les couples infertiles. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2012;40(12):765–771.
40. Berthiller J., Sasco A-J. Tabagisme (actif ou passif) en relation avec la fertilité, la procréation médicalement assistée et la grossesse. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2005;34, Supplement 1:47–54.
41. Sepaniak S., Forges T., Fontaine B., Gerard H., Foliguet B., Guillet-May F., et al. Impact négatif du tabac sur la fertilité masculine : des spermatozoïdes à la descendance. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2004;33(5):384–390.
42. Hervé N., Loriol M. 100 conseils de comptoir. 5th ed. Edition Porphyre, Wolters Kluwer France; 2013. 69-73 p.
43. [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr) - L'arrêt du tabac : une prise en charge des substituts nicotiniques (site consulté en février 2015).
44. Alvarez S., Fallet C. Le rôle des facteurs toxiques dans la fertilité du couple. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2010;39, Supplement 1:39–40.
45. Brochard P., Cayrouse C. Toxiques pour la reproduction et travail. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2006;34(10):964–969.
46. Bydlowski M. Facteurs psychologiques dans l'infertilité féminine. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2003;31(3):246–251.
47. Donnadiou A., Pasquier M., Meynant C., Hugues J-N., Cédric-Durnerin I. Nutrition et infertilité féminine. *Cah Nutr Diététique.* 2009;44(1):33–41.
48. Oger P., Nicollet B., Wainer B., de Crécy M-A. Informations à donner au couple infécond. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2010;39(8):S100–112.
49. Caulin C. Vidal Recos - Recommandations en pratique 2014. 5e ed. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2013. 2560 p.
50. Askienazy-Elbhar M. Infection du tractus génital masculin : le point de vue du bactériologiste. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2005;33(9):691–697.

51. Bohbot J-M. Chamydia trachomatis : l'ennemi de la trompe. Gynécologie Obstétrique Fertil. 2011;39(11):636–639.
52. Derniaux E., Lucereau-Barbier M., Graesslin O. Suivi et conseils après infections génitales hautes. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2012;41(8):922–929.
53. Judlin P. Mycoplasmes génitaux. Gynécologie Obstétrique Fertil. 2003;31(11):954–959.
54. Grynberg M., Even M., Berwanger da Silva A-L., Gallot V., Toledano M., Frydman R., et al. Cancer, préservation de la fertilité et gonadotrophines. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2012;41(6):512–518.
55. Decanter C., Robin G. Stratégies de préservation de la fertilité chez la femme jeune atteinte de cancer du sein ou d'hémopathie maligne. Gynécologie Obstétrique Fertil. 2013;41(10):597–600.
56. Bringer-Deutsch S., Belaisch-Allart J., Delvigne A. Préservation de la fertilité en cas de traitement stérilisant. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2010;39(8):S53–66.
57. Commenges-Ducos M. Prise en compte clinique des différents toxiques dans les infertilités. Gynécologie Obstétrique Fertil. 2006;34(10):985–988.
58. Ravel C., Berthaut I., Siffroi J-P. Infertilités masculines. EMC - Endocrinol - Nutr. 2009;6(1):1–18.
59. Lecomte P., Gervaise N. Troubles de la fertilité d'origine endocrinienne. 2014.
60. Dechanet C., Brunet C., Anahory T., Reyftmann L., Hedon B., Dechaud H. Infertilité du couple : de l'interrogatoire à l'orientation thérapeutique. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2009;38:F9–18.
61. Robin G., Decanter C., Baffet H., Catteau-Jonard S., Dewailly D. Déficits en 21-hydroxylase et infertilité féminine : de la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique. Gynécologie Obstétrique Fertil. 2014;42(6):422–428.
62. Judlin P., Majidi-Ahi A., Burlet G. Complications et séquelles des salpingites. 2014.
63. Velemir L., Krief M., Matsuzaki S., Rabischong B., Jardon K., Botchorishvili R., et al. Physiopathologie de l'endométriose. EMC - Gynécologie. 2008;3(3):1–16.
64. Tran D-K., Leroy J-L., Persch M., Bongain A., Daoudi K., Nguyen BMN., et al. Stérilité tubopéritonéale. 2014.
65. Bricou A., Demaria F., Boquet B., Jouannic J-M., Benifla J-L. Synéchies utérines. EMC - Gynécologie. 2009;4(3):1–13.
66. Bendifallah S., Levailant J-M., Fernandez H. Fibrome et fertilité. EMC - Gynécologie. 2011;6(2):1–22.

