

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

Soutenue publiquement le 23 JUIN 2016

Par Mme Sophie FOURNIER

**Le rôle du pharmacien d'officine
dans l'accompagnement à la procréation**

Membres du jury :

Président : Monsieur CARNOY Christophe, Maître de Conférences, LILLE

Assesseur(s) : Madame MITCHELL Valérie, Maître de Conférences, LILLE

Membre(s) extérieur(s) : Madame CHATELAIN Charlotte, Docteur en pharmacie,
LAMBERSART

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.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



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

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 ^{er} 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.	SERGHERAERT	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 Maitres 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 Maitres 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	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

REMERCIEMENTS

A mon président de Jury, Mr Carnoy, je vous remercie pour les enseignements que vous nous avez apportés tout au long de ces années d'étude et d'avoir accepté de présider ma thèse, j'en suis honorée.

A ma maitre de thèse, Mme Mitchell, merci d'avoir accepté de diriger ma thèse et de m'avoir fait confiance.

A Charlotte, ma titulaire et membre de mon jury, merci pour tout ce que vous m'avez apporté, tant sur le plan humain que professionnel. J'espère être un aussi bon pharmacien que vous. Merci également à toute l'équipe de la pharmacie : Anne-Marie, Brigitte, Estelle, Margot pour cette amitié qui s'est formée et qui m'est chère.

A ma maman, merci d'avoir toujours été là pour nous dans les moments difficiles comme dans les moments de bonheur, et d'avoir toujours tout fait pour nous. Merci d'avoir toujours cru en moi, merci pour toutes les valeurs que tu m'as apportées, et merci pour ta générosité. Je t'aime ma petite maman.

A Julie et à Rémy, ma petite sœur et mon petit frère, malgré tous les moments difficiles, on a toujours été uni et présents l'un pour l'autre, merci d'être là quoiqu'il arrive et pour votre gentillesse inégalée. Je serais toujours présente pour vous. Je vous aime.

A ma belle-famille, je n'aurais pas pu rêver mieux, je sais que je peux compter sur vous et c'est très important pour moi. Merci particulièrement à Marion pour m'avoir aidé pour la partie ostéopathie et à Marc pour son aide pour ma mise en page. Je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir fait confiance pour être la marraine de votre petite Rosalie.

A toute ma famille qui a été et est toujours là pour nous, à Elodie qui m'a aidé tout au long de ma thèse, à Jean pour l'impression de ma thèse, je vous remercie. Un grand merci à mon papy, récemment parti, et à ma mamie qui nous ont aidés dans toutes nos périodes de notre vie.

A mon parrain et ma marraine, quelle chance j'ai eu, vous avez toujours été là pour moi, présents dans les moments importants de ma vie. Merci marraine de m'avoir choisie pour être marraine à mon tour de notre, désormais grande, Lyla ; ce fut il y a 11 ans un magnifique cadeau d'anniversaire !

A mes copines et tous nos cocktails dinners qui sont si importants pour moi, vous avez réussi à rendre ces années de pharma inoubliables, vous êtes dans mon cœur à jamais, je vous aime les filles. A Manon, notre amitié m'est si importante, merci d'être toujours là, de m'écouter, de me conseiller, on en a passé des bons moments ensemble : révision à Hardelot, WE à Bray-Dunes, soirées chez l'une chez l'autre, petits repas improvisés, vacances en Crète... et ça ne fait que commencer ! A Hélène et Gigi merci pour tout, merci pour cette 6ème année

avec nos révisions-dominos tous les mercredis : quel souvenir ; merci pour avoir été là cette année. Et merci Hélène pour avoir répondu à toutes mes questions pendant la rédaction de ma thèse. Merci ma Coco pour nous réunir chaque année au Touquet ! Merci Loulou pour la relecture de ma thèse, pour notre petit rendez aquagym hebdomadaire et d'être toujours à l'écoute et de bons conseils. Merci à Daph pour cette amitié qui se forge de jour en jour et Clem pour m'avoir aidé pour ma présentation, vous êtes géniaux.

A ma bande de Zincs : merci à vous tous, votre amitié m'est si chère, douze ans que ça dure et ce n'est que le début. Merci Zinc pour l'édition de ma thèse et pour être là pour nous, et merci Rémi pour m'avoir motivée! Merci Manon d'être toujours là et pour la playlist de ce soir ! Les petits rassemblements à Desmazières sont si importants pour moi, tellement heureuse quand vous êtes tous là !!

Et le meilleur pour la fin, merci à mon Doudou pour tout. Merci d'être tout simplement là pour moi depuis ces nombreuses années...Sans toi, je ne serais peut-être pas ce que je suis aujourd'hui. Je t'aime !

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	11
SOMMAIRE	13
Introduction	20
Partie I : Le rôle du pharmacien pour bien préparer sa grossesse	21
I. Rappel sur la fécondation	21
II. Consultation préconceptionnelle	24
A. Consultation chez le praticien	25
a. <i>Facteurs de risques individuels</i>	25
b. <i>Les antécédents chirurgicaux ou gynécologiques</i>	26
c. <i>Les antécédents obstétricaux</i>	26
d. <i>Pression artérielle</i>	27
e. <i>Poids, taille, IMC</i>	27
f. <i>Examen gynécologique</i>	28
B. Examen biologique.....	28
a. <i>Détermination du groupe sanguin</i>	29
b. <i>Examen sérologique de la toxoplasmose</i>	30
c. <i>Examen sérologique de la rubéole</i>	33
d. <i>Sérologie VIH à proposer</i>	34
e. <i>Autres dépistages à proposer : anticorps anti-HBs</i>	36
C. Les traitements médicaux à évaluer	36
a. <i>Diabète</i>	36
b. <i>Epilepsie</i>	37
c. <i>L'hypertension artérielle</i>	37
d. <i>Traitements tératogènes</i>	37
D. Les vaccinations à proposer	39
a. <i>Diphtérie Tétanos Poliomyélite</i>	39
b. <i>Coqueluche</i>	42

c.	<i>Rubéole</i>	44
d.	<i>Hépatite B</i>	47
e.	<i>Varicelle</i>	48
f.	<i>Grippe</i>	50
E.	Risques liés au mode de vie et à l'environnement.....	52
a.	<i>Tabac</i>	52
b.	<i>Alcool</i>	53
c.	<i>Cannabis</i>	53
d.	<i>Automédication</i>	55
e.	<i>Pénibilité au travail et risques professionnels</i>	55
III.	L'acide Folique ou vitamine B9	56
A.	Qu'est-ce que l'acide folique	56
B.	Pourquoi le corps a-t-il besoin d'acide folique ?	57
C.	Acide folique et prévention des anomalies du tube neural.....	57
D.	Recommandations en France	57
IV.	Savoir repérer son ovulation	58
A.	Le cycle ovarien	58
a.	<i>Les acteurs du cycle ovarien</i>	58
b.	<i>Phase folliculaire</i>	60
c.	<i>Ovulation</i>	60
d.	<i>Phase lutéale</i>	60
B.	Repérer son ovulation	61
a.	<i>Par la méthode du calendrier</i>	61
b.	<i>Courbe de température</i>	61
c.	<i>Surveillance de la glaire cervicale</i>	62
Partie II :	Le rôle du pharmacien après 6 mois d'essai de procréation	63
I.	Les tests d'ovulation	63
A.	Technique	63
B.	Utilisation	66

C.	Interprétation.....	66
II.	Les autotests de fertilité Spermcheck®	66
A.	Technique	67
B.	Utilisation	67
C.	Interprétation.....	68
III.	Consultation de professionnels paramédicaux	69
A.	Diététicien pour perte ou prise de poids	69
a.	<i>Consultation chez le diététicien.....</i>	<i>70</i>
b.	<i>Régime équilibré.....</i>	<i>70</i>
B.	Ostéopathie	71
a.	<i>Les principes de l'ostéopathie</i>	<i>71</i>
b.	<i>Les techniques de l'ostéopathie</i>	<i>72</i>
c.	<i>L'intérêt dans la conception.....</i>	<i>72</i>
C.	Acupuncture.....	74
a.	<i>Le principe de l'acupuncture</i>	<i>75</i>
b.	<i>Les techniques de l'acupuncture.....</i>	<i>75</i>
c.	<i>L'intérêt dans la conception.....</i>	<i>76</i>
D.	L'homéopathie	77
a.	<i>Principes de l'homéopathie</i>	<i>77</i>
b.	<i>Techniques de l'homéopathie</i>	<i>77</i>
c.	<i>Intérêt dans la conception</i>	<i>78</i>
IV.	Conseiller des compléments alimentaires	79
A.	CONCEPTIO HOMME®	79
B.	Le TRIBULUS d'Arkopharma	80
Partie III : Consultation gynécologique en cas de problème de fertilité		82
I.	Consultation pour infertilité	82
A.	Madame.....	82
B.	Monsieur	83
C.	Le couple : Le Test de Hühner	84

II. Bilan du couple : homme et femme	85
A. Chez la femme	85
a. Age des ovaires	85
b. Ovulation	86
c. Cavité utérine et trompes	88
B. L'homme	88
a. Rappel sur la spermatogenèse	88
b. Spermogramme	90
c. Test de migration survie	93
d. Bilan hormonal masculin	94
III. Identifier l'étiologie de l'infertilité	95
A. Les causes féminines	96
a. L'âge maternel	96
b. Les troubles de l'ovulation	96
i. Un dérèglement hypothalamo-hypophysaire	96
ii. Le syndrome des ovaires polykystiques	96
iii. L'insuffisance ovarienne	97
c. Les obstructions tubaires bilatérales	97
d. L'endométriose	97
B. Les causes masculines	98
a. Dysfonction sexuelle	98
b. Causes immunologiques	98
c. Causes génétiques	98
d. Causes centrale hypothalamo-hypophysaire	99
e. Causes iatrogènes	100
f. Causes systémiques	100
Partie IV : les traitements en AMP	102
I. Les différents protocoles	102
A. Induction de l'ovulation + rapports programmés	102

a.	<i>Le but</i>	102
b.	<i>Les indications</i>	102
c.	<i>La technique</i>	103
d.	<i>Les complications</i>	103
B.	Induction de l'ovulation + IIU	104
a.	<i>Le but</i>	104
b.	<i>L'indication</i>	104
c.	<i>Le traitement du sperme</i>	104
d.	<i>Le traitement inducteur de l'ovulation</i>	104
e.	<i>Les complications</i>	105
C.	FIVc	105
a.	<i>Le but</i>	106
b.	<i>L'indication</i>	106
c.	<i>Les techniques</i>	106
i.	Hyperstimulation ovarienne contrôlée	106
ii.	La ponction ovarienne	110
iii.	La fécondation	110
iv.	Le transfert de(s) l'embryon(s)	111
d.	<i>Les complications</i>	112
D.	FIV avec ICSI	113
a.	<i>Le but</i>	113
b.	<i>L'indication</i>	114
c.	<i>Les techniques</i>	114
d.	<i>L'IMSI</i>	116
e.	<i>Les complications</i>	116
E.	Maintien de la phase lutéale	117
II.	Rôle du pharmacien d'officine	117
A.	Les principaux médicaments utilisés en AMP	117
a.	<i>Les anti-oestrogènes</i>	117

i.	Clomid® : citrate de clomifène	117
b.	<i>Les agonistes de la LH-RH</i>	118
i.	Décapeptyl® : Triptoréline	118
ii.	Décapeptyl LP® : Triptoréline	119
iii.	Le Synarel® : Nafaréline.....	119
c.	<i>Les antagonistes de la LH-RH</i>	120
i.	Orgalutran® : Ganirélix	120
ii.	Cétrotide® : cétrorélix	120
d.	<i>Les gonadotrophines humaines</i>	121
i.	Gonal-F® : follitrophine alpha, Puregon® : follitrophine bêta et Elonva® : corifollitrophine alfa	121
ii.	Menopur® :Ménotropine	123
iii.	Pergoveris® : follitropine alpha, lutropine alpha	124
iv.	Luveris® : lutropine alpha	124
v.	Fostimonkit® : urofollitropine	124
e.	<i>Les gonadotrophines chorioniques (HCG)</i>	125
i.	Ovitrelle®.....	125
B.	<i>Les modes d'utilisation des principaux médicaments</i>	126
a.	<i>Voie nasale</i>	126
i.	SYNAREL®	126
b.	<i>Voie injectable</i>	127
i.	ORGALUTRAN®	128
ii.	GONAL-F®.....	128
iii.	PUREGON®.....	129
iv.	MENOPUR®	130
v.	OVITRELLE®	130
C.	<i>Le rôle du pharmacien dans l'analyse de l'ordonnance et le suivi du traitement</i>	131
	CONCLUSION	135

ABREVIATIONS.....	136
BIBLIOGRAPHIE DES FIGURES	137
BIBLIOGRAPHIE	140
ANNEXE – GUIDE D’UTILISATION	149

Introduction

De tous les projets d'un couple, le désir d'enfant est certainement le plus fort. Une grossesse se prépare bien avant la conception ; c'est pourquoi le couple, une fois leur décision prise, a tout intérêt à solliciter l'encadrement des professionnels de santé (médecin traitant, gynécologue, sage-femme ou pharmacien) afin de mener à bien ce projet de grossesse et ce, en toute sécurité.

L'attente de bébé, si minime soit-elle, fait rapidement place à l'impatience lorsque la grossesse n'arrive pas et le pharmacien est alors le meilleur allié du couple pour les écouter, les rassurer et les orienter vers une consultation spécialisée. En effet, le recul de l'âge de la première grossesse, la prévalence de l'obésité ainsi que certains facteurs environnementaux sont autant de causes possibles de la progression des problèmes de fertilité.

L'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) permet à un couple diagnostiqué infertile d'avoir un enfant. Pour cela, elle utilise différentes méthodes, comme les rapports programmés, l'insémination artificielle, la fécondation *in vitro* classique (FIVc) ou l'injection intracytoplasmique du spermatozoïde dans l'ovocyte (FIV-ICSI), l'objectif étant de permettre la rencontre d'un spermatozoïde et d'un ovule (fécondation) afin de constituer un zygote.

En France, l'AMP s'adresse aux couples hétérosexuels mariés ou vivant ensemble et en âge de procréer.

Les problèmes de fertilité ne sont pas récents. Avec les moyens d'aujourd'hui nous pouvons désormais aider médicalement des couples à concevoir. La première fécondation *in vitro* date de 1978, la petite Louise Brown fut le premier « bébé éprouvette ». En France, la première naissance par FIVc date de 1982. Un peu moins de 60 000 inséminations et un peu plus de 60 000 cycles de FIVc et FIV-ICSI ont été réalisés en 2012. Ces chiffres révèlent malheureusement que l'infertilité est un des nouveaux maux du XXI^{ème} siècle et que de plus en plus de couples sont touchés chaque année.

Le pharmacien est présent tout au long du parcours de soin des futurs parents : de leur désir d'enfant jusqu'à la naissance et les premiers mois de vie de bébé. Ainsi, l'équipe officinale joue un rôle primordial dans la réussite des traitements mis en œuvre par l'écoute, le conseil, et la dispensation en toute sécurité des médicaments prescrits ; de plus elle doit être correctement formée pour pouvoir conseiller et répondre au mieux aux attentes des couples en désirs d'enfants.

Partie I : Le rôle du pharmacien pour bien préparer sa grossesse

Le désir de grossesse peut être évoqué de différentes façons à l'officine. Un désir simplement évoqué par la future maman, une ordonnance d'acide folique, des questionnements vis-à-vis d'un traitement mensuel, une demande pour l'arrêt de tabac... Le pharmacien par sa facilité d'accès, son écoute et ses conseils est ainsi souvent sollicité par ces femmes en désir de grossesse.

De 1942 jusqu'à 2008, chaque couple avant de se marier devait réaliser un examen prénuptial. Institué par le régime de Vichy (loi du 16 décembre 1942), son objectif était triple : un bilan médical, la prévention obstétricale et l'information des futurs époux (grossesse, contraception, maladies sexuellement transmissibles, hygiène de vie). Toutefois, 40% des naissances se faisant hors mariage, cet examen ne correspondait plus au mode de vie d'aujourd'hui. C'est pourquoi, la Haute Autorité de Santé propose désormais aux professionnels de santé de recevoir les couples lors d'une consultation préconceptionnelle.

I. Rappel sur la fécondation (1,2)

Sans problème de fertilité, la fécondation a lieu dans les organes génitaux internes féminins. Ces organes se composent :

- Du vagin : c'est un organe tubulaire musculo-muqueux qui s'étend de la vulve jusqu'au col utérin. Le col de l'utérus est le cul-de-sac vaginal et entoure la partie inférieure de l'utérus.
- De l'utérus : cette poche très vascularisée s'ouvre vers l'extérieur par le col utérin et se sépare vers l'abdomen en deux cornes qui débouchent vers les trompes de Fallope. Cet organe creux siège dans le petit bassin, son système d'attache par deux paires de ligaments permet de le suspendre et de le soutenir et ainsi lui donner sa position et son orientation. La paroi utérine est faite d'une muqueuse, l'endomètre. Cette muqueuse est fortement vascularisée et riche en glandes ; son épaisseur varie au cours du cycle menstruel, en effet les règles correspondent à l'élimination de cette couche superficielle. La couche intermédiaire est un muscle lisse appelé myomètre.

- Des trompes de Fallope : Ces trompes utérines sont deux conduits symétriques qui relient chaque ovaire à l'utérus. Elles sont constituées intérieurement par un épithélium cylindrique simple et cilié. À l'extérieur, on trouve deux couches musculaires lisses permettant le déplacement de la trompe pour mettre en regard le pavillon de la trompe à l'ovaire.
- Des ovaires : Ce sont les gonades femelles. Ils produisent les gamètes féminins, les ovocytes. Les ovaires, au nombre de deux, sont situés dans le petit bassin, de part et d'autre de l'utérus. Ils ont à la fois une fonction exocrine pour la maturation de l'ovocyte jusqu'à l'ovulation ; et une fonction endocrine pour la synthèse des hormones sexuelles, les œstrogènes et la progestérone et de petites quantités de testostérone. Cette production hormonale est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Lors d'un rapport sexuel, les spermatozoïdes sont déposés via l'éjaculat au fond du vagin. Ces spermatozoïdes doivent remonter dans les voies génitales en rencontrant certains obstacles. Ils vont tout d'abord franchir la glaire cervicale pour traverser le col de l'utérus. Une fois dans l'utérus ils devront s'orienter vers l'ovaire qui a ovulé et parcourir la trompe en vue de rencontrer l'ovocyte. Ces spermatozoïdes ont une durée de vie de trois jours dans les voies génitales supérieures féminines. Quant à l'ovule, une fois expulsé par l'ovaire, est fécondable 24 à 48 h. Pour qu'il y ait rencontre entre ces deux gamètes, il faut donc que le rapport sexuel ait lieu dans les jours autour de l'ovulation. Si le rapport a lieu dans cette période, un seul spermatozoïde sur les millions de l'éjaculat va réussir à se frayer un chemin jusqu'à l'intérieur de l'ovule. Ils vont alors fusionner, donnant naissance à une cellule à 46 chromosomes, chaque gamète possédant 23 chromosomes. La fécondation a eu lieu.

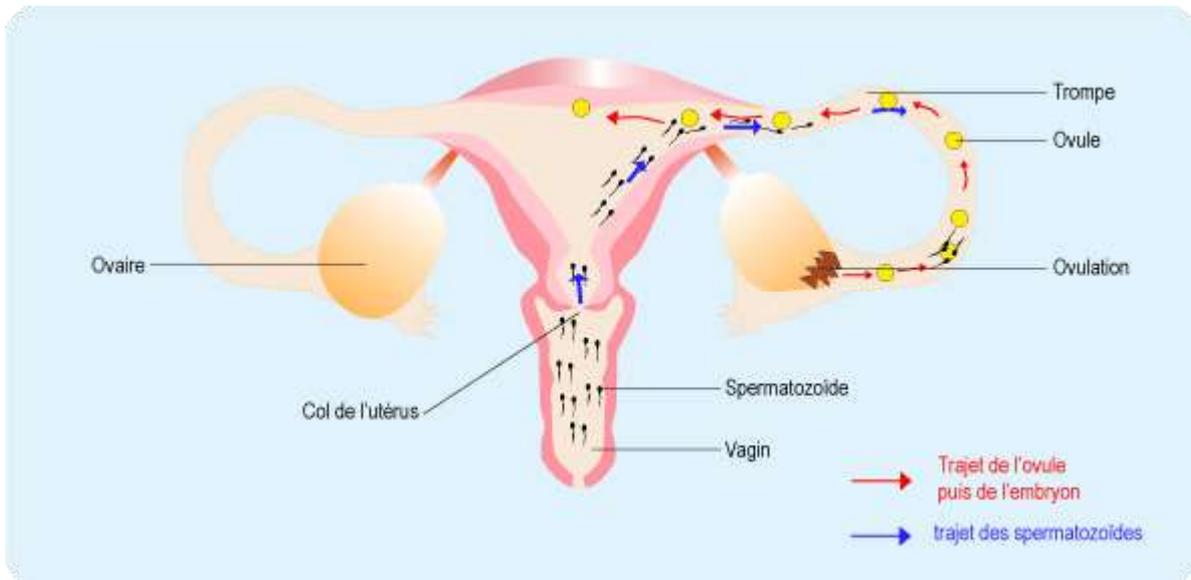


Figure 1 : trajet des gamètes sexuels dans l'appareil sexuel féminin

L'ovocyte avant la fécondation est bloqué en métaphase II. Après la fécondation, la méiose est alors reprise, l'ovocyte finit donc sa deuxième division de méiose. Dès les premières heures de cette nouvelle vie, la cellule primitive va se diviser tout en effectuant une migration lente de la trompe vers l'utérus, avec l'aide des contractions et des cils vibratiles de la trompe. Cette cellule se divise en 2 cellules dès la 30^{ème} heure, en 4 dès la 50^{ème} heure puis en 8 à la 60^{ème} heure. A son arrivée dans l'utérus, au bout de 3 à 4 jours, l'œuf est constitué de 16 cellules et a la forme d'une petite mure. On l'appelle « morula ». L'œuf arrive enfin dans l'utérus. Au 5^{ème} jour, les cellules du bouton embryonnaire sont regroupées à un pôle de la morula. Dès lors, la morula prend le nom de blastula ou blastocyste. Les cellules vont continuer de se diviser mais elles vont également se différencier pour constituer le bouton embryonnaire vers l'intérieur et le trophoblaste vers l'extérieur. Dans le même temps, le blastocyste sort de la zone pellucide de manière à pouvoir s'implanter dans la dentelle utérine le septième jour. Le dixième jour, l'œuf est complètement enfoui dans la muqueuse utérine : la nidation est alors terminée. Après ce stade embryonnaire, viendra ensuite le stade fœtal jusqu'à l'accouchement.

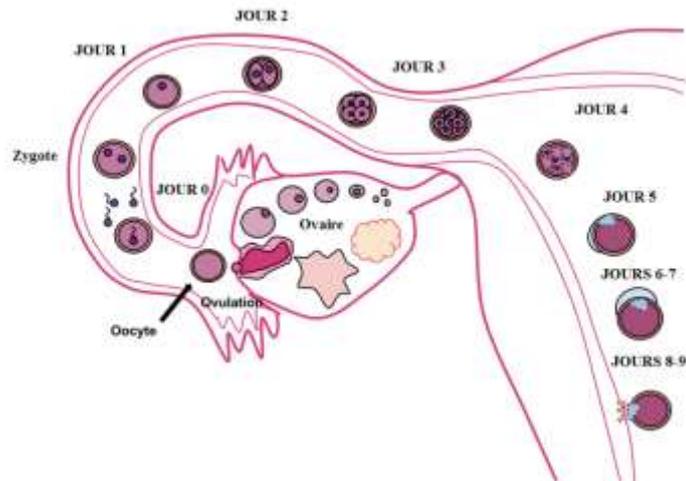


Figure 2 : la fécondation

Le pharmacien est présent tout au long du parcours de grossesse pour les futurs parents : du désir à la naissance et va suivre le bébé par la suite. Le pharmacien par ses conseils, son écoute, sa dispense de médicaments a un rôle primordial. Les équipes officinales doivent être formées pour conseiller et répondre au mieux au besoin du couple : de l'orientation vers la consultation préconceptionnelle à l'Aide Médicale à la Procréation pour donner les conseils appropriés au comptoir pour ainsi aboutir à une grossesse.

II. Consultation préconceptionnelle (3-8)

Il est essentiel que les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, sages-femmes, paramédicaux...) s'impliquent de plus en plus dans ces actions de prévention et d'éducation pour la santé afin de mettre en œuvre tous les moyens permettant d'aboutir au développement normal de l'embryon puis du fœtus. Cette consultation peut être réalisée par un médecin généraliste, un gynécologue médicale, un gynécologue obstétricien ou une sage-femme. Le rôle du pharmacien, à ce niveau, est d'informer la patiente de l'existence de cette consultation et, le cas échéant l'y orienter. En effet, ces examens permettent d'éviter d'éventuelles complications obstétricales, et de maintenir ou d'améliorer la santé de toute femme en âge de procréer. La prévention préconceptionnelle offre, à condition qu'elle soit effective, un véritable atout pour le développement du futur enfant et, le pharmacien doit insister auprès du patient sur les bienfaits de cette consultation. L'action est centrée sur l'information et le dépistage, pour organiser une prise en charge adaptée par rapport aux risques médicaux et obstétricaux, mais aussi psychosociaux. En

l'absence de pathologie particulière, l'objectif principal est de faire passer des conseils de prévention.

A. Consultation chez le praticien

Cette consultation permet une prise en charge optimale de la patiente en fonction de ces antécédents.

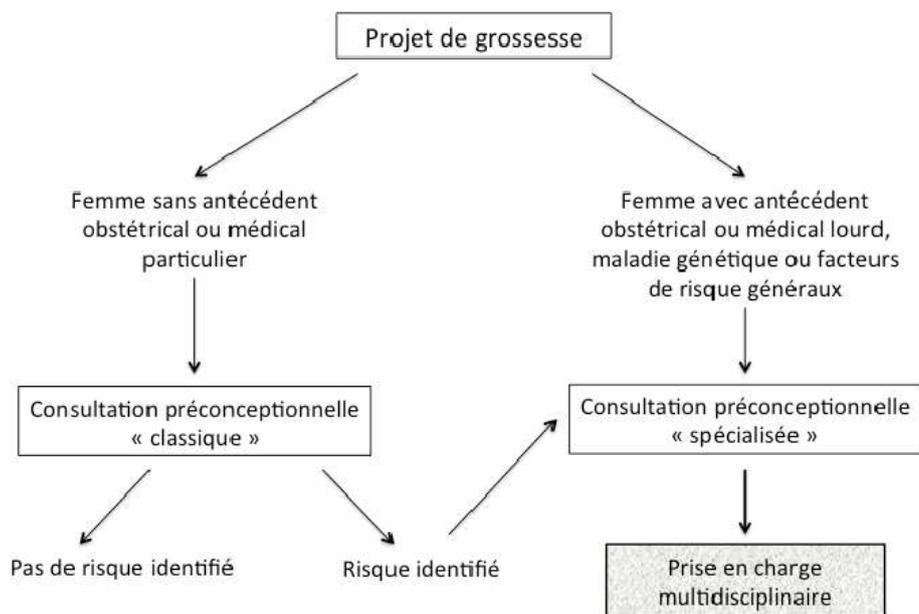


Figure 3 : Stratégie de consultations préconceptionnelles

a. Facteurs de risques individuels

L'objectif de cette consultation est d'améliorer l'identification des situations à risque pouvant potentiellement compliquer la grossesse et d'adapter le suivi en conséquence.

Pour éviter le risque de malformations de l'enfant, notamment la trisomie 21, une grossesse avant 30-35 ans est préconisée, car ces risques augmentent avec l'âge. Il en est de même pour le risque de fausse couche, de pré éclampsie, de retard de croissance, de diabète gestationnel, de pathologie et de mortalité maternelle. De plus, surtout après 38 ans, le délai nécessaire à la conception augmente avec l'âge. Les addictions, tabac, alcool, drogues illicites, seront également recherchées lors de cette consultation. Ces substances seront plus largement abordées dans la partie sur les risques liés au mode de vie et à l'environnement.

En fonction des origines des futurs parents, le praticien recherchera des maladies particulières comme la drépanocytose, qui affecte 10% des antillais, et 20% des africains, ou la thalassémie, qui affecte, elle, 10% des méditerranéens.

Le praticien se renseignera sur les antécédents familiaux du couple afin de rechercher d'éventuelles maladies héréditaires telles que la mucoviscidose, les myopathies, l'hémophilie. Dans ce cas, le praticien conseillera une consultation de génétique pour étudier les risques pour le futur enfant. De même si la patiente a fait plusieurs fausses couches de suite (plus de trois), une recherche génétique pourra être réalisée nécessitant un caryotype des parents à la recherche d'une translocation.

b. Les antécédents chirurgicaux ou gynécologiques (9,10)

Le praticien se renseigne sur les antécédents gynécologiques de la patiente. Il demande tout d'abord l'âge des premières règles, ainsi que leur régularité. Le type de contraception précédemment utilisé est également abordé.

Des antécédents de kystes ovariens sont évoqués ainsi que de leur éventuelle kystectomie. 5 à 7% des femmes développent des kystes ovariens au cours de leur vie. Ces kystes peuvent être soit fonctionnels soit organiques. Des antécédents de salpingites devront être évoqués. En effet ces derniers en cas de séquelles tubaires sont source de stérilité. Chaque année, 15000 cas de stérilité tubaires sont diagnostiqués en France et 55 % des patientes atteintes de salpingite ont moins de 25 ans.

De même, l'endométriose doit être renseignée. Cette maladie gynécologique affecte environ 10% des femmes et est retrouvée chez près de 40 % des femmes qui souffrent de douleurs chroniques pelviennes, en particulier au moment des règles. L'endométriose est une maladie caractérisée par la présence de tissu utérin (ou tissu endométrial) en dehors de la cavité utérine. Malheureusement les patientes souffrant d'endométriose ont un risque d'infertilité.

c. Les antécédents obstétricaux

La connaissance des antécédents obstétricaux permet un bon suivi de la future grossesse et ainsi d'éviter au maximum les complications. Une grossesse antérieure et/ou une interruption volontaire ou non antérieure devront être renseignées.

Une précédente grossesse extra-utérine, grossesse qui se développe en dehors de l'utérus et donc dans une trompe, peut avoir pour conséquence une trompe bouchée ou bien enlevée. Cette information est importante pour la future grossesse. En effet, pour qu'une grossesse soit possible par la suite, il faut que l'autre trompe soit saine et perméable.

Environ 5% des grossesses s'accompagnent de pré éclampsie. Cette pathologie caractérisée par l'élévation de la tension artérielle ainsi qu'une protéinurie, peut, non traitée, entraîner de nombreuses complications allant jusqu'au décès de la mère et/ou de l'enfant. En cas d'antécédents, une consultation par un néphrologue permet de faire le point sur la fonction rénale avant le début de la grossesse. Il y a un intérêt à réaliser un doppler des artères utérines en début de phase folliculaire du cycle menstruel à visée anticipatoire. En cas d'antécédent de forme sévère de pré éclampsie, la patiente est informée de l'intérêt d'une prescription d'aspirine 100mg/j de 12 à 37 SA afin de réduire l'incidence de la pré éclampsie par son effet anti-agrégante plaquettaire et son action au niveau des trophoblastes.

En cas de précédentes naissances prématurées, la patiente est informée du risque de récurrence. Avant la future grossesse, on recherche et prend en charge les facteurs de risques de récurrence comme le tabagisme, une vaginose bactérienne, une infection cervico-vaginale, une malformation utérine.

La patiente précise le mode de conception et d'accouchements pour chaque précédente grossesse, ainsi que d'un éventuel traumatisme périnéal. En cas d'hémorragie de la délivrance lors d'une précédente grossesse, il est indispensable de récupérer les comptes rendus de l'accouchement, et se renseigner sur la prise en charge effectuée. Des mesures adaptées, comme une délivrance dirigée, sont prises pour anticiper une prise en charge optimale en cas de récurrence.

d. Pression artérielle

La prise de la tension artérielle est systématique au cours de cette consultation. Elle permet le dépistage d'une hypertension artérielle inconnue ou négligée. L'orientation vers un cardiologue permet l'instauration d'un traitement compatible avec la future grossesse. Le diagnostic de l'hypertension artérielle (PAS \geq 140mmHg ou PAD \geq 90mmHg) doit être confirmé par des mesures répétées au cours de trois consultations successives, sur une période de 3 à 6 mois. Le médecin ou le pharmacien peut conseiller l'utilisation d'un tensiomètre d'auto-mesure à la patiente.

e. Poids, taille, IMC (11,11)

L'Indice de Masse Corporelle (Poids/Taille²) est évalué lors de ce rendez-vous. Un IMC supérieur ou égal à 25 est révélateur d'un surpoids et un IMC supérieur ou égal à 30 sera, lui, révélateur d'une obésité. L'obésité diminue la fertilité de 6% par point d'IMC supérieure à 30. En effet, la leptine, qui est une hormone sécrétée par

les tissus adipeux, bloque la sécrétion de Gn-RH et crée des problèmes ovulatoires. Les femmes obèses peuvent avoir le syndrome des ovaires polykystiques lié à une potentielle insulino-résistance. Ce syndrome est la première cause de consultation pour infertilité. De plus, la femme obèse a un risque plus élevé de faire des avortements spontanés. La recherche de pathologies associées (HTA, Diabète..) est effectuée pour orienter vers une consultation spécialisée.

La sous nutrition, en rapport notamment avec des troubles alimentaires, touchent en France 600 000 personnes en particuliers les femmes adolescentes ou jeunes adultes. Ces troubles peuvent avoir un effet sur le cycle ovarien. Ainsi, la mise en route de l'activité ovarienne cyclique à la puberté requiert un poids (47kg) ou une masse grasse critique. En cas de poids faible, la dette calorique féminine entraîne une hypo-œstrogénie, une hypotrophie de l'endomètre et des cycles longs à ovulation aléatoire. De plus, l'évolution d'une grossesse est altérée par les troubles du comportement alimentaire avec plus de fausse couche spontanée, un risque plus élevé d'accouchement prématuré et un plus faible poids de naissance. Le praticien recherche de potentielles carences chez ces patientes et peut orienter vers un psychologue en cas de troubles alimentaires.

f. Examen gynécologique

Le praticien examine les deux seins et les aires ganglionnaires, la pose d'un spéculum peut révéler des anomalies cervico-vaginales (cloison, diaphragme, utérus bicervical...) et permet la réalisation d'un frottis cervico-vaginal. Ce frottis est réalisé, si le dernier date de plus de trois ans, pour dépister un éventuel cancer de l'utérus, ou une éventuelle infection. Le praticien vérifie si l'utérus et les ovaires sont normaux, par l'absence de fibromes ou de kystes... Une inspection vulvaire permet également de rechercher des mutilations génitales (excision du clitoris, infibulation...).

B. Examen biologique

Le pharmacien, lors de l'information de l'existence de cette consultation préconceptionnelle, peut expliquer à la patiente l'importance de ces examens biologiques pour le bon développement de la grossesse et ainsi éviter tout problème lors du développement du fœtus.

a. Détermination du groupe sanguin (12)

Le groupe sanguin comprend toujours une ou deux lettre(s) (A, B ou O) et un signe (+ ou -). Le signe correspond au rhésus. Lorsque les globules rouges portent, à leur surface, une certaine molécule, appelée molécule D, ou molécule rhésus, cette personne est de rhésus positif. Dans le cas contraire, elle est de rhésus négatif. La détermination du rhésus avant toute grossesse, pour éviter le mécanisme de l'immunisation foeto-maternelle, est importante. En effet, la femme de rhésus négatif doit avant toute grossesse vérifier qu'elle n'est pas déjà porteuse d'agglutinines irrégulières, qu'elle aurait pu fabriquer à l'occasion d'une fausse couche passée inaperçue, d'une précédente grossesse ou d'une IVG ultérieure. Lors d'une grossesse ou d'une fausse couche antérieure, le bébé ou fœtus pouvait être de rhésus positif. Lors de l'accouchement ou de la fausse couche, leurs globules vont passer dans la circulation sanguine de la mère. Ces globules sont différents de ceux de la mère, puisqu'ils sont porteurs de la molécule rhésus, contrairement à ceux de la maman. Les globules blancs de la maman, dont la mission est de détruire tout ce qui est étranger, vont identifier les globules rouges de l'enfant, noter à leur surface la présence de la molécule rhésus, et donc considérer qu'il s'agit d'une cellule étrangère, à détruire. Ils vont fabriquer pour cela un anticorps anti-rhésus, ou agglutinine irrégulière. C'est lors d'une prochaine grossesse que le problème se posera. Les anticorps anti-rhésus, dont la mère est porteuse depuis le premier accouchement, vont traverser le placenta et aller détruire, dans la circulation sanguine du second enfant, ses globules rouges. Celui-ci naîtra donc avec un grave manque de globules rouges : on parlera d'anémie hémolytique du nouveau-né. Si la recherche d'agglutinines irrégulières se révèle positive, la grossesse doit être surveillée, et un traitement entrepris pour réduire le risque de destruction des globules du fœtus. L'efficacité de ce traitement est conditionnée par la précocité du diagnostic: c'est dès le début de la grossesse que les agglutinines irrégulières doivent être repérées.

Cette détermination de groupe sanguin ainsi que si nécessaire la recherche d'agglutinines irrégulières sont primordiales pour la future grossesse et son bon déroulement. On conseille également en cas de rhésus négatif chez la future mère, de déterminer le groupe sanguin du futur papa, car il est conseillé après l'accouchement d'injecter à la jeune maman un sérum anti-D si le papa est de rhésus positif.

b. Examen sérologique de la toxoplasmose (13–18)

Le parasite : La toxoplasmose est une maladie infectieuse due à un parasite, le protozoaire *Toxoplasma gondii*. Elle peut se contracter en consommant de la viande contaminée mal cuite, des crudités mal lavées ou de l'eau souillée. Avant de contaminer l'être humain, le protozoaire atteint des animaux. L'homme peut être malade s'il ingère le parasite contenu dans de la viande (porc, bovin, mouton...) contaminée peu cuite. Les félins peuvent contaminer l'homme par l'intermédiaire de leurs excréments contenant le parasite (terre ou eau de rivière souillées, fruits et légumes crus souillés et mal lavés...). Seuls les chats qui chassent pour se nourrir peuvent être porteurs du parasite.