67. Fernandez H., Gervaise A., Tayrac R. Fibromes utérins.2014.
68. Torre A., Pouly J-L., Wainer B. Le bilan anatomique de la femme du couple infécond. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2010;39(8, Supplement 2):S34–44.
69. Vendrely E., Merviel P. Stérilité et hypofertilité masculines.2014.
70. Huyghe E., Bonal M., Daudin M., Droupy S. Dysfonctions sexuelles et infertilité. Prog En Urol. 2013;23(9):745–751.
71. Couet M-L. Abord du couple infertile.2014.
72. Fénichel P., Greck T., Hiéronimus S., Harter M. Méthodes d'exploration de la fonction ovarienne.2014.
73. Fernandez H. Exploration d'un couple consultant pour stérilité.2014.
74. Viala-Trentini M., Maubon A., Filhastre M., Georges P., Rouanet J-P. Imagerie de l'hypofertilité de la femme. EMC - Radiol Imag MÉDICALE Génito-urin - Gynéco-Obstétricale - Mammaire. 2006;1–18.
75. Zorn J-R. Place actuelle du test de Hühner dans l'exploration de la stérilité conjugale. Gynécologie Obstétrique Fertil. 2006;34(2):142–146.
76. Buvat J., Guittard C., Buvat-Herbaut M., Herbaut JC. Le facteur cervical dans la stérilité du couple.2015.
77. Blanc B., Cravello L., Bretelle F., Roger V. Hystérosalpingographie. 2015.
78. [www.evidal.fr](http://www.evidal.fr) (site consulté en janvier 2015).
79. Madelenat P., Cornier E., Deval B., Despierres O. Hystérocopie diagnostique et opératoire.2015
80. Agostini A., Franchi F., Bretelle F., Roger V., Cravello L., Blanc B. Place de l'hystérocopie diagnostique dans le bilan de l'infertilité. EMC - Gynécologie. 2006;1(1):1–3.
81. Féghali J., Bakar J., Mayenga JM., Ségard L., Hamou J., Driguez P., et al. Hystérocopie systématique avant fécondation in vitro. Gynécologie Obstétrique Fertil. 2003;31(2):127–131.
82. Devaux A. Valeurs limites du spermogramme : comment les interpréter ? Quelle conduite adopter ? Gynécologie Obstétrique Fertil. 2010;38(1):H16–17.
83. [www.chu-clermontferrand.fr](http://www.chu-clermontferrand.fr) - Reproduction AMP CECOS (site consulté en janvier 2015).
84. [www.fivfrance.com](http://www.fivfrance.com) (site consulté en janvier 2015).