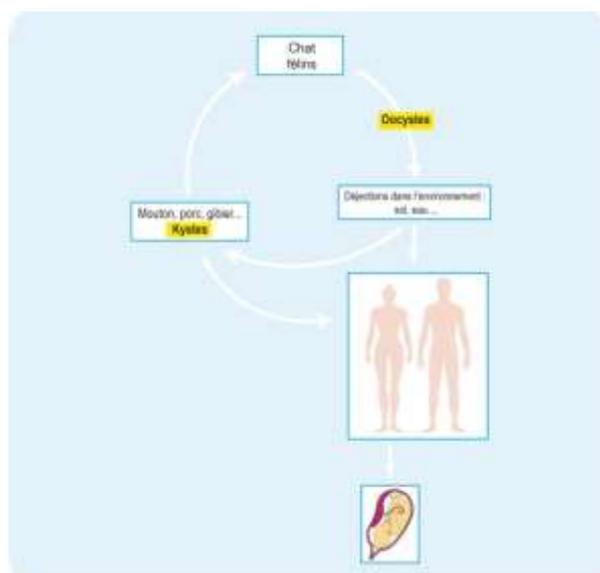


Figure 4 : Le cycle de *Toxoplasma gondii*.

L'épidémiologie : En France, chaque année, près de 2 700 nouveaux cas de toxoplasmose sont diagnostiqués chez des femmes enceintes. Dans 25 à 30 % des cas, le fœtus est aussi touché ; on parle alors de toxoplasmose congénitale. Le risque de transmission augmente avec les trimestres de grossesse. Néanmoins, plus la transmission du parasite à l'enfant arrive tard durant la grossesse, moins la toxoplasmose congénitale entraîne des lésions graves.

Clinique : La période d'incubation de la maladie reste mal connue. On estime qu'elle dure entre cinq et dix jours après consommation d'aliments contaminés. Non contagieuse, elle reste le plus souvent bénigne et asymptomatique. Mais divers symptômes peuvent dans certains cas apparaître : fièvre modérée, ganglions

notamment au niveau du cou, une éruption cutanée, une fatigue, un mal de tête et des douleurs articulaires.

La toxoplasmose congénitale est l'infection du fœtus par ce parasite transmis par la mère. Cela suppose que la mère a été en contact avec ce dernier pendant sa grossesse et qu'elle n'était pas immunisée contre cette maladie. La principale complication trouvée chez le fœtus est la chorioretinite. C'est une inflammation qui peut se déclarer à tout âge de la choroïde associée à une atteinte de la rétine. Elle peut entraîner d'autres complications graves selon le stade de la grossesse au moment de la contamination : mort in utero, accouchement prématuré, séquelles neurologiques.

Sérologie : La HAS recommande que soit proposée la réalisation d'une sérologie toxoplasmique en période prénatale et le plus tôt possible après la conception, en l'absence de preuve écrite de l'immunité. La sérologie préconceptionnelle permet de limiter les difficultés d'interprétation des sérologies au cours de la grossesse.

- L'existence d'une sérologie positive avant la grossesse dispense de toute surveillance sérologique après le début de la grossesse.
- Si la sérologie en début de grossesse se révèle négative, la sérologie doit être renouvelée tous les mois pendant toute la durée de la grossesse, ainsi que dans les jours qui suivent l'accouchement pour ne pas méconnaître une infection cliniquement inapparente de fin de grossesse.
- Si la sérologie préconceptionnelle était négative ou inconnue, mais celle en début de grossesse est quant à elle positive, un test d'avidité doit être réalisé afin de dater la contamination.

Le diagnostic sérologique repose sur le dosage d'IgM et d'IgG.

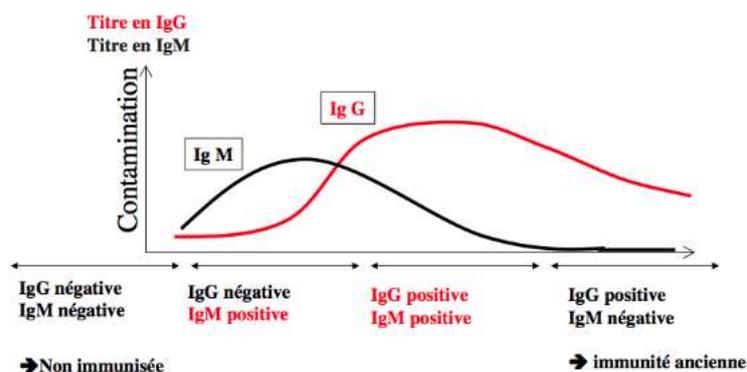


Figure 5 : Les différentes sérologies possibles.

Si les IgM et les IgG sont positifs, le test d'avidité doit être réalisé. Cette contamination peut avoir lieu il y a 1 mois voire 1 an ou plus. Si l'avidité est élevée,

supérieure à 30%, l'immunité est ancienne. Au contraire si l'avidité est faible, dans ce cas inférieure à 30%, le résultat est ininterprétable. En effet, l'avidité faible peut signifier que la contamination est récente et donc potentiellement à risque ou que la contamination est très ancienne et que le taux d'IgG aurait diminué avec le temps. Il faut alors effectuer un deuxième prélèvement et tester en parallèle les deux échantillons.

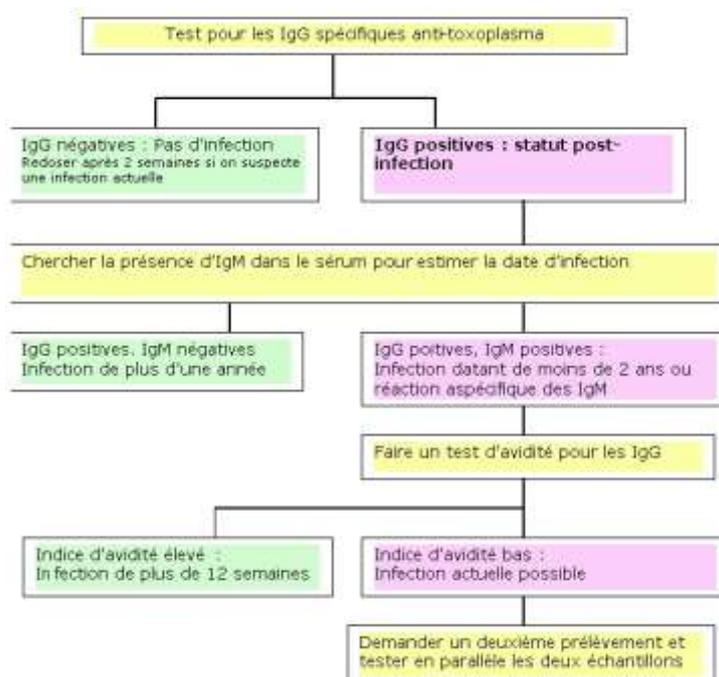


Figure 6 : Arbre décisionnel pour l'interprétation de la sérologie de la toxoplasmose.

Prévention : En cas de sérologie négative, Il n'existe pas de vaccin contre la toxoplasmose, c'est pourquoi, des mesures d'hygiène préventives sont fondamentales. Il est important de bien se laver les mains pendant au moins 30 secondes surtout après avoir manipuler de la viande crue ou des légumes souillés par la terre. Les fruits et légumes souillés de terre doivent être correctement lavés à l'eau claire. Laver les surfaces et les ustensiles de cuisine après chaque utilisation, surtout après avoir découpé de la viande crue est impératif. Pour la viande, il est conseillé de la cuire à cœur, de la congeler au moins pendant 3 jours pour la destruction des kystes. La femme enceinte doit éviter de consommer de la charcuterie crue, fumée ou salée, ainsi que du lait cru de vache ou de chèvre, y compris sous forme de fromage, ainsi que des moules, des huîtres ou tout autres mollusques crus. Si le couple a un chat, il est recommandé de laver son bac à litière tous les jours avec de l'eau très chaude, en utilisant des gants. En cas de grossesse, une autre personne devra le faire. Il est également recommandé de porter des gants

pour jardiner. Le rôle de prévention du pharmacien est extrêmement important à ce niveau.

c. Examen sérologique de la rubéole

La rubéole est expliquée plus en détail en abordant la vaccination. Dans cette partie, nous nous concentrons sur la sérologie et son interprétation.

La HAS recommande que soit déterminé chez toute femme ayant un projet parental, dans le cadre d'une consultation pré conceptionnelle, son statut immunitaire vis-à-vis de la rubéole (en l'absence de preuve écrite de son immunité) afin de limiter les difficultés d'interprétation des sérologies au cours de la grossesse. Le contrôle de la sérologie rubéolique est inutile si deux vaccinations contre la rubéole ont été antérieurement réalisées et sont documentées. En pratique, cette sérologie peut être faite en systématique avant toute grossesse.

La détermination du statut immunitaire repose sur la recherche des IgG spécifiques.

Sérologie : Les techniques immuno-enzymatiques de type Elisa sont actuellement les techniques le plus couramment utilisées pour la détection des IgG rubéoliques. Il s'agit en effet de méthodes rapides, automatisées et standardisées. La très grande majorité des réactifs Elisa utilisés pour la détection des IgG rubéoliques sont des tests indirects, utilisant des antigènes d'origine variée (protéines recombinantes, peptides ou lysats viraux) fixés sur un support solide.

Interprétation : L'absence d'anticorps IgG anti-rubéole signifie que la personne n'est pas protégée contre le virus. L'absence d'anticorps IgM anti-rubéole et la présence d'anticorps IgG anti-rubéole indique une exposition antérieure au virus ou une vaccination. Les résultats sont exprimés en fonction d'un seuil d'IgG, qui est un seuil de spécificité et non de protection. D'après la HAS, le seuil est fixé à 10 UI/ml (norme proposée par le Rubella Subcommittee of the National Committee for Clinical Laboratory Standards aux États-Unis et par le Department of Health en Grande Bretagne) ou à 15 UI/ml. La prévention de la rubéole congénitale passe par l'immunisation de toutes les femmes en âge de procréer et par l'éradication de la maladie, pour cela en cas de sérologie négative la vaccination sera préconisée. Il est alors nécessaire de s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et d'éviter toute grossesse dans le mois suivant la vaccination.

d. Sérologie VIH à proposer (19–22)

Le virus : Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) appartient à la famille des *Rétroviridae* et au genre *Lentivirus*. Le VIH-1 fut découvert en 1983 et le VIH-2 en 1986. C'est un virus enveloppé à capsidie complexe. Son génome est à ARN diploïde (2 copies identiques). Au niveau de l'enveloppe, il y a les protéines virales gp120 et gp41, qui forment la gp160 et permettent l'entrée virale dans la cellule hôte, grâce à la reconnaissance du récepteur CD4+. Ensuite, on retrouve la matrice, puis la capsidie (protéine p24) qui contient les 2 molécules identiques d'ARN et les enzymes qui permettent de démarrer la réplication virale : la Protéase, l'Intégrase et la Transcriptase Inverse.

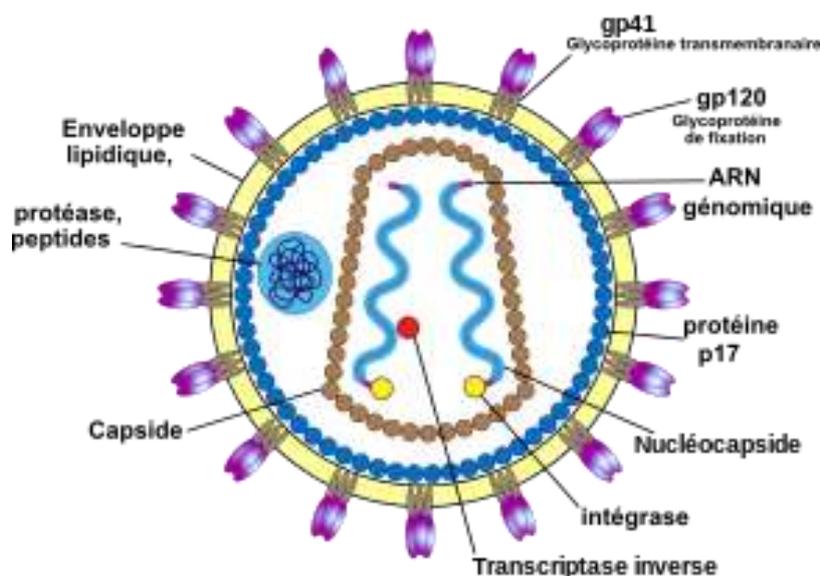


Figure 7 : le Virus de l'Immunodéficience Humaine

L'épidémiologie : La transmission du VIH se fait par contacts sexuels, transfusion sanguine, injections (seringues) ; dans le cas mère-enfant, elle se fait à travers le placenta et lors de l'allaitement. Les particules virales présentes dans ces fluides corporels reconnaissent des récepteurs spécifiques (les protéines CD4+) et des corécepteurs en surface des cellules à infecter (des lymphocytes, des macrophages, des cellules dendritiques ou microgliales).

6200 personnes ont découvert leur séropositivité en France en 2013. En France, environ deux grossesses sur mille surviennent chez des femmes infectées par le VIH, soit 1500 naissances annuelles. On estime que les trois quarts surviennent chez des femmes originaires d'Afrique subsaharienne. C'est durant l'accouchement que les risques d'infection sont les plus élevés, on préconise, pour limiter ce risque, un traitement et la pratique d'une césarienne en cas de charge

virale élevée. De plus, l'allaitement est contre indiqué car le virus passe dans le lait maternel.

Le taux actuel de transmission du VIH de la mère à l'enfant est de 0,5%. Les transmissions actuelles sont surtout des échecs de prise en charge plus que des échecs au traitement.

Clinique : Le tableau clinique de l'infection par le VIH évolue selon les différents stades de la maladie. Dans un premier temps la personne infectée peut rester asymptomatique ou bien développer une primo-infection. Après une période d'incubation de plusieurs semaines, la primo-infection est caractérisée par des signes cliniques analogues à ceux rencontrés en cas de grippe. Débute ensuite une phase asymptomatique qui peut durer plusieurs années : la présence du virus est plus discrète mais les personnes infectées restent contagieuses. Le VIH affaiblissant progressivement le système immunitaire, la maladie entraîne ensuite l'apparition d'autres symptômes : perte de poids, fièvre, infections de la peau, diarrhée et toux. Sans traitement, la maladie évolue vers le Syndrome de l'Immunodéficience Acquise, dit SIDA. Ce stade est le stade ultime de l'infection par le VIH. Ce stade se traduit par l'apparition de maladies dites « opportunistes ». Les malades développent alors de multiples infections d'origine bactérienne, fongique et parasitaire...

Sérologie : Le test actuellement réalisé en laboratoire est un test Elisa de 4ème génération : il s'agit d'un test Elisa mixte détectant simultanément des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2, et combiné car il détecte également l'antigène p24 du virus. Il permet un dépistage des infections récentes. Ce test est significatif s'il n'y a pas de rapports de risques dans les 6 dernières semaines. Un test négatif indique que la personne n'est pas contaminée.

Si ce test est positif, le laboratoire réalise un Western Blot pour confirmer le résultat. Il détecte différents anticorps dirigés contre le VIH afin de savoir si le virus est réellement présent dans l'organisme. Si le western blot se révèle négatif et qu'aucun rapport à risque n'a eu lieu dans les 6 dernières semaines, il s'agissait alors d'un faux positif pour le test Elisa.

Cette sérologie n'est pas obligatoire mais fortement recommandée chez la future maman mais également chez le futur papa. L'objectif de cette sérologie préconceptionnelle est d'aider les femmes à concevoir sans transmettre le VIH ni à leur(s) partenaire(s) ni à leur(s) enfant(s).

Résultats : En fonction des résultats de cette sérologie, différentes techniques seront mises en place afin d'éviter de contaminer l'autre partenaire. Il est fortement

conseillé d'aller consulter un médecin spécialisé dans un centre d'AMP à risque viral (Amiens, Paris...) afin de mettre en route une grossesse tout en protégeant l'autre partenaire : insémination, FIVc...

De plus, la grossesse est particulièrement suivie chez la femme atteinte du VIH. La prise d'un traitement antirétroviral pendant la grossesse (au moins à partir du 2^{ème} trimestre) est indispensable pour réduire le risque de transmission du VIH à l'enfant à naître. Néanmoins, certains traitements antirétroviraux sont contre-indiqués durant la grossesse, et même au moment de la conception : c'est le cas du SUSTIVA® ou Efavirenz.

Ce dépistage est donc très important afin d'éviter la transmission au futur bébé. Le pharmacien, en cas de questionnement du couple, doit les encourager à réaliser ce test pour le bon déroulement de la future grossesse.

e. Autres dépistages à proposer : anticorps anti-HBs (23–26)

L'hépatite B est une hépatite virale due à une infection par le virus à ADN de l'hépatite B (VHB) appartenant à la famille des *Hepadnaviridae* entraînant une inflammation du foie.

En France, le dépistage sérique de l'Ag HBs est obligatoire au 6^{ème} mois de grossesse depuis 1992. La France métropolitaine est un pays de faible endémie, avec une prévalence de l'Ag HBs positif chez la femme enceinte entre 0,54% et 1,56%. En cas de sérologie positive pendant la grossesse, le nouveau-né reçoit une sérovaccination à la naissance. L'intérêt en préconceptionnel est de pouvoir vacciner la partenaire si la femme s'avère être porteuse.

C. Les traitements médicaux à évaluer (27)

a. Diabète

Avant de débuter toute grossesse, la femme diabétique doit consulter son médecin afin d'équilibrer et réaliser le bilan des complications du diabète (cœur, tension artérielle, rein, rétine, membres).

Pour les femmes ayant un diabète de type II, il faut avant la grossesse arrêter les hypoglycémifiants oraux, équilibrer le diabète par un régime strict, et si nécessaire instituer un traitement par insuline avant la grossesse.

La prise en charge doit être multidisciplinaire avec un endocrinologue. Cette prise en charge doit faire prendre conscience à la patiente de l'importance de l'apprentissage de la gestion de l'équilibre glycémique, de l'autocontrôle de la glycémie qui est le

meilleur garant d'une réduction des malformations fœtales, du régime alimentaire, de l'utilisation de l'insuline, du glucagon, ainsi que des motifs de consultations en urgence. Les objectifs des glycémies préprandiales doivent être entre 0,6 et 0,9 g/l et inférieures à 1,2 g/l en postprandiales.

Dans ce contexte, la grossesse est exceptionnellement contre-indiquée en cas de coronaropathie sévère ou d'insuffisance rénale grave avec HTA.

b. Epilepsie

Chez la femme épileptique, le risque de malformation fœtale est multiplié par deux en cas de monothérapie, et par quatre en cas de polythérapie, notamment avec le valproate de sodium. Une consultation chez le neurologue est recommandée afin de discuter de l'intérêt d'arrêter le traitement anti-épileptique si la patiente n'a pas eu de crise depuis plus de deux ans ou de réduire le traitement en monothérapie en cas de polythérapie. De l'acide folique 5mg/j est prescrit 4 semaines avant le début de la conception de façon à réduire les risques de malformations du tube neural et sera poursuivi 8 semaines après celle-ci.

c. L'hypertension artérielle

De même avant toute grossesse, la femme avec de l'hypertension artérielle doit consulter un cardiologue afin de réaliser un bilan étiologique. Le spécialiste recherche des complications cardiaques, rénales ou rétiniennes, et adapte le traitement en tenant compte des contre-indications. En effet, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II sont contre indiqués au cours de la grossesse. Le spécialiste peut s'aider du site internet du CRAT (centre de référence sur les agents tératogènes). La patiente sera informée du risque majoré dans ce contexte de : prééclampsie, retard de croissance intra-utérin, d'hématome rétro-placentaire et de prématurité induite. La prise en charge en cours de grossesse est multidisciplinaire.

d. Traitements tératogènes

Une substance dite « tératogène » est susceptible de provoquer des malformations chez les enfants dont la mère a été traitée pendant la grossesse. De plus certains médicaments nécessitent une contraception suite à l'arrêt du traitement afin d'éviter tout risque tératogène. La vérification de l'absence de ces traitements se fait avant toute grossesse. La période où les risques tératogènes sont les plus importants se situe au cours des 2 premiers mois de grossesse.

Les médicaments tératogènes à proscrire pendant au moins ces 2 premiers mois de grossesse sont notamment :

- Acide valproïque (Dépakine®, Dépamide®, Dépakote®) : Il existe une fréquence élevée de malformations et une diminution du QI chez les enfants exposés *in utero*. Un changement de traitement sera proposé par le médecin avant toute grossesse afin de stabiliser la pathologie. Depuis le 1^{er} Janvier 2016, les pharmaciens ne doivent délivrer du valproate qu'aux patientes leur présentant un accord de soins signé par elle ainsi que la prescription du spécialiste (neurologue, psychiatre, ou pédiatre). Cette décision de l'ANSM vise à réduire le risque de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero*.
- Acitrétine (Soriatane®) et Isotrétinoïne par voie orale (Contracté®, Curacné®, Procuta®, Roaccutane®) : En prévision d'une grossesse, une contraception doit être poursuivie et efficace jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement à cause de la demi-vie longue et des risques tératogènes.
- Antimitotiques : méthotrexate et cyclophosphamide. La demi-vie d'élimination du méthotrexate est de 3 à 4 heures, le méthotrexate est donc éliminé du compartiment plasmatique en une vingtaine d'heures. En théorie, une conception est donc possible environ une journée après la fin du traitement, mais dans la pratique, une contraception efficace doit être poursuivie jusqu'à la fin du traitement et une conception est possible dès l'arrêt de la contraception. La demi-vie d'élimination plasmatique du cyclophosphamide est de 4 à 8 heures. Le cyclophosphamide est donc éliminé du compartiment plasmatique en 20 à 40 heures. En théorie, une conception est donc possible environ deux jours après la fin du traitement, mais dans la pratique une contraception efficace doit être poursuivie jusqu'à la fin du traitement et une conception est possible dès l'arrêt de la contraception.
- Misoprostol (Cytotec®, Gymiso®). En prévision d'une grossesse, le traitement sera interrompu et remplacé par la ranitidine ou l'oméprazole qui sont des molécules bien évaluées chez la femme enceinte.
- Mycophénolate (Cellcept®). L'arrêt avant la conception est obligatoire, Il faut le relayer par une autre thérapeutique immunosupresseur suffisamment à l'avance pour s'assurer de la bonne efficacité du traitement de relais.
- Thalidomide

La vérification d'une potentielle tératogénicité d'un traitement est faite par le médecin et le pharmacien en s'aidant du site du CRAT (<http://www.lecrat.fr/>).

D. Les vaccinations à proposer (28,29)

Le pharmacien peut aider la patiente avant le rendez-vous préconceptionnel à savoir où elle en est au point de vue de son statut vaccinal, et en fonction des recommandations lui conseiller d'aller voir son médecin afin de réaliser ses rappels. Le pharmacien rappelle également aux patientes qu'en fonction des vaccins réalisés il est important de conserver une contraception efficace selon le délai recommandé. De plus, toute vaccination chez une jeune femme en âge de procréer doit être précédée d'un test négatif de grossesse, le pharmacien d'officine doit le rappeler à la patiente lors de la délivrance du vaccin. En effet, les femmes enceintes constituent une population vulnérable, et donc les vaccins, notamment les vaccins vivants atténués (comme la rubéole, la rougeole et les oreillons), ne sont pas recommandés voire contre indiqués pendant la grossesse.

a. Diphtérie Tétanos Poliomyélite (30–32)

Les seules vaccinations obligatoires en France sont celle de la Diphtérie, du tétanos et de la Poliomyélite. Il est donc important de vérifier si la patiente est à jour dans ses vaccinations.

La diphtérie

La bactérie : *Corynebacterium diphtheriae* ou bacille de Klebs-Loeffler est l'agent de la diphtérie qui est un bacille Gram positif. Il appartient à la famille des *Actinomycetaceae*.

Epidémiologie : La diphtérie est devenue historique dans les pays où l'éducation sanitaire de la population est bonne. L'explication du succès dans l'effondrement de la morbidité réside avant tout dans le phénomène d'immunité collective acquise par la vaccination rendue obligatoire.

Clinique : La transmission se fait sur un mode direct par les gouttelettes de Pflügge émises en parlant, toussant ou éternuant. Ce bacille très toxique provoque une angine diphtérique avec inflammation des amygdales. La formation d'une fausse membrane obstructive blanchâtre est caractéristique. L'angine peut s'étendre au pharynx, au larynx, à la trachée et aux bronches, créant une difficulté respiratoire

manifeste. Dans les cas les plus graves, une atteinte cardiaque et/ou neurologique est notée. Le bacille diphtérique est hautement contagieux.

Le tétanos

La bactérie : Le *Clostridium tetani* est un bacille Gram positif qui produit la toxine tétanique. Cette bactérie, comme tous les *Clostridium*, est une bactérie très résistante grâce à ses spores et peut donc survivre dans des conditions hostiles pendant de longues périodes.

Epidémiologie : L'incidence du tétanos, comme dans les autres pays industrialisés, décroît régulièrement en France,. Depuis 1998, il se situe à moins de 30 cas par an. Même si le tétanos est une maladie rare dans notre pays, cette infection est grave, entraînant après incubation de 8 jours en moyenne (1 à 32 jours) une hospitalisation prolongée en service de réanimation et un taux de létalité élevée (29 à 35 %).

Clinique : La porte d'entrée de cette bactérie a souvent été identifiée comme une plaie minime souillée par de la terre ou des débris de végétaux ou comme une piqûre par des plantes épineuses. Le tétanos localisé correspond à une atteinte des muscles à proximité de la blessure contaminée. Ce tétanos localisé évolue le plus souvent vers une forme généralisée car la toxine peut diffuser par voie intrarachidienne ou hématogène.

Le premier signe est en général un trismus une douleur des masséters, une difficulté de mastication, évoluant rapidement vers une contracture permanente, avec impossibilité d'ouvrir la bouche et interdisant toute alimentation. La raideur des muscles faciaux donnent un aspect caractéristique au visage dénommé « rire sardonique ». Cette raideur atteint les muscles du cou, puis des bras, du tronc, des membres inférieurs et se généralisent à l'ensemble de la musculature volontaire. Des spasmes d'abord intermittents interviennent suite à des stimuli sensoriels tels que bruit, toucher, lumière, ils deviennent ensuite de plus en plus fréquents puis permanents. Ces violentes contractions douloureuses provoquent une posture en opisthotonos, avec dos courbé et tête rejetée en arrière. Les membres sont rigidifiés et difficilement mobilisables. De façon caractéristique, les membres inférieurs sont en extension, les membres supérieurs fléchis en adduction et les poings serrés sur le thorax. Les spasmes concernent également les muscles du pharynx et du thorax provoquant une asphyxie aiguë souvent mortelle.

Le tétanos néonatal est le plus souvent consécutif à une contamination du cordon ombilical par des instruments souillés ou l'application de produits non stériles en guise de pansement ombilical. La période d'incubation est généralement de 5 à 7 jours. Les premiers signes sont une agitation inexplicable, une difficulté de déglutition puis un refus de boire. Puis s'installent un trismus, une raideur de la nuque suivie de celle des muscles faciaux, des membres et du tronc. Des spasmes réflexes se traduisent par des contractions de l'ensemble des muscles provoquant une attitude en opisthotonos. L'évolution est le plus souvent fatale.

Vaccination : L'OMS recommande la vaccination des femmes enceintes ou mieux la vaccination des femmes en âge d'avoir des enfants, en attendant que les conditions d'hygiène minimales soient assurées pour tous les accouchements.

La poliomyélite :

Le virus : Les poliovirus sont des virus à ARN appartenant à la famille des *Picornaviridae* et au genre *enterovirus*

Epidémiologie : Dans la Région européenne de l'OMS, où l'on observait en moyenne 200 cas par an dans les années 1990, quelques épidémies sont survenues, en 1992-1993 aux Pays-Bas, dans une communauté religieuse refusant les vaccinations, et en 1995-1996 en Albanie. Dans cette région, les derniers cas autochtones ont été observés en Turquie en 1998 et l'élimination a été prononcée le 21 juin 2002.

Clinique : L'homme est le seul réservoir naturel de poliovirus. S'agissant d'une infection entérique, la contamination est essentiellement orale. Quand l'infection est cliniquement apparente, les symptômes surviennent après une incubation comprise en général entre 7 et 14 jours, les paralysies apparaissant après 11 à 17 jours. Ces paralysies apparaissent au cours d'un syndrome infectieux fait de fièvre et de douleurs diffuses. Il peut y avoir diverses formes en fonction du parcours du virus dans l'organisme : des formes méningées, des formes paralytiques spinales, des formes bulbaires ou encéphaliques.

Toute suspicion de poliomyélite doit, en France, depuis 2000, être immédiatement signalée : depuis 2010, ces déclarations se font auprès de l'ARS, sans attendre la confirmation du diagnostic.

La vaccination DTPolio : Depuis 2015, les recommandations concernant le DTPolio ont changées. Désormais, les rappels de l'adulte sont recommandés aux âges fixes de 25 ans, 45 ans et 65 ans, puis à 75 ans, 85 ans, etc (intervalle de dix ans à partir de 65 ans, compte tenu de l'immunosénescence). Ces rappels sont recommandés

en utilisant un vaccin combiné diphtérique à dose réduite d'anatoxine, tétanique, et poliomyélitique (dTPolio) : REVAXIS®. Le principe général est de se recalcr au plus vite aux nouvelles recommandations vaccinales.

Le délai par rapport au dernier rappel effectué doit être de plus de cinq ans. Si ce délai est inférieur à cinq ans, le prochain rappel sera effectué au rendez-vous vaccinal à âge fixe suivant (n + 1) : soit un intervalle maximum de vingt-cinq ans. De plus, l'intervalle entre le dernier rappel effectué et le prochain rendez-vous vaccinal à âge fixe (n) ne doit pas excéder vingt-cinq ans. Si ce délai est supérieur à vingt-cinq ans, un rappel immédiat est alors pratiqué. Le délai entre ce rappel et le prochain rendez-vous vaccinal à âge fixe (n) devra être d'au moins cinq ans. Si ce délai est de moins de cinq ans, le recalcr sera différé au rendez-vous vaccinal à âge fixe suivant (n + 1).

À l'âge de 25 ans, on conseillera d'associer la valence coqueluche à dose réduite (ca) chez l'adulte n'ayant pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des cinq dernières années (dTcaPolio) BOOSTRIXTETRA® ou REPEVAX®. La coqueluche sera abordée ci-dessous.

b. Coqueluche (33–35)

La bactérie : Les agents pathogènes de la Coqueluche sont les deux bactéries suivantes : *Bordetella pertussis* et *Bordetella parapertussis*. Ces dernières sont des bacilles Gram négatif. Cette bactérie sécrète diverses substances responsables de sa virulence : des adhésines qui lui permettent de se fixer sur la muqueuse trachéo-bronchique, et des toxines qui provoquent l'inflammation et la nécrose de cette muqueuse.

Epidémiologie : A partir de 1959, la morbi-mortalité coquelucheuse a spectaculairement diminuée grâce au premier vaccin coquelucheux (Vaxicoq®) et en particulier grâce au vaccin quadrivalent (Tétracoq®) qui a permis la généralisation de la vaccination. Depuis l'arrêt de la surveillance de la coqueluche comme maladie à déclaration obligatoire en 1986, l'évaluation précise de la maladie est désormais difficile. La veille épidémiologique s'exerce maintenant par un réseau de surveillance des formes pédiatriques sévères, Renacoq. On assiste à une baisse de l'incidence chez les nourrissons mais à son augmentation chez les adolescents et les adultes. Ce phénomène est dû au fait que le vaccin tout comme la maladie ne protège pas à vie. Ainsi, les nourrissons trop jeunes pour être vaccinés et les adolescents et adultes ayant perdu leur protection par le vaccin qui ne dure pas plus de 10 ans sont

touchés. Néanmoins, la survenue de cas groupés doit être notifiée auprès de l'Agence Régionale de Santé (ARS).

Clinique : La coqueluche est une infection bactérienne peu ou pas fébrile de l'arbre respiratoire inférieur mais d'évolution longue et hautement contagieuse. La transmission est aérienne et se fait au contact d'un sujet malade via la toux. Cette pathologie peut présenter diverses formes cliniques en fonction de la population atteinte.

Chez l'enfant non vacciné, l'incubation est de 10 jours. La toux est tout d'abord banale pendant une dizaine de jours puis devient quinteuse. Les quintes sont des accès répétitifs et violents de secousses expiratoires de toux sans inspiration efficace, entraînant une congestion du visage, voire une cyanose et finissant par une reprise inspiratoire sonore comparable au chant du coq. Ces quintes de toux, par leur caractère épuisant, peut aller jusqu'à provoquer des vomissements. Cette phase de quintes dure de 2 à 4 semaines avec une convalescence assez longue. Chez le nourrisson de moins de 6 mois non vacciné, l'infection est caractérisée par une toux quinteuse et une cyanose mais souvent sans chant de coq. Avant 3 mois, ces toux sont mal tolérées et accompagnées d'accès de cyanose par asphyxie, d'apnées et de bradycardies profondes. A cet âge, la coqueluche peut se compliquer en pneumopathie de surinfection et de façon exceptionnelle en formes suraiguës dyspnéiques avec hyperlymphocytose majeure souvent létales malgré la réanimation.

Chez l'adulte et l'enfant, par l'immunité post vaccinale ou post maladie, les formes sont en général moins sévères mais assez variable en fonction du terrain immunitaire. Ces formes peuvent aller de la toux typique comme décrite précédemment à une toux banale et parfois de courte durée. Chez la femme enceinte, la coqueluche expose la femme à un risque d'accouchement prématuré, notamment en raison des quintes de toux caractéristiques de l'infection. Il n'existe pas de fœtopathie décrite suite à une infection en cours de grossesse.

La vaccination : La vaccination contre la coqueluche repose sur une stratégie dite de cocooning. Chez les adultes ayant un projet parental, il est recommandé d'après le BEH 2015 de vacciner les enfants de la fratrie et le conjoint pendant la grossesse, ainsi que toutes les personnes susceptibles d'être en contact étroit et durable avec le futur nouveau-né au cours de ses 6 premiers mois, comme les grands-parents, la

nourrice... En effet, sa transmission par un des parents au nouveau-né peut avoir des conséquences graves.

La future maman non vaccinée, quant à elle, se fera vacciner en post-partum immédiat c'est-à-dire avant sa sortie de la maternité. L'allaitement n'empêche pas la vaccination. Les personnes concernées par cette vaccination sont les personnes non antérieurement vaccinées contre la coqueluche ainsi que les personnes de moins de 25 ans antérieurement vaccinées contre la coqueluche mais datant de plus de 5 ans, et les personnes de plus de 25 ans antérieurement vaccinées contre la coqueluche mais datant de plus de 10 ans. Dans tous les cas, il faudra respecter un délai d'au moins 1 mois entre la dernière vaccination dTPolio, avant de faire le vaccin dTcaPolio REPEVAX® ou BOOSTRIX TETRA®.

Après une coqueluche documentée, l'immunité contre la coqueluche est de l'ordre d'une dizaine d'années. Dans ce cas, une injection de rappel est uniquement recommandée pour les personnes ayant contracté la maladie plus de 10 ans auparavant.

c. Rubéole (36–40)

Cette infection survient en générale dans l'enfance et est dans ce cas bénigne. Toutefois, l'infection survient chez la femme enceinte au cours des premiers mois de grossesse, le fœtus exposé à ce virus risque des malformations congénitales sévères et importantes.

Le virus : Le virus de la rubéole appartient à la famille des *Togaviridae* et au genre *Rubivirus*. Les *Rubivirus* ne comportent qu'un seul virus, celui de la Rubéole. La particule virale, de 60 à 70 nm diamètre, possède une capsid, probablement icosaédrique, de 30 nm de diamètre, renfermant un acide ribonucléique (ARN) simple brin à polarité positive, et une enveloppe lipidique portant des spicules de 6-8 nm constituées de glycoprotéines.

Epidémiologie : Fragile et strictement humain, il est transmis par contacts interhumains directs, respiratoires. La période de contagiosité s'étend approximativement de 7 jours avant à 7 jours après l'éruption rubéolique. C'est une maladie qui prédomine au printemps sous les climats tempérés. En France, environ 5 % des patientes en âge de procréer sont réceptives au virus.

En France, grâce au réseau Rénarub, l'Institut de veille sanitaire (INVS) recense chaque année les infections rubéoliques survenues pendant la grossesse ainsi que les infections congénitales. Depuis 2006, moins de dix cas de rubéole ont été

rapportés chaque année chez la femme enceinte et, entre 2006 et 2010, un seul enfant est né avec une rubéole congénitale malformative.

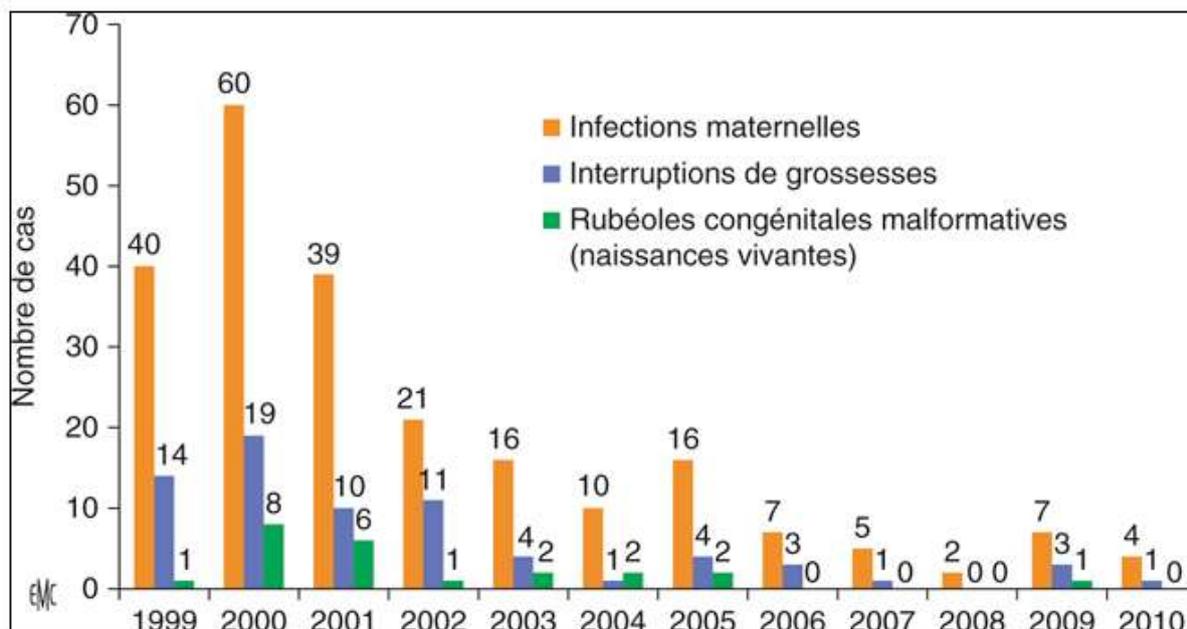


Figure 8 : Nombre d'infections rubéoliques pendant la grossesse, de rubéoles congénitales malformatives et d'interruptions médicales de grossesses liées à la rubéole en France, 1999-2010

Clinique : La rubéole est une maladie éruptive de l'enfant. L'éruption survient 16 jours après le contagion. Cette incubation longue étant une caractéristique des infections généralisées avec virémie. L'éruption est qualifiée de rubéoliforme et peut prendre plusieurs aspects. L'éruption débute sur le visage et se généralise rapidement, est caractérisée par de petites macules de taille inférieure à 3 mm, de couleur rose pâle et durant 3 jours. Ce tableau est associé à des adénopathies et une fièvre modérée de 38°C. La primo infection, à cause de l'éruption inconstante, peut passer inaperçue. Avec sa période de contagiosité étendue, il est très difficile, voire impossible, d'éviter la contamination d'une femme enceinte, même si la maladie d'un sujet contact est diagnostiquée dès le premier jour de l'éruption. La primo-infection rubéolique guérit en laissant une immunité durable. Cependant, les réinfections ne sont pas exclues. La majorité des réinfections sont inapparentes et limitées à l'oropharynx. L'infection fœtale n'est possible que s'il y a virémie. Les malformations congénitales après réinfection maternelle sont tout à fait exceptionnelles et aucun cas n'a été décrit après la 12^e semaine d'aménorrhée. Le passage transplacentaire du virus est responsable de la rubéole congénitale. Cette dernière provoque des malformations congénitales importantes. En cas de

primo-infection rubéoleuse de la mère, le risque de transmission fœtale est d'environ 90 % avant onze semaines d'aménorrhée (SA) et décroît pour atteindre 25 % entre la 23^{ème} et la 26^{ème} semaine d'aménorrhée. Le risque de malformations congénitales est très élevé (de 70 à 100 %) avant les onze premières semaines d'aménorrhée et varie, entre la 12^{ème} et la 18^{ème}, de 15 à 80 %. Passé ce délai, il est quasi nul. Le virus de la rubéole atteint de nombreux organes pendant l'embryogenèse, à l'origine de graves malformations isolées ou souvent diversement associées. Les appareils le plus souvent concernés sont le système nerveux central (microcéphalie, retard mental, lésions cérébrales), l'œil (cataracte, chorioretinite, glaucome), l'oreille (surdité), l'appareil cardio-vasculaire (canal artériel, sténose de l'artère pulmonaire, communication intraventriculaire). Un retard de croissance intra-utérin s'observe également, en particulier dans la fœtopathie (infection au cours du deuxième ou troisième trimestre) et peut s'accompagner dans ce contexte d'une hépatosplénomégalie, d'un purpura thrombopénique, d'une anémie hémolytique, de bandes claires métaphysaires osseuses et, éventuellement, d'une encéphalite ou d'une pneumonie. La sévérité de la rubéole congénitale ainsi que les handicaps qu'elle engendre justifient la vaccination généralisée contre la rubéole.

La vaccination : Pour permettre à terme l'interruption de la transmission de la rubéole, les recommandations d'après le BEH 2015 sont d'augmenter la couverture vaccinale à deux doses des enfants avant l'âge de 2 ans, d'administrer plus précocement la deuxième dose, et de réaliser un rattrapage des sujets réceptifs (adolescents et jeunes adultes nés depuis 1980).

Les femmes nées avant 1980 non vaccinées contre la rubéole et ayant un projet de grossesse, doivent recevoir une dose de vaccin trivalent (rougeole, oreillons, rubéole) MMRVaxPro® ou PRIORIX®. Cette vaccination peut être pratiquée lors d'une consultation de contraception par exemple.

Les sérologies pré-vaccinales et post-vaccinales ne sont pas utiles. Si les résultats d'une sérologie confirmant l'immunité de la femme vis-à-vis de la rubéole sont disponibles, il n'est pas utile de la vacciner. Il n'y a pas lieu de revacciner des femmes ayant reçu deux vaccinations préalables, quel que soit le résultat de la sérologie si elle a été pratiquée. En pratique, en cas de sérologie négative, le praticien préfère revacciner la patiente.

Pour les femmes dont la sérologie prénatale est négative ou inconnue, la vaccination ne pouvant être pratiquée pendant la grossesse, elle doit être pratiquée immédiatement après l'accouchement, de préférence avant la sortie de la maternité,

ou à défaut, au plus tôt après la sortie, même en cas d'allaitement (en l'absence de suspicion ou confirmation d'immunodéficience chez l'enfant).

La vaccination contre la rougeole et la rubéole est contre-indiquée pendant la grossesse, cependant, une vaccination réalisée par inadvertance chez une femme enceinte ne doit pas être un motif d'interruption de grossesse.

Toute grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination. Il convient de conseiller aux femmes ayant l'intention de débiter une grossesse de différer leur projet.

d. Hépatite B (23–26)

Le virus: L'*Hepatitis B virus* (HBV) est un virus à ADN faisant partie de la famille des *Hepadnaviridae* et du genre *Orthohepadnavirus*. Le génome partiellement double brin comporte 4 gènes principaux : un gène PréS/S codant pour trois protéines de surface, un gène PréC/C codant pour l'antigène HBe excrété et l'antigène HBc protéine cytoplasmique non excrétée, un gène Pol codant pour la polymérase virale, un gène X codant pour la protéine X qui possède une fonction transactivatrice sur des promoteurs VHB et hétérologues. Le VHB comporte une enveloppe externe lipoprotéique portant les déterminants de l'antigène (Ag) de surface ou AgHBs qui entoure une nucléocapside de 27 nm.

L'épidémiologie : L'hépatite B est un problème de santé publique majeur : 2 milliards de personnes sont concernés dans le monde, dont environ 350 millions de porteurs d'une hépatite B chronique. La France est un pays de faible endémie. En population générale, la prévalence du portage chronique de l'Ag HBs a été estimée à 0,65 % par une étude réalisée en 2003-2004 par l'Institut de veille sanitaire (InVS) à partir d'un échantillon national de 14 416 assurés sociaux du régime général de l'Assurance maladie. Le taux de prévalence était plus faible chez les femmes, à 0,21 %. Une étude multicentrique réalisée en 1992 auprès de 21 476 femmes enceintes suivies dans 12 CHU répartis sur le territoire national a permis d'estimer la prévalence du portage de l'Ag HBs à 0,41 %.

Clinique : La transmission du VHB est principalement parentérale, sexuelle et maternofoetale. La durée d'incubation varie de 1 à 3 mois.

Seulement 40% des infections aiguës seront symptomatiques. : Fatigue, perte de l'appétit, douleurs abdominales, nausées et vomissements, syndrome grippal (fièvre et courbatures). Un ictère et une coloration des urines peuvent également être observés. Dans 90% des cas, elle va guérir spontanément. L'hépatite B aiguë peut dans de rares cas se transformer en hépatite aiguë fulminante (moins de 1% des

cas). Cette forme d'hépatite B aiguë est mortelle dans 80% en l'absence d'une transplantation hépatique en urgence.

Enfin, dans les 5 à 10% de cas restants, l'hépatite B peut persister et devenir chronique. Chez les nourrissons, l'évolution vers cette forme chronique se fait dans 90% des cas. Le virus persiste alors dans le sang, pendant des mois, des années, voir à vie. Dans ce cas, elles s'accompagnent souvent de lésions du foie, menant à la cirrhose et au cancer.

En France, environ 2 % des femmes enceintes sont porteuses de l'antigène HBs et donc que 12 000 nouveau-nés sont exposés à l'infection chaque année. La transmission mère-enfant se produit essentiellement à l'accouchement par microtransfusion maternofoetale voire par contact direct du fœtus avec du sang maternel. La transmission postnatale est également fréquente, le virus pouvant être retrouvé dans la salive et le lait maternel. Le risque de transmission à l'enfant est différent selon que la mère soit porteuse chronique ou que l'hépatite B se déclare au cours de la grossesse. En cas d'hépatite B aiguë, la fréquence de la transmission dépend du moment de survenue de l'hépatite B : le risque est de 90 % si l'hépatite survient au troisième trimestre de grossesse, de 10 à 25 % pour le deuxième trimestre de grossesse et nul au premier trimestre de grossesse. En cas de portage chronique de l'Ag HBs, le risque de transmission est maximal (90 %) si la mère est positive pour l'Ag HBe et de 20 % en cas de négativité de l'Ag HBe. Le nouveau-né contaminé par l'Hépatite B à la naissance aura alors un risque de 90% de devenir porteur chronique du virus.

La vaccination :

La vaccination contre l'hépatite B doit être proposée lorsque la femme est séronégative, car il s'agit de la seule prévention efficace à 100 % contre la transmission mère-enfant. Selon le CRAT, il n'y a aucun délai à respecter entre une vaccination contre l'hépatite B et le début d'une grossesse.

e. Varicelle(41)

Le virus : Le *Varicella zoster virus* (VZV) fait partie de la famille des *Herpesviridae*, de la sous-famille *Alphaherpesvirinae* et du genre *Varicellovirus*. La taille du virus est approximativement de 150 à 200 nm. Il possède une structure symétrique icosaédrique. Il est entouré d'une enveloppe lipidique avec à sa surface plusieurs glycoprotéines. Il contient un double brin d'acide désoxyribonucléique (ADN) composé de 125 000 paires de base, et code pour plus de 75 protéines. Seuls les virions enveloppés sont infectieux ; cet aspect rend compte de la labilité du VZV.

L'épidémiologie : La varicelle est l'une des infections les plus courantes de l'enfant sans discernement de sexe ou d'ethnie. Les épidémies surviennent principalement à la fin de l'hiver et au début du printemps. La varicelle est avant tout une maladie pédiatrique : 90 % des cas surviennent avant l'âge de 13 ans. Considérée comme une maladie infectieuse bénigne et quasi obligatoire de l'enfant, la varicelle n'en est pas moins un réel problème en termes de morbidité et mortalité. Les formes sévères sont 6 à 15 fois plus élevées chez l'adulte que chez l'enfant de 1 à 9 ans. Le taux de mortalité est également 10 à 24 fois plus élevé chez le jeune nourrisson (6,7 pour 100 000 cas) et l'adulte (17,1 pour 100 000 cas) que chez l'enfant de 1 à 4 ans (0,7 pour 100 000 cas). Chez l'enfant, la morbo-mortalité est principalement due à une surinfection par *Streptococcus pyogenes* (streptocoque β -hémolytique du groupe A) et *Staphylococcus aureus*. Chez l'adulte, la morbidité et la mortalité sont liées à une pneumonie varicelleuse.

Clinique : L'homme est le seul réservoir connu du virus VZV. La varicelle survient après exposition d'un individu susceptible, non immunisé pour le VZV, et représente la forme primaire de la maladie. Le mode d'infection se fait par voie respiratoire, par l'intermédiaire de gouttelettes de salive d'un patient infecté ou bien par le contenu de ses vésicules. La durée d'incubation de la varicelle est en moyenne de 15 jours \pm 5 jours (il s'agit de l'intervalle de temps entre la date d'exposition d'un sujet susceptible et la date d'apparition des éléments cutanés vésiculeux). Pendant cette période, l'hôte n'a pas de symptômes.

Chez l'enfant, une éruption apparaît dans un contexte fébrile, de malaise général. Cette éruption est assez caractéristique et permet le diagnostic de la maladie. L'exanthème est constitué de lésions initialement maculo-papuleuses qui deviennent rapidement vésiculeuses. La plupart de ces vésicules sont petites et reposent sur une base érythémateuse d'un diamètre variant de 5 à 13 mm ; elles s'apparentent alors à des gouttes de rosée : la « goutte de rosée sur un pétale de rose ». Ces vésicules peuvent avoir un aspect arrondi ou ovale, puis vont devenir ombiliquées en leur centre. Le contenu clair va devenir trouble voire purulent, pour donner un aspect pustuleux avant d'ombiliquer et les vésicules vont évoluer vers le stade de croûtes après 2 à 4 jours d'évolution. La topographie des lésions initiales est assez caractéristique. Le tronc, la face, le cuir chevelu sont tout d'abord touchés avant de gagner d'autres territoires. Les localisations distales (mains, pieds) restent rares. Les croûtes vont complètement disparaître en 1 à 2 semaines après le début de la

maladie, pour laisser place à une cicatrice. Une hypopigmentation de la peau peut persister plusieurs semaines.

Le virus de la varicelle peut également être à l'origine de varicelles congénitales et de varicelles néonatales. L'atteinte fœtale peut comporter des atteintes cutanées ou du squelette, des lésions oculaires, une atteinte neurologique ou un retard de croissance. La létalité de la varicelle néonatale peut atteindre 30 %. Il n'existe pas de données précises sur l'incidence des varicelles au cours de la grossesse en France.

La vaccination :

Les vaccins VARILVAX® et VARILRIX® sont des vaccins vivants atténués, produits sur cellules diploïdes humaines (MRC-5) à partir de la souche OKA (souche reconnue par l'OMS). Son efficacité est de 90 %. La vaccination n'est pas recommandée en France chez l'enfant mais est recommandée chez l'adolescent et la femme en âge d'avoir des enfants n'ayant pas eu la varicelle. En effet, La vaccination contre la varicelle est la seule prévention complète des complications de cette infection pendant la grossesse. Une sérologie préalable est pratiquée afin qu'elle soit confirmée négative. La vaccination doit être réalisée sous contraception efficace pendant 3 mois. Elle est contre-indiquée pendant la grossesse car il s'agit d'un vaccin vivant. Ces vaccins peuvent être utilisés chez le sujet sain à partir de l'âge de 12 mois, avec un schéma vaccinal à deux doses (espacées de quatre à huit semaines ou six à dix semaines selon le vaccin) quel que soit l'âge.

f. Grippe (42–44)

Le virus : Les virus grippaux font partie de la famille des *Orthomyxoviridae*, il existe trois genres différents : *Influenzavirus A*, *B* et *C*. Les virus du groupe A sont responsables de la plupart des épidémies et provoquent des infections graves. Ceux du groupe B sont également responsables d'épidémies mais le tableau clinique est plus bénin. Et enfin ceux du groupe C provoquent uniquement des infections des voies respiratoires hautes. Il s'agit de virus enveloppés dont le génome est constitué de sept à huit fragments d'ARN. Les différents sous-types sont déterminés par la nature des deux glycoprotéines de surface : l'Hémagglutinine et la Neuraminidase. Un caractère propre au virus de la grippe est sa capacité à subir de fréquentes altérations antigéniques : glissement antigénique (variation mineure) ou saut antigénique (variation majeure).

Epidémiologie : L'épidémiologie hivernale de la grippe est liée à la grande variabilité du virus au cours du temps. Cette variabilité nécessite la mise en place d'un système d'alerte détectant chaque année les variants circulants dominant et déterminant la

composition vaccinale. La grippe est l'une des causes majeures des infections des voies respiratoires, dans le monde entier. La transmission se fait via les gouttelettes chargées de virus qui sont expulsées quand un individu infecté tousse ou éternue. Les enfants transmettent souvent le virus à leur entourage et donc à leur mère qui peut être enceinte.

Les épidémies de grippe saisonnière surviennent entre octobre et avril dans l'hémisphère Nord et entre avril et octobre dans l'hémisphère Sud. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que ces épidémies entraînent entre 3 et 5 millions de cas graves et 250 000 à 500 000 décès par an dans le monde. En France, chaque année entre 2 et 8 millions de personnes sont touchées par la grippe selon le Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe et provoque entre 1500 et 2000 morts, essentiellement chez les personnes de plus de 65 ans.

Clinique : La période d'incubation dure de 24 à 48 heures. Après cette période d'incubation, les premières manifestations physiques se font ressentir. Une personne est contagieuse pendant environ 6 jours, y compris le jour qui précède le début des symptômes. Les symptômes traduisant la réaction immunitaire de notre organisme sont : l'asthénie, les maux de tête, les frissons, des douleurs musculaires et articulaires ainsi qu'une fièvre parfois intense. Une congestion nasale, une toux, une pharyngite peuvent accompagner ce tableau.

Souvent considérée comme bénigne, la grippe peut pourtant entraîner des complications graves, principalement parmi les populations à risque (très jeunes enfants, personnes âgées, personnes souffrant de certaines maladies chroniques, immunodéprimées ou femmes enceintes).

La préoccupation majeure lors de la grossesse est l'augmentation de la probabilité de la survenue d'une pneumonie maternelle liée à la grippe. Au niveau obstétrical, il n'a pas été prouvé que le virus de la grippe puisse être la cause avérée d'un syndrome congénital. L'infection maternelle a peu d'effets sur la croissance fœtale et sur la prématurité.

Vaccination : La grippe peut être prévenue par l'administration du vaccin antigrippe chaque année, vers les mois d'octobre -novembre. Le vaccin est composé de virus inactivé, et non de virus vivant, ce qui le rend inoffensif pour les femmes enceintes. La vaccination chez la femme enceinte réduit le risque de complications respiratoires. Celle-ci est recommandée notamment en cas de pathologie respiratoire, cardio-vasculaire, neurologique, néphrologique ou en cas de diabète. De plus, le passage transplacentaire des anticorps maternels assure une protection aux

nouveau-nés et nourrissons chez qui la grippe est plus grave et la vaccination ne peut être administrée avant l'âge de six mois. C'est pour cela qu'à cette période de l'année, la vaccination anti-grippale est tout aussi intéressante chez la femme en vue d'une grossesse que chez la femme déjà enceinte.

E. Risques liés au mode de vie et à l'environnement

Dès l'esquisse du projet de conception, une bonne hygiène de vie est primordiale autant chez l'homme que chez la femme pour une bonne fertilité et le bon déroulement de la grossesse.

a. Tabac (45,46)

Le tabac est un problème de santé publique. Avec l'augmentation de la prévalence des fumeuses en âge de procréer ou enceintes, la mortalité féminine et les complications obstétricales (infertilité, grossesses extra-utérines [GEU], avortements, accouchements prématurés, retards de croissance intra-utérin [RCIU]) continueront d'augmenter au cours des prochaines années.

Chez les femmes fumeuses, certains composants de la fumée de cigarette, comme la cotinine, le cadmium, le peroxyde d'hydrogène, sont retrouvés dans leur liquide folliculaire et augmentent ainsi la vulnérabilité des ovocytes, notamment lors de la reprise préovulatoire de la maturation méiotique. Plusieurs études ont en effet démontré une relation négative entre tabagisme et fertilité spontanée et le délai nécessaire à concevoir est augmenté de six mois à un an en moyenne. Cette diminution de la fécondabilité est proportionnelle à la quantité de cigarettes consommées par jour et semble réversible à l'arrêt du tabac. Il faut noter que le risque de fausse couche est augmenté en raison de l'altération de la fonction lutéale. De plus, les gamètes mâles ne sont pas épargnés par les effets nocifs de la fumée de cigarette ; ainsi, certaines substances comme la cotinine ou le cadmium franchissent la barrière hémato-testiculaire et sont retrouvées dans le plasma séminal des fumeurs à des taux proportionnels aux taux sériques. Le plasma séminal des fumeurs devient alors un environnement toxique pour les spermatozoïdes : on note des altérations des paramètres spermiologiques classiques. En effet, une atrophie testiculaire et une altération de la spermatogenèse provoque à cause du tabagisme une diminution du nombre de spermatozoïdes. De plus, les hydrocarbures polyaromatiques vont inhiber les mouvements ciliaires et ainsi altérer la mobilité des gamètes.

Les praticiens réalisant la consultation ainsi que le pharmacien d'officine doivent informer le couple sur les effets néfastes du tabac sur la fertilité, et proposer une aide au sevrage tabagique.

Les substituts nicotiques, patchs, comprimés à sucer ou gommes, sont autorisés chez la femme enceinte depuis octobre 1997 ; cette information rassurera la patiente sur la suite de sa grossesse. L'adaptation des substituts nicotiques se fera en fonction de l'homme ou de la femme et de leur dépendance évaluée par le test de Fagerström. De plus le pharmacien d'officine peut conseiller des traitements homéopathiques pour faciliter l'arrêt du tabac ; cinq souches homéopathiques sont principalement conseillées : Nux vomica 5 CH permet d'éliminer les toxines, Argentum nitricum 9 CH déconditionne le fumeur et évite à ce dernier de compenser par des sucreries, Caladium 5 CH soulage des troubles liés au sevrage, Lobelia inflata 5 CH aide à la désaccoutumance en dégoûtant du tabac, et Gelsenium 9 CH réduit la nervosité et calme les humeurs changeantes fréquentes lors d'un sevrage.

Le pharmacien peut également rappeler que la sécurité sociale octroie un forfait de 50€ à l'année, il est augmenté à 150€ chez la femme enceinte, les personnes de 20 à 30 ans, les bénéficiaires de la CMU et les personnes en ALD-cancer (depuis le 1^{er} Juillet 2015). Le futur père peut profiter de cette prise en charge pour améliorer sa fertilité et préparer avec la future maman l'arrivée de bébé.

b. Alcool (47)

L'alcool a un risque tératogène, ce risque est augmenté par sa consommation avant que la femme ne s'aperçoive de sa grossesse ; ainsi, la consommation d'alcool, avant et pendant la grossesse, augmenterait le nombre de fausses couches (par 2 ou 3). Il est donc recommandé pour toute femme qui désire concevoir un bébé d'arrêter la consommation d'alcool de façon aiguë ou chronique.

c. Cannabis (48)

Le cannabis est le produit psychotrope le plus consommé au monde, c'est une drogue « tendance » chez les jeunes. Il est issu d'une plante: *Cannabis sativa* variété *indica* (= Chanvre indien) qui appartient à la famille des Cannabinacées et à l'ordre des Urticales. On estime qu'il y a 60 cannabinoïdes dans la plante, dont les principaux sont: Δ^9 – tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), Δ^8 - THC, Cannabidiol... C'est le Δ^9 -THC qui provoque la toxicomanie.

THC : Les effets du THC proviennent de la liaison de cette substance avec des récepteurs cannabinoïdes présents dans l'organisme ce qui va activer un système

cannabinoïde endogène composé de substances neurochimiques et de récepteurs spécifiques. Il existe deux types de récepteurs : CB1 et CB2. Les récepteurs CB1 sont distribués de façon hétérogène dans l'organisme avec une plus forte concentration dans les structures cérébrales impliquées, notamment, dans la mémoire, la coordination motrice, mais aussi dans le traitement des informations relatives à la douleur. Ils sont aussi présents dans les structures qui participent au contrôle des émotions ou qui composent le circuit de la récompense. Les récepteurs CB2 sont présents dans l'ensemble du système immunitaire.

Effets recherchés : Le consommateur, occasionnel ou régulier, recherche en général un état d'ivresse transitoire, un effet de relaxation. Il existe autant de motivations poussant à rechercher cet effet que de consommateurs. Certains consomment de manière festive, d'autres pour "oublier" des préoccupations difficiles, d'autres encore parce que leur entourage en consomme et parce qu'ils ont peur de se faire rejeter.

Chez la femme : La consommation régulière de cannabis chez la femme entraîne des perturbations du cycle et de la qualité d'ovulation. Il semble que des phyto-œstrogènes présents dans la fumée de cannabis interfèrent avec les récepteurs des œstrogènes. Le THC est à l'origine de perturbation des hormones sexuelles. En effet, cette substance inhibe l'ovulation par son action inhibitrice sur la FSH et le pic de LH et par inhibition de la synthèse des prostaglandines par l'ovaire. Le cannabis inhibe également le développement embryonnaire précoce et perturbe l'implantation. Par son action sur l'endothélium vasculaire, il induit des troubles de la vascularisation placentaire. Ainsi, on observe chez les fumeuses de cannabis une augmentation du taux de fausses couches spontanées précoces.

Contrairement au tabac où les effets sont réversibles à l'arrêt, le cannabis en raison de son élimination très lente, ils perdurent malgré l'arrêt.

Chez l'homme : La consommation de cannabis a des conséquences sur la qualité du liquide séminal. Le cannabis diminuerait le nombre de spermatozoïdes qui, de plus, auraient un comportement anormal: ils bougeraient trop vite et trop tôt, diminuant ainsi leurs chances d'arriver à atteindre l'ovule et donc de le féconder. La consommation de cannabis pourrait ainsi rendre infertiles des hommes déjà peu fertiles.

Sevrage : Le risque de dépendance au cannabis est réel. Cependant, les individus ne sont pas égaux devant ce risque. Il n'existe aucun traitement spécifique pour la

dépendance au cannabis ni même pour favoriser son sevrage. Tout protocole de soin doit aider le consommateur à prendre conscience des conséquences néfastes de sa dépendance au cannabis sur son état physique et psychologique comme sur sa vie. L'accompagnement consiste à pousser le consommateur dans ses ressources internes lui permettant d'envisager l'arrêt du cannabis. Le soutien des proches et de la famille est primordial pour un sevrage dans la durée. Le pharmacien aussi peut aider le ou la patient(e) lors du sevrage en l'encourageant, et le soutenant dans son désir d'arrêter. Il précise aux patients que les symptômes associés à la dépendance s'estompent après l'arrêt de la consommation du cannabis. Mais que néanmoins le risque de rechute reste important et nécessite une surveillance accrue.

d. Automédication

Il est important de préciser à la femme les risques de l'automédication et lui expliquer que la prise de médicaments sans prescription est déconseillée dès qu'un projet de grossesse est envisagé ; dès lors, la patiente doit informer son médecin ou son pharmacien du projet de grossesse. Ces derniers s'engageant à vérifier qu'il n'y a aucun risque dans la délivrance éventuelle de médicaments sur ou hors prescription. Pour cela, ils peuvent s'aider du site du CRAT (Centre de Référence des Agents Tératogènes).

e. Pénibilité au travail et risques professionnels

A l'officine, le pharmacien, ou lors de la consultation préconceptionnelle, le praticien se renseigne sur le travail de la future maman, ainsi que sur la distance domicile-travail. Une orientation vers le médecin du travail peut être nécessaire ; en effet, les expositions aux radiations, solvants, pesticides et produits tératogènes seront déterminées. De même, le travail en chaleur intense est contre-indiqué.

De plus, les femmes qui travaillent de nuit et le personnel navigant bénéficient de clauses particulières dans les conventions collectives. Certains emplois nécessitent des aménagements pour les femmes enceintes en raison d'efforts physiques excessifs, de risques de chute ou de blessure, des conséquences en cas de malaise vagal, etc.

III. L'acide Folique ou vitamine B9 (49–55)

Le médecin généraliste, le gynécologue, la sage-femme et le pharmacien doivent prescrire systématiquement une supplémentation aux femmes en désir de grossesse, tout en conseillant une alimentation équilibrée.

A. Qu'est-ce que l'acide folique

La vitamine B9, vitamine liposoluble, a été isolée pour la première fois en 1941 à partir de feuilles d'épinard puis synthétisé en 1945. Celle-ci est constituée d'un noyau ptéridine, d'une molécule d'acide para-aminobenzoïque et d'une molécule d'acide glutamique.

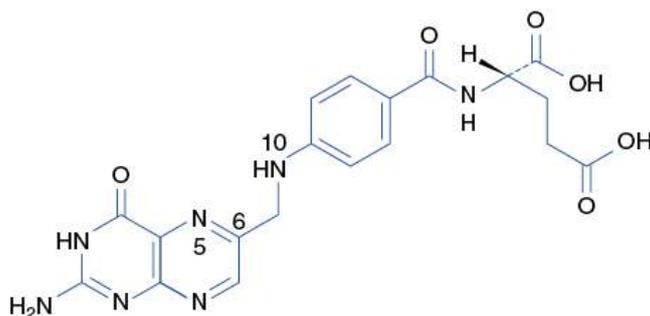


Figure 9 : Formule de l'acide folique

Dans l'alimentation, les folates ont une biodisponibilité comprise entre 50 et 70 %. Celle-ci est très variable selon l'aliment, en raison de l'inhibition par certains composés acides et selon les conditions de traitements des produits alimentaires. Dans les aliments, l'acide folique se retrouve le plus souvent sous forme de polyglutamates. Toutefois, la forme utile à l'organisme est le monoglutamate. La biodisponibilité de l'acide folique est donc fonction du clivage enzymatique des polyglutamates de l'alimentation qui a lieu dans la lumière intestinale. Les folates regroupent l'ensemble formé par l'acide folique et ses formes mono- et polyglutamates. Les folates ne sont pas toxiques à doses supérieures aux recommandations car c'est une vitamine hydrosoluble dont l'excédent sera éliminé dans les urines.

B. Pourquoi le corps a-t-il besoin d'acide folique ?

La vitamine B9 a un rôle essentiel dans la production du matériel génétique : ADN et ARN, ainsi que la production des acides aminés nécessaires à la croissance cellulaire. Son rôle est donc indispensable au cours des différentes phases de la vie et, à contrario ses carences ont un rôle délétère sur l'évolution de la grossesse. Elle intervient également dans la formation des globules rouges. La synthèse de neuromédiateurs est également contrôlée par la vitamine B9 qui permet un bon fonctionnement du système nerveux. L'acide folique va également jouer un rôle dans le système immunitaire.

C. Acide folique et prévention des anomalies du tube neural

Les anomalies de fermeture du tube neural, spina bifida et anencéphalie, touchent chaque année en France près d'1 grossesse sur 1000. Elles se constituent très tôt au cours de la grossesse, lors de la troisième et de la quatrième semaine après la fécondation. Elles sont responsables de handicaps sévères. En effet, le spina bifida peut entraîner une paralysie de gravité variable, des troubles sensitifs, une incontinence, des anomalies morphologiques de la moelle, des vertèbres et parfois des côtes, en fonction de la hauteur des vertèbres touchées. Dans de rares cas, un retard mental peut être associé.

Plusieurs études ont mis en évidence une relation entre la survenue de ce type de malformations et un déficit en acide folique en début de grossesse. De plus, l'effet protecteur d'une supplémentation en acide folique des femmes avant même le début de la grossesse a été démontré même si la prévention n'est pas totale car des facteurs génétiques et environnementaux interviennent également dans la survenue de ce type de malformations.

D. Recommandations en France

Notre organisme a besoin d'acide folique lorsque les cellules se développent et se multiplient très rapidement ; c'est ce qui se produit pendant la grossesse : l'utérus prend de l'expansion, le placenta se développe, une quantité de sang plus élevée circule dans l'organisme et le fœtus grandit.

L'acide folique est donc important à tous les stades de la grossesse afin qu'elle soit menée sagement et à terme.

C'est pourquoi, la prévention des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural repose sur le rôle des professionnels de santé :

- Les femmes en âge de procréer doivent consommer des aliments riches en folates : légumes verts à feuilles, légumes secs, agrumes...
- Les femmes sans antécédent particulier et qui désirent concevoir, une supplémentation systématique en acide folique est préconisée à une dose de 0,4mg/jour. Pour être efficace, cette prévention doit être entreprise 4 semaines avant la conception et se poursuivre 8 semaines après celle-ci.
- Les femmes ayant eu un antécédent de grossesse avec anomalie de fermeture du tube neural et celles traitées par certains médicaments anti-épileptiques (du fait des carences en folates qu'ils peuvent induire) sont à risque élevé et donc la supplémentation en acide folique se fera à la dose de 5 mg/jour, toujours 4 semaines avant la conception et se poursuivra 8 semaines après celle-ci.

IV. Savoir repérer son ovulation (56–58)

De la puberté à la ménopause, le corps de la femme vit au rythme du cycle ovarien. Ce cycle conduit à l'expulsion d'un ovule chaque mois par l'un des deux ovaires. De ce fait, les femmes ne sont fécondes que quelques jours par mois. On estime que la période féconde commence 3-4 jours avant, et se termine un jour après l'ovulation. Bien repérer l'ovulation permet donc d'optimiser les chances de grossesse.

A. Le cycle ovarien

Le cycle ovarien, régulé par l'axe gonadotrope, aboutit dans des conditions normales à l'ovulation. La muqueuse utérine subit des modifications pour une éventuelle nidation. De la puberté à la ménopause, les cycles menstruels se succèdent. Le premier jour des règles annonce le début du cycle et s'achève au moment où surviennent les règles suivantes.

a. Les acteurs du cycle ovarien

L'hypothalamus sécrète de façon pulsatile la Gn-RH (gonadotrophin-releasing hormone). Cette hormone régule la sécrétion hypophysaire, également pulsatile, de la FSH (follicle-stimulating hormone) et de la LH (luteinizing hormone). L'ovaire produit les stéroïdes sexuels : les œstrogènes et la progestérone. Tout ce phénomène est réglé par un système de rétrocontrôle. En effet, des taux élevés

d'œstrogènes ou de progestérone freinent la sécrétion de Gn-RH et des gonadotrophines hypophysaires (LH et FSH). Tandis que des taux bas d'œstrogènes vont stimuler l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Les œstrogènes sont sécrétées par les follicules en développement, et la progestérone est quant à elle uniquement sécrétée par le corps jaune. L'évolution de la muqueuse utérine dépend des variations hormonales au cours du cycle.

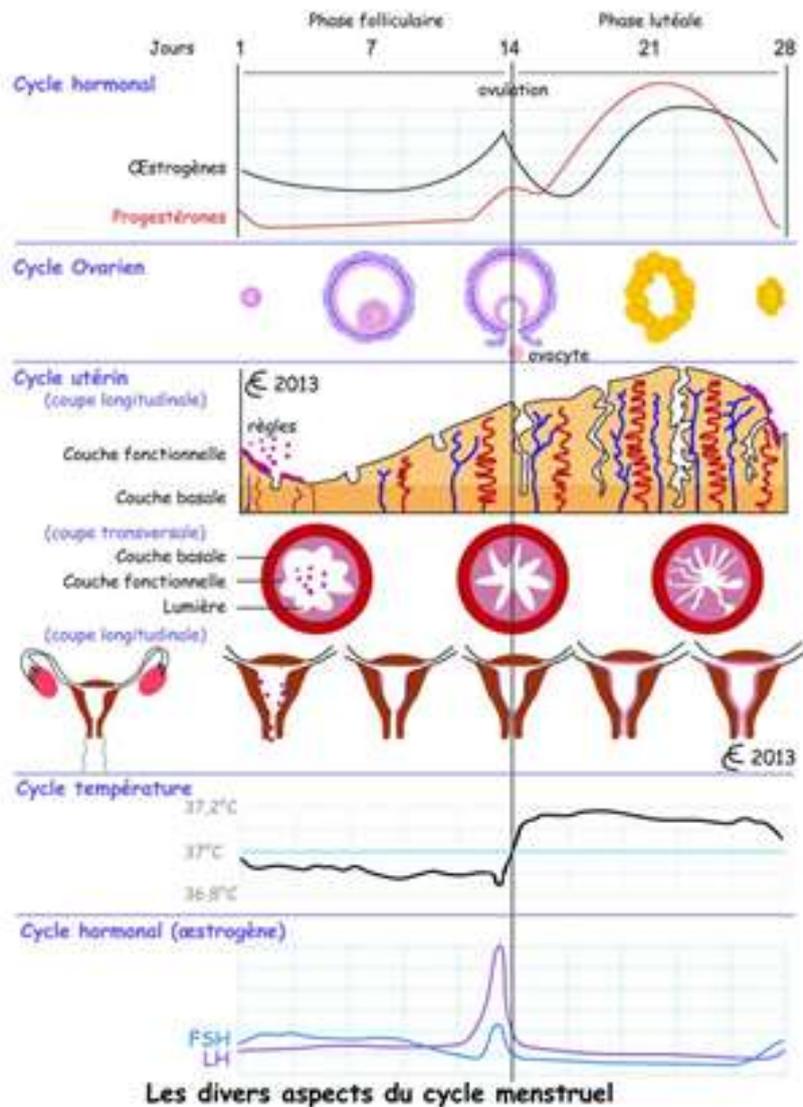


Figure 10 : Le cycle ovarien

b. Phase folliculaire

La phase folliculaire débute à la fin des règles. Durant cette phase, les follicules présents dans les ovaires et contenant les ovocytes vont se développer.

Chaque ovaire contient de nombreux follicules primaires renfermant chacun un ovocyte. Périodiquement, un petit groupe de ces follicules entameront un processus de croissance pour devenir des follicules préantraux. Ils sont constitués de deux types de cellules formant la granulosa, qui entoure l'ovocyte, et la thèque, en périphérie du follicule.

La FSH se fixe au niveau de récepteurs situés dans la granulosa, et ainsi permettre la différenciation des follicules préantraux en follicules antraux. Se produit ensuite le recrutement de quelques-uns d'entre eux pour enfin aboutir à la sélection d'un follicule dominant voire de deux, appelé(s) Follicule(s) de De Graaf. Les follicules, qui ne sont pas parvenus à maturation, vont disparaître.

Le follicule dominant va sécréter de l'œstradiol, pour ainsi stimuler sa propre croissance. De plus, l'œstradiol va exercer un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et donc diminuer le taux de FSH. Pour préparer une éventuelle nidation d'un embryon, ces œstrogènes vont stimuler la prolifération de l'endomètre.

c. Ovulation

Le pic plasmatique de LH, lié à l'augmentation de l'activité de la Gn-RH hypothalamique et donc des taux élevés d'œstrogènes, va permettre au follicule de De Graaf d'achever sa maturation, d'induire sa rupture et d'expulser l'ovocyte. Durant sa maturation, l'ovocyte va achever sa première méiose et débiter sa deuxième méiose jusqu'à la métaphase. Ce ne sera qu'en cas de fécondation que l'ovocyte achèvera sa deuxième méiose. Les taux élevés d'œstrogènes vont également rendre la glaire cervicale propice au passage des spermatozoïdes. Cet ovocyte sera expulsé dans la trompe 36 heures après le pic de LH : cette ovulation a lieu 14 jours avant les prochaines règles. Cet ovule va survivre environ 24h à 48h.

d. Phase lutéale

Le follicule impliqué dans l'ovulation va ensuite se transformer en corps jaune par un phénomène de lutéinisation. Celui-ci va sécréter via la granulosa de la progestérone et de l'œstradiol en quantité plus faible. En l'absence de fécondation, le corps se sclérose en environ 14 jours, entraînant une chute des taux hormonaux. Cette chute

provoquera les menstruations et le recrutement de quelques follicules primaires en vue du prochain cycle.

En cas de fécondation, l'HCG (Hormone Chorionique Gonadotrophin) sécrété par l'embryon va stimuler et prolonger la durée de vie du corps jaune. Ses sécrétions en œstrogènes et progestérone sont indispensables au maintien et à l'évolution de la grossesse.

B. Repérer son ovulation

a. Par la méthode du calendrier

Pour cette méthode, il faut avoir un cycle régulier, et connaître son cycle. L'ovulation a lieu 14 jours avant les règles. Les spermatozoïdes peuvent survivre 3 jours dans les voies génitales supérieures féminines. Donc un rapport 3 jours avant l'ovulation est donc susceptible d'être fécondant. De plus, l'ovule reste fécondable 24 à 48 heures après son émission. Donc, les 2 jours qui suivent l'ovulation sont donc aussi fertiles. Pour conclure, pour tomber enceinte, il faut avoir un rapport dans les trois jours précédents l'ovulation théorique et dans les 2 jours suivant cette ovulation théorique.

b. Courbe de température

La technique doit être rigoureuse. La courbe de température se fait au réveil, encore dans le lit, et la mesure se fait de façon rectale idéalement toujours avec le même thermomètre et à heure fixe. Cette prise de température est à débiter le premier jour des règles. La précision au dixième près est très importante pour que la courbe soit lisible et pour identifier l'ovulation. De plus pour que la température soit révélatrice elle doit être précédée d'au moins 6 à 8 heures de sommeil. Si le nombre d'heures de sommeil est insuffisante ou si la femme est stressée ou malade, il faut le noter sur la courbe de température.