85. Guéris F. Choix de la technique d'Assistance médicale à la procréation en fonction du spermocytogramme. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2010;38(9):508–510.
86. Prasivoravong J., Marcelli F., Keller L., Ducrocq B., Rigot J-M. L'AMP pour les urologues en 2014. *Prog En Urol - FMC.* 2014;24(3):F68–72.
87. Bourcigaux N., Christin-Maître S. Dosages hormonaux chez l'homme infertile. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2008;36(5):551–6.
88. Pontonnier F., Mansat A., Mieusset R., Bujan L. Infertilité masculine. 2014.
89. Schlosser J., Nakib I., Carré-Pigeon F., Staerman F. Infertilité masculine : bilan. *Ann Urol.* 2006;40(6):349–354.
90. Évaluation échographique de l'infertilité masculine. 2008.
91. Boitrelle F., Robin G., Lefebvre C., Bailly M., Selva J., Courcol R., et al. Les bactériospermies en AMP : comment réaliser et interpréter une spermoculture ? Qui traiter ? Pourquoi ? Comment ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2012;40(4):226–234.
92. Elloumi H., Haj Mahmoud D., Kacem K., Khrouf M., Bouzouita A., Zhioua F., et al. Les anticorps anti-spermatozoïdes chez l'homme : de la physiopathologie à la thérapeutique. *Immuno-Anal Biol Spéc.* 2013 Oct;28(5-6):316–21.
93. Jacquesson-Fournols L., Patrat C. Infertilité masculine – le sperme : du bon au mauvais. *Ann Endocrinol.* 2014;75(5-6):258.
94. Qualité de la stimulation ovarienne hors FIV. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2008;37(3):S22–25.
95. Jacquesson L., Belaisch-Allart J., Ayel J-P. L'induction de l'ovulation. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2010;39(8):S67–74.
96. [www.evidal.fr](http://www.evidal.fr) - Clomid (site consulté en février 2015).
97. Pasquier M., Hugues J-N., Cédric-Durnerin I. Place des inductions de l'ovulation. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2009;38:F26–34.
98. Empereire J-C. *Pratique de la stimulation ovulatoire par les gonadotrophines.* ed. Paris: Springer; 2013. 174 p.
99. Les médicaments inducteurs de l'ovulation - Recommandations de l'ANSM. Paris: ANSM; 2004 Apr. Report No.: Edition d'avril 2004.
100. Fanchin R. *La stimulation ovarienne : concepts et réalités.* ed. Paris: Med'com; 2011. 175 p.
101. Bigouroux V., Roussel H., Souche A., Bourrel R., Sciortino V. Utilisation du citrate de clomifène en médecine de ville dans la région Midi-Pyrénées : qualité du bilan explorant la stérilité, de la prescription et de la surveillance du traitement. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2004;32(11):954–960.

102. [www.evidal.fr](http://www.evidal.fr) - Elonva (site consulté en mars 2015).
103. Les médicaments inducteurs de l'ovulation - Les gonadotrophines - Recommandations de l'ANSM. Paris: ANSM; 2007 Apr. Report No.: Edition d'avril 2007.
104. [www.evidal.fr](http://www.evidal.fr) - Gonadotrophine chorionique endo (site consulté en juillet 2015).
105. [www.evidal.fr](http://www.evidal.fr) - Ovitrelle (site consulté en juillet 2015).
106. [www.evidal.fr](http://www.evidal.fr) - Puregon (site consulté en mai 2015).
107. [www.evidal.fr](http://www.evidal.fr) - Luveris (site consulté en mai 2015).
108. [www.evidal.fr](http://www.evidal.fr) - Pergoveris (site consulté en mai 2015).
109. [www.evidal.fr](http://www.evidal.fr) - Menopur (site consulté en mai 2015).
110. [www.evidal.fr](http://www.evidal.fr) - Gonal-f (site consulté en mai 2015).
111. [www.evidal.fr](http://www.evidal.fr) - Fostimonkit (site consulté en mai 2015).
112. Gronier H., Peigné M., Catteau-Jonard S., Dewailly D., Robin G. Induction de l'ovulation par administration pulsatile de GnRH en 2014 : revue de la littérature et synthèse des pratiques courantes. Gynécologie Obstétrique Fertil.2014.
113. [www.evidal.fr](http://www.evidal.fr) - Lutrelef (site consulté en juin 2015).
114. Frydman R. Agonistes de la GnRH versus antagonistes dans la fécondation in vitro. Ann Urol. 2005;39, Supplement 3:S51–55.
115. Hedon B., Laffargue F., Benos P., Dechaud H., Rousseau O., Lefebvre P., et al. Agonistes de la GnRH en gynécologie.2015.
116. Letouzey V., Reyftmann L., Brunet C., Dechaud H., Hedon B. Agonistes de la « gonadotropin releasing hormone » (GnRH). EMC - Gynécologie. 2009;4(1):1–6.
117. Recommandations de bonne pratique: Les médicaments inducteurs de l'ovulation (juin 2003). Gynécologie Obstétrique Fertil. 2003;31(7-8):676–686.
118. [www.evidal.fr](http://www.evidal.fr) - Decapeptyl 0,1 mg (site consulté en juin 2015).
119. [www.evidal.fr](http://www.evidal.fr) - Decapeptyl LP 3 mg (site consulté en juin 2015).
120. [www.evidal.fr](http://www.evidal.fr) - Suprefact 1 mg/ml (site consulté en juin 2015).
121. [www.evidal.fr](http://www.evidal.fr) - Synarel (site consulté en juin 2015).
122. Chevalier N., Fanchin R., Olivennes F., Bouchard P., Frydman R. Antagonistes de la GnRH en assistance médicale à la procréation. EMC - Gynécologie. 2009;4(1):1–9.