La courbe se compose en deux plateaux. Le premier plateau correspond à la maturation de l'ovule et dure en moyenne 14 jours (pour un cycle moyen de 28 jours), la température sera entre 36,1°C et 36,7°C. Vers le milieu du cycle, la température augmente de quelque dixième pour atteindre 37°C et se maintiendra jusqu'à la fin du cycle.

Bien entendu, l'ovulation se produit à l'augmentation de température. Cette hausse est causée par le taux de progestérone sécrétée par le corps jaune qui augmente lui

aussi dans le sang. C'est uniquement le décalage de température qui signalera l'ovulation et non les valeurs de température. La courbe de température est un bon moyen pour connaître ses cycles.

c. Surveillance de la glaire cervicale

La glaire cervicale est produite au niveau du col de l'utérus. Ses propriétés varient en fonction de la période du cycle. L'ovulation peut être repérée par l'auto-observation régulière de l'aspect de la glaire cervicale avec l'introduction de deux doigts introduits dans le vagin. Lorsque commence la phase folliculaire, la glaire cervicale apparaît, puis devient plus abondante et modifie ses caractéristiques physiques jusqu'à l'ovulation. Le « jour sommet », celui de l'ovulation, est alors atteint : la glaire est brillante, élastique, filante, les doigts pouvant être écartés sans rupture de la sécrétion prélevée. La glaire a un aspect dit de « blanc d'œuf ». Par la suite, elle devient opaque, cassante, collante. Cette méthode nécessite une connaissance parfaite de soi. Il faut également savoir que comme le sperme tend à modifier la glaire, cette surveillance n'est pas interprétable le lendemain de rapport.

Partie II : Le rôle du pharmacien après 6 mois d'essai de procréation

L'achat de tests de grossesse tous les mois, les ordonnances d'acide folique qui se renouvellent, les questions de la part des patientes... Tous ces éléments permettent au pharmacien d'engager la conversation et de leur apporter des conseils avisés en vue d'une éventuelle grossesse.

I. Les tests d'ovulation (59)

Pour être enceinte, il faut un acte sexuel au bon moment du cycle. L'idéal : avoir des relations sexuelles juste avant l'ovulation, qui a lieu 14 jours avant les futures règles. Une fois libéré, l'ovule ne vit en effet que 24 à 48 heures. Les spermatozoïdes, quant à eux, gardent leur pouvoir fécondant durant environ 72 heures après l'éjaculation. Résultat : chaque mois, la fenêtre pour la fécondation est brève. L'hormone lutéinisante (LH) est produite en plus grande quantité 24 à 36 heures avant l'ovulation. Sa production varie en effet de moins de 10 UI/ml en début de cycle à 70 UI/ml au moment du pic ovulatoire. L'objectif de ces tests d'ovulation est de doser cette fameuse hormone lutéinisante pour détecter le moment où sa production est la plus importante. Ce pic hormonal sera mesuré sur simple prélèvement d'urine afin de déterminer les deux jours les plus favorables pour concevoir un bébé.

Il est conseillé d'utiliser les tests d'ovulation après 2 mois sans contraceptifs et de rapports réguliers, afin de connaître la durée de ses cycles. Le test s'utilise à tout moment de la journée à condition de le faire à la même heure environ chaque jour, et il est important de ne pas avoir uriné pendant quatre heures avant de réaliser le test. L'explication du test d'ovulation se fera sur celui le plus utilisé : le test immunochromatographique.

A. Technique

Les tests d'ovulation sont des tests immunologiques en sandwich de chromatographie rapide. Ils détecteront donc l'hormone LH dans les urines.

Lorsque l'urine coule le long du test, les éventuelles hormones LH présentes peuvent réagir avec un premier anticorps anti-LH libre marqué par une bille colorée d'origine animale dans la zone initiale. Le tout va migrer et va rencontrer d'autres éléments sur la matrice absorbante.

La membrane a été recouverte d'anticorps anti-LH d'origine animale sur la zone test et d'anticorps anti-Ig d'origine animale sur la zone de contrôle.

L'anticorps de la zone test va fixer les immuns complexes formés dans la zone initiale. Cela se traduira par une zone colorée.

On ne peut pas interpréter ce test uniquement sur cette réactivité donc il existe une zone de contrôle. Dans cette zone, les anticorps anti-Ig vont fixer l'excès d'Ac anti LH libre coloré, toujours prévu en excès dans le test. Cela se traduira également par une zone colorée qui servira de référence de l'intensité de la couleur.

RECHERCHE DE LH LIBRE PAR IMMUNOCHROMATOGRAPHIE

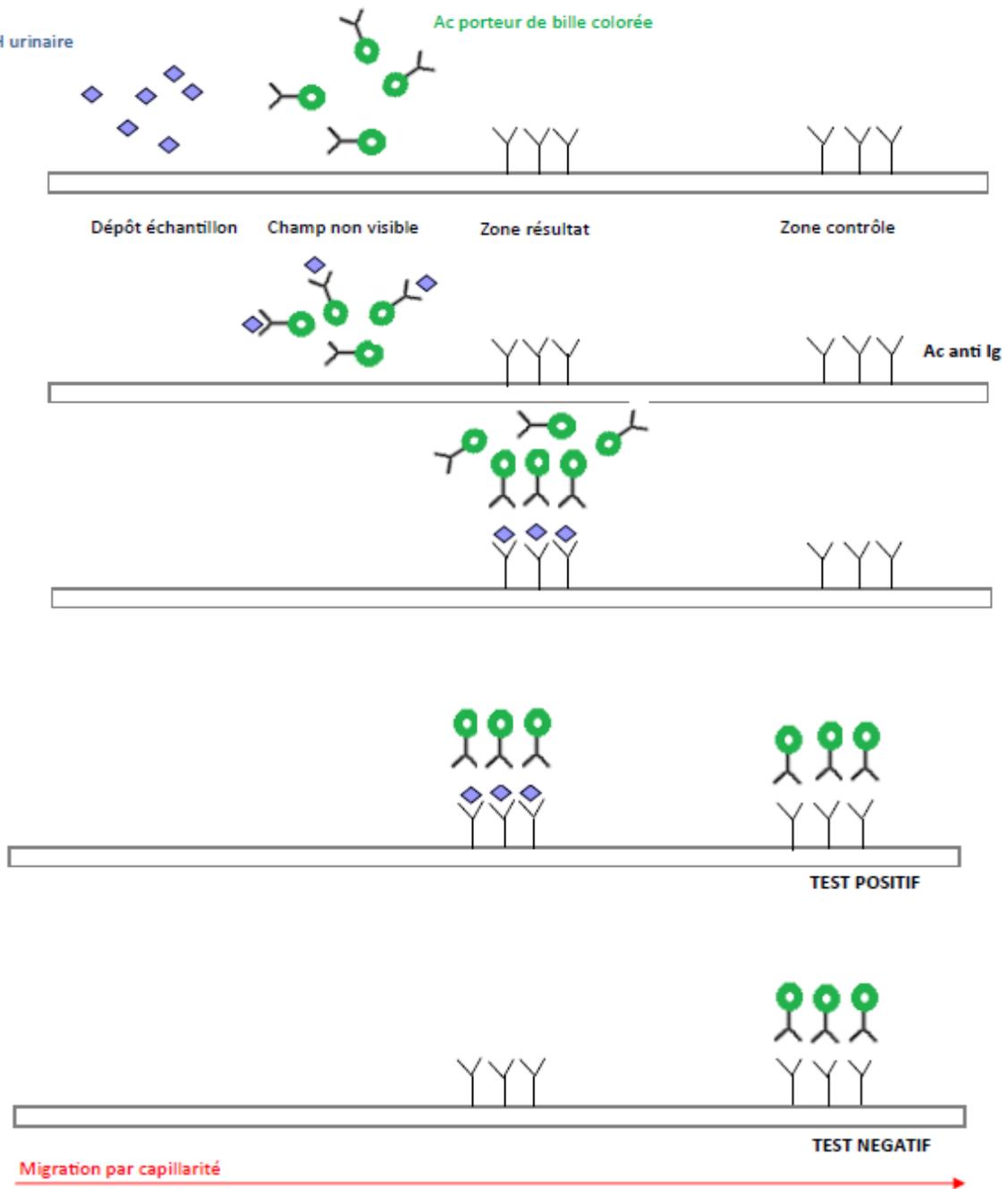
Zone dépôt

Fenêtre lecture

Fenêtre contrôle

LH urinaire

Ac porteur de bille colorée



TEST POSITIF

TEST NEGATIF

Migration par capillarité

B. Utilisation

Le test d'ovulation doit être réalisé plusieurs jours de suite afin de dépister le pic de LH. En effet, le pic de LH varie d'une femme à l'autre en fonction de la durée de son cycle, et peut même varier d'un cycle à l'autre si les cycles ne sont pas réguliers.

La patiente doit donc connaître la durée habituelle de ses cycles. On conseille donc d'attendre au moins deux cycles sans contraceptifs avant de réaliser ces tests, afin de connaître la durée des cycles.

On réalise les tests tous les jours à heure fixe à partir du cinquième jour précédant la date théorique d'ovulation. Le fait de commencer en amont permet de voir la négativité du test. Il faut rappeler à la patiente qu'il faut ne pas avoir uriné pendant 4h avant de réaliser le test.

C. Interprétation

Si le test est négatif, la patiente doit renouveler le test le lendemain à la même heure, jusqu'à obtention d'un résultat positif.

Le pic de LH a lieu lorsque la ligne de test et la ligne de contrôle sont de même intensité. L'ovulation aura donc lieu dans les 36h. C'est à ce moment-là que les rapports sexuels ont le plus de chance d'aboutir à une grossesse, ainsi que pendant les 2 jours suivants.

II. Les autotests de fertilité Spermcheck® (60,61)

Depuis le premier trimestre 2015, un nouvel autotest est disponible en pharmacie. Cet autotest est destiné aux hommes qui souhaitent obtenir une information rapide et fiable sur leur fertilité.

En effet, la responsabilité seule de la femme dans les problèmes de conception est révolue. Un problème sur deux implique l'homme. De plus un homme sur 20 souffre d'hypofertilité. Celle-ci est détectable par spermogramme réalisé en laboratoire. Cependant, cette consultation médicale pour ce type de problème demeure encore taboue et difficile chez l'homme. L'amalgame entre virilité et hypofertilité est ici mis en cause. Spermcheck®, par sa fiabilité de plus de 98%, permet de sensibiliser l'homme sur sa potentielle hypofertilité de façon pratique et confidentielle, notamment pour ceux qui appréhendent la consultation médicale. Une étude clinique réalisée en France au sein d'un laboratoire de référence d'assistance médicale à la

procréation a montré que les résultats de l'autotest Fertilité SpermCheck® concordaient à 98 % avec ceux obtenus par la méthode de comptage des spermatozoïdes utilisée en laboratoire. Il a donc reçu l'agrément des autorités sanitaires (FDA) aux Etats-Unis, et dispose du marquage CE requis en Europe.

A. Technique

L'autotest FERTILITE SpermCheck® est un test immunochromatographique. À partir d'un échantillon de sperme, l'autotest détecte la présence de la protéine SP10 localisée au niveau des acrosomes des spermatozoïdes pour une concentration en spermatozoïdes supérieure à 15 millions de spermatozoïdes par millilitre (spz/ml). Ce seuil est référencé par l'Organisation Mondiale de la Santé et correspond à la concentration à partir de laquelle 95% des hommes réussissaient à procréer naturellement avec leur partenaire dans un délai d'un an. L'autotest se réalisant à domicile est un test rapide de dépistage d'une concentration insuffisante en spermatozoïdes.

B. Utilisation

Chaque utilisateur trouve à l'intérieur de la boîte tout le nécessaire :

- un mode d'emploi illustré pour vous aider à la réalisation du test
- un nécessaire pour recueillir le sperme
- une solution SpermCheck® nécessaire à la préparation de l'échantillon
- un dispositif permettant de détecter une concentration en spermatozoïdes normale ou faible



Figure 11 : Conditionnement de l'autotest de fertilité Spermcheck

Il est pratiqué sur un éjaculat émis entre 48 heures et sept jours après le dernier éjaculat. L'échantillon de sperme doit être recueilli après stimulation manuelle au complet directement dans le gobelet (B). Il faut laisser reposer le sperme 20 minutes minimum, puis prendre le dispositif de transfert de sperme et l'utiliser pour mélanger doucement l'échantillon de sperme dans le godet de 10 rotations jusqu'à ce qu'il soit bien homogène. Le patient perce avec le doigt la zone prédécoupée sur le côté de la boîte afin de créer un support pour le flacon de solution SpermCheck® (D) ; dévisse et retire le bouchon violet du flacon de cette solution puis place le flacon à la verticale dans le nouveau support créé. Ensuite, il insère le dispositif de transfert de sperme dans l'échantillon de sperme en évitant toute matière solide ou collante se trouvant dans le sperme. Puis, il tire doucement le piston pour aspirer l'échantillon dans le dispositif de transfert de sperme (C) jusqu'à ce que le sperme atteigne le bas du trait repère. Le dispositif de transfert de sperme contenant le sperme est inséré dans le flacon de solution SpermCheck® et le patient appuie progressivement sur le piston pour ajouter tout le sperme à cette dernière. Revisser le bouchon violet sur le flacon de solution SpermCheck® et mélanger doucement et minutieusement le mélange. Pour cela, il est plus pratique de retourner le flacon au moins cinq à dix fois. Laisser reposer le flacon pendant 2 minutes. Ouvrir le sachet en aluminium contenant le dispositif SpermCheck®(A). Retirer le dispositif SpermCheck® et le poser face vers le haut sur une surface plane. Dévisser le petit capuchon transparent à l'extrémité du bouchon du flacon de solution SpermCheck®. Tenir le flacon de solution SpermCheck® contenant le mélange de sperme à la verticale, puis le retourner au-dessus du dispositif et presser doucement pour ajouter exactement six gouttes de mélange de sperme au puit échantillon (l'ouverture ovale marquée d'un « S » située sur la partie basse du dispositif) du dispositif SpermCheck®

L'obtention et la lecture du résultat d'autotest FERTILITE SpermCheck® sont simples. Le résultat apparaît au bout d'exactly 7 minutes sous forme de trait(s) rougeâtre(s).

C. Interprétation

Le pharmacien doit préciser au patient que l'épaisseur du trait est sans importance. Un résultat positif (le trait du contrôle ainsi que du test sont rougeâtres) indique que votre concentration en spermatozoïdes est "normale", soit d'au moins 15 millions spz/ml. Cependant, un tel résultat ne garantit pas la fertilité. En effet, des facteurs autres que la concentration en spermatozoïdes modulent l'aptitude d'un homme à

procréer : mobilité des spermatozoïdes, morphologie anormale des spermatozoïdes, dysfonctionnement de l'appareil reproducteur, etc...

Un résultat négatif (seulement le trait de contrôle est rougeâtre) indique que la concentration en spermatozoïdes est anormalement basse, soit inférieure à 15 millions spz/ml. Toutefois, certains hommes dotés d'une concentration inférieure à 15 millions spz/ml sont capables d'avoir des enfants naturellement. Cette concentration est susceptible de varier d'un jour à l'autre. Un autre test pourra être positif à quelques jours d'intervalles (comprenant les 48 h d'abstinence préconisée pour la réalisation du test). Le test ne peut donc pas affirmer une infertilité.

C'est pourquoi il est fortement recommandé en cas d'absence d'une grossesse après plusieurs mois d'essais, et/ou en cas d'un Spermcheck® négatif, de consulter un médecin et d'effectuer une analyse complète du sperme en laboratoire afin de déterminer si des anomalies perturbent la fertilité : tout comme après plusieurs mois d'essais malgré un autotest Fertilité SpermCheck® positif.

III. Consultation de professionnels paramédicaux

Dans le long parcours de procréation médicalement assistée, un tiers des couples ont recours à une médecine complémentaire : les diététiciens, les pratiques manuelles comme l'ostéopathie, l'acupuncture, l'homéopathie. Le pharmacien peut recommander à la patiente ces médecines complémentaires pour augmenter ses chances de tomber enceinte.

A. Diététicien pour perte ou prise de poids (11)

En discutant avec la femme ayant un désir d'enfant, le pharmacien pourra détecter l'éventuelle existence d'une anxiété ou d'une dépression. En effet, avec un désir de grossesse qui est présent depuis plusieurs mois et qui n'aboutit pas, les femmes deviennent de plus en plus anxieuses et le stress peut se répercuter sur leur alimentation. En effet, manger peut être un moyen de diminuer son stress, de s'apaiser de se rassurer et de faire face. Et c'est alors que les symptômes de surpoids peuvent apparaître.

Or, comme expliqué précédemment, le fonctionnement de l'axe reproductif est intimement lié au statut nutritionnel, de même, des problèmes nutritionnels pré-existants, sous-nutrition ou surpoids, ont un effet néfaste sur la fertilité.

a. Consultation chez le diététicien

L'évaluation des comportements alimentaires, de l'apport calorique et de l'intensité de l'exercice physique est une étape essentielle. Une restriction calorique relativement modérée peut, chez une femme hyperactive, induire une déficience énergétique à l'origine de l'infertilité. Une perte de poids rapide peut intervenir aussi. De même, une prise de poids rapide ou élevée peut favoriser la survenue d'une aménorrhée. Chez la femme obèse, la perte de poids peut influencer favorablement la fertilité en restaurant une cyclicité menstruelle physiologique. En effet, le poids, la composition corporelle, la répartition du tissu adipeux, les apports caloriques et l'équilibre alimentaire influencent grandement la fertilité féminine.

La correction des désordres du comportement alimentaire doit tenir compte de la personnalité, de la représentation de l'image corporelle et du vécu de l'alimentation. Une action thérapeutique prolongée étroite avec soutien psychologique est bien souvent nécessaire. Le diététicien pourra donc s'associer à un suivi psychologique ou à des séances de sophrologie ou de relaxation pour modifier les comportements alimentaires néfastes pour la fertilité.

Il faut noter que chez l'homme aussi, l'excès de poids ou un poids inférieur à la normale peut entraîner une réduction de la production spermatique.

b. Régime équilibré

Le principal objectif du diététicien est de réapprendre à la patiente à se nourrir correctement, c'est-à-dire à retrouver un régime alimentaire équilibré.

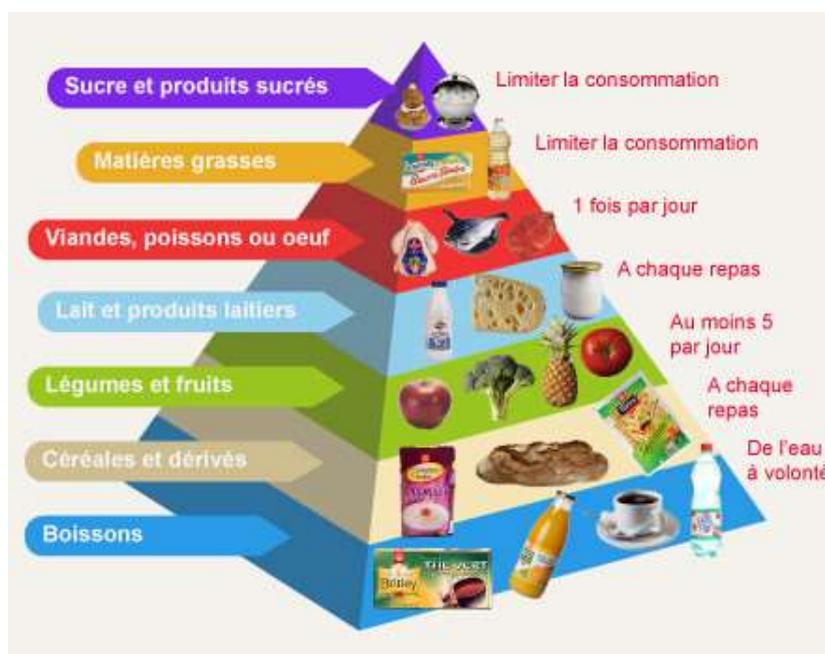


Figure 12 : Régime alimentaire équilibré

Comme l'explique le site mangerbouger.fr, « Bien manger, c'est adopter une alimentation variée et équilibrée ». Un repas équilibré consiste à manger de tout mais en quantités adaptées tout en privilégiant les aliments bénéfiques à notre santé (fruits, légumes, féculents, poissons, viande...), et en limitant la consommation de produits sucrés (confiseries, boissons sucrées...), salés (gâteaux apéritifs, chips...) et gras (charcuterie, beurre, crème...).

L'équilibre alimentaire est basé sur l'alimentation consommée sur la semaine et non sur un repas ou sur une journée.

Le diététicien rappelle l'importance d'une activité physique régulière, trente minutes de marche quotidienne par exemple.

B. Ostéopathie

L'ostéopathie est une pratique manuelle qui séduit de plus en plus de patients.

a. Les principes de l'ostéopathie

L'ostéopathie a été élaborée au siècle dernier par un médecin américain, Andrew Taylor Still. C'est une pratique manuelle qui se démarque des autres approches médicales dans la mesure où elle ne traite pas des symptômes mais avant tout des individus. Son but est de rechercher et de traiter les restrictions de mobilité touchant l'ensemble des structures du corps humain, telles que les articulations, les viscères... Elle se base sur trois grands principes :

- L'unité du corps. En effet, chaque structure anatomique est reliée aux autres par l'intermédiaire d'os, de muscles, de viscères, etc. C'est pour cela que dès qu'une structure présente une perturbation dans son fonctionnement, cela retentit non seulement sur les structures anatomiques proches, mais sur celles un peu plus éloignées également.
- L'influence de la structure sur la fonction. Les structures du corps et les fonctions qu'elles doivent remplir sont interdépendantes. Dès qu'une structure commence à perdre de la mobilité, la fonction qu'elle est censée remplir est perturbée.
- La suprématie du rôle de l'artère et l'auto guérison. En effet, l'artère libérée vascularise mieux les organes alentours, ce qui contribue à l'auto guérison et au meilleur fonctionnement de l'organe.

b. Les techniques de l'ostéopathie

L'ostéopathe utilise plusieurs types de techniques adaptées à votre morphologie, à vos antécédents et à votre motif de consultation. Ces techniques sont :

- Les manipulations fonctionnelles : ce sont des manipulations douces, durant lesquelles le thérapeute accompagne la structure (articulations, fascias, etc.) jusqu'au point de relâchement qui permettra l'autocorrection de la lésion.
- Les manipulations structurelles ou ostéo-articulaires : ce sont des techniques qui nécessitent l'application d'une pression brève sur une structure osseuse (par exemple une vertèbre). Elles peuvent être désagréables, mais ne sont en aucun cas douloureuses. Un craquement peut alors survenir, suite à la libération de l'air compris dans l'articulation.
- Les manipulations viscérales : elles permettent de redonner de la mobilité aux organes (intestins, foie, estomac, etc.) grâce à la libération des attaches vertébrales ainsi qu'à la désolidarisation et la vidange des organes.
- Les manipulations crâniennes : il s'agit de légères pressions permettant de rétablir les mouvements des os crâniens et des membranes intra crâniennes.

c. L'intérêt dans la conception

En cas de consultation liée à la conception chez la femme, l'ostéopathe a plusieurs champs d'action.

Dans un premier temps, il travaille directement par voie abdominale sur les organes génitaux. L'ostéopathe apprécie par la palpation la qualité de l'utérus, celui-ci pouvant être congestionné, fibrosé, en déficit de mobilité, ou mal positionné. De la même manière, l'ostéopathe teste les ovaires et les trompes utérines. Par des techniques de mobilisation douce, il rééquilibre ces structures afin de leur rendre une bonne mobilité et donc une bonne fonctionnalité. Via l'intermédiaire des organes abdominaux adjacents, il y a possibilité de mobiliser utérus et ovaires. En effet, des accollements entre la vessie et l'utérus et entre l'utérus et le rectum, dus à leur proximité dans la cavité pelvienne sont possibles. Il est intéressant dans le traitement de mobiliser le côlon, le caecum et le sigmoïde pouvant adhérer aux ovaires, et le grêle à l'utérus.

L'ostéopathe peut agir sur le système d'attache ligamentaire de l'utérus pour lui rendre sa mobilité. Notamment le ligament rond qui assure les mouvements d'antéversion et rétroversion de l'utérus, le ligament large qui s'étend du tractus génital à la paroi pelvienne, et le ligament utéro sacré qui s'étend de l'utérus au

sacrum. Le système ligamentaire peut être déséquilibré par des contractures ligamentaires réflexes, qui créent à terme des adhérences et un déficit de mobilité de l'utérus, engendrant une pression de l'ovaire et donc une stimulation hormonale perturbée.

L'ostéopathe peut agir sur le système squelettique, c'est-à-dire les os du bassin, sacrum, iliums et pubis, ainsi que le coccyx. Ces os forment les parois de la cavité pelvienne ; et lorsqu'ils sont hypomobiles, ils peuvent empêcher le bon fonctionnement des organes pelviens par leurs attaches ligamentaires essentiellement. Le système génital féminin est innervé par le système nerveux neurovégétatif : le système nerveux parasympathique provient des vertèbres sacrées S2S3S4, et le système sympathique des vertèbres T11 à L3. Par conséquent, il est conseillé de mobiliser ces vertèbres lors de la consultation.

En agissant sur toutes ces structures, l'ostéopathe permet également de libérer le système artério veineux du système génital, lui permettant d'être mieux irrigué et d'être prêt à accueillir une potentielle nidation.

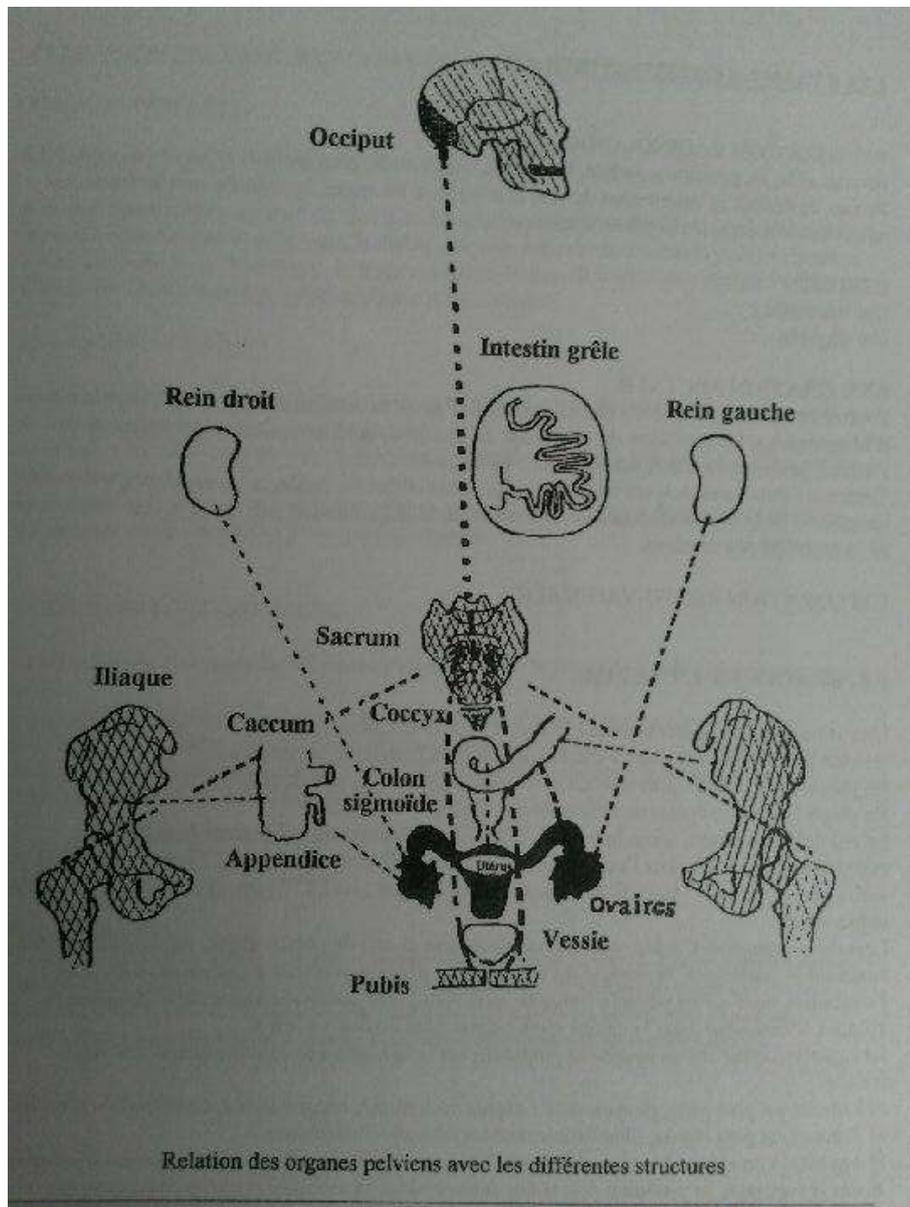


Figure 13 : La relation des organes pelviens avec les différentes structures

Chez l'homme, l'ostéopathie n'a pas montré de réel intérêt en cas d'infertilité.

C. Acupuncture (62)

L'acupuncture, bien que mal connue par la médecine occidentale, s'introduit progressivement dans la pratique médicale, en partie grâce à la popularité et au soutien des patients.

a. Le principe de l'acupuncture

Le terme acupuncture dérive des termes latins : « acus » qui signifie « aiguille », et « pungere » qui signifie « piquer ». Cette médecine traditionnelle chinoise se base sur l'idée que le corps véhicule un flux énergétique constant qui passe par des trajectoires bien définies que l'on appelle méridiens. Elle permet d'équilibrer les énergies qui sont en nous et celles que nous apporte l'environnement. Les aiguilles sont posées sur des points stratégiques, qui sont au nombre de 365, afin de rétablir la force de l'énergie vitale. En orient, le concept du Yin et du Yang prédomine. Contrairement à notre raisonnement caractérisé par le dualisme ; il y a toujours du Yin dans le Yang et du Yang dans le Yin. Le Yin correspond plutôt au côté noir, froid, immobile, lunaire, liquide ; Le Yang quant à lui correspond plutôt au côté lumineux, chaud, mobile, solaire, gazeux. Rien ne peut être totalement Yin ou Yang, Le Yin se transforme en Yang, et le Yang redevient du Yin en permanence. L'équilibre harmonieux entre ces deux composants conditionne l'état de santé.

Le cycle menstruel de la femme se calque sur ce rythme avec les menstruations qui correspondent au Yin maximum et l'ovulation au Yang maximum.

b. Les techniques de l'acupuncture

Les aiguilles d'acupuncture sont composées de cinq parties : la pointe, le corps, la racine, le manchon et la queue ; et mesurent environ 5 cm de longueur. L'acupuncteur insère les aiguilles à la surface de la peau soit d'un petit geste vif, soit à l'aide d'un madrin, pour diminuer, ou même éliminer, toute sensation de douleur. En plus de déterminer quels points doivent être stimulés, l'acupuncteur doit insérer et manipuler l'aiguille de façon très précise. Deux paramètres sont pris en considération au moment de la puncture : l'angle et la profondeur d'insertion. Ces paramètres varient en fonction du problème à résoudre, de l'âge du patient, de sa constitution et de l'emplacement du point d'acupuncture.

Une fois l'aiguille insérée correctement, l'acupuncteur peut la laisser en place ou la manipuler pour renforcer certains effets thérapeutiques. Trois techniques de base sont utilisées couramment :

- Liu Zhen Fa : laisser l'aiguille en place. L'aiguille demeure dans l'épiderme de 10 à 30 minutes selon l'effet recherché.

- Ti Cha : tirer et enfoncer l'aiguille. Après avoir inséré l'aiguille, l'acupuncteur exécute un petit mouvement de va-et-vient vertical.
- Nian Zhuan : tourner l'aiguille. Lorsque l'aiguille est à la bonne profondeur, l'acupuncteur la fait rouler par le manchon entre son pouce et son index. S'il veut tonifier le Qi, il effectuera de petits mouvements de rotation de 45 à 90°; s'il désire plutôt disperser le Qi, la rotation sera plus ample, de 180 à 360°.

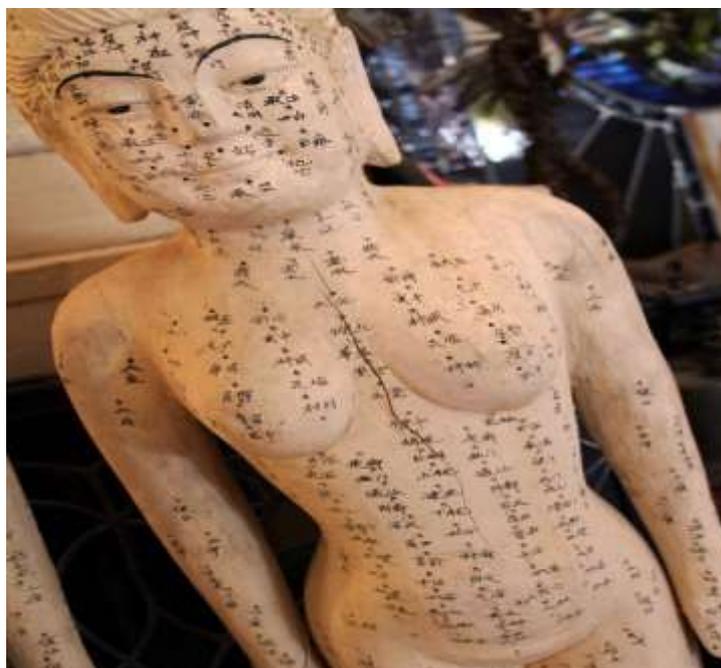


Figure 14 : Les points stratégiques en acupuncture

c. L'intérêt dans la conception

Seuls les médecins, les étudiants en médecine du 3^{ème} cycle et les sages-femmes ayant validé leur DIU d'acupuncture obstétricale sont habilités à pratiquer ses actes d'acupuncture.

Souvent utilisée dans les cas d'infertilité fonctionnelle, l'acupuncture pourrait être efficace lors de troubles de l'ovulation et d'irrégularité des cycles menstruels. Elle pourrait également agir sur la qualité des glaires cervicales ainsi que sur la muqueuse utérine. Les aiguilles influent sur le système nerveux, qui en étant stimulé, va calmer l'utérus et permettre au sang de mieux l'irriguer. Lorsque les cycles sont réguliers, il faut deux consultations d'acupuncture par cycle.

L'acupuncture est aussi utilisée pour préparer le corps à la FIVc et augmenter ses chances de réussite notamment lors du transfert.

D. L'homéopathie

D'après l'article L. 5121-1 du Code de la Santé, on entend par médicament homéopathique, tout médicament obtenu à partir de produits, substances ou compositions appelés souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne, la pharmacopée française ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre Etat membre de la Communauté européenne. Un médicament homéopathique peut aussi contenir plusieurs principes.

a. Principes de l'homéopathie

Les principes de l'homéopathie furent posés à la fin du XVIIIème siècle par Samuel Hahnemann, un médecin allemand. L'homéopathie consiste à donner au malade à dose faible et souvent infinitésimale la substance, qui expérimentée chez l'homme sain à fortes doses produit les symptômes de la maladie. Par exemple, l'Ipeca, à forte dose, fait vomir, provoque des nausées pour un individu sain. Un individu présentant des nausées, va être soulagé par des doses infinitésimales d'Ipeca.

L'Homéopathie repose sur trois grands principes :

- La similitude : la guérison peut être obtenue par l'administration d'une substance dont les effets sur l'homme sain sont semblables à ceux de la maladie.
- L'infinitésimalité : Une substance diluée aura sa toxicité détournée, et plus on va diluer la substance de base, moins elle aura d'inconvénients immédiats, tout en gardant son effet thérapeutique.
- La globalité : On ne traite pas un organe, mais un patient. Le remède et sa dilution dépendront du trouble et aussi du sujet dans son entier.

b. Techniques de l'homéopathie

Les souches sont des substances, produits ou préparations utilisées comme matières premières pour la fabrication des préparations homéopathiques. A partir d'une souche on élabore des déconcentrations.

Le procédé de déconcentration des teintures mères fut initialement mis au point par Samuel Hahnemann lui-même au terme de ses diverses expériences. Quelques années plus tard, le médecin russe Korsakov inventa une nouvelle méthode de dilution à partir d'un flacon unique.

Depuis 1965, le procédé de dilution hahnemannien est utilisé en majorité par les laboratoires français pour la fabrication des médicaments homéopathiques.

Le procédé de dilution hahnemannienne correspond à une série de déconcentrations au dixième (DH) ou au centième (CH). Pour obtenir la première dilution centésimale hahnemannienne (1 CH), il faut diluer 1 part de teinture mère dans 99 parts de solvant puis agiter vigoureusement la préparation de sorte à la dynamiser. Suite à cette première étape, 1 part de la dilution obtenue est prélevée puis mélangée de nouveau à 99 parts de solvant avant d'être dynamisée, ce qui aboutit donc à la deuxième dilution centésimale.

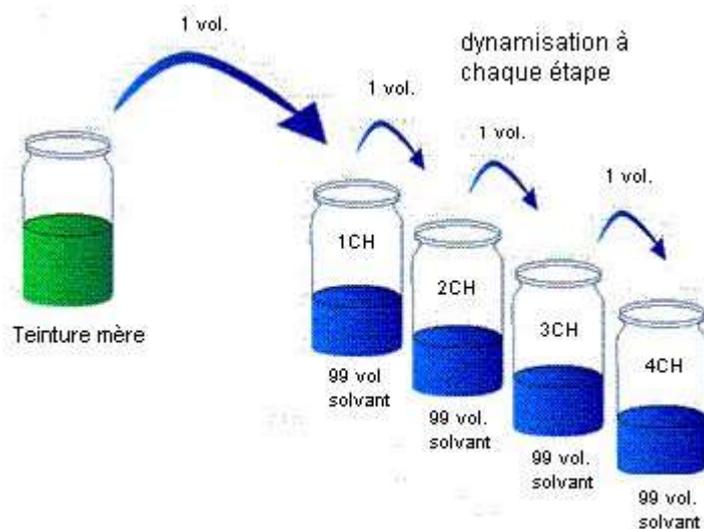


Figure 15 : Les étapes de dilution homéopathique

L'homéopathe évaluera le terrain du ou de la patiente. Le terrain inclut le psychisme, le mental, l'émotionnel et le physique d'un individu, ainsi que sa tendance à développer certaines pathologies plutôt que d'autres.

c. Intérêt dans la conception

Différents traitements homéopathiques peuvent être prescrits en fonction des femmes et de leurs symptômes liés à la fertilité.

Pour favoriser la fertilité des femmes ayant des cycles de 28 jours :

- Ovarium 7CH, 1 dose à J5
- Folliculinum 7CH, 1 dose à J7
- Progesteronum 7CH, 1 dose à J21

Pour les femmes qui souhaitent réguler des cycles longs (35 jours ou plus) :

- LHRH 15CH, 5 granules tous les matins sauf au moment des règles
- Folliculinum 15CH, 1 dose à J15 et une autre à J29
- Progesteronum 5CH, 5 granules de J17 jusqu'au jour des règles

Quand une grossesse tarde à arriver, pour lutter contre l'impact psychologique des essais bébés (ou dans le cadre d'une technique PMA) :

- Ignatia amara 9CH, 5 granules matin et soir
- Gelsenium 9CH, 5 granules matin et soir

Pour améliorer la qualité de sa glaire cervicale :

- Lycopodium 9CH, 5 granules matin et soir
- Gelsenium 9CH, 5 granules matin et soir

IV. Conseiller des compléments alimentaires

Les compléments alimentaires avant la grossesse sont assez nombreux. Ils sont notamment destinés à la femme, composés en outre d'un complexe vitaminique dont l'acide folique. La liste des compléments alimentaires détaillés ci-dessous n'est donc pas exhaustive. La femme étant souvent déjà sous acide folique prescrit par le médecin, nous nous contenterons de détailler CONCEPTIO HOMME® pour augmenter la fertilité de l'homme, ainsi que le TRIBULUS qui est très récemment commercialisé par le laboratoire ARKOPHARMA pour augmenter la fertilité et la libido.

A. CONCEPTIO HOMME® (63)

Les vitamines ont une grande importance dans la fertilité de l'homme. En effet l'oxydation du sperme peut engendrer des anomalies dans les spermatozoïdes (fragmentation de l'ADN du sperme, oligozoospermie, asthénozoospermie, teratozoospermie). Conceptio Homme® a été spécialement formulé pour contribuer à une fertilité et une reproduction normales. Ce complément alimentaire, développé en 2010 par le laboratoire Granions, contribue à augmenter le nombre ainsi que la mobilité des spermatozoïdes présents dans le sperme pour obtenir une spermatogenèse normale. Sa formule contient un complexe breveté, Enzy Ox®* déposé par le Laboratoire des Granions. Ce complexe Enzy Ox® est

l'association de CoQ10, vitamine E, et vitamine B6. Le CoQ10 est une substance naturellement présente dans l'organisme. La vitamine E, puissant anti-oxydant, protège les cellules des radicaux libres. Ce complément alimentaire associe :

- La L-Carnitine, qui est une substance naturellement présente dans le sperme et qui influence positivement la concentration en spermatozoïdes, leur morphologie et leur mobilité.
- Le Zinc et le Sélénium ont une activité anti-oxydante : ils permettraient de lutter contre le stress oxydatif qui est un facteur délétère sur la fertilité.
- Le DHA (acide docosahexaénoïque) joue un rôle dans la mobilité des spermatozoïdes.

Ce complément alimentaire fut conçu par un gynécologue, le Docteur Achite, et le directeur de l'Inserm de Nice. Leur souhait était de trouver un complément alimentaire à qualité pharmaceutique « pour traiter l'homme et le responsabiliser dans les problèmes d'infertilité du couple ».

En effet, dans un tiers des cas, le problème vient de la femme, dans 20%, le problème vient de l'homme et dans 40%, le problème vient des deux. Dans environ 10% des cas, le problème est inconnu. Mais dans tous les cas, les traitements s'adressaient à la femme et non à l'homme. Conceptio homme® est le premier complément alimentaire destiné aux hommes pour améliorer leur fertilité, élaboré avec une démarche scientifique et une complémentovigilance. Aujourd'hui, 15% des ventes de ce complément alimentaire sont réalisées sur prescription des gynécologues, qui est un taux important pour un complément alimentaire.

Conseils d'utilisation : Les hommes doivent prendre un sachet le matin avant le petit-déjeuner à diluer dans un grand verre d'eau, et 3 capsules le soir avant le dîner. Il est recommandé de prendre ce complément alimentaire pendant une période de 6 mois.

Une étude observationnelle fut réalisée notamment au CHU de Nice et de Bordeaux en 2014 et 2015. Cette étude s'est réalisée sur 200 patients oligospermiques avec 6 mois de traitement sous CONCEPTIO HOMME®. Des spermogrammes avant et après traitement ont été réalisés. Les résultats de cette étude seront soumis à brevet et à publication, l'accès n'est donc pas actuellement possible.

B. Le TRIBULUS d'Arkopharma (64–68)

Le TRIBULUS d'Arkopharma, issu du *Tribulus terrestris*, est décrite comme la plante de la libido et de la fertilité.

Cette plante est utilisée en Inde depuis des siècles pour traiter des problèmes sexuels chez les hommes et chez les femmes.

Ces engagements prometteurs sont dus au principe actif, retrouvé dans les pousses et les feuilles : la protodioscine qui est une saponine.

Chez la femme, la protodioscine augmente le taux d'oestradiol et donc augmenterait la libido et la fertilité.

Chez l'homme, cette saponine augmente le taux de testostérone responsable de l'augmentation de la libido, de la spermatogenèse et des performances sportives.

De plus, chez le couple, en augmentant le taux de DHEA (déhydroépiandrostérone) sanguin, la protodioscine augmenterait la libido et diminuerait la fatigue.

Plusieurs études cliniques ouvertes furent réalisées en avril 2015 :

- La première sur 212 hommes ayant reçu 750mg d'extrait de *Tribulus terrestris* quotidien a montré que 85% d'entre eux ont constaté une augmentation de leur désir sexuel après 30 jours, et 94% après 60 jours.
- La deuxième sur 38 hommes ayant reçu 750mg quotidien pendant 60 jours, ces derniers ont vu une augmentation de la motilité des spermatozoïdes.

Une autre étude sur 8 femmes et 8 hommes ayant reçu 250 mg trois fois par jour pendant cinq jours a montré :

- un niveau de testostérone trois fois plus élevé chez les hommes,
- des niveaux d'estradiol multipliés par 1,5 chez les hommes, chez les femmes l'augmentation était beaucoup moins importante mais tout de même significative,
- la LH a augmenté de façon substantielle chez les deux populations,
- et la FSH a augmenté de façon substantielle chez les femmes.

Enfin, sur une étude sur un groupe de 36 femmes avec un cycle menstruel sans ovulation ayant reçu 750 à 1500 mg quotidiens entre le cinquième et le quatorzième jour de leur cycle, l'ovulation a été normalisée chez 67% des femmes, et des grossesses sont intervenues chez 6% d'entre elles.

Cet extrait de plante peut donc être conseillé à la fois chez l'homme et chez la femme pour augmenter leur chance de concevoir.

Partie III : Consultation gynécologique en cas de problème de fertilité

Selon l’OMS, l’infertilité est définie par l’absence de grossesse après plus de 12 mois de rapports sexuels réguliers sans contraception.

Les recommandations actuelles sont de consulter un gynécologue spécialisé après 1 an de rapports sexuels réguliers sans contraception, après 6 mois chez la femme de plus de 35 ans, après 6 mois chez la femme avec des antécédents de troubles gynécologiques comme des infections, fibromes, irrégularité menstruelles, endométriose. En général, les couples vont consulter trop tard, et au vu de ces recommandations, le pharmacien a un rôle primordial à jouer, notamment en les orientant vers une consultation spécialisée.

I. Consultation pour infertilité (58,69–72)

A. Madame

Tout comme lors de la consultation préconceptionnelle, le praticien recherche les antécédents familiaux comme une ménopause précoce dans la famille, une potentielle exposition au Distilbène® in utero... Les antécédents personnels sont également abordés comme l’âge des premières règles, une potentielle contamination par une Infection Sexuellement Transmissible, l’existence ou non d’une endométriose, d’une conisation, le type de contraception précédemment utilisé, ainsi que d’éventuelles chirurgies. Une chirurgie pelvienne pour traiter des affections comme une péritonite appendiculaire, ou encore une myomectomie peuvent provoquer des adhérences. Des antécédents médicaux comme un diabète, une hypertension artérielle, un lupus, un syndrome des anticorps antiphospholipides, peuvent retentir sur une éventuelle grossesse. De même, le praticien se renseigne sur des antécédents personnels de cancer associé à une chimiothérapie. Au niveau des antécédents obstétricaux, la patiente informe le praticien sur une éventuelle précédente grossesse avec ou non le même partenaire, si celle-ci a déjà eu des interruptions volontaires ou non de grossesse, des grossesses extra-utérines, des menaces d’accouchement prématuré

Le poids, la taille, la morphologie et la pilosité permettent, au praticien, une aide au diagnostic.

Un examen gynécologique est réalisé ; il est semblable à celui lors du bilan préconceptionnel.

B. Monsieur

Le praticien se renseigne sur les antécédents familiaux de fertilité. Vis-à-vis des antécédents personnels, le patient indique l'âge où il a mué, les éventuelles infections sexuellement transmissibles qu'il a eu, ainsi que des potentielles chirurgies inguinales. Le patient signale également s'il a déjà eu des enfants avec ou non la même partenaire.

Le praticien interroge le patient sur ses éventuels troubles de l'érection et/ou de l'éjaculation, si par son métier ou autre, il est exposé à des toxiques, s'il fume ou se drogue ou s'il est exposé à une station assise prolongée.

Des antécédents personnels de cryptorchidie, de cancer des testicules ou de cancer personnel avec chimiothérapie sont recherchés.

La taille, le poids et la morphologie permettent de diagnostiquer d'éventuels problèmes de croissance ou problèmes hormonaux.

Les testicules sont localisés et palpés, leur taille est évaluée (normale, hypotrophie, atrophie) avec recherche d'indurations localisées. La consistance normale est ferme, rénitente. La palpation des épидидymes recherche des nodules, des kystes ou une dilatation de la tête, ainsi que d'éventuelles douleurs. L'épididyme normal est à peine palpable. Il a un contour régulier, une consistance molle, et la palpation est indolore. La palpation des canaux déférents (structure tubulaire fine) recherche leur absence éventuelle. Normalement, les vésicules séminales ne sont pas palpables. La consistance normale du scrotum est fine. Il peut être le siège d'une hydrocèle (épanchement de liquide dans la cavité testiculaire). La recherche d'une varicocèle (importante dilatation variqueuse des veines du cordon spermatique), localisée le plus souvent à gauche, se fait en position debout. L'examen de la verge vérifie la position du méat (hypospadias) et recherche une couture éventuelle. L'examen de la prostate par toucher rectal évalue sa régularité (hypertrophique, prostatite chronique), sa souplesse, l'existence de kystes médians (kyste de l'utricule, résidu mullérien). Le poids et la taille sont notés. L'appréciation de la pilosité traduit l'imprégnation androgénique, et l'existence d'une gynécomastie est identifiée dans le cas du syndrome de Klinefelter, anomalie chromosomique se traduisant par la présence chez des sujets de phénotypes masculin d'un chromosome X supplémentaire : le caryotype 47, XXY.

C. Le couple : Le Test de Hühner

Ce test, également appelé test post-coïtal, doit être réalisé un à deux jours avant l'ovulation après une abstinence de 3 à 5 jours. Il permet d'évaluer la qualité de la glaire et son pH, ainsi que la pénétration des spermatozoïdes dans le mucus cervical et leur survie en analysant le nombre de spermatozoïdes mobiles 9 à 24 heures après un rapport sexuel. Il évalue donc la compatibilité glaire-sperme.

Le rapport sexuel doit avoir lieu 6 à 12h avant le recueil de la glaire et ce sans préservatifs ni lubrifiants.

Pendant le prélèvement, on peut apprécier :

- L'ouverture du col : entrouvert (1 point), ouvert (2 points) ou béant (3 points)
- L'abondance de la glaire : faible (1 point), moyenne (2 points) ou importante (3 points)
- Sa limpidité : trouble (1 point), opalescente (2 points) ou en eau de roche (3 points)
- Et sa filance : 1 à 2cm (1 point), 2 à 4cm (2 points) ou du col à la vulve (3 points)

	1	2	3
Ouverture du col	Entrouvert	Ouvert	Béant
Abondance de la glaire	Faible	Moyenne	Importante
Limpidité de la glaire	Trouble	Opalescente	Eau de roche
Filance de la glaire	1 à 2 cm	2 à 4 cm	Du col à la vulve

Figure 16 : Test de Hühner

L'addition des différentes notes permet d'établir le Score d'Insler :
Nul : 0 - 3, Insuffisant : 4 - 7, Bon : 8 - 10, Excellent : 11-12

Puis, du point de vue des spermatozoïdes, il y a trois résultats possibles :

- Test négatif, c'est-à-dire qu'il y a absence de spermatozoïde. Il faut dans ce cas s'assurer qu'il y a bien eu un rapport sexuel normal et il faut refaire le test après avoir réalisé un spermogramme.
- Test déficient, c'est-à-dire qu'il y a une présence de spermatozoïdes immobiles ou mobiles sur place

- Test positif, ce test est divisé en trois catégories. + : si il y a moins de 5 spermatozoïdes progressifs par champs ; ++ : si il y a entre 5 et 10 spermatozoïdes progressifs par champs ; +++ : si il y a plus de 10 spermatozoïdes progressifs par champs.

II. Bilan du couple : homme et femme (70,72-74)

En l'absence de toute anomalie, la probabilité mensuelle d'obtenir naturellement une grossesse est de 25% à 25 ans, 12% chez une femme de 35ans, et 6% chez une femme de 40 ans.

On ne prend pas en charge une patiente isolée, mais un couple et son désir d'enfant. La première consultation d'un couple désirant un enfant est fondamentale : pour rechercher les causes de l'infertilité, pour orienter vers des examens complémentaires, pour dépister certaines pathologies pouvant retentir sur une grossesse. Le praticien se renseigne sur l'âge, sur la date d'arrêt de la contraception, le caractère primaire ou secondaire de l'infertilité, la fréquence et la qualité des rapports sexuels. De plus, si le bilan préconceptionnel n'a pas été réalisé précédemment, le praticien le fait (bilan détaillé dans la première partie).

A. Chez la femme

a. Age des ovaires (75)

La réserve ovarienne folliculaire est formée pendant la vie embryonnaire, avec une réserve maximale de 7 millions de cellules germinales au 5-6^{ème} mois de grossesse. Jusqu'à 80% des follicules de réserves formés vont dégénérer avant la naissance, et il ne reste à la naissance qu'environ un million de follicules primordiaux et 400 000 au début de la puberté. Il existe des variations interindividuelles quantitatives. Cette chute drastique du capital folliculaire s'explique par un taux élevé d'atrésie folliculaire, qui débute dès le 5^{ème} mois chez le fœtus. Au cours de la vie génitale chez la femme, moins de 500 follicules se développent jusqu'à l'ovulation. La diminution de la réserve ovarienne folliculaire est constante et régulière avec l'âge. A 30-40 ans, il ne resterait respectivement dans les ovaires plus que 12% des follicules. Ceci explique parallèlement la diminution de la fertilité féminine avec l'âge. Ainsi, après 40 ans, 50% des femmes ne peuvent plus concevoir, et la fonction reproductive est nulle ou presque après 45 ans.

Un bilan de réserve ovarienne est indiqué en cas de femme de plus de 35 ans, d'irrégularité du cycle menstruel, d'antécédents personnels ou familiaux d'insuffisance ovarienne prématurée, d'antécédents d'« agression ovarienne » telle que une chirurgie, une chimiothérapie et si une prise en charge en AMP est prévisible. Ce bilan permet d'appréhender le pronostic et l'urgence de la prise en charge. Pour cela, un bilan hormonal est réalisé. On dose entre le deuxième et le quatrième jour du cycle la FSH, la LH, l'oestradiolémie ainsi que plus ou moins l'Homone Anti-Mullerienne (AMH). Bien qu'il n'existe pas de marqueur parfait, l'AMH est un bon reflet du stock ovarien car elle est sécrétée par les follicules préantraux et antraux. Elle permet de prévoir les risques de mauvaises réponses en FIVc ou les risques d'hyperstimulation ovarienne et d'adapter ainsi la dose initiale pour le protocole de stimulation. L'AMH semble être un bon marqueur car il est stable au cours du cycle et varie très peu d'un cycle à l'autre. La FSH, la LH, et l'oestradiolémie permettent d'évaluer le dialogue entre les ovaires et l'axe hypothalamohypophysaire. Une FSH supérieure à 10 UI fait craindre une insuffisance ovarienne. Un dosage effondré de FSH, de LH, et d'œstradiol fait le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope. Une inversion du rapport FSH/LH, associée à une AMH élevée, peut orienter vers un syndrome des ovaires polykystiques. De plus, une échographie endo-vaginale permet de compter le nombre de petits follicules antraux présents dans les ovaires à J2 et J3 du cycle, ceci est le reflet de la réserve ovarienne folliculaire.

b. Ovulation

Le fonctionnement ovarien permet d'évaluer l'ovulation.

Pour cela, des dosages hormonaux peuvent dépister si il y a ou non une ovulation et estimer la régularité et la durée des cycles.

Ainsi, les dosages de FSH, LH, estradiol et de prolactine permettent de diagnostiquer une insuffisance ovarienne (FSH élevée avec estradiol bas), un déficit gonadotrope typique (estradiol et FSH, LH basses) ou une pathologie de la prolactine.

Le dosage de FSH s'interprète toujours avec un dosage simultané d'estradiol, facteur de régulation essentiel de la FSH. En effet, un dosage de FSH « normal » (entre 3 et 7 UI) en regard d'un estradiol bas (<20 pg/ml) évoque un déficit gonadotrope alors que le même taux de FSH avec un estradiol élevé (>80 pg/ml) en début de cycle évoque une insuffisance ovarienne débutante associée à des cycles courts. La prise en charge est, dans ces deux cas, complètement différente.

L'hormone antimullérienne (AMH) est utilisée comme un 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. En cas de concentration très faible, on évoque une insuffisance ovarienne et en cas de taux élevé, on s'oriente vers un SOPK.

La progestérone est une hormone dont le rôle principal est d'aider à préparer l'utérus d'une femme à la nidation de l'embryon. Le corps jaune produit la progestérone qui arrête la croissance de l'endomètre et prépare l'utérus pour l'implantation éventuelle d'un ovule fécondé.

Si la fécondation ne se produit pas, le corps jaune dégénère, la concentration de progestérone diminue et un saignement menstruel commence. Si un ovule fécondé s'est implanté dans l'utérus, le corps jaune continue à produire de la progestérone. Après plusieurs semaines, le placenta remplace le corps jaune et devient la principale source de progestérone, produisant des quantités relativement importantes de l'hormone pendant tout le reste d'une grossesse normale.

Lors de l'exploration pour hypofertilité, le dosage de progestérone est réalisé dans la deuxième partie du cycle : des concentrations significatives de progestérone sont en faveur d'une phase lutéale de bonne qualité.

	Phase folliculaire	Pic ovulatoire	Phase lutéale	Ménopause non traité
FSH (mUI/mL)	3,8 – 8,8	4,5 – 22,5	1,8 – 5,2	17,0 – 114,0
LH (mUI/mL)	2,1 – 10,9	19,2 - 103	1,2 – 12,9	10,9 – 58,6
Estradiol (pg/mL)	1 ^{ère} sem : 28 – 60 2 ^{ème} sem : 56 – 270	110 - 380	45 – 215	< 35
Progestérone (ng/mL)	< 0,1 – 0,3		1,2 – 15,9	< 0,1 – 0,2
Prolactine (ng/mL)	< 27			< 20

Figure 17 : Bilan hormonal féminin

c. Cavité utérine et trompes

Une échographie pelvienne par voie endo-vaginale permet de diagnostiquer des éventuels kystes ovariens, ou des malformations utérines. Une hystérosalpingographie réalisée en première partie de cycle évalue, en l'absence d'allergie à l'iode et en dehors de tout contexte infectieux génital, l'intégrité de la cavité utérine et la perméabilité tubaire. Au niveau utérin, on peut diagnostiquer une malformation utérine, une cloison, un polype, des fibromes. Au niveau tubaire, on évalue la vidange des trompes et le brassage péritonéal.

B. L'homme (73,76–80)

a. Rappel sur la spermatogenèse (81)

La spermatogenèse est définie comme l'ensemble des événements qui transforment une cellule germinale initiale diploïde, la spermatogonie souche, en une cellule haploïde mature, le spermatozoïde.

Chez l'homme, la spermatogenèse dure environ 74 jours et a lieu de la puberté jusqu'à la fin de vie. Cette dernière prend place dans les testicules, à une température de 35°C.

Chez l'homme, on observe 200 à 300 lobules par testicule, et 1 à 4 tubes séminifères en peloton par lobule. Au centre de chaque tube séminifère, on observe une lumière et l'épithélium séminifère tapisse chacun de ces tubes.

Dans cet épithélium se trouvent des cellules germinales qui réalisent la spermatogenèse, et qui reposent sur la lame basale. Au niveau périphérique, on trouve les spermatogonies, et au niveau de la lumière, les spermatozoïdes qui sont les cellules germinales les plus matures.

La spermatogenèse se déroule en trois étapes :

- La première étape est celle de multiplication. Les spermatogonies subissent une succession de mitoses pour maintenir le pool de réserve, la dernière mitose aboutit à la formation de spermatocytes primaires, diploïdes. Une spermatogonie donne 4 spermatocytes primaires.
- La deuxième étape constitue la phase de division, et correspond à la méiose. Les spermatocytes primaires subissent une première division réductionnelle pour donner les spermatocytes secondaires, eux haploïdes. Ces derniers vont subir une deuxième division équationnelle pour obtenir les spermatides également haploïdes. Un spermatocyte primaire va donner suite à ces deux divisions de méiose 4 spermatides.

- Enfin, la troisième étape est celle de la différenciation, également appelée spermiogénèse. C'est à cette phase que se mettent en place l'acrosome et le flagelle pour la différenciation des spermatides en spermatozoïdes.

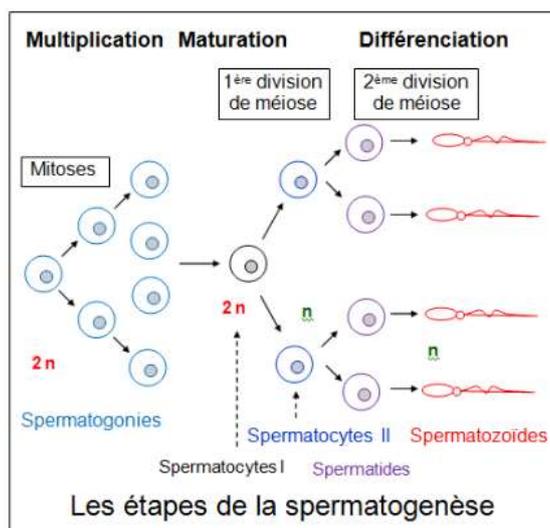


Figure 18 : les étapes de la spermatogénèse

Le spermatozoïde est alors composé :

- D'une tête, avec un noyau très dense et homogène
- D'un col constitué de protéines fibreuses
- Et du flagelle.

Les spermatozoïdes produits par le testicule sont immobiles. Ils vont acquérir, au cours du transit dans l'épididyme, leurs propriétés de mobilité, et ainsi pouvoir féconder l'ovule.

La spermatogénèse est essentiellement soumise à un contrôle hormonal.

Au niveau hypothalamique, la GnRH est synthétisée de façon discontinue. Cette dernière va induire au niveau de l'hypophyse la synthèse de deux hormones gonadotropes, la FSH et la LH. Ces deux hormones sont sécrétées de façon continue et régulière.

La LH possède des récepteurs sur les cellules de Leydig pour induire notamment la synthèse de testostérone, ainsi que celle d'ocytocine et de vasopressine.

Enfin, la FSH possède des récepteurs sur les cellules de Sertoli capables d'induire la synthèse d'une protéine transporteuse de testostérone, l'ABp (Androgen Binding protein), d'inhibine, d'un facteur mitogène, le SGF (Seminiferous Growth Factor), d'IGF1 ou (Insulin Growth factor). Ces différentes synthèses vont ainsi stimuler la spermatogénèse.

Il est à noter que les sécrétions endocrines sont contrôlées, à chaque étage, par rétrocontrôle gonado-gonadique, gonado-hypophysaire et gonado-hypothalamique.

Régulation de la fonction de reproduction chez l'homme

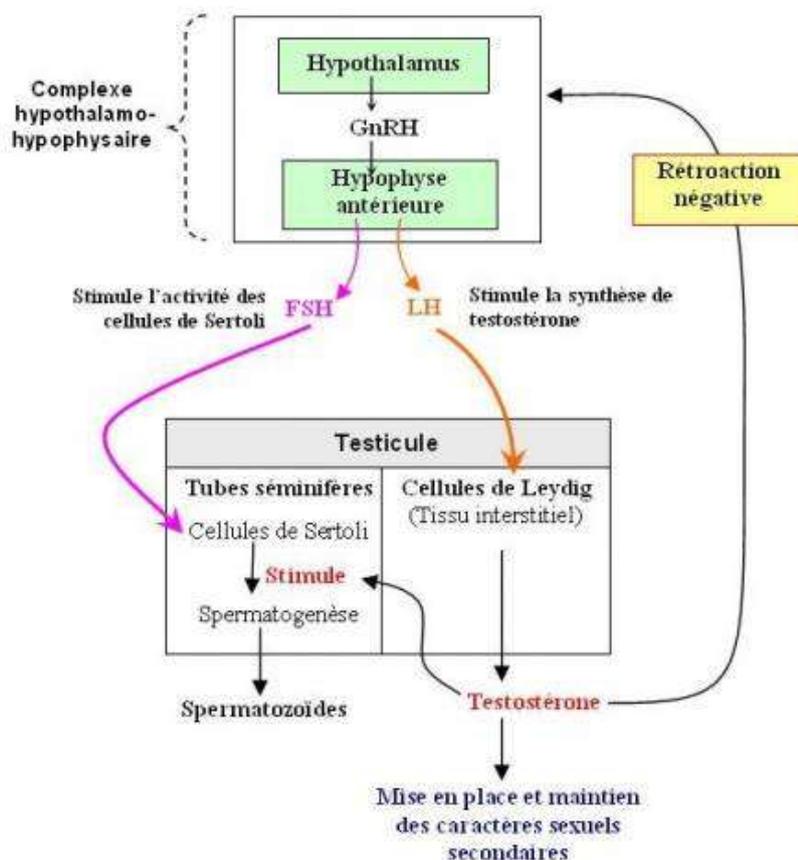


Figure 19 : La régulation de la fonction de reproduction chez l'homme

b. Spermogramme (73,77–81)

Afin d'évaluer la fonction spermatique, un spermogramme est réalisé. Le recueil du sperme se fait par masturbation, au laboratoire, après un délai d'abstinence de 2 à 5 jours. Le sperme est ensuite placé dans une étuve à 37 °C pendant une demi-heure pour permettre sa liquéfaction par les protéases prostatiques. L'analyse des différents paramètres spermatiques se fait selon des normes définies par l'Organisation Mondiale de la Santé, en 2010. Le spermogramme consiste en l'étude globale de l'éjaculat. Le volume de l'éjaculat, la viscosité, le pH, la concentration en spermatozoïdes par millilitre, le nombre de cellules rondes, la vitalité des spermatozoïdes, la présence d'agglutinats, la mobilité immédiate et à 4h. La concentration normale, ou normozoospermie, doit être au moins de 15 millions de

spermatozoïdes par millilitre (Mspz/ml), ce qui, pour un éjaculat minimal de 1,5 ml. Des valeurs inférieures définissent l'oligozoospermie qui peut être modérée (entre 10 et 15 Mspz/ml), importante (entre 5 et 10 Mspz/ml), sévère (entre 1 et 5 Mspz/ml) ou extrême (< 1 Mspz/ml). Le risque d'infertilité est multiplié par cinq pour des numérations entre 10 et 20 Mspz/ml et par dix pour les numérations inférieures à 10 Mspz/ml. L'absence de spermatozoïde dans l'éjaculat définit l'azoospermie, qui doit être confirmée après examen du culot de centrifugation. Lorsque de très rares spermatozoïdes sont alors retrouvés, on parle de cryptozoospermie, qui est une notion importante car elle traduit le fait qu'il existe quand même une production de gamètes matures dans le testicule.

Une évaluation qualitative du mouvement se fait par une classification en quatre catégories : mobilité progressive, comprenant les spermatozoïdes à mobilité fléchante (a) et ceux à mouvement progressif mais lent (b), mobilité sur place (c) et immobilité (d). Un sperme normal doit comporter au moins 32 % de spermatozoïdes progressifs (a + b). Dans le cas contraire, on parle d'asthénozoospermie. La vitalité des spermatozoïdes, mesurée par l'utilisation d'un colorant vital, doit normalement être supérieure à 60 %. Ce paramètre de vitalité est lié à la mesure de la mobilité puisqu'un spermatozoïde mobile est un spermatozoïde vivant, tandis qu'un spermatozoïde immobile n'est pas forcément mort. Un éjaculat normal ne doit pas contenir plus de 5 millions/ml de « cellules rondes ». Celles-ci correspondent soit à des cellules germinales jeunes, qui peuvent traduire une desquamation anormale de l'épithélium des tubes séminifères ou un blocage de la spermatogenèse à un stade antérieur à celui des spermatides allongées-spermatozoïdes testiculaires, soit à des polynucléaires neutrophiles qui peuvent être repérés par la coloration brune de leurs granulations. Il y a leucospermie quand la concentration des polynucléaires dépasse 1 M/ml.

Valeurs	
Volume	1,5 – 6 mL
Concentration des spermatozoïdes	>15 millions/mL et > 39 millions/éjaculat
Mobilité (1 heure après l'éjaculation)	Progressive (a+b) > 32% Totale (a+b+c) >40%
Morphologie	>4% selon la classification de Kruger >23% selon la classification de David modifiée
Vitalité	> 60%
Leucocytes	< 1 million/mL

Figure 20 : les valeurs de référence de l'OMS (2010)

DEFINITION	
Hypospermie	Volume éjaculat < 1,5mL.
Oligozoospermie	Numération < 20M/mL ou < 39 millions de spermatozoïdes dans l'éjaculat.
Azoospermie	Absence totale de spermatozoïdes : <ul style="list-style-type: none"> - Soit azoospermie non obstructive (ou sécrétoire) par défaut de la spermatogenèse. La FSH est élevée. Des spermatozoïdes peuvent être retrouvés à la biopsie testiculaire. - Soit azoospermie obstructive (ou excrétoire) en cas d'obstacle sur les voies excrétrices. La FSH est basse. Des spermatozoïdes peuvent être retrouvés à la biopsie testiculaire.
Asthénozoospermie	Moins de 32% de spermatozoïdes mobiles progressifs (a+b)
Tératozoospermie	Moins de 4 % de spermatozoïdes normaux (classification de Kruger)
Nécrospermie	Plus de 42% de spermatozoïdes morts.

Figure 21 : Définition de quelques anomalies de sperme.

Si les valeurs du spermogramme sont normales, un seul spermogramme est suffisant.

En cas d'anomalie au premier spermogramme, il est nécessaire de contrôler les conditions d'examen (délai d'abstinence, conditions de recueil) et un deuxième spermogramme, avec environ trois mois d'intervalle, doit être réalisé.

c. Test de migration survie

Le test de migration survie, encore appelé test de sélection-survie, test d'aptitude à l'AMP, ou test de migration sélective, est obligatoire avant tout parcours d'AMP. Il permet de sélectionner les spermatozoïdes en fonction de leur mobilité et de leur morphologie grâce à des gradients de concentration du mélange d'une solution colloïdale de particules de silice et d'un milieu de culture. Cette technique permet donc de sélectionner *a priori* les plus féconds. Ce test aide à déterminer la technique d'AMP la plus adaptée au couple.

En laboratoire, on recueille l'éjaculat de sperme ; le recueil est effectué après deux à cinq jours d'abstinence sexuelle.

La technique couramment utilisée est la centrifugation sur gradient de densité. Cette dernière permet d'éliminer notamment le plasma séminal et les cellules épithéliales présents dans le sperme, et ainsi de sélectionner les spermatozoïdes mobiles progressifs dans le culot, et d'initier la réaction de capacitation des spermatozoïdes.

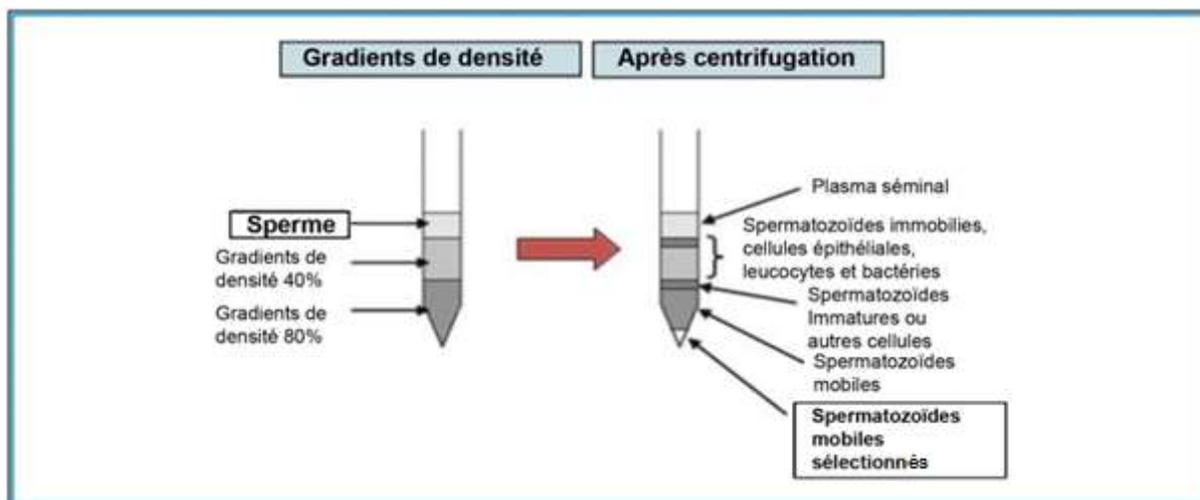


Figure 22 : Test de migration survie

d. Bilan hormonal masculin (73)

L'axe hypothalamo-hypophysaire testiculaire est le système endocrinien le plus important chez l'homme. Une activité importante de cet axe a lieu pendant la vie fœtale lorsque le testicule se développe, pendant les 6 premiers mois après la naissance et pendant la puberté. A l'âge adulte, la FSH, la LH, sécrétées de façon pulsatile, la testostérone et l'inhibine B sériques reflètent la fonction testiculaire.

Les dosages hormonaux sont effectués dans le sérum.

- La testostérone totale

La sécrétion de testostérone dépend entre autres de l'âge du patient et du moment de la journée. Cette sécrétion diminue avec le vieillissement et est régulée par un rythme circadien avec un pic de concentration matinale. Il est donc recommandé de la doser entre 8h et 10h du matin. Dans le sang, la testostérone est présente sous 2 formes : libre (environ 2%) et liée aux protéines (environ 98%). Le dosage de la testostérone totale fournit une évaluation de la fonction des cellules de Leydig.

- La FSH et la LH

Ces deux hormones sont produites par l'hypophyse de manière pulsatile. Les concentrations sériques de FSH et de LH fournissent des informations importantes sur l'origine du dysfonctionnement testiculaire.

- L'inhibine B

Cette glycoprotéine est produite par les cellules de Sertoli, sa production dépend à la fois du nombre de cellules de Sertoli, de facteurs provenant des cellules germinales, et des gonadotrophines. Chez l'homme, l'inhibine B est le principal régulateur négatif de la libération de FSH par rétrocontrôle. Sa concentration sérique est régulée par un rythme circadien, les concentrations sont élevées le matin et faibles en début de soirée. Entre les concentrations en inhibine B et la concentration des spermatozoïdes, il existe une faible corrélation positive.

- La prolactine

L'hyperprolactinémie inhibe la sécrétion de la GnRH et peut entraîner un hypogonadisme central. Plus le taux de prolactine est élevé, plus l'axe gonadique est réprimé et plus la dysfonction sexuelle et l'infécondité peuvent en résulter.

Bilan endocrinien	Normes chez l'homme
Testostérone totale	1,42 – 9,23 ng/mL
LH	0,60 – 12,00 UI/L <i>Standardisation : WHO LH 2nd IS 80/552</i>
FSH	1,2 – 7,8 UI/L <i>Barbotin Al et al. Eur J Endocrinol (2015), 172, 669-676</i>
Inhibine B	92 – 316 pg/mL (valeurs référence établies chez 377 hommes normozoospermes) <i>Tec. Inhibin B Gen II ELISA</i>
La Prolactine	2 – 15 ng/mL

Figure 23 : Bilan hormonal masculin

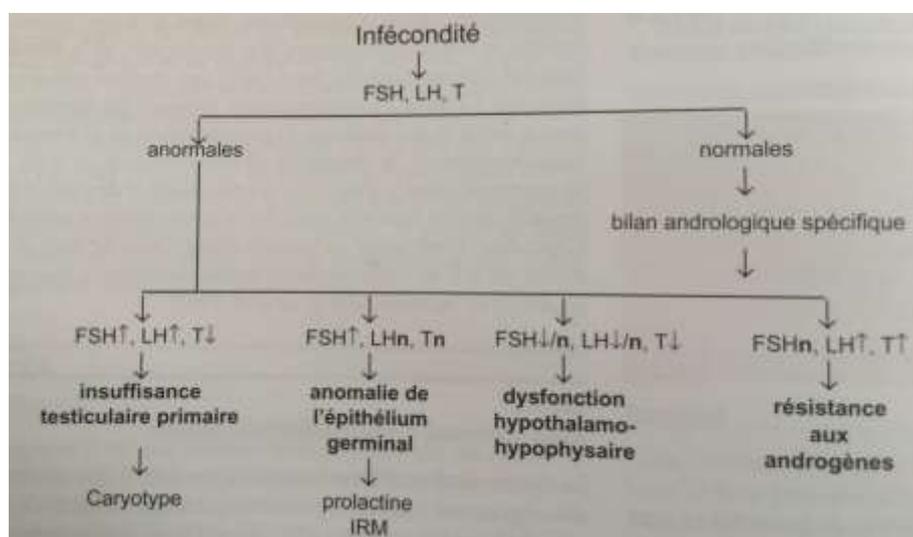


Figure 24 : Bilan d'infécondité masculine

III. Identifier l'étiologie de l'infertilité

Pour rappel, les principales causes d'infertilité du couple sont dans un tiers des cas d'origine féminine, dans 20% d'origine masculine et dans 40% d'origine mixte. Dans environ 10% des cas, le problème est inconnu.

A. Les causes féminines (70,72,74,82,83)

a. L'âge maternel (75)

Les femmes ont des enfants de plus en plus tard. En effet, d'après les données de l'INSEE, en France en 2010, les femmes ont en moyenne eu leur premier enfant à 28 ans, soit quatre ans plus tard qu'à la fin des années 1960. On estime qu'en 2014, l'âge moyen du premier enfant est d'environ 30 ans. Le recul de l'âge de la première grossesse est d'abord intervenu chez les femmes les plus diplômées, puis s'est généralisé à l'ensemble des femmes. En effet, les plus diplômées se mettent en couple plus tard, et vivent plus longtemps à deux avant de devenir mères.