123. Belaisch-Allart J. Antagonistes du GnRH et assistance médicale à la procréation (AMP). *Immuno-Anal Biol Spéc.* 2004;19(6):357–359.
124. [www.evidal.fr](http://www.evidal.fr) - Cetrotide (site consulté en juin 2015).
125. [www.evidal.fr](http://www.evidal.fr) - Orgalutran (site consulté en juin 2015).
126. Alvarez S. Traitements adjuvants en stimulation  $\pm$  insémination. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2010;38(1):H20–22.
127. Bruyneel A., Catteau-Jonard S., Decanter C., Clouqueur E., Tomaszewski C., Subtil D., et al. Syndrome des ovaires polymicrokystiques : une pathologie à risque obstétrical ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2014;42(2):104–111.
128. [www.ghandifiv.com](http://www.ghandifiv.com) - Etapes du protocole - Stimulation ovarienne (site consulté en juillet 2015).
129. Toledano M., Lamazou F., Gallot V., Frydman R., Fanchin R., Grynberg M. Les stimulations ovariennes modérées pour fécondation in vitro constituent-elles un réel progrès en assistance médicale à la procréation ? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2012;41(1):6–13.
130. Merviel P., Lourdel E., Cabry R., Boulard V., Scheffler F., Dupond S., et al. Qu'est-ce que la mild stimulation ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2012;40(9):467–471.
131. Bernard V., Bouvattier C., Christin-Maitre S. Enjeux thérapeutiques en fertilité masculine. *Ann Endocrinol.* 2014;75:S13–20.
132. Arkoun B., Dumont L., Milazzo J-P., Bironneau A., Way A., Macé B., et al. Spermatogenèse in vitro... nouvel horizon pour restaurer la fertilité ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2013;41(9):548–550.
133. Ghervan C., Young J. Hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux et syndrome de Kallmann chez l'homme. *Presse Médicale.* 2014;43(2):152–161.
134. [www.evidal.fr](http://www.evidal.fr) - Bemfola (site consulté en février 2015).
135. [www.social-sante.gouv.fr](http://www.social-sante.gouv.fr) - Accueil - Actualités - Presse - Communiqués de presse - Marisol Touraine élargit le don d'ovocytes et de spermatozoïdes aux personnes qui n'ont pas eu d'enfants pour augmenter le nombre de donneurs (site consulté en février 2016).
136. Ce que dit la loi | Assistance médicale à la procréation. 2015.
137. [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr) - Les ALD avec protocole de soins (site consulté en février 2015).
138. [www.ameli-sante.fr](http://www.ameli-sante.fr) - Stérilité (site consulté en février 2015).

139. Granet P. Assistance médicale à la procréation : principaux aspects biologiques, médicaux et éthiques. EMC - Traité Médecine AKOS. 2010;5(1):1–10.
140. Commenges-Ducos M. Place de l'insémination intra-utérine dans la prise en charge de l'infertilité. Gynécologie Obstétrique Fertil. 2004;32(10):916–920.
141. Lannou DL., Hamamah S. Assistance médicale à la procréation avec don de sperme. 1998.
142. Massin N., Cédric-Durnerin I., Hugues J-N. Insémination intra-utérine : ovulation spontanée ou médicalisée ? Gynécologie Obstétrique Fertil. 2004;32(10):898–903.
143. Lansac J., Guérif F., Barrière P., Bouchot O. AMP : L'assistance médicale à la procréation en pratique. Masson; 2005.
144. Lansac J., Barrière P. Pratique de l'assistance médicale à la procréation. 3e ed. Masson; 1998.
145. [www.chu-tours.fr](http://www.chu-tours.fr) - La fécondation in vitro (site consulté en mai 2015).
146. [www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr) (site consulté en mai 2015).
147. Vanderzwalmen P., Fallet C. IMSI : indication, résultats et réflexions. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2010;39(1, Supplement 1):22–25.
148. Anahory T., Dechaud H., Girardet A., Coubes C., Hamamah S., Claustres M., et al. Diagnostic préimplantatoire. EMC - Gynécologie. 2013;8(1):1–11.
149. Gosset P. Diagnostic préimplantatoire : des évolutions à prévoir ? Gynécologie Obstétrique Fertil. 2012;40(11):675–678.
150. D Y-M. Reproduction - Don de gamètes mode d'emploi. 2012.
151. Pouly J-L., Brugnion F., Pons H., Dejardin M., Tartière M., Gremeau A-S., et al. Dons de gamètes et dons d'embryons. EMC - Gynécologie. 2013.
152. Letur H., Merlet F. Situation législative et réglementaire du don d'ovocytes en France. Gynécologie Obstétrique Fertil. 2012;40:28–31.
153. [www.cecos.org](http://www.cecos.org) - Le don de spermatozoïdes (site consulté en mai 2015).
154. [www.cecos.org](http://www.cecos.org) - Le don d'ovocytes (site consulté en mai 2015).
155. [www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr) - Le rapport médical et scientifique de l'assistance médicale à la procréation et de la génétique humaines en France - Activité d'Assistance Médicale à la Procréation 2013 (site consulté en février 2016).

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2015/2016

**Nom** : Dequiedt Dhalluin-Macke

**Prénom** : Camille

**Titre de la thèse** : Implication du pharmacien d'officine dans l'aide à la procréation médicalement assistée

**Mots-clés** : Procréation médicalement assistée, PMA, infertilité, FIV, stimulation ovarienne, pharmacien d'officine, conseils

---

**Résumé** : Depuis toujours, le désir d'enfant et l'envie de transmettre la vie constituent pour une grande majorité de couples le socle de leur projet de vie.

A l'heure actuelle dans notre pays, la prévalence de l'infertilité est estimée entre 15% et 25% ; cela signifie qu'un couple sur six environ consulte un médecin au moins une fois dans sa vie pour une difficulté à procréer. Les traitements employés pour lutter contre l'infertilité se sont considérablement développés ces dernières années, amenant avec eux de nombreuses questions concernant leur utilisation. La réussite de ces traitements, tout en limitant leurs effets indésirables, passe avant tout par une observance de qualité.

C'est pourquoi un maximum d'informations sont retrouvées dans cette thèse pour permettre au pharmacien de prodiguer une dispensation de qualité associée à des conseils clairs et pertinents. De plus, il est important que ce professionnel de santé, de par sa proximité, puisse répondre au mieux aux nombreuses questions que se posent les couples engagés dans ce parcours physiquement et moralement compliqué et éprouvant.

---

**Membres du jury** :

**Président** : Dine Thierry, Professeur de pharmacie Clinique, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur** : Gressier Bernard, Professeur de Pharmacologie, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre extérieur** : Sailly Pierre, Docteur en pharmacie, Lesquin