Or, comme évoqué précédemment, pour les femmes en bonne santé, les chances de tomber enceinte sont de 25% par cycle à l'âge de 25 ans. A 35 ans, ces chances diminuent à 12% par cycle, diminuent encore à 6% par cycle à l'âge de 40 ans, et sont de 3% par cycle à 43 ans.

b. Les troubles de l'ovulation

Les troubles de l'ovulation concernent 30% des causes féminines d'infertilité. La cause de ces troubles peut se situer à n'importe quel niveau de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

i. Un dérèglement hypothalamo-hypophysaire

L'organisme entier envoie de nombreuses informations à l'hypothalamus. Toutes ces informations ont une influence sur la pulsativité de la sécrétion de LH-RH et l'altération de cette sécrétion va engendrer une dysovulation plus ou moins importante. Comme vu précédemment, une origine psychogène comme des troubles du comportement alimentaire, du stress, des psychoses peut bloquer l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien et donc engendrer une dysovulation. De même, plusieurs facteurs environnementaux comme une toxicomanie ou l'exposition à des substances toxiques, peuvent interagir sur cet axe.

ii. Le syndrome des ovaires polykystiques

Cinq à 10% des femmes sont touchées par ce syndrome, ce qui en fait la première cause d'infertilité féminine. Les micro-kystes observés sont dus au blocage de la maturation des follicules au stade antral. Aucun de ces follicules n'arrive à atteindre le stade pré-ovulatoire, il ne peut donc pas y avoir d'ovulation. On retrouve

fréquemment ce problème chez les femmes obèses, dû à l'hyperinsulinisme ou une insulino-résistance, ainsi que chez les femmes ayant trop de testostérone.

iii. L'insuffisance ovarienne

L'insuffisance ovarienne se caractérise par une diminution prématurée de la réserve ovarienne (stock folliculaire), se traduisant par une aménorrhée secondaire survenant avant 40 ans. Cela touche 2 à 3 % des femmes. La réserve ovarienne est dans ce cas fortement diminuée, et donc avec l'âge moyen du premier enfant de plus en plus élevé, la chance de tomber enceinte par cycle est fortement diminuée. Ce vieillissement ovarien peut être aggravé par le tabagisme, une mauvaise alimentation, une chirurgie ovarienne, une chimiothérapie, une ménopause précoce. Les signes cliniques évocateurs d'une insuffisance ovarienne sont les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale due à une carence en œstrogènes, une incontinence urinaire, et une ostéopénie précoce.

c. Les obstructions tubaires bilatérales (84)

Les altérations tubaires sont le plus souvent d'origine infectieuse. Ces altérations empêchent la rencontre des gamètes au niveau des trompes de Fallope et ainsi la fécondation. La stérilité tubaire peut être due à des salpingites, des chirurgies pelviennes, des grossesses extra-utérines.

Le *Chlamydia* et les gonocoques sont les germes responsables de salpingites stérilisantes.

d. L'endométriose(9)

L'endométriose est une maladie fréquente chez la femme de cause encore méconnue. C'est une maladie gynécologique récidivante dans laquelle on retrouve du tissu endométrial en dehors de l'utérus : sur les ovaires, les trompes, les ligaments qui soutiennent l'utérus, et moins fréquemment sur les autres organes du petit bassin, comme la vessie, l'intestin, et le vagin. La symptomatologie de l'endométriose est essentiellement douloureuse et parfois hémorragique. L'endométriose peut provoquer des lésions suffisamment importantes pour former un obstacle mécanique bilatéral à la rencontre des gamètes et donc engendrer des problèmes de fertilité.

B. Les causes masculines (73,78,79,82,83)

a. Dysfonction sexuelle

Une dysfonction sexuelle peut être la cause de problèmes physiques ou psychologiques qui induisent une perturbation de l'érection et/ou de la fréquence des rapports sexuels, suffisants pour empêcher le dépôt de sperme dans le vagin.

Les dysfonctions sexuelles représentent 1% des causes primaires d'infécondité masculine.

b. Causes immunologiques

Plusieurs publications ont montré que des causes immunologiques pouvaient être présentes chez 3-36% des couples inféconds (WHO 1987, Naz 2004). La présence d'anticorps anti-spermatozoïdes est considéré comme une cause de diminution relative de la fécondité sans empêcher totalement la conception. Leur présence peut néanmoins détériorer leur capacité fécondante à différents niveaux : diminuer leur vitalité, mobilité, pénétration du mucus et altérer l'interaction spermatozoïde-ovocyte. La formation d'anticorps anti-spermatozoïdes peut succéder à une infection, une inflammation, une chirurgie, un traumatisme ou à une obstruction de l'appareil urogénital.

Le dépistage de ces anticorps se fait par la réaction d'agglutination mixte directe ou le test de fixation des immunobiles. Si le taux d'adhérence des particules à des spermatozoïdes mobiles est d'au moins 50%, l'infécondité peut être expliqué par une cause immunologique.

Pour augmenter la fécondité de l'homme, on va tout d'abord traiter la pathologie concomitante, si ce traitement s'avère infructueux, le couple a recourt à l'IIU voire la FIVc ou l'ICSI . Quand le taux d'anticorps anti-spermatozoïdes est supérieur à 80%, l'ICSI est recommandée.

c. Causes génétiques (85)

Les anomalies chromosomiques sont plus fréquentes chez l'homme infécond que fécond. Une analyse standard du caryotype doit être proposée à tout homme dont la spermatogenèse est altérée. L'anomalie la plus fréquente est le syndrome de Klinefelter. La prévalence de ce syndrome est d'un garçon sur 600.

Le syndrome de Klinefelter est une affection génétique. Le nombre total de chromosome est alors de 47 avec une formule 47, XXY, au lieu de 46 avec une

formule 46,XY. Le chromosome X supplémentaire provient soit du père soit de la mère.

Les manifestations physiques apparaissent à la puberté : une augmentation des glandes mammaires (gynécomastie) peut être observée, les testicules restent petits (hypogonadisme), et la pilosité est peu développée. A l'âge adulte, on retrouve une absence quasi-complète de spermatozoïdes (cryptozoospermie) ou complète (azoospermie) chez l'homme porteurs de ce syndrome.

Ces manifestations sont dues à une diminution voire un épuisement de la testostérone à la puberté chez les garçons porteurs de ce symptôme alors que normalement la sécrétion de testostérone devrait augmenter.

Cette diminution de testostérone entraîne une atrophie des tubes séminifères, à l'origine des problèmes de fertilité.

Il n'existe pas de traitement pour ce symptôme, à part l'administration de testostérone dès le début de la puberté pour éviter l'apparition de la plupart des manifestations physiques.

Pour les problèmes d'infertilité, après spermogrammes et biopsie ou ponction testiculaire, si des spermatozoïdes sont retrouvés, la FIV-ICSI peut être proposée au couple. Si aucun spermatozoïde n'est retrouvé, le couple peut avoir recours à un don de sperme.

d. Causes centrale hypothalamo-hypophysaire (86)

Le syndrome de Kallmann de Morsier est une maladie du développement neuronal définie par l'association d'un déficit gonadotrope congénital et d'une diminution plus ou moins complète de l'odorat (hyposmie ou anosmie). Cette maladie est responsable d'une anomalie de la migration des neurones à GnRH pendant la vie fœtale, secondaire à la perturbation du développement des terminaisons olfactives essentielles à cette migration. La prévalence est de 1/10 000 et touche plus souvent les hommes que les femmes (entre 5 et 10 hommes pour une femme)

Le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrophique congénital est rarement suspecté avant l'âge de la puberté, en effet les sujets consultent le plus souvent devant une absence de développement pubertaire. Il est parfois évoqué devant l'existence d'une cryptorchidie uni- ou bilatérale ou d'un micropénis au cours de la période néonatale,

Le diagnostic hormonal d'hypogonadisme hypogonadotrophique repose sur la mise en évidence d'une concentration de testostérone totale sérique basse associée, dans la majorité des cas, à une baisse concomitante des gonadotrophines LH et FSH.

Le traitement de cette maladie va tout d'abord permettre de "déclencher" le développement pubertaire avec des injections de testostérone. Dans un deuxième temps, un traitement de l'infertilité est nécessaire par l'injection d'une hormone hypothalamique (GnRH) par une pompe ou par l'injection d'hormones ayant l'activité des hormones hypophysaires manquantes. Ces traitements sont en général dispensés dans les services hospitaliers d'endocrinologie de la reproduction.

e. Causes iatrogènes (87)

Ces causes sont reconnues quand les anomalies des paramètres spermatiques sont considérées comme dues à une étiologie médicale ou chirurgicale.

Certains médicaments peuvent perturber de façon temporaire ou permanente la fertilité masculine par une altération de la spermatogenèse, de la maturation epididymaire des spermatozoïdes, leur transport, leur métabolisme, leur mobilité, leur capacitation et/ou de leur capacité à pénétrer l'ovocyte.

Le cancer des testicules, la maladie de Hodgkin, les lymphomes non Hodgkinien et les leucémies peuvent, par la maladie elle-même ou le traitement, avoir des effets nocifs sur la fertilité. De plus les médicaments à action hormonale influent indirectement sur la spermatogenèse par inhibition des fonctions gonadotrophiques de l'hypophyse.

On peut observer suite à une intervention chirurgicale, notamment après une anesthésie générale, une suppression temporaire de la fécondité qui peut durer de 3 à 6 mois.

Les obstructions iatrogènes peuvent avoir été provoquées par des cures de hernie.

Une irradiation de la région génitale provoque la plupart du temps l'arrêt irréversible de la spermatogenèse avec une stérilité ultérieure.

La vasectomie est la cause la plus fréquente d'obstruction chirurgicale et provoque également la production d'anticorps anti-spermatozoïdes.

Avant toute chimiothérapie ou radiothérapie, une cryoconservation du sperme doit être recommandée à tout patient, conformément à la loi de bioéthique du 7 juillet 2011. De plus, l'utilisation de tout médicament ayant une possible influence sur la fertilité doit être discutée chez les hommes jeunes dont le projet parental est inachevé.

f. Causes systémiques

De nombreux facteurs systémiques peuvent affecter négativement la fécondité masculine et la qualité du sperme :

- La consommation de produits toxiques comme l'alcool, les drogues ou l'exposition à des substances toxiques ;
- une chaleur excessive (bains chauds, conduite automobile prolongée, utilisation d'ordinateur posé sur les cuisses, exposition professionnelle) peut diminuer la spermatogenèse ;
- De même, une fièvre supérieure à 38,5°C peut altérer la spermatogenèse pendant une période allant jusqu'à 6 mois (WHO 1987).
- Enfin, une inflammation des testicules ou orchite peut être observée en cas d'oreillons, ou d'autres infections notamment celle à coxsackie ou herpès virus. Cependant, les oreillons survenant avant la puberté ou sans orchite, ne perturbent pas la fécondité. Par contre, associés à une orchite chez l'homme ils peuvent provoquer une stérilité pour certains alors que pour d'autres la récupération de la production des spermatozoïdes peut nécessiter jusqu'à 2 ans.

Partie IV : les traitements en AMP

Pour prétendre à l'AMP, il faut en France être un couple hétérosexuel, et il n'y a pas de délais d'infertilité minimum requis pour la prise en charge. La sécurité sociale prend en charge à 100% l'AMP. En pharmacie, la patiente doit présenter l'attestation de prise en charge fournie par la sécurité sociale. Cette attestation comporte le mot « stérilité » ou une référence à l'article L. 322-3-12. Le matériel nécessaire aux injections non fourni dans les conditionnements des médicaments ne sera quant à lui pas remboursé. Jusqu'au 43ème anniversaire de la femme, sont prises en charge 6 IUIs et 4 tentatives de FIVc ou d'ICSI. Lors de la naissance d'un enfant, le total repart à zéro.

I. Les différents protocoles (70,74,82,83,88)

L'AMP regroupe les différentes techniques basées sur la manipulation des gamètes permettant à un couple infertile d'obtenir une grossesse. Les lois de Bioéthique encadrent ces techniques, de même que le guide des bonnes pratiques cliniques et biologiques en AMP. (89) La loi précise que le caractère pathologique de l'infertilité doit être médicalement diagnostiqué.

A. Induction de l'ovulation + rapports programmés

L'induction de l'ovulation vise à corriger les troubles de l'ovulation. C'est la seule technique non encadrée par la loi de Bioéthique.

a. Le but

Le but de l'induction de l'ovulation est de permettre une ovulation après le recrutement d'une ou deux follicule(s) maximum. Dans ce protocole, on utilise des médicaments inducteurs de l'ovulation. Cette technique permet de connaître le jour de l'ovulation, et ainsi synchroniser la rencontre des gamètes. Les rapports sexuels sont donc programmés lors du cycle d'induction de l'ovulation. Cette technique a pour objectif de se rapprocher au maximum de la physiologie.

b. Les indications

Ce protocole est pratiqué en cas de troubles de l'ovulation comme les anovulations liées à un hypogonadisme hypo-gonadotrope ou comme les dysovulations liées aux syndrômes des ovaires polykystiques.

c. La technique

Avant chaque stimulation, un bilan minimum de base doit être effectué, comportant des dosages hormonaux, le contrôle de la perméabilité tubaire, le spermogramme, et un test post-coïtal.

Un anti-oestrogène (comme le CLOMID®) est utilisé en première intention notamment dans le syndrome des ovaires polykystiques. Cet anti-oestrogène stimule la croissance folliculaire en libérant la FSH de l'inhibition exercée par l'oestradiol en début de cycle.

Les gonadotrophines par voie sous cutanée peuvent être utilisées à petite dose entre 25UI et 150UI maximum (ex : PUREGON®).

Dans les aménorrhées d'origine hypothalamique, on utilise les pompes à LH-RH afin de rétablir la stimulation de l'axe gonadotrope par la libération pulsatile de LH-RH exogène.

Cette stimulation est suivie par des dosages d'oestradiol, de progestérone et de LH ainsi que de l'échographie endo-vaginale. L'efficacité du traitement est optimisée par le monitoring qui contrôle les grossesses multiples afin de les limiter. En cas d'une hyperstimulation, soit plus de deux follicules recrutés, on demande au couple de ne pas avoir de rapports afin d'éviter les grossesses multiples.

Pour améliorer la qualité de l'ovulation, une gonadotrophine chorionique est utilisée pour mimer l'action de la LH.

Les rapports sexuels sont programmés le jour de l'ovulation et les 2 jours suivants.

d. Les complications

Ce mode de traitement est assez contraignant de par sa surveillance et de par les rapports programmés en fonction du quotidien du couple et de leur emploi.

On constate une augmentation statistique du risque d'avortements spontanés précoces et de grossesses extra-utérines lors de ce protocole.

Seuls les gynécologues et endocrinologues peuvent prescrire les gonadotrophines par voie sous cutanée, mais ce n'est pas le cas pour les anti-oestrogènes. De ce fait, il n'y a pas toujours de monitoring de l'ovulation ce qui peut provoquer des grossesses multiples (plus de 3 enfants).

B. Induction de l'ovulation + IIU

Après 6 cycles d'induction simple de l'ovulation avec rapports programmés et un test post-coïtal positif, on envisage la réalisation d'IIU. Cette insémination a lieu avec le sperme du conjoint.

a. Le but

Cette méthode favorise la rencontre entre le spermatozoïde et l'ovocyte dans les voies génitales féminines.

On contourne alors l'obstacle cervical qui pouvait poser problème. On augmente également le nombre de spermatozoïdes mobiles à proximité du site de fécondation.

b. L'indication

Cette technique est principalement utilisée en cas de test post-coïtal négatif, car la glaire altère les spermatozoïdes. De même, en cas de conisation (intervention qui consiste à enlever une partie du col utérin) la glaire peut être altérée. En effet, c'est le col utérin qui sécrète la glaire cervicale. Cette dernière est indispensable à la bonne migration des spermatozoïdes jusque dans la cavité utérine.

c. Le traitement du sperme

Pour réaliser une IIU, il faut disposer d'au moins 1 million de spermatozoïdes mobiles progressifs avec une survie positive à 24h. Le test de migration-survie devra être positif pour cette méthode.

Pour cela, le sperme obtenu après masturbation est préparé, lavé, et trié au laboratoire pour sélectionner les spermatozoïdes les plus mobiles.

Le recueil de sperme est placé dans une étuve afin d'obtenir une liquéfaction afin que les spermatozoïdes soient observables au microscope. Les spermatozoïdes sont en suspension dans le liquide séminal. Afin de reproduire la sélection naturelle normalement opérée par l'appareil génital féminin quand les spermatozoïdes traversent la glaire cervicale, ils sont préparés à la fécondation grâce à la technique de gradient de densité.

d. Le traitement inducteur de l'ovulation

La femme va subir un traitement inducteur de l'ovulation pour favoriser le développement d' 1 ou 2 follicule(s). Ce traitement est le même que lors de rapports

programmés. Un anti-œstrogène (comme le CLOMID®) ou des gonadotrophines (comme le PUREGON®) à faible doses sont utilisés.

Le déclenchement de l'ovulation, lorsqu'un ou deux follicules sont jugés de taille optimale à l'échographie, se fait par l'injection de gonadotrophine chorioniques (hCG) comme l'OVITRELLE® qui mime le pic physiologique de LH précédant l'ovulation.

L'insémination a lieu 36h après ce déclenchement. L'insémination de sperme frais se fait par l'intermédiaire d'un petit cathéter souple dans la cavité utérine chez une patiente en position gynécologique.

Cette technique représente plus de 40% des activités en AMP.

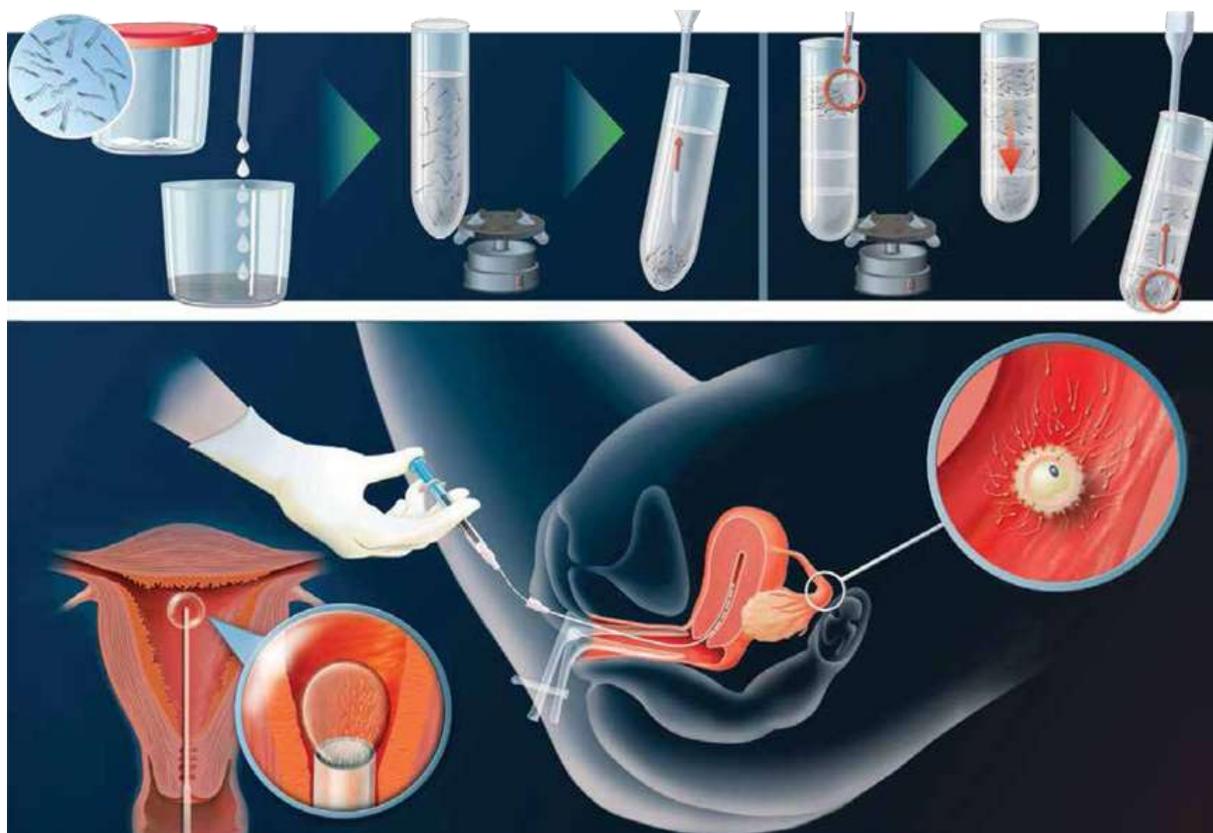


Figure 25 : l'insémination artificielle

e. Les complications

Les couples doivent être informés du risque principal de grossesse multiple encouru. La stimulation ovarienne est moins forte qu'en cas de FIVc, ce risque est donc moins important.

C. FIVc

La Fécondation *In Vitro* classique est une fécondation qui a lieu au laboratoire, c'est-à-dire en dehors de l'appareil génital féminin. Une fois cette fécondation faite, il y aura transfert d'un ou plusieurs embryon(s) dans l'utérus.

a. Le but

La rencontre entre des gamètes mâles et femelles est provoquée en dehors des organes reproductifs féminins, lorsqu'elle n'est pas possible ou ne se fait pas correctement dans les trompes. De cette manière, le laboratoire va reproduire les premières étapes de développement de l'embryon : de la fécondation à ses premières divisions.

b. L'indication

Après échec des IIUs, le couple peut avoir recours à la FIVc.

Certains couples passeront directement à cette étape. C'est le cas si l'infertilité est d'origine tubaire chez la femme ; en effet, une obstruction tubaire bilatérale due à une salpingite ou des antécédents de grossesse extra-utérine, empêche la fécondation de se faire correctement dans les trompes.

De plus, l'endométriose est une autre indication de FIVc : dans cette pathologie, la propagation de l'endomètre en dehors de l'utérus, entraîne une altération des fonctions tubaires.

Enfin, une oligoasthénozoospermie modérée (nombre total de spermatozoïdes après préparation entre 500 000 et 1 000 000) oriente vers une FIVc.

c. Les techniques

Avant de commencer les étapes de FIVc, on cherche en général à synchroniser les deux ovaires. Pour cela on peut utiliser une contraception œstro-progestative. La pilule produit une suppression momentanée de la fonction ovarienne pour aboutir à une meilleure homogénéité de la cohorte des follicules antraux disponibles pour la stimulation ovarienne ; celle-ci peut alors débuter avec des follicules de taille semblable, ce qui constitue le meilleur gage d'obtention de follicules de même taille le jour de la ponction ovocytaire et donc des ovocytes de meilleure qualité. Elle diminue aussi le risque d'ovulation spontanée prématurée. En cas de contre-indication à la pilule, un traitement par œstradiol (PROVAMES® par exemple) peut parfois être envisagé.

i. Hyperstimulation ovarienne contrôlée

En FIVc, plusieurs types de protocoles de stimulation sont utilisés. La stimulation ovarienne en FIVc a pour but d'amener plusieurs follicules à maturité afin d'obtenir

des ovocytes matures et en nombre suffisant ; c'est la première étape qui consiste en une hyperstimulation ovarienne contrôlée.

Avec de fortes doses de gonadotrophines (comme le PUREGON®), supérieures à 150UI, on stimule les ovaires.

Pour éviter une ovulation spontanée pouvant entraîner une perte des ovocytes avant le prélèvement par ponction, on peut utiliser un antagoniste de la GnRH (ex : l'ORGALUTRAN®) ou un agoniste de la LH-RH (ex : le DECAPEPTYL®).

L'ovulation est, elle, déclenchée par gonadotrophine chorionique (ex : OVITRELLE®).

Le choix du protocole sera adapté à chaque patiente pour obtenir la meilleure folliculogénèse en fonction de leur âge, leur IMC, le statut ovarien, les éventuelles réponses ovariennes, la consommation de tabac, le statut endométrial et les antécédents d'ovaires polykystiques.

Le protocole antagoniste

Lors du protocole antagoniste, la stimulation commence à J1 du cycle par la FSHr à doses élevées (>150 UI par jour), soit le lendemain de l'arrêt du PROVAMES® ou de la pilule oestroprogestative.

A partir de ce moment, un monitoring par échographie et prise de sang a lieu tous les matins. L'échographie contrôle le nombre et la taille des follicules, la prise de sang contrôle les taux d'œstradiol, de progestérone et de LH.

Les injections de gonadotrophines se font le soir de façon quotidienne à heure fixe. L'antagoniste de la Gn-RH est introduit entre J6 et J7 une fois que les follicules ont atteint la taille de 14 mm. Celui-ci est injecté afin de bloquer une éventuelle ovulation naturelle.

Une chute d'œstradiol peut être observée à l'introduction de l'antagoniste, elle n'est pas péjorative. Une fois que les follicules auront atteint 18mm de diamètre, le déclenchement pourra se faire avec une injection de gonadotrophine chorionique (hCG) à l'heure définie par le praticien. En effet la ponctualité est primordiale car la ponction aura lieu environ 36h après cette injection.

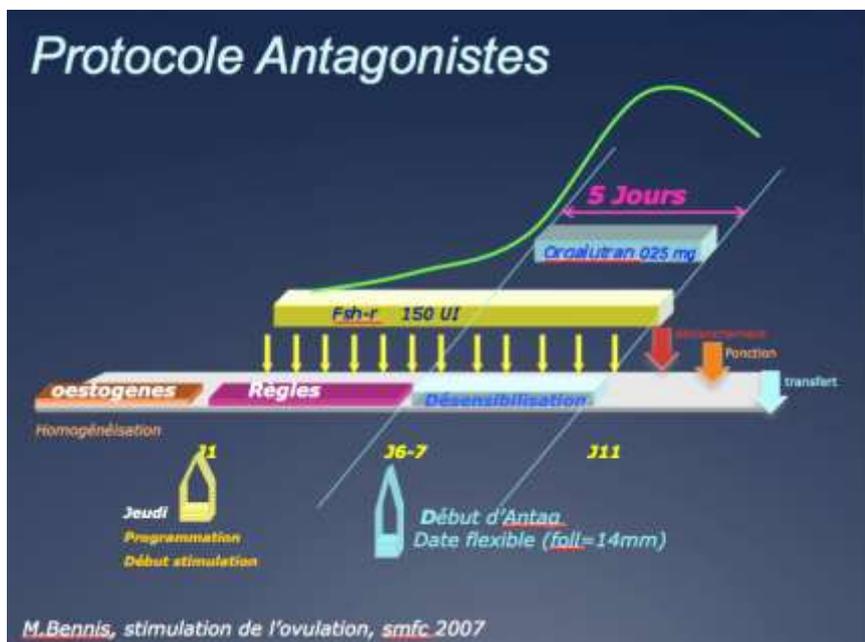


Figure 26 : protocole antagoniste

Protocole agoniste long

L'administration d'un agoniste donne lieu à la libération de FSH et de LH, puis à une phase de désensibilisation qui correspond à un blocage de l'hypophyse.

Ce protocole agoniste long commence, par la phase de désensibilisation, par l'injection d'un agoniste de la LH-RH, le DECAPEPTYL®, soit à 0,1mg de façon quotidienne en sous-cutanée, soit en une injection unique à 3mg sous forme à libération prolongée en IM par une infirmière, ou le SYNAREL® en pulvérisation nasale à raison de deux fois par jour.

En cas de libération prolongée, le DECAPEPTYL LP® est injecté dans le muscle fessier en phase lutéale, à J21. Après 5 à 15 jours, un saignement comparable aux règles indique la mise au repos des ovaires.

Douze à quinze jours après le début du protocole, les injections quotidiennes de FSH commencent à des doses de 150 UI à 400 UI, tous les soirs à heure fixe.

En cas d'injection quotidienne, le DECAPEPTYL® est injecté chaque jour pendant un peu moins de 3 semaines pour mettre au repos les ovaires et éviter l'ovulation prématurée. Cette injection commence au premier ou au deuxième jour du cycle. De

même, le SYNAREL® s'administre en pulvérisation nasale matin et soir chaque jour pendant un peu moins de 3 semaines.

Environ 15 jours après le début de ces injections quotidiennes, s'ajoutent les injections quotidiennes de Gonadotrophines à des doses de 150 à 400 UI.

Le monitoring, comme lors du protocole antagoniste se fait le matin par échographie et prise de sang. En fonction des résultats de ce monitoring, le praticien prévient la patiente du moment idéal pour l'injection de la gonadotrophine chorionique.

La ponctualité de l'injection est encore une fois primordiale pour que la ponction se déroule correctement environ 36h après. Ce protocole dure un peu moins d'un mois.

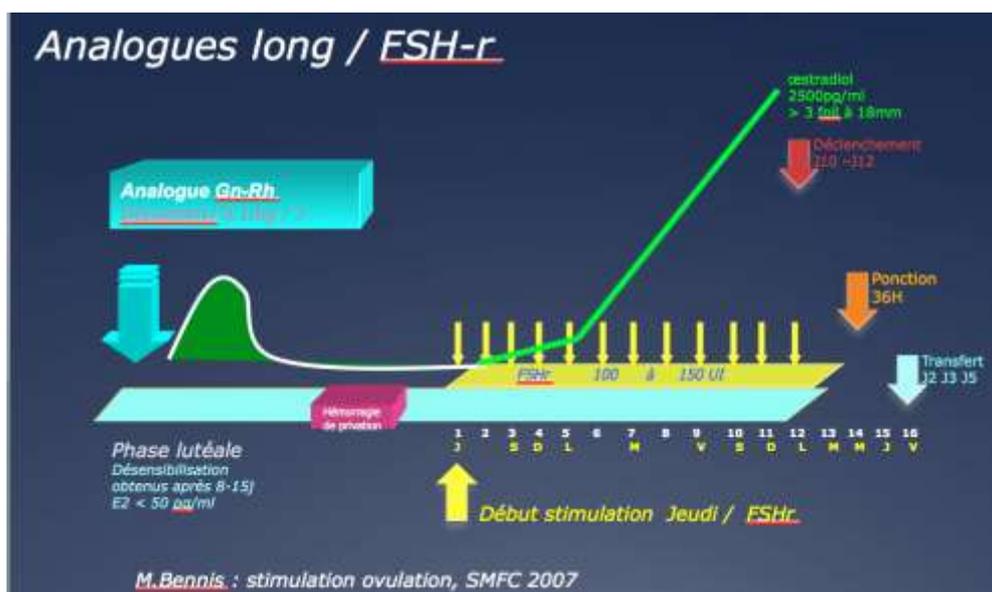


Figure 27 : protocole analogue long

Protocole agoniste court

Le protocole court se traduit par l'administration concomitante des gonadotrophines et de l'agoniste de la Gn-RH comme le DECAPEPTYL® à 0,1 mg tous les jours à heure fixe ou le SYNAREL® en nasal. Ce protocole permet de réduire la durée et les doses d'hormones reçues.

De même, le monitoring par échographie et prise de sang débutent environ 6 jours après le début de la stimulation.

En fonction de ce monitoring, le praticien indique à la patiente le moment et l'heure à respecter pour l'injection de gonadotrophine chorionique, pour ensuite réaliser la ponction environ 36h après cette injection.

Avec ce protocole, on observe néanmoins un nombre d'ovocytes recueillis légèrement inférieur qu'avec les autres protocoles.

ii. La ponction ovarienne

La ponction des ovocytes a exactement lieu 34 à 36h après l'injection de gonadotrophine chorionique. En effet celle-ci doit se faire avant l'ovulation et est réalisée par voie vaginale avec contrôle échographique et sous anesthésie générale ou locale. Une sonde endo-vaginale munie d'un guide permet d'aspirer grâce à une aiguille les follicules de plus de 14 mm de diamètre.



Figure 28 : Ponction ovarienne

Le liquide folliculaire prélevé est maintenu à 37°C. 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.

Dès le soir de la ponction, des ovules de progestérone sont prescrits pour permettre une bonne nidation dès le jour du transfert.

iii. La fécondation

La seconde étape consiste en l'étape de FIVc proprement dite. Celle-ci a lieu au laboratoire le jour de la ponction ovocytaire. Le sperme frais, recueilli après masturbation le plus souvent, ou le sperme congelé (autoconservation comme avant une chimiothérapie ou sperme d'un donneur) sera préparé afin de sélectionner les spermatozoïdes les plus mobiles.

Les ovocytes sont mis en contact avec le sperme préparé, dans du milieu de culture spécifique. Chaque ovocyte recueilli est mis en présence d'un nombre suffisant de spermatozoïdes mobiles, environ 100 000.

Le premier jour de la FIVc correspond au jour de la fécondation.

Le deuxième jour on réalise au laboratoire un examen sous binoculaire pour voir s'il y a eu fécondation ou non. En cas de fécondation, on est au stade zygote. Le troisième jour, les embryons en développement normal sont au stade de quatre cellules.

iv. Le transfert de(s) l'embryon(s)

Le transfert d'embryon(s) dans la cavité utérine constitue la troisième étape. La patiente est installée en position gynécologique, et un cathéter fin et souple transfère les embryons dans la cavité utérine par la voie vaginale. La plupart des équipes transfère deux embryons, mais pas plus pour éviter les grossesses multiples. On recommande même désormais de transférer un embryon unique afin d'éviter les grossesses gémellaires.

Trois types de transfert embryonnaires sont utilisés en fonction des laboratoires :

- Le transfert à J2-J3.
- Le transfert des embryons au stade blastocyste à J5-J6.
- Le transfert différé qui a lieu après congélation d'embryons surnuméraires jugés de « bonne qualité » lors d'un précédent protocole, au stade J3 ou blastocyste.



Figure 29 : Le transfert d'embryon

d. Les complications

La stimulation ovarienne peut provoquer certaines complications allant des désagréments mineurs aux complications graves. Ces complications, qui nécessitent l'hospitalisation de la patiente, ne représentent que 1 à 2 % des cas, mais en l'absence de soins appropriés, elles peuvent entraîner une menace vitale. Ainsi, il faut informer cette dernière des potentielles complications afin qu'elle puisse les reconnaître et consulter dans les meilleurs délais si jamais elles survenaient.

Les complications mineures :

La stimulation ovarienne peut provoquer un certain nombre d'effets indésirables comme des douleurs abdominales, une sensation de pesanteur dans le bas ventre accompagnée ou non de douleurs lombaires, des tensions mammaires, une rétention d'eau, des troubles de l'humeur, des céphalées et enfin une prise pondérale. Le pharmacien prévient la patiente de ces effets indésirables et lui conseille la prise de paracétamol pour la soulager.

Les complications modérées :

Cette technique peut également provoquer chez la patiente des nausées associées plus ou moins à des vomissements et à des diarrhées. Si ces gênes sont trop importants, le pharmacien conseillera à la patiente de consulter soit son gynécologue soit son médecin traitant.

Les complications majeures :

Nous évoquerons la complication la plus grave : le syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

L'hyperstimulation ovarienne résulte d'une réponse folliculaire trop importante lors de la stimulation suivie d'une injection de gonadotrophines chorioniques (HCG). Elle se manifeste le plus souvent dans la semaine qui suit le déclenchement de l'ovulation par injection d'HCG. Les ovaires sont plus ou moins volumineux. Les follicules sont transformés en corps jaunes après l'ovulation, de façon massive et brutale. Le taux d'œstradiol est très élevé. La perméabilité capillaire est augmentée, en particulier au niveau des séreuses (péritoine, plèvre, péricarde) et entraîne un passage massif de liquide et de protéines de l'espace vasculaire vers ces tissus. Il en résulte la création d'un troisième secteur liquidien, une baisse de la diurèse, une insuffisance rénale fonctionnelle et une hypovolémie.

L'OMS a établi une classification du syndrome d'hyperstimulation ovarienne:

L'hyperstimulation ovarienne mineure provoque une augmentation du volume ovarien de moins de 5 cm, une sensation d'inconfort pelvien, une production excessive d'œstradiol.

L'hyperstimulation ovarienne modérée provoque une augmentation du volume ovarien allant de 5 à 12 cm accompagnée de troubles digestifs ainsi que d'une distension abdominale.

Enfin, l'hyperstimulation ovarienne sévère est définie quant à elle à une augmentation du volume ovarien de plus de 12 cm, accompagnée d'une ascite, d'une insuffisance rénale, d'un épanchement pleural. Cette complication peut entraîner des accidents thrombo-emboliques graves qui sont traités par anti-coagulants en dose curative et par le port de bas de contention.

Dans tous ces cas, une hospitalisation est nécessaire pour surveiller la patiente. La surveillance se fait par contrôle de la tension artérielle, de la diurèse, du poids, du périmètre abdominal. L'échographie permet le contrôle du volume ovarien, un bilan sanguin vérifie les fonctions vitales, et une radiographie pulmonaire pourra être faite en cas de dyspnée. Le pharmacien informe la patiente qu'en cas de symptômes pouvant évoquer une hyperstimulation, la consultation médicale est urgente.

D. FIV avec ICSI (90)

Le terme "ICSI", utilisé pour la fécondation *in vitro* avec micro-injection, provient du terme anglais : " Intra Cytoplasmic Sperm Injection". Le premier bébé né par ICSI remonte à l'année 1992 suite à une avancée technologique d'une équipe de médecins belges, et en 1993 pour la France.

a. Le but

Le but de l'ICSI est de permettre l'introduction d'un spermatozoïde dans le cytoplasme ovocytaire en court-circuitant les étapes de fécondation où le spermatozoïde traverse les différentes couches de l'ovocyte.

En effet, en cas de spermatozoïdes peu nombreux (oligozoospermie) et/ou peu mobiles (asthénozoospermie) dans le sperme de l'homme, cette fécondation aurait été difficile en FIVc. L'ICSI est une véritable révolution car elle permet pour la première fois à des hommes souffrant d'une infécondité sévère de concevoir un enfant, alors qu'auparavant la médecine leur proposait seulement de recourir à un don de sperme.

b. L'indication

Les indications de l'ICSI sont essentiellement masculines.

L'oligo-asthéo-tératozoospermie majeure non améliorée par le test de migration survie est une des indications de cette technique d'AMP. L'azoospermie obstructive va nécessiter une ponction épидидymaire ou testiculaire pour retrouver des spermatozoïdes afin de réaliser par les biologistes une fécondation par ICSI.

L'avantage de cette technique est qu'il suffit d'un seul spermatozoïde par ovocyte.

c. Les techniques

La différence avec une FIV classique repose uniquement sur la méthode utilisée au laboratoire. Pour le couple, il n'y aura aucune différence de traitement par rapport à la FIV classique. La stimulation ovarienne se fait donc comme précédemment détaillée.

Les spermatozoïdes sont recueillis soit sur éjaculat, soit suite à une biopsie épидидymaire ou testiculaire, simultanément à la ponction ovocytaire (synchrone) ou en différé (désynchrone).

Une fois le recueil des ovocytes et des spermatozoïdes réalisé, les biologistes préparent les deux gamètes.

Les ovocytes ponctionnés sont entourés par leurs cellules nourricières formant le complexe cumulo-ovocytaire. Les ovocytes subissent une décoronisation grâce à l'action d'une enzyme, la hyaluronidase, suivie de rinçage. L'état et la maturité des ovocytes sont répertoriés.

Afin de reproduire la sélection naturelle normalement opérée par l'appareil génital féminin quand les spermatozoïdes traversent la glaire cervicale, les spermatozoïdes sont préparés à la fécondation grâce à la technique de gradient de densité. Après plusieurs lavages et passages dans une centrifugeuse, on élimine le plasma séminal, de façon à sélectionner les spermatozoïdes les plus mobiles. Le biologiste sélectionne l'un d'eux : ce choix se fait sur plusieurs critères, l'essentiel étant sa mobilité et sa morphologie.

La micro-injection du spermatozoïde dans l'ovocyte est faite sous microscope avec un dispositif de grande précision et deux micromanipulateurs. Ces micromanipulateurs qui sont en réalité deux grandes aiguilles de verre (micropipettes) retranscrivent les gestes du laborantin à l'échelle de la cellule.

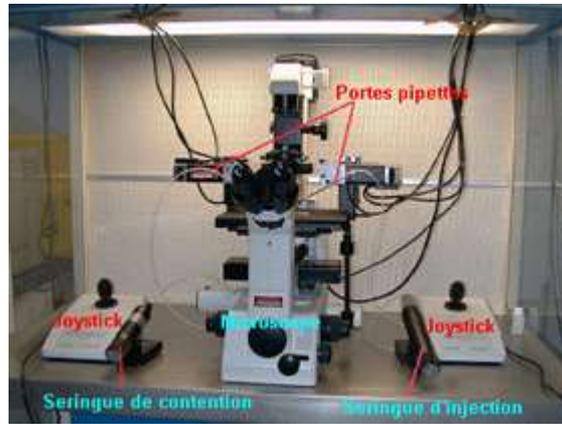


Figure 30 : Microscope utilisé pour les FIV-ICSI

La pipette de contention, pipette la plus large, maintient fermement l'ovocyte en l'aspirant pendant l'injection. Cette pipette permet d'orienter l'ovocyte de façon à ce que le premier globule polaire ne se trouve pas à proximité du site d'injection. La seconde pipette biseautée est une pipette d'injection. Elle immobilise le spermatozoïde par effet de cisaillement du flagelle, puis elle aspire la queue en premier. Les mouvements du spermatozoïde sont ralentis par l'utilisation de polyvinyl pyrrolidone (PVP) ou de hyaluronate de sodium.

La pipette d'injection traverse la zone pellucide et la membrane plasmique de l'ovocyte. Ensuite, elle injecte le spermatozoïde entier avec un peu de milieu de culture. La méthode pour l'injection consiste à aborder le site d'injection à 3h, de positionner le globule polaire à 6h ou à 12h à distance du fuseau méiotique. Le biologiste peut alors retirer la pipette.

Cette opération est réalisée pour tous les ovocytes de la patiente. Les ovocytes micro injectés sont placés dans leur boîte de culture et on vérifie alors leur intégrité.

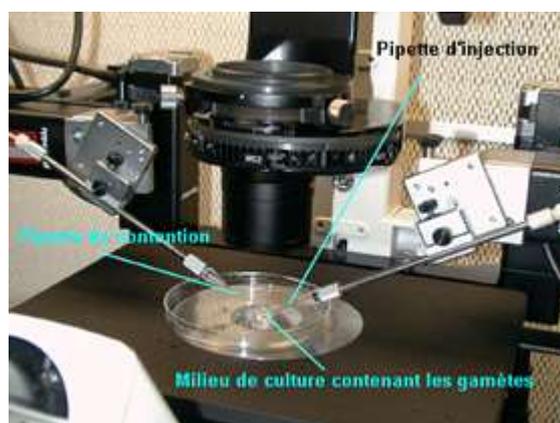


Figure 31 : les pipettes du microscope



Figure 32 : la FIV-ICSI

d. L'IMSI

L'IMSI ou Injection intracytoplasmique de spermatozoïdes morphologiquement sélectionnés est une technique de FIV basée sur le même principe que l'ICSI sauf que le grossissement utilisé au microscope pour sélectionner le spermatozoïde passe de 400 à 6000. Ce procédé permet d'évaluer le degré de vacuolisation céphalique qui détermine la qualité nucléaire du spermatozoïde.

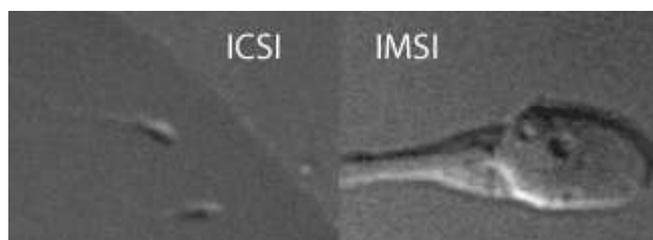


Figure 33 : Différence de grossissement pour la sélection du spermatozoïde entre l'ICSI (x400) et l'IMSI (x6000).

e. Les complications (90,91)

Les complications liés à la stimulation ovarienne sont les mêmes qu'en cas de FIVc. Néanmoins, le rapport de la Haute Autorité de Santé montre que le risque de prématurité est environ une fois et demie supérieur pour les enfants conçus par ICSI, comparativement à ceux conçus naturellement. De plus, le risque de petit poids est presque deux fois plus élevé.

Le rapport de la HAS explique aussi que « les études de grande cohorte avec un long suivi à 5 ans n'ont pas rapporté de différences majeures entre les enfants conçus naturellement ou après ICSI quant au développement physique, cognitif et psychologique ».

Le principal risque, comme pour les enfants conçus naturellement, reste la mortalité et la morbidité associées aux grossesses multiples.

E. Maintien de la phase lutéale

Un niveau faible de progestérone peut réduire les chances d'implantation : la phase lutéale doit donc être soutenue. Le gynécologue prescrit donc de la progestérone 200mg par voie vaginale à raison de 2 ovules par jour dès le déclenchement de l'ovulation et jusqu'à la 12^{ème} semaine de grossesse.

II. Rôle du pharmacien d'officine

Grâce à son écoute, ses conseils pour le bon déroulement des traitements, le pharmacien constitue un «partenaire », un « allié » pour le couple tout au long de son parcours d'AMP. Ainsi, le pharmacien devra être capable de leur expliquer le protocole en cours et donc les médicaments qu'ils se verront administrer afin qu'ils se sentent rassurés et confiants quant à l'issue de leur projet de conception.

Enfin, il a un rôle d'alerte en cas d'apparition d'effets secondaires et d'orientation vers une consultation spécialisée le cas échéant.

A. Les principaux médicaments utilisés en AMP (70,74,82,83,92–94)

a. Les anti-oestrogènes

i. Clomid® : citrate de clomifène

Le CLOMID® est utilisé pour stimuler l'ovulation, comme nous l'avons vu précédemment en cas de rapports programmés ou d'insémination. Cet anti-œstrogène induit l'ovulation en agissant par inhibition compétitive du rétrocontrôle des œstrogènes au niveau hypothalamique, ce qui aboutit à une élévation de la FSH. Cette élévation de FSH entraîne la maturation folliculaire et donc l'ovulation.

La posologie recommandée est d'un comprimé de 50 mg par jour du 5^{ème} au 10^{ème} jour du cycle.

Comme tout médicament, cet anti-œstrogène peut provoquer des effets indésirables auxquels le pharmacien doit être attentif de manière à orienter la patiente si nécessaire :

- Des troubles visuels comme une vision floue, la persistance des images lumineuses, des scotomes scintillants, une baisse de l'acuité visuelle doivent être pris au sérieux. Ces problèmes engendrent un arrêt définitif du traitement

et un examen ophtalmologique complet. Ces symptômes peuvent apparaître pendant ou après ce traitement et sont habituellement réversibles.

- Une hypertrophie ovarienne peut être observée mais est modérée par rapport aux gonadotrophines. Des douleurs pelviennes en cours de traitement doivent alerter, ainsi qu'une augmentation de poids et qu'une sensation de gonflement généralisé. En effet dans ce cas, il faut rechercher une augmentation du volume des ovaires par échographie.
- Enfin, des bouffées de chaleur peuvent être ressenties à cause de l'effet anti-oestrogénique.

b. Les agonistes de la LH-RH

i. Décapeptyl® : Triptoréline

Le DECAPEPTYL® est utilisé en association avec les gonatrophines au cours d'une induction de l'ovulation en vue d'une fécondation *in vitro* dans les protocoles agonistes longs et courts. Il se présente en boîte de 7 flacons de poudre et de 7 ampoules de solvant de 1 mL.

Ce traitement, en entraînant une inhibition de la sécrétion gonadotrope, empêche la sécrétion du pic de LH et ainsi évite que l'ovulation se produise trop tôt, avant la ponction ovarienne.

L'injection se fait tous les jours en sous-cutanée à partir du deuxième jour du cycle menstruel, jusqu'à la veille du jour fixé pour le déclenchement de l'ovulation. Cette injection se fait en association avec celle de gonadotrophine en cas de protocole agoniste court. En cas de protocole agoniste long, les gonadotrophines sont ajoutées environ 15 jours après le début du DECAPEPTYL®.

Des bouffées de chaleur et une hyperhidrose peuvent être ressenties pendant le traitement. L'association avec les gonadotrophines peut entraîner un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Ainsi, le pharmacien doit avertir la patiente des différents symptômes pouvant apparaître et insister sur l'importance d'aller consulter.

ii. Décapeptyl LP® : Triptoréline

Le DECAPEPTYL LP® 3mg est utilisé en association avec les gonadotrophines au cours d'une induction de l'ovulation en vue d'une fécondation *in vitro* dans les protocoles agonistes longs. Son mode d'action est le même que celui vu précédemment. Le DECAPEPTYL LP® 3 mg se présente sous la forme d'un flacon de poudre et d'une ampoule de solvant de 2 mL. Dans la boîte se trouve également une seringue avec 2 aiguilles : l'une pour la préparation de la solution et l'autre pour l'injection en IM.

L'injection se fera en intra-musculaire dans le muscle fessier en phase lutéale, à J21. Douze à quinze jours après le début de ce protocole, les injections quotidiennes de gonadotrophines commencent.

Dus à la baisse du taux d'œstrogènes, la patiente peut ressentir certains effets indésirables dont les plus fréquents sont des bouffées de chaleur, une hyperhidrose, des céphalées, une baisse de la libido, des troubles de l'humeur et du sommeil... L'association avec les gonadotrophines peut entraîner une hyperstimulation ovarienne. De la même manière, le pharmacien doit avertir la patiente des différents symptômes pouvant apparaître et l'orienter vers une consultation si nécessaire. En cas d'endométriose, la patiente peut se plaindre d'une exacerbation des symptômes, c'est-à-dire des douleurs pelviennes et des dysménorrhées, en début de traitement. Ces symptômes disparaîtront en 1 à 2 semaines.

iii. Le Synarel® : Nafaréline

Le nafaréline est un décapeptide de synthèse , analogue de la GnRH naturelle. Cet analogue, après administration quotidienne pendant 3 à 4 semaines, va induire une diminution de la sécrétion de gonadotrophines, entraînant une diminution de la stéroïdogénèse gonadique et donc une diminution de l'effet des stéroïdes gonadiques, soit une désensibilisation hypophysaire.

L'administration se fait par voie nasale avec une posologie de 400 µg par jour en protocole court, soit une pulvérisation matin et soir ; et avec une posologie de 400 µg à 800 µg par jour en protocole long soit une à deux pulvérisations matin et soir.

La SYNAREL® se présente sous la forme d'un flacon de solution pour pulvérisation nasale à 200 µg par dose.

Une prise de poids, une diminution de la libido, des céphalées, des bouffées de chaleur, de l'acné, des myalgies sont les effets secondaires les plus recensés.

De même, l'association avec les gonadotrophines peut entraîner une hyperstimulation ovarienne et en cas d'endométriозe, la patiente peut se plaindre d'une exacerbation des symptômes, c'est-à-dire des douleurs pelviennes et des dysménorrhées, en début de traitement.

c. Les antagonistes de la LH-RH

i. Orgalutran® : Ganirélix

Le ganirélix est un décapeptide synthétique doté d'une haute activité antagoniste de l'hormone naturelle de libération des gonadotrophines (GnRH). Ce décapeptide est utilisé dans la prévention des pics prématurés de LH chez les femmes en cours d'hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation.

Le jour d'initiation du traitement par ORGALUTRAN® est déterminé en fonction de la réponse ovarienne, c'est-à-dire du nombre et de la taille des follicules en croissance et/ou du taux d'estradiol circulant. Les injections commencent en général vers le 5^e ou 6^e jour de l'administration de FSH, et sont réalisées quotidiennement par voie sous-cutanée. Le début du traitement par ORGALUTRAN® peut être retardé en l'absence de croissance folliculaire.

Le pharmacien doit rappeler à la patiente qu'il faut injecter L'ORGALUTRAN® et la FSH à des sites d'injection différents.

La prescription de l'ORGALUTRAN® est réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou gynécologie/obstétrique et/ou endocrinologie et métabolisme.

ii. Cétrotide® : cétrorélix

Le cétrorélix est un antagoniste du facteur de libération de la LH-RH, et entre ainsi en répétition avec cette hormone lutéinisante pour contrôler la sécrétion des gonadotrophines.

CETROTIDE® est indiqué dans le but de prévenir une ovulation prématurée dans le cas de protocole de stimulation ovarienne contrôlée.

La première injection de CETROTIDE® doit se faire sous la surveillance d'un médecin afin que d'éventuelles réactions allergiques puissent être prises en charge.

Le jour d'initiation de CETROTIDE® est en général le 5^e ou le 6^e jour d'administration de FSH en fonction de la croissance folliculaire après décision médicale.

La prescription du CETROTIDE® est réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou gynécologie/obstétrique et/ou endocrinologie et métabolisme.

d. Les gonadotrophines humaines

- i. Gonal-F® : follitrophine alpha, Puregon® : follitrophine bêta et Elonva® : corifollitrophine alfa*

Ces hormones folliculo-stimulantes recombinantes sont utilisées en faible dose inférieure à 150 UI en cas de stimulation ovarienne, de rapports programmés ou d'insémination ; sont aussi utilisées en forte dose supérieure à 150 UI en cas d'hyperstimulation ovarienne dans le cas des FIVc ou des FIV-ICSI.

Cette gonadotrophine entraîne la maturation folliculaire et donc l'induction de l'ovulation.

La posologie est déterminée par le praticien en fonction du protocole d'AMP utilisé et de la patiente. Un monitoring par échographie et prise de sang se fait tous les matins pour contrôler la maturation des follicules induits par ce traitement, et d'éventuelles modifications de posologie peuvent être décidées par le praticien.

La prescription de ces spécialités est réservée aux spécialistes gynécologues, obstétriciens et endocrinologues.

Les effets indésirables de ces gonadotrophines injectables doivent être connus par le pharmacien. Des douleurs, bleus ou rougeurs au point d'injection peuvent être observés. Ce traitement peut provoquer des nausées, des vomissements, des céphalées, une grande fatigue, une modification de l'humeur avec irritabilité, une sensibilité exacerbée, une augmentation des douleurs d'endométriose. En fin de stimulation, les patientes peuvent ressentir une pesanteur en bas de ventre.

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne doit être expliqué à la patiente, pour qu'elle puisse reconnaître les signes et aller consulter. Ainsi, la symptomatologie du syndrome d'hyperstimulation ovarienne est décrite par des douleurs abdominales, une distension abdominale, une hypertrophie ovarienne marquée, une prise de poids, une dyspnée, une oligurie ainsi que des troubles digestifs. Un bilan clinique peut révéler en cas de syndrome sévère, une hypovolémie, une hémococoncentration, des déséquilibres électrolytiques, une ascite, un épanchement pleural ou une

détresse respiratoire aiguë. En effet, ce syndrome reste peu fréquent mais peut avoir des conséquences graves si on ne consulte pas.

GONAL-F® :

Le GONAL-F® est désormais le plus souvent prescrit et délivré en stylo auto-piqueur.

Le GONAL-F® 300 en stylo pré-rempli contient 8 aiguilles, le GONAL-F® 450, lui contient 12 aiguilles et le GONAL-F®900 contient 20 aiguilles.

La prescription du GONAL-F® est réservée aux spécialistes en gynécologie, gynécologie/obstétrique, endocrinologie et métabolisme ou en urologie.

Depuis 2015, un biosimilaire (un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique, substance qui est produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci, de référence qui a déjà été autorisé en Europe) au GONAL-F® est désormais disponible : le BEMFOLA®.

PUREGON®

Le PUREGON® est conditionné sous la forme de cartouches pour les formes de 300 UI par 0,36 mL avec 6 aiguilles, celles de 600 UI par 0,72 mL avec 6 aiguilles et celles de 900 UI par 1,08 mL avec 9 aiguilles. Ces cartouches sont à utiliser avec le stylo PUREGON PEN®.

Le PUREGON® est également conditionné sous la forme de cinq flacons de 3 mL remplis à 0,5 mL mais sont désormais moins prescrit.

La prescription du PUREGON® est réservée aux spécialistes en gynécologie, gynécologie/obstétrique, endocrinologie et métabolisme ou en urologie.

ELONVA®

L'ELONVA® est le premier stimulant folliculaire à activité prolongée utilisé dans le cadre d'un protocole antagoniste de FIV. En effet, ELONVA® initie et maintient la croissance de multiples follicules pendant une semaine après une seule et unique injection. Si après 7 jours, il est nécessaire de poursuivre la supplémentation en gonadotrophines, il sera recommandé poursuivre par des injections quotidiennes de PUREGON® ou de GONAL-F®.

Il existe deux dosages qui sont fonction du poids et de l'âge de la patiente : 100 µg pour les patientes de moins de 60kg et de moins de 36 ans ; et 150 µg pour celles de plus de 60kg et de moins de 36 ans et également celles de plus de 50kg mais âgées de plus de 36 ans.

La prescription de l'ELONVA® est réservée aux spécialistes en gynécologie, gynécologie/obstétrique ou endocrinologie et métabolisme.

ii. Menopur® :Ménotropine

MENOPUR® contient de la ménotropine présentant une activité FSH et une activité LH. L'activité LH de la ménotropine, produit d'extraction urinaire, provient essentiellement de l'hormone gonadotrophine chorionique humaine, naturellement présente dans les urines post-ménopausales.

Cette gonadotrophine ménopausique est indiquée en cas d'anovulation d'origine hypothalamo-hypophysaire, et dans le cadre d'AMP pour la maturation folliculaire avant l'ovulation.

En cas de surdosage, des effets indésirables peuvent être ressentis : une augmentation de la taille des ovaires, une prise de poids, des douleurs abdominales, une gêne respiratoire. De même des grossesses multiples peuvent survenir de manière assez fréquente. De façon exceptionnelle, on peut recenser des cas d'embolies pulmonaires. Ainsi, en cas de douleurs et d'œdèmes dans un membre ou des douleurs dans la poitrine avec des difficultés à respirer, le pharmacien doit prévenir la patiente de consulter immédiatement, c'est une urgence vitale.

La boîte contient 1 flacon de poudre, 1 seringue pré-remplie de 1 mL de solvant, d'une aiguille de restitution ainsi que de 9 seringues pour l'injection en sous-cutanée et 9 compresses désinfectantes. Les seringues sont graduées en unités FSH/LH de 37,5 UI en 37,5 UI. Le flacon multidose contient 600 UI.

La prescription du MENOPUR® est réservée aux spécialistes en gynécologie, gynécologie/obstétrique, endocrinologie et métabolisme ou en urologie.

iii. Pergoveris® : follitropine alpha, lutropine alpha

Le PERGOVERIS® est composée d'hormones folliculostimulante et lutéinisante produites dans les cellules ovariennes de hamsters chinois par la technique de l'ADN recombinant. Ce traitement est indiqué pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes adultes qui présentent un déficit sévère en LH et FSH, notamment chez les femmes présentant des aménorrhées hypothalamiques.

Ce traitement est très cher et n'est donc, par conséquent, plus beaucoup prescrit.

L'administration du PERGOVERIS® se fait par voie sous-cutanée après reconstitution de la poudre avec le solvant fourni.

La prescription du PERGOVERIS® est réservée aux spécialistes en gynécologie, gynécologie/obstétrique ou endocrinologie et métabolisme.

iv. Luveris® : lutropine alpha

Le LUVERIS® est utilisé pour augmenter la sécrétion d'oestradiol par les follicules, dont la croissance est stimulée par la FSH. Ce traitement est recommandé chez les femmes qui présentent un déficit sévère en hormone lutéinisante (LH) et en FSH, notamment en cas d'aménorrhée hypothalamique.

L'injection sous-cutanée de LUVERIS® se fait après reconstitution de la poudre avec le solvant fourni.

La prescription du LUVERIS® est réservée aux spécialistes en gynécologie, gynécologie/obstétrique ou endocrinologie et métabolisme.

v. Fostimonkit® : urofollitropine

Le FOSTIMONKIT® est composé d'hormones folliculo-stimulante hautement purifiée à partir de gonadotrophines ménopausiques humaines. Cette FSH urinaire n'est plus beaucoup prescrite car désormais les FSH recombinantes posent moins de problèmes au niveau de la sécurité sanitaire. De plus, ce traitement se présente sous la forme de flacon et l'administration se fait donc par seringues, ce qui est moins pratique que les stylos-autopiqueurs, les doses sont moins modulables, et donc moins pratiques, elles vont de 75 UI à 150 UI, jusqu'à 300 UI.

Ce traitement est indiqué en cas d'anovulation chez les femmes n'ayant pas répondu au CLOMID®, ainsi qu'en cas d'hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules.

La prescription du FOSTIMONKIT® est réservée aux spécialistes en gynécologie, gynécologie/obstétrique ou endocrinologie et métabolisme.

e. Les gonadotrophines chorioniques (HCG)

i. Ovitrelle®

OVITRELLE® est un médicament composé de choriogonadotrophine alfa produite par des techniques d'ADN recombinant. Sa séquence d'acides aminés est identique à celle de l'hCG urinaire. Cette dernière se fixe aux cellules de la thèque de l'ovaire, par l'intermédiaire d'un récepteur transmembranaire commun avec la LH.

L'OVITRELLE® est utilisé pour déclencher la maturation folliculaire finale et donc l'ovulation et la lutéinisation précoce après utilisation de médicaments stimulant la croissance folliculaire.

L'injection de 250mg se fera 24 à 48h après la dernière injection d'hormone folliculostimulante ou de gonadotrophine ménopausique humaine lorsque la maturation folliculaire est adéquate.

Si des signes d'hyperstimulation ovarienne apparaissent, comme de volumineux kystes ovariens, une prise de poids, une dyspnée ou une oligourie, il est recommandé de suspendre l'administration d'hCG et de conseiller aux patientes de ne pas avoir de rapports sexuels ou de se protéger par des moyens contraceptifs mécaniques.

La prescription de l'OVITRELLE® est réservée aux spécialistes en gynécologie, gynécologie/obstétrique ou endocrinologie et métabolisme.

B. Les modes d'utilisation des principaux médicaments et leur conservation

Le pharmacien doit informer la patiente des instructions d'utilisation de chaque médicament prescrit afin d'éviter toute mauvaise manipulation en fonction des présentations. De même, il rappellera les conditions de conservation de chaque médicament.

a. Voie nasale

i. SYNAREL®

Le pharmacien prend soin de bien expliquer à la patiente le mode d'utilisation de ce flacon pour pulvérisation nasale afin d'assurer une bonne biodisponibilité du médicament.

Pour éviter tout oubli, il est conseillé à la patiente de noter chaque jour la prise de chaque dose sur un calendrier. Il faut aussi prendre soin de noter la date de première utilisation du flacon. En effet, l'utilisation d'un flacon, au-delà d'un traitement de 30 jours à une posologie de 400 µg par jour ou au-delà d'un traitement de 15 jours à une posologie de 800 µg par jour, peut engendrer la délivrance de quantités insuffisantes, la patiente sera alors sous-dosée. Avant la première utilisation, il est nécessaire d'amorcer la pompe en exerçant plusieurs pressions rapides et fermes, jusqu'à la première pulvérisation.

Avant chaque utilisation, la patiente devra se moucher afin de faciliter l'absorption du produit. De même en cas de rhume et si l'utilisation d'un décongestionnant nasal est nécessaire, il est conseillé de faire la pulvérisation de nafaréline une demi-heure avant l'utilisation du décongestionnant.

Après avoir retiré le clip de sécurité et le capuchon, il faut nettoyer l'extrémité de l'embout en le plaçant de façon horizontale sous un filet d'eau chaude, tout en frottant avec un tissu doux ou le doigt, puis l'essuyer.

Les doigts sont placés à chaque extrémité de la bague et la tête est légèrement penchée en avant. Tout en maintenant le flacon en position verticale, on introduit l'embout vers l'arrière du nez, et on bouche l'autre narine avec le doigt. Tout en inspirant doucement, il faut exercer une seule pression ferme et rapide sur le fond du flacon. Après la pulvérisation, l'embout est retiré de la narine et la patiente penche sa tête en arrière pour assurer une bonne répartition du produit vers l'arrière du nez.

Après avoir fini d'utiliser ce médicament, il faut recommencer l'étape de nettoyage de l'embout et remettre le clip de sécurité puis le capuchon protecteur.

En fonction de la posologie, on renouvelle ces opérations en prenant soin de changer de narine.

Si la posologie est de 400 µg par jour, la patiente réalise une pulvérisation matin et soir en changeant de narine entre chaque utilisation.

Si la posologie est de 800 µg par jour, la patiente réalise une pulvérisation dans chaque narine matin et soir.

Il est important de rappeler à la patiente de ne pas interrompre le traitement si des règles surviennent.

b. Voie injectable

L'administration des principaux médicaments utilisés en AMP se fait par voie sous cutanée. La première injection se fait sous contrôle médical direct. Le pharmacien recommande à la patiente de prendre rendez-vous avec un ou une infirmière pour réaliser cette injection et pour qu'elle apprenne les bons gestes d'administration à la patiente elle-même ou à son conjoint. Si la patiente ne se sent pas capable de se piquer elle-même, il faut la rassurer et lui dire que l'infirmière pourra venir tous les jours pour lui administrer son traitement. Le site d'injection doit changer tous les jours pour éviter les effets indésirables liés à l'injection comme une induration et une douleur.

La première étape avant toute injection consiste, après une bonne hygiène des mains, en la fixation de l'aiguille. Après avoir retiré la languette détachable de l'aiguille, il faut visser l'embout fileté du stylo à l'intérieur du capuchon extérieur de l'aiguille. On peut ensuite enlever le capuchon extérieur de l'aiguille tout en laissant le capuchon intérieur en place.

Avant toute injection, la zone d'injection sera alors désinfectée avec une compresse imbibée d'alcool modifié puis on laissera sécher la zone au moins une minute. La patiente doit pincer entre son pouce et l'index la zone d'injection, et insérer la totalité de l'aiguille à 90°C. Il est important de pousser le bouton poussoir jusqu'au bout et de rester appuyer pendant 10 secondes avant de retirer l'aiguille. Il faut ensuite réaliser un point de pression avec une compresse imbibée d'alcool pendant deux à trois secondes au point d'injection.

Après l'injection, il faut mettre le capuchon et dévisser l'aiguille pour l'enlever et ensuite la jeter dans un container à aiguilles potentiellement fourni et recyclé par la pharmacien (DASRI ou DASTRI). On peut ensuite replacer le capuchon du stylo.

i. ORGALUTRAN®

L'ORGALUTRAN® se présente sous la forme de seringues pré-remplies à usage unique de 0,5 mL avec une aiguille munie d'un capuchon en latex naturel. Il est conditionné dans des boîtes d'une ou de cinq seringues.

Ce médicament se conserve à température ambiante.

Pour l'injection, cette dernière a lieu en sous-cutanée, de préférence dans la cuisse, en changeant de point d'injection tous les jours.

De plus, en raison de la demi-vie du ganirélix, le délai entre deux injections d'ORGALUTRAN® ou de entre la dernière injection d'ORGALUTRAN et celle d'hCG ne doit pas dépasser 30 heures. Dans le cas contraire, un pic prématuré de LH pourrait survenir.

ii. GONAL-F®

Un guide d'utilisation fourni par le laboratoire MERCK SERONO peut être donné à la patiente par le pharmacien. (Annexe 1)

La patiente sélectionne la dose prescrite en tournant le bouton de sélection de la dose (le stylo est gradué de 37,5 en 37,5 UI), si la dose est dépassée, le retour en arrière est possible afin d'atteindre la dose correcte. Il est important de rappeler à la patiente de toujours contrôler l'aspect de la solution : celle-ci doit être lipide, dépourvue de particules et sans bulle d'air.

Le GONAL-F® se présente aussi sous la forme de solution injectable, mais est aujourd'hui moins utilisé que le stylo pré-rempli.

Avant utilisation, le stylo pré-rempli est à conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C jusqu'à la date de péremption. Il peut également être conservé avant ouverture et pendant sa durée de conservation hors du réfrigérateur à une température inférieure à 25 °C pour une période ne dépassant pas trois mois. Au-delà de ces trois mois, le stylo devra être jeté et ramené à la pharmacie pour sa destruction *via* le Cyclamed. Une fois ouvert, le stylo pré-rempli peut être conservé à température ambiante ne dépassant pas 25 °C un mois maximum. Le pharmacien doit conseiller à la patiente

d'inscrire sur le stylo la date de la première utilisation afin de respecter ces modalités de conservation.

iii. PUREGON®

Puregon Pen® est un stylo qui se recharge à l'aide de cartouche. Pour cela, il faut retirer le bouchon en le dévissant, installer la cartouche dans le chargeur du stylo (support jaune) et enfin revisser le corps du stylo. Il faut s'assurer de l'alignement de la flèche et de la barre pour une bonne installation de la cartouche. On peut à ce stade fixer l'aiguille, cette aiguille est à changer avant chaque injection.

Lors de l'étape d'amorçage du stylo, on ôte l'enveloppe de protection de l'aiguille, et on maintient le stylo l'aiguille pointée vers le haut. Il faut tourner le sélecteur de dose jusqu'à entendre un seul clic. Et à ce stade, on pousse le bouton d'injection afin d'amorcer le stylo : une gouttelette apparaît alors à l'extrémité de l'aiguille, signe que le stylo est prêt à être utilisé.

A l'aide du sélecteur de dose, on sélectionne la dose en partant de « 0 » et en tournant doucement jusqu'à la valeur, prescrite par le médecin, lisible dans la grande fenêtre (le stylo est gradué de 25 en 25 UI). Il faut être vigilant car le retour en arrière n'est pas possible. Si la valeur est dépassée, il faut tourner la molette jusqu'au bout et pousser le bouton pour revenir au point de départ et à nouveau sélectionner la juste dose. (Annexe 2)

PUREGON® doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), et ne surtout pas être congelé. Pour plus de facilité, PUREGON® peut être conservé par le patient à une température ne dépassant pas 25 °C, pendant une période unique ne dépassant pas 3 mois. Au-delà de cette période, ce médicament devra être ramené à la pharmacie pour qu'il soit éliminé *via* le cyclamed.

Pour la solution en cartouche, une fois le joint d'obturation en caoutchouc de la cartouche percé par une aiguille, le produit peut être conservé pendant un maximum de 28 jours.

iv. MENOPUR®

Pour réussir l'administration du MENOPUR®, il existe deux étapes clés : la reconstitution et l'injection.

La solution injectable doit être préparée en mélangeant la poudre et le solvant.

Pour cela, il faut enlever le bouchon du flacon de poudre et désinfecter la surface, caoutchouc à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool. Après avoir retiré le capuchon protecteur de la seringue de solvant, il faut y fixer l'aiguille de reconstitution fermement sur cette dernière. Ensuite, on enfonce ensuite l'aiguille au centre de la membrane en caoutchouc du flacon de poudre pour y associer le solvant : le transfert se fait doucement avec la pointe de l'aiguille contre la paroi du flacon. Après avoir retiré la seringue et son aiguille de reconstitution du flacon, la poudre est dissoute en faisant tourner délicatement le contenu du flacon afin de veiller à ne pas créer de bulles responsables de douleurs à l'injection.

Pour l'injection, prendre une des seringues jetables pour l'injection et retirer le capuchon de l'aiguille. Le flacon doit être posé sur une surface plane et stable. L'aiguille doit être enfoncée au centre de la membrane en caoutchouc du flacon. Le piston de la seringue jetable doit être enfoncé à fond. Il faut ensuite retourner le flacon et la seringue et aspirer la dose prescrite par le médecin. (Annexe 4)

Avant reconstitution, le flacon doit être conservé au réfrigérateur dans l'emballage d'origine sans être congelé. Après reconstitution, la solution peut être conservée pendant un maximum de 28 jours à une température inférieure à 25°C. IL est important de rappeler à la patiente que ce flacon est un flacon multidose contenant 600 UI.

v. OVITRELLE®

Comme pour le GONAL-F®, un guide d'utilisation pourra être fourni au pharmacien par le laboratoire MERCK SERONO afin de le donner à la patiente lors de la délivrance de son traitement.

Pour la sélection de la dose, on tourne délicatement le bouton de sélection de dose, faisant apparaître une ligne droite sur l'écran d'affichage, on continue de tourner jusqu'à voir s'afficher le nombre 250.

Après l'injection et tout en maintenant le bouton de sélection enfoncé, l'aiguille est retirée de la peau et la patiente vérifie que l'écran d'affichage indique désormais « 0 ». (Annexe 3)

Avant son utilisation, le stylo doit être conservé au réfrigérateur jusqu'à la date de péremption, après ouverture, ce dernier doit être utilisé immédiatement.

C. Le rôle du pharmacien dans l'analyse de l'ordonnance et le suivi du traitement (95)

Compte-tenu de la diversité de traitement de stimulation de l'ovulation, le pharmacien a un rôle majeur et initial lors de la présentation de l'ordonnance. Il doit tout d'abord vérifier la recevabilité de l'ordonnance, c'est-à-dire qu'elle doit comporter l'identification du prescripteur, l'identification du malade, les médicaments et leurs posologies, la date et la signature du prescripteur. Dans ce type de traitement, l'article L 322-3-12 doit apparaître sur l'ordonnance pour justifier de la prise en charge à 100%. De plus, certains médicaments ont une prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, gynécologie-obstétrique ou en endocrinologie et métabolisme.

Il rappelle à la patiente l'indication de chaque médicament en fonction du protocole de soin, son dosage et donne les conseils associés :

- Il existe des règles hygiéno-diététiques à respecter : se reposer, manger équilibré, arrêter de fumer et de boire de l'alcool, pratiquer une activité sportive (pas trop intense), et se détendre (Annexe 6-7-8) ;
- Dans ce type de protocole, il est important de respecter des horaires ; on préconise de réaliser les injections de stimulation ovarienne le soir, en effet, le monitoring par prise de sang et échographie se fait en général le matin, permettant l'éventuelle adaptation de dose le soir même. En cas d'oubli, l'injection peut se faire au maximum avec une heure de décalage par rapport à l'heure initialement prévue. Ceci est valable pour tous les médicaments excepté l'OVITRELLE® dont l'injection doit se faire au quart d'heure près, l'heure de la ponction étant décidée en fonction de celle du déclenchement de l'ovulation.
- Les manipulations, les modes d'injections et de conservations doivent être expliqués aux patients, comme détaillé précédemment. Pour cela, le pharmacien met à disposition des patients concernés une salle dédiée aux « entretiens pharmaceutiques » permettant la confidentialité des traitements et assurant la disponibilité du professionnel de santé vis-à-vis de leurs

interrogations. De même, le pharmacien prend aussi le temps de fournir toute la documentation nécessaire notamment des guides d'utilisation adapté à chaque traitement ainsi qu'un carnet de fertilité du couple que le pharmacien peut se procurer via le laboratoire Merck Serono. (Annexe 1-2-3-4-5-9-10-11) Enfin il expliquera les effets indésirables possibles afin que la patiente puisse consulter dès leur apparition et continuer son protocole en toute sécurité.

- Il est conseillé au pharmacien de délivrer à la patiente tout le traitement en une seule fois ; en effet, ces traitements, assez coûteux, ne sont pas forcément en gestion de stock. Si la patiente oublie de revenir, il se peut qu'au moment de faire par exemple son injection d'OVITRELLE® la pharmacie soit fermée ou doive commander son traitement dont les horaires d'injection sont à respecter impérativement et ne peuvent pas être décalés !

Le pharmacien peut conseiller à la patiente de tenir un calendrier de traitement pour ne pas oublier la prise de ses médicaments ou d'utiliser une application sur son smartphone telle que Fertilistim (rappel des prises de médicaments et des rendez-vous médicaux) pour ainsi permettre une bonne observance. Certains génériqueurs comme BIOGARAN ou TEVA fournissent des dossiers de soin avec de nombreux encarts permettant aux patients de classer leurs ordonnances, leurs bilans biologiques, leurs rendez-vous, leurs plans de prise des médicaments.

- Le pharmacien se doit de donner à la patiente une boîte DASRI pour éliminer ses déchets de soins à risques infectieux, comme les aiguilles et les recycler. Il vérifie en fonction de la posologie si le nombre d'aiguilles présentes dans la boîte correspond au nombre de jours prescrits ; en effet, il faut également préciser à la patiente qu'une aiguille se jette dans le container DASRI directement après l'injection pour éviter tout risque infectieux et qu'une même aiguille ne doit en aucun cas être utilisée pour deux injections. Enfin, le pharmacien, en fonction du nombre d'UI prescrit par jour et du nombre de jours vérifie la quantité de stylos ou de cartouches à délivrer.

Pour les injections intramusculaires de DECAPEPTYL LP®, le pharmacien rappelle à la patiente de prendre rendez-vous avec une infirmière car ce type d'injection ne peut être réalisé que par un professionnel de santé qualifié.

- Enfin, le pharmacien, au centre du réseau médical, peut conseiller au couple de s'adresser à un psychologue qualifié en AMP pour l'aider à mieux vivre l'épreuve que constitue ce long parcours de soin et se sentir écouté et

rassuré. De même, il existe des associations auprès desquelles le couple peut se rapprocher afin de discuter avec d'autre couple vivant la même situation et ainsi ne pas se sentir « isolé », « incompris » ou « différents » des autres futurs parents, comme le BAMP qui est un collectif qui regroupe des centaines de personnes qui ont eu un parcours an AMP.

CONCLUSION

En France, 2% des naissances sont issues de l'AMP et cela nécessite des traitements contraignants, coûteux et impactants sur la vie des couples concernés. Le pharmacien d'officine ainsi que l'ensemble de l'équipe officinale ont un rôle majeur de conseil et de soutien pendant cette période difficile, et ce, à toutes les étapes : du désir de grossesse, à l'orientation vers une consultation préconceptionnelle, jusqu'à l'AMP et son aboutissement. La bonne observance des traitements mis en œuvre sera déterminante dans la réussite du protocole d'AMP ; c'est pourquoi, le professionnel de santé se doit d'être disponible et de connaître au mieux les indications des médicaments qu'il dispense, leurs modes d'administration, leurs horaires de prise et leurs éventuels effets secondaires afin que les couples soient rassurés et se sentent encouragés à poursuivre leur traitement jusqu'au bout. En effet, ces protocoles restent, bien que remboursés par la sécurité sociale, très coûteux et leur non-suivi a des répercussions économiques importantes.(Annexe13)

Dans le cadre des « nouvelles missions » du pharmacien, et à condition que l'officine bénéficie d'une salle d'entretien thérapeutique (gage de confidentialité), il serait judicieux de mettre en place l'éducation thérapeutique des patients suivis en AMP en les recevant en entretien individuel. Cette démarche, réalisée en collaboration étroite avec le prescripteur et les autres professionnels de santé (gynécologues, obstétriciens, diététiciens, infirmiers, psychologues...) conduirait à les « éduquer » sur leurs traitements grâce à des outils pédagogiques élaborés au préalable par le pharmacien lui-même (questionnaire, idées reçues, information sur l'infertilité, bien préparer sa grossesse...) (Annexe 12) ou par des laboratoires spécialisés dans ce type de traitements comme Merck Serono (Annexe 9-10-11)

Malheureusement ceci a des limites, le cursus du pharmacien en amont durant ses études reste incomplet : il ne reçoit à ce jour aucune formation dans ce domaine et l'instauration d'une formation continue ou d'un DU d'AMP dédié aux pharmaciens d'officine semble indispensable au bon suivi des patients concernés.

Ainsi, le pharmacien d'officine constitue un véritable acteur de santé publique dont les missions ne cessent d'évoluer au sein d'une coopération interprofessionnelle.

ABREVIATIONS

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

ARS : Agence Régionale de la Santé

CRAT : Centre de Référence des Agents Tératogènes

FIV : Fécondation *in vitro*

FSH : Hormone Folliculo-Stimulante

Gn-RH : Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires

HAS : Haute Autorité de Santé

HCG : Hormone Chorionique Gonadotrope

HTA : Hyper Tension Artérielle

ICSI : Intra Cytoplamic Sperm Injection

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IMC : Indice de Masse Corporelle

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

LH : Hormone Lutéinisante

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAS : Pression Artérielle Systolique

PAD : Pression Artérielle Diastolique

BIBLIOGRAPHIE DES FIGURES

Figure 1 : trajets des gamètes sexuels dans l'appareil sexuel féminin

<http://www.ameli-sante.fr/grossesse-en-bonne-sante/fecondation-developpement-de-lembrion-et-premiers-symptomes-de-la-grossesse.html>

Figure 2 : la fécondation

<http://www.alloprof.qc.ca/BV/Pages/s1314.aspx>

Figure 3 : Stratégie de consultations préconceptionnelles

<http://www.dhu-risques-grossesse.org/soins/focus/preconceptionnelle>

Figure 4 : Le cycle de *Toxoplasma gondii*.

<http://www.ameli-sante.fr/toxoplasmose/toxoplasmose-definition-symptomes-et-complications-possibles.html>

Figure 5 : Les différentes sérologies possibles.

<http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section4/15-Toxoplasmose%20congenitale.pdf>

Figure 6 : Arbre décisionnel pour l'interprétation de la sérologie de la toxoplasmose.

http://www.afabs.ch/bibliotheque/poly_toxo_zufferey/poly_toxo_zufferey.htm

Figure 7 : le Virus de l'Immunodéficience Humaine

<http://www.actuscimed.com/2015/03/thelancethiv-vih-arn-infectionvih.html>

Figure 8 : Nombre d'infections rubéoliques pendant la grossesse, de rubéoles congénitales malformatives et d'interruptions médicales de grossesses liées à la rubéole en France, 1999-2010

<http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/794228/resultatrecherche/10>

Figure 9 : Formule de l'acide folique

Figure 10 : Le cycle ovarien

<http://svt4vr.e-monsite.com/pages/premiere/feminin-masculin-reproduction/cycle-menstruel.html>

Figure 11 : Conditionnement de l'autotest de fertilité Spermcheck

<http://www.autotest-sante.com/fr/autotest-FERTILITE-119.html>

Figure 12 : Régime alimentaire équilibré

<http://gwent.over-blog.com/article-l-equilibre-alimentaire-110140253.html>

Figure 13 : La relation des organes pelviens avec les différentes structures

Figure 14 : Les points stratégiques en acupuncture

<https://naturalhealingtucson.com/>

Figure 15 : Les étapes de dilution homéopathique

Figure 16 : Test de Hühner

Figure 17 : Bilan hormonal féminin

Figure 18 : les étapes de la spermatogenèse

http://www.bio-top.net/Transmission_vie/5_gametogenese.htm

Figure 19 : La régulation de la fonction de reproduction chez l'homme

http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/article.php3?id_article=1183

Figure 20 : les valeurs de référence de l'OMS (2010)

Figure 21 : Définition de quelques anomalies de sperme.

Figure 22 : Test de migration survie

<http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/927234/resultatrecherche/1>

Figure 23 : Bilan hormonal masculin

Figure 24 : Bilan d'infécondité masculine

W.-B Schill, F.H. Comhaire, T.B. Hargreave (Eds.) Traité d'andrologie à l'usage des cliniciens. Paris, Springer-Verlag France, p.412

Figure 25 : l'insémination artificielle

<http://www.cliniqueovo.com/fertilite/traitements-et-services/techniques-de-procreation-assistee/>

Figure 26 : protocole antagoniste

<http://www.ghandifiv.com/a/deroulement-pma/protocoles-stimulation>

Figure 27 : protocole analogue long

<http://www.ghandifiv.com/a/deroulement-pma/protocoles-stimulation>

Figure 28 : Ponction ovarienne

<http://www.cliniqueovo.com/fertilite/traitements-et-services/techniques-de-procreation-assistee/>

Figure 29 : Le transfert d'embryon

<http://www.cliniqueovo.com/fertilite/traitements-et-services/techniques-de-procreation-assistee/>

Figure 30 : Microscope utilisé pour les FIV-ICSI

<http://www.chu-toulouse.fr/-l-injection-intracytoplasmique-de->

Figure 31 : les pipettes du microscope

<http://www.chu-toulouse.fr/-l-injection-intracytoplasmique-de->

Figure 32 : la FIV-ICSI

<http://www.fiv.fr/fiv-icsi/>

Figure 33 : Différence de grossissement pour la sélection du spermatozoïde entre l'ICSI et l'IMSI

<https://fivaparis2013.wordpress.com/tag/imsi/>

BIBLIOGRAPHIE

1. PHYSIOLOGIE DE LA PROCRÉATION - Hormones et gestation [Internet]. [cité 26 nov 2015]. Disponible sur: http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/procreation/procreation_web.publi/web/co/05_3_hormones.html
2. statistiques, techniques de fécondation in vitro, France 2014 [Internet]. [cité 26 nov 2015]. Disponible sur: http://www.fivfrance.com/page_stat_amp_2014.html
3. Consultations préconceptionnelles - EM Premium [Internet]. [cité 23 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/224996/resultatrecherche/1>
4. Isabelle P, Santana P, Nougairède M, Diderot D, Paris VII. Désir de grossesse: préparer le couple. [cité 23 oct 2015]; Disponible sur: http://www.bichat-larib.com/publications.documents/3445_2007_desir_de_grossesse.pdf
5. gynécologie polycopie examen prenuptial [Internet]. 2006 [cité 23 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.fascicules.fr/data/consulter/gynecologie-polycopie-examen-prenuptial.pdf>
6. gynécologie polycopie grossesse normale [Internet]. 2006 [cité 23 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.fascicules.fr/data/consulter/gynecologie-polycopie-grossesse-normale.pdf>
7. HAS : projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer [Internet]. 2009 [cité 23 oct 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/projet_de_grossesse_informations_messages_de_prevention_examens_a_proposer_-_fiche_de_synthese.pdf
8. HAS recommandations femmes enceintes [Internet]. 2005 [cité 31 oct 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/femmes_enceintes_recos.pdf
9. Vaiman D. Endométriose Inserm [Internet]. 2013 [cité 11 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/biologie-cellulaire-developpement-et-evolution/dossiers-d-information/endometriose>
10. Kyste Ovarien [Internet]. [cité 11 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/gyneco/POLY.Chp.19.html>
11. Donnadiou A, Pasquier M, Meynant C, Hugues J-N, Cédric-Durnerin I. Nutrition et infertilité féminine - EM Premium [Internet]. 2008 [cité 5 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/209026/resultatrecherche/1>
12. L'incompatibilité rhésus entre père et mère [Internet]. 2013 [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.perinat-france.org/portail-grand-public/grossesse/grossesse/grossesse-sous-surveillance/l-incompatibilite-rhesus-entre-pere-et-mere-62-723.html>

13. Recommandations de prévention de la toxoplasmose chez la femme enceinte. Afssa [Internet]. 2005 [cité 25 oct 2015]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC-Fi-RecoToxo.pdf>
14. Mirlesse V, Jacquemard F, Magny J, Roman S, Thulliez P, Daffos F. toxoplasmose congénitale [Internet]. 1998 [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/showarticlefile/2603/tm-17044.pdf>
15. Wallon M, Peyron F. Toxoplasmose [Internet]. 2014 [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/showarticlefile/909972/emb-61327_plus.pdf
16. Zufferey J. Toxoplasmose et grossesse : l'apport du diagnostic sérologique [Internet]. [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: http://www.afabs.ch/bibliotheque/poly_toxo_zufferey/poly_toxo_zufferey.htm
17. Toxoplasmose : des gestes de prévention à adopter au quotidien - ameli-santé [Internet]. [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.ameli-sante.fr/toxoplasmose/toxoplasmose-des-gestes-de-prevention-a-adopter-au-quotidien.html>
18. Toxoplasmose congénitale [Internet]. [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section4/15-Toxoplasmose%20congenitale.pdf>
19. Autotests de dépistage de l'infection par le VIH - HAS [Internet]. 2015 [cité 2 nov 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/advih_qr__201503_2015-04-07_12-20-12_604.pdf
20. Karmochkine M. Infection à VIH chez les femmes: Conception et grossesse | Vih.org [Internet]. 2014 [cité 3 nov 2015]. Disponible sur: <http://vih.org/20140514/infection-vih-chez-femmes-conception-et-grossesse/64891>
21. La situation du VIH en 2015 - CRIPS [Internet]. 2015 [cité 2 nov 2015]. Disponible sur: http://education-sante-ra.org/publications/2015/fiche_pratique_crips_13.pdf
22. Test de dépistage du VIH pendant la grossesse [Internet]. [cité 2 nov 2015]. Disponible sur: <http://sogc.org/fr/publications/test-de-depistage-du-vih-pendant-la-grossesse/#testing>
23. HAS Dépistage prénatal de l'hépatite B [Internet]. 2009 [cité 24 oct 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/depistage_prenatal_hepatite_b_argu_vf.pdf
24. Pol S, Fontaine H. Hépatites virales [Internet]. 1998 [cité 24 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/showarticlefile/3954/08-20355.pdf>
25. INPES - L'hépatite B [Internet]. 2012 [cité 24 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/hepatites/hepatite-B.asp>

26. Zoulim F. Virologie de l'hépatite B [Internet]. EM Premium. [cité 25 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1434/resultatrecherche/10>
27. Elefant E, Bavoux F, Vauzelle-Gardier C, Assari-Merabtene F. grossesse, médicaments, vaccins et radiations [Internet]. [cité 23 oct 2015]. Disponible sur: http://medical78.com/nat_fmc_medicaments_grossesse.pdf
28. Calendrier vaccinal 2015 [Internet]. 2015 [cité 23 oct 2015]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf
29. calendrier vaccinal 2016 [Internet]. 2016 [cité 28 mai 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2016.pdf
30. Mouton Y, Bissagene E, Deboscker Y. Diphtérie - [Internet]. EM Premium. 1986 [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/11793/resultatrecherche/3>
31. Popoff MR, Poulain B. Tétanos: physiopathologie, épidémiologie, formes cliniques, traitements et vaccination [Internet]. 2005 [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/showarticlefile/77657/index.pdf>
32. Guérin N. Vaccinations [Internet]. 2005 [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/showarticlefile/29807/04-37320.pdf>
33. Baron S, Grimprel E, Tirard V. Guide Coqueluche [Internet]. 1996 [cité 24 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/publications/guides/renacoq/page.html>
34. Nicand E. Nouveau rapport du Haut Conseil de la santé publique sur la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche [Internet]. MesVaccins.net. 2014 [cité 24 oct 2015]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/6207-nouveau-rapport-du-haut-conseil-de-la-sante-publique-sur-la-conduite-a-tenir-devant-un-ou-plusieurs-cas-de-coqueluche>
35. Anselem O, Parat S, Théau A, Floret D, Tsatsaris V, Goffinet F, et al. Vaccinations et grossesse [Internet]. 2014 [cité 24 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/showarticlefile/906234/main.pdf>
36. Guide Vaccinations 2012 : Vaccination contre la rubeole. INPES [Internet]. 2012 [cité 23 oct 2015]. Disponible sur: http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rubeole.pdf
37. les virus respiratoires [Internet]. [cité 23 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/poly/POLY.Chp.8.5.html>
38. Grangeot-Keros L, Vauloup-Fellous C. Rubéole [Internet]. 2013 [cité 23 oct 2015]. Disponible sur: http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/showarticlefile/794228/08-38401_plus.pdf

39. Rubéole - EM Premium [Internet]. [cité 23 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/794228/resultatrecherche/10>
40. vaccination des femmes en âge de procréer contre la rubéole, la rougeole, les oreillons et la varicelle.
41. Ovetchkine P. Varicelle [Internet]. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris); 2007 [cité 24 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/showarticlefile/67360/08-41781.pdf>
42. Anselem O, Floret D, Tsatsaris V, Goffinet F, Launay O. Grippe au cours de la grossesse [Internet]. 2013 [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/showarticlefile/856314/main.pdf>
43. Grippe saisonnière - Conseils pour les femmes enceintes [Internet]. 2014 [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.perinat-france.org/portail-grand-public/prevention/info-grippe/grippe-saisonniere-conseils-pour-les-femmes-enceintes-509-2261.html>
44. L'ANSM engagée pour soutenir la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière - Point d'information - ANSM [Internet]. 2014 [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-engagee-pour-soutenir-la-campagne-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-Point-d-information>
45. Delcroix M, Gomez C, Marquis P, Guibert J. Tabac, fertilité et grossesse [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2007 [cité 25 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/showarticlefile/59459/05-46113.pdf>
46. Sépaniak S, Forges T, Monnier-Barbarino P. Tabac et fertilité chez la femme et l'homme [Internet]. 2006 [cité 25 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/showarticlefile/54054/main.pdf>
47. désir d'enfant et alcool/autres drogues ISFR [Internet]. [cité 6 nov 2015]. Disponible sur: http://www.fivbordeaux.com/images/PDF/Desir_Enfant_Alcool_Drogues.pdf
48. Glover-Bondeau A-S. Cannabis et fertilité [Internet]. Stop-Cannabis.ch. 2012 [cité 30 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.stop-cannabis.ch/cannabis-et-fertilite>
49. Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Amberg J, Baerlocher K, Moser U, Rosé B, et al. l'acide folique [Internet]. 2008 [cité 16 oct 2015]. Disponible sur: http://www.blv.admin.ch/themen/04679/05065/05087/index.html?lang=fr&download=NHzLpZeg7t,lnp6l0NTU042l2Z6ln1ae2lZn4Z2qZpnO2Yuq2Z26gpJCGdIF6g2ym162epYbg2c_JjKbNoKSn6A--
50. Poirier Y. Acide folique et grossesse : des recommandations appliquées, des malformations évitées [Internet]. 2014 [cité 16 oct 2015]. Disponible sur: <http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20060673/2014PPHA1773/fichier/1773F.pdf>

51. L'acide folique Pour la préconception et la grossesse [Internet]. [cité 16 oct 2015]. Disponible sur: <http://sogc.org/fr/publications/lacide-folique-pour-la-preconception-et-la-grossesse/>
52. Avis de la commission de la transparence : l'acide folique [Internet]. 2002 [cité 31 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031338.pdf>
53. Vincent I, Noirot L. les essentiels de l'INPES: folates et désir de grossesse [Internet]. [cité 8 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1430.pdf>
54. Cabaret A-S. Troubles de fermeture du tube neural: Etiopathogénie et facteurs pronostiques [Internet]. 2004 [cité 16 oct 2015]. Disponible sur: http://www.vitamineb9.be/chargement/fr/these_cabaret.pdf
55. Guiland J-C. Vitamines hydrosolubles (II). Vitamines B9, B12 et C - EM Premium [Internet]. 2013 [cité 31 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/749124/resultatrecherche/2>
56. Collier F, Letombe B. Contraception naturelle et chimique chez la femme [Internet]. Encyclopédie Médico-chirurgicale 738-A-11; 1998 [cité 25 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/showarticlefile/1931/00-19906.pdf>
57. courbe de temperature [Internet]. [cité 25 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.enfant.com/fr/img/PDF/courbe-temperature.pdf>
58. Furelaud G, Calvino B. axe gonadotrope chez la femme [Internet]. [cité 13 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/cybernetique/04femme.htm>
59. Soyez prête et en forme pour votre grossesse avec Clearblue [Internet]. [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: <http://fr.clearblue.com/envie-d-un-bebe/avant-la-grossesse>
60. autotest FERTILITE Spermcheck [Internet]. [cité 25 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.autotest-sante.com/fr/autotest-FERTILITE-119.html>
61. notice spermcheck [Internet]. 2014 [cité 25 oct 2015]. Disponible sur: http://www.autotest-sante.com/medias/fichiers/notice_spermcheck_20150319.pdf
62. Smith JF, Eisenberg ML, Millstein SG, Nachtigall RD, Shindel AW, Wing H, et al. The use of complementary and alternative fertility treatment in couples seeking fertility care: data from a prospective cohort in the United States. *Fertil Steril*. mai 2010;93(7):2169-74.
63. Conceptio: Conceptio® Homme des Laboratoires Granions : contribue à une fertilité et une reproduction normales. [Internet]. [cité 28 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.conceptio.fr/conceptio-homme/conceptio-homme.html>
64. la protodioscine [Internet]. [cité 28 mai 2016]. Disponible sur: <https://dub120.afx.ms/att/GetAttachment.aspx?file=55bb640a-caa6-448b-be76-c21d59d39d89.pdf&ct=YXBwbGljYXRpb24vcGRm&name=QUtHIFRyaWJ1bHV>

zLnBkZg_3d_3d&inline=0&rfc=0&empty=False&cid=b712b39ff8da1512&shared=1&hm__login=so-fournier&hm__domain=hotmail.fr&ip=10.111.8.8&d=d1302&mf=0&hm__ts=Sat%2c%2028%20May%202016%2014%3a01%3a12%20GMT&st=so-fournier%25hotmail.fr%407&hm__ha=01_247cdf7aeadae00510d64d7d6e472c268eeae3a5e17480a6773087a46c8a0a75&oneredir=1

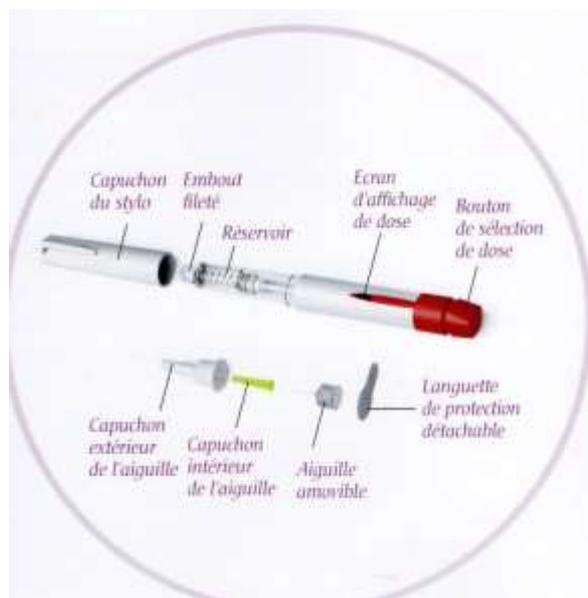
65. Tribulus Arkopharma [Internet]. [cité 28 mai 2016]. Disponible sur: https://dub120.afx.ms/att/GetAttachment.aspx?file=7f81ab9c-8023-4802-a518-6a13a1f4d3e4.pdf&ct=YXBwbGlicYXRpb24vcGRm&name=QURWIEE0IEFLRyAtIDFwIC0gVFJJQlVMVVMgMXBhZ2UgLSAwNy0yMDE1IEhELnBkZg_3d_3d&inline=0&rfc=0&empty=False&cid=b712b39ff8da1512&shared=1&hm__login=so-fournier&hm__domain=hotmail.fr&ip=10.111.8.8&d=d1302&mf=0&hm__ts=Sat%2c%2028%20May%202016%2014%3a00%3a32%20GMT&st=so-fournier%25hotmail.fr%407&hm__ha=01_397bb153f1227fa73bf35f2ab25eb580a745c65f9c446e5b369aaabfc7c6e607&oneredir=1
66. tribulus terrestris [Internet]. [cité 28 mai 2016]. Disponible sur: https://dub120.afx.ms/att/GetAttachment.aspx?file=75536468-f91e-4222-8243-37ea7d8d2fa3.pdf&ct=YXBwbGlicYXRpb24vcGRm&name=UHJvZHVpdCBUUklCVUxVUyBURVJSRVNUUkITLnBkZg_3d_3d&inline=0&rfc=0&empty=False&cid=b712b39ff8da1512&shared=1&hm__login=so-fournier&hm__domain=hotmail.fr&ip=10.111.8.8&d=d1302&mf=0&hm__ts=Sat%2c%2028%20May%202016%2014%3a01%3a49%20GMT&st=so-fournier%25hotmail.fr%407&hm__ha=01_53e5936a777919da4265f2877c1ea133a4c7e2cf263134fa93af624f416c7e14&oneredir=1
67. tribulus terrestris etudes [Internet]. [cité 28 mai 2016]. Disponible sur: https://word-view.officeapps.live.com/wv/WordViewer/request.pdf?Fi=CBKVQxZjtvj0JrmuqywEzSfLo9mEuxezBfODURte4eK7RRUEOkq0Smp78O0mj2QS0kHefCyK7HjKJrDrXbeYFQYsRiooNUwQQeLsaHdLs5pT2kM7jxqilJ%2bHqIDOX%2bVfwQC92VFgY5xdyOk0IPU01WovHas9z85oZU6GpbjDcrv%2bkDEJHO%2bc2moY9FBCxPKKCKeE6EaCSpSdMPnL9tR8%2fHHTDfUo237Lh8sNYY%2fpXPjIGCOSIPvaV5VgkP4hX9t6SrFPInIhi6NhesuFLZt%2bG51u90TyCnxKeMFYjk4xrHr94gEie5JbQLR8Dquebib9%2fw3I5NsPfuEgVD7TprvVsXedV9N2sgCHxCsOKmzUz357LXJO1YHDb2yVjHBshKHyoJGBAmcBaTxJOH2raUGXBtdPV567Az9aJ64D2MECzJE A%3d&C=8_443_dub120.mail.live.com&z=1&type=downloadpdf&usid=b41ed3b0-c097-497d-8d86-3a5d1fe59209&build=16.0.7024.2202&waccluster=NL1
68. Tribulus / Testostérone [Internet]. [cité 28 mai 2016]. Disponible sur: https://word-view.officeapps.live.com/wv/WordViewer/request.pdf?Fi=cWe4IDstA425E%2byD4%2fvZ9kirEn4%2bes5AOgDEy8yb4XkMUfJSjyBnnzUWO%2fzIz%2f1B%2ffS K9TgBw%2fRY54UulAvbsf7TI3pwjJ2insaaEg1gW3Lhdh%2bqiqovH4qoCjf146R4g2nUtm1IN9e1MP6HLcVDCUWbysKUp7kzceT%2bM2A6bsH6Eirmh0040hUPJxRlyxu2pxWVaGIC98imr9tHimo6B9z1gyAn3OrGQhc4XpTD1gajnYZAayUfthozj6ULYqEzLaYrx%2bdSSnI0%2fp0cUQqzsVjG5O%2fh3%2fgbHcJ9ZHyoWQz%2bi9IUJ3Hrg02EUGBIKq56nyRFRWHqH2pSSCIFEZB6LPfAFXjV9O4pBxBMiG4BeXoA3CSjOjs5sV55s9n5tzqKnXg2xMKHPYPgdrMHCvd1%2fEW44TLiUbL%2b6LV%2b44wGHUPpk%3d&C=8_443_dub120.mail.live.com&z=1&type=downloadpdf&usid=8f5bb38a-5888-45e9-a68f-73c435710d7b&build=16.0.7024.2202&waccluster=NL1S

69. gynecologie [Internet]. 2003 [cité 26 avr 2015]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/gyneco/gyneco.pdf>
70. Courbière B, Carcopino X. KB Gynécologie et Obstétrique. Vernazobres-Greco. 2014.
71. LE CYCLE MENSTRUEL - Régulation du cycle menstruel [Internet]. [cité 26 avr 2015]. Disponible sur: http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/gynecologie%20obstetrique/D2_ge_nobs_009/co/cycle_monstruel_14.html
72. Bry-Gauillard H, Massin N, Young J. Infertilité du couple : étiologies et prise en charge [Internet]. EM Premium. [cité 19 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/900374/resultatrecherche/14>
73. Schill W-B, Comhaire F-H, Hargreave T. Traité d'andrologie à l'usage des cliniciens. Springer. 2008.
74. Delpech S. Formation: le rôle du pharmacien face à la prise en charge de l'infertilité. Formation Ospharm présenté à; 2014.
75. Davie E. Insee - Population - Un premier enfant à 28 ans [Internet]. [cité 30 nov 2015]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1419
76. Albert M, Auer J, Auger J, De Almeida M, Dulioust E, Eiss D, et al. cahier de formation: exploration de la fonction de reproduction versant masculin [Internet]. 2009 [cité 21 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.quali-bio.com/CahiersCd1/cahier42.pdf>
77. Huyghe E, Izard V, Rigot J-M, Pariente J-L, Tostain J. Évaluation de l'homme infertile : recommandations AFU 2007. Prog En Urol. févr 2008;18(2):95-101.
78. Huyghe E. Infertilité Masculine [Internet]. 2015 [cité 1 févr 2016]. Disponible sur: <http://urofrance.org/fileadmin/medias/suc/2015/prerequis/prerequis-infertilite-masculine.pdf>
79. Pontonnier F, Mansat A, Mieusset R, Bujan L. Infertilité masculine [Internet]. EM Premium. [cité 21 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1943/resultatrecherche/16>
80. Seisen T, Huyghe E. Stérilité du couple : conduite de la première consultation [Internet]. Urofrance. [cité 7 mars 2016]. Disponible sur: <http://urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/sterilite-du-couple.html>
81. La spermatogenèse (L1 SANTE) [Internet]. [cité 21 févr 2016]. Disponible sur: [http://www.poly-prepas.com/images/files/La%20spermatogen%C3%A8se%20\(L1%20SANTE\).pdf](http://www.poly-prepas.com/images/files/La%20spermatogen%C3%A8se%20(L1%20SANTE).pdf)
82. Rondineau C. Enquête sur le rôle du pharmacien d'officine face à un(e) patient(e) présentant une ordonnance de traitement de stimulation ovarienne, simple ou dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation

- (insémination artificielle, décondation in vitro) [Internet]. 2010 [cité 18 avr 2015]. Disponible sur: <http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/fichiers/download/e72e8f49-6b0e-40c1-bfe2-841bdceb2fc0>
83. Thibault N. L'assistance médicale à la procréation chez la femme: le rôle du pharmacien d'officine. 2012 [cité 5 avr 2015]; Disponible sur: <http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20040284/2011PPHA457/fichier/457F.pdf>
84. Bonne S, Pouget O, Rongieres C. Physiologie de la trompe [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2015 [cité 19 nov 2015]. Disponible sur: http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/showarticlefile/945500/00-43136_plus.pdf
85. Morichon - Delvallez N, Bouvattier C. Le syndrome de Klinefelter [Internet]. 2006 [cité 14 mars 2016]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Klinefelter-FRfrPub362.pdf>
86. Ghervan C, Young J. Hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux et syndrome de Kallmann chez l'homme [Internet]. 2014 [cité 7 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/showarticlefile/872177/main.pdf>
87. Techniques de préservation de la fertilité [Internet]. [cité 9 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/techniques-de-preservation-de-la-fertilite>
88. Assistance Médicale à la Procréation - CNGOF [Internet]. 2010 [cité 19 avr 2015]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/gynecologie_30/site/html/cours.pdf
89. Dibie-Krajcman D. Les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation. Arrêté du 3 août 2010. Rev Sage-Femme. 2010;9(6):287–305.
90. HAS: Evaluation de la fécondation in vitro avec micromanipulation [Internet]. 2006 [cité 22 nov 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_icsi.pdf
91. Les effets à long terme de la FIV [Internet]. fiv.fr. [cité 22 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.fiv.fr/effets-long-terme-fiv/>
92. Commission de transparence Ovitrelle - HAS [Internet]. 2009 [cité 20 avr 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/ovitrelle_-_ct-_6286.pdf
93. Notice Synarel [Internet]. ansm. 2012 [cité 10 mars 2016]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63954950&typedoc=N&ref=N0213361.htm>
94. Vidal 2015 (91e édition). VIDAL;
95. Dépliant Dasri [Internet]. 2012 [cité 13 déc 2015]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Depliant_Dasri_Internet_v2.pdf

ANNEXE – GUIDE D'UTILISATION

ANNEXE 1 : GONAL-F



étape 1 Fixer l'aiguille



- Retirez la languette détachable puis vissez l'embout fileté du stylo à l'intérieur du capuchon extérieur de l'aiguille jusqu'à ce qu'il soit bien fixé.
- Enlevez le capuchon extérieur de l'aiguille en tirant doucement. Laissez le capuchon intérieur de l'aiguille en place.

Ne jetez pas le capuchon extérieur de l'aiguille ; vous en aurez besoin pour enlever l'aiguille du stylo prérempli après l'injection.

étape 2 Sélectionner la dose



- Sélectionnez la dose prescrite par le médecin en tournant délicatement le bouton de sélection de la dose (graduation par palier de 12,5 UI). Vous pouvez tourner le bouton dans un sens ou dans l'autre jusqu'à atteindre la dose correcte.
- Attention : ne pas tirer ou pousser sur le bouton de sélection de la dose.
- Vérifiez la dose sélectionnée avant de passer à l'étape suivante.

Vérifiez votre stylo : Si une grosse bulle d'air est visible, se reporter au paragraphe « Eliminer les bulles d'air » au verso du document.

étape 3 Injecter



- Nettoyez le site d'injection puis enlevez le capuchon intérieur de l'aiguille.
- Introduisez doucement l'aiguille dans la peau et appuyez à fond sur le bouton de sélection de dose. Après 10 secondes, maintenez le bouton de sélection de dose enfoncé et retirez l'aiguille de la peau.



L'écran d'affichage indique alors 0 : la dose a bien été injectée. Si un chiffre supérieur à 0 apparaît, cela indique la dose restant à injecter avec un nouveau stylo.

Après l'injection :

- Remplacer le capuchon extérieur et dévisser l'aiguille usagée.
- Remettre le capuchon du stylo et le placer dans son emballage d'origine.

Attention :

- Ne jamais ranger le stylo avec l'aiguille attachée.
- Ne réutilisez jamais une aiguille ayant déjà servi.
- Ne partagez jamais vos aiguilles avec d'autres personnes.

Avant l'utilisation :

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) jusqu'à la date de péremption. Avant ouverture, le médicament peut être conservé hors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25 °C pendant un maximum de 3 mois ; il ne doit pas être remis au réfrigérateur. Au-delà, le médicament doit être jeté.

Pendant la stimulation :

Une fois ouvert, le médicament peut être conservé pendant un maximum de 28 jours à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après la stimulation :

Toute solution non utilisée doit être jetée au plus tard 28 jours après ouverture.

Merck Serono
17 rue Saint-Romain
-69379 Lyon cedex 08
www.merckserono.fr
a.s. au capital de 16 396 285 euros
155 604 923 rcs Lyon
Information médicale/Pharmacovigilance :
ét. (N° vert) 0 800 888 024
-mail : infoqualit@merck.fr

1198 - 21/03/2021 - Janvier 2015

Eliminer les bulles d'air



Rarement, on peut voir une grosse bulle d'air dans le réservoir du stylo. Pour l'éliminer, tournez doucement le bouton de sélection de dose dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à la graduation 25.



Enlevez ensuite le capuchon intérieur de l'aiguille et tenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut. Tapotez doucement sur le réservoir afin de faire monter toutes les bulles d'air dans l'aiguille. L'aiguille toujours pointée vers le haut, poussez doucement le bouton de sélection de dose.



Une gouttelette doit se former à la pointe de l'aiguille ; ceci indique que votre stylo prérempli est prêt pour l'injection. Si vous ne voyez pas apparaître de liquide, vous pouvez faire un deuxième essai (vous pouvez le faire au maximum deux fois).

L'auto-injection en 5 étapes

Puregon Pen®

1 Se laver soigneusement les mains :

- La stylo injecteur est destiné à une seule personne, il ne doit pas être prêté.



2 Préparer le stylo :

A Retirer le bouchon



B Installer la cartouche :

- Dévisser le corps du stylo,
- Mettre la cartouche dans le chargeur du stylo,
- Revisser le corps du stylo et aligner la flèche avec la barre.



C Fixer l'aiguille



3 Préparer le site d'injection :

- Nettoyer la zone à l'alcool.
- Laisser l'alcool sécher au moins 1 minute avant l'injection.



4 Amorcer le stylo & Sélectionner la dose :

A Retirer les enveloppes de protection de l'aiguille

B Amorcer le stylo :

- Tenir le stylo injecteur avec l'aiguille pointée vers le haut & tourner le sélecteur de dose jusqu'à entendre un seul clic,
- Pousser le bouton d'injection pour amorcer le stylo. Une gouttelette apparaît à l'extrémité de l'aiguille.



C Sélectionner la dose à injecter :

- A l'aide du sélecteur de dose en partant de "0", sélectionner la dose en tournant le sélecteur de doses.



5 Réaliser l'injection :

- Réaliser l'injection dans l'abdomen ou sur le haut de la cuisse.
- Pincer la zone et insérer la totalité de l'aiguille à 90°.
- Pousser le bouton injecteur jusqu'au bout.
- Retirer l'aiguille et nettoyer à l'alcool en appuyant fermement.



Après l'injection :

- Mettre le capuchon & dévisser l'aiguille pour l'enlever,
- Jeter soigneusement cette aiguille dans un récipient sécurisé,
- Replacer le capuchon du stylo.



ANNEXE 3 : OVITRELLE



étape
1

Fixer l'aiguille

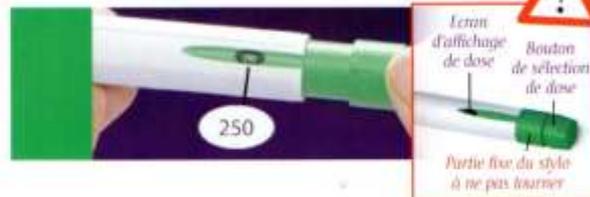


- Retirez la languette détachable.
- Insérez l'embout fileté du stylo à l'intérieur du capuchon extérieur de l'aiguille et vissez-le jusqu'à ce qu'il soit bien fixé.
- Enlevez le capuchon extérieur de l'aiguille en le tirant doucement. Laissez le capuchon intérieur de l'aiguille en place.

Ne jetez pas le capuchon extérieur de l'aiguille ; vous en aurez besoin pour enlever l'aiguille du stylo prérempli après l'injection.

étape
2

Sélectionner la dose 250



- Tournez délicatement le bouton de sélection de dose. Une ligne droite apparaîtra sur l'écran d'affichage de dose ; continuez à tourner jusqu'à voir s'afficher le nombre « 250 ».
- Attention : ne poussez pas et ne tirez pas sur le bouton de sélection de dose pendant que vous le tournez.

Regardez attentivement le réservoir : si vous remarquez la présence d'une grosse bulle d'air, reportez-vous au paragraphe « Éliminer les grosses bulles d'air » au verso du document.

étape
3

Injecter



- Nettoyez le site d'injection puis enlevez précautionneusement le capuchon intérieur de l'aiguille.
- Introduisez doucement l'aiguille dans la peau et appuyez à fond sur le bouton de sélection de dose. Vous devez laisser l'aiguille dans la peau, le bouton de sélection de dose enfoncé, pendant au moins 10 secondes.
- Après 10 secondes, maintenez le bouton de sélection de dose enfoncé et retirez l'aiguille de la peau.



L'écran d'affichage indique alors 0 : la dose complète a bien été administrée.

Après l'injection :

- Remplacer le capuchon extérieur et dévisser l'aiguille usagée.
- Remplacer le capuchon du stylo et le remettre dans son emballage d'origine.

Attention :

- N'utilisez chaque aiguille et chaque stylo qu'une seule fois.
- Ne partagez jamais vos aiguilles avec d'autres personnes.
- Lorsque le stylo est vide, demandez à votre pharmacien comment le jeter.

Avant l'utilisation :

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) jusqu'à la date de péremption. Au-delà, le médicament doit être jeté.

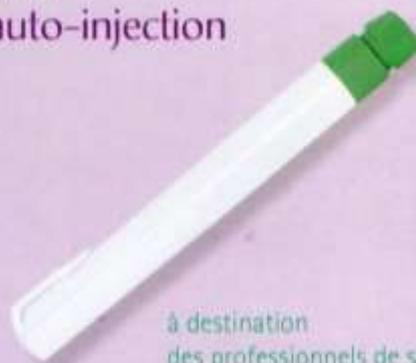
Ne pas congeler.

Après ouverture :

Le médicament doit être utilisé immédiatement.



Guide d'auto-injection



à destination des professionnels de santé

Merck Serono | 1100, rue de l'Industrie, 1100 Lausanne, Suisse

Merck Serono



Le laboratoire Ferring a le plaisir de vous annoncer
l'arrivée d'une nouvelle présentation de Menopur®¹⁾



Menopur® 600 UI/mL

Ménotropine, poudre et solvant
pour solution injectable

Pour mieux conseiller vos patientes
dans l'administration du traitement,
reportez-vous aux instructions pages
suivantes.



1 boîte contient : 1 flacon de poudre,
1 seringue pré-remplie
(1 mL de solvant),
1 aiguille de reconstitution,
9 seringues pour l'injection en sous-
cutanée, 9 compresses désinfectantes.

- 1 Une reconstitution en une seule manipulation
- 2 Des seringues graduées en unités FSH/LH de 37,5 UI en 37,5 UI pour l'injection du traitement¹⁾
- 3 1 mL de solution reconstituée à 600 UI permet l'administration pendant plusieurs jours de la dose quotidienne prescrite¹⁾
- 4 Conservation : Avant reconstitution, le flacon doit être conservé au réfrigérateur dans l'emballage d'origine – Ne pas congeler.
- 5 Après reconstitution, la solution peut être conservée pendant un maximum de 28 jours à une température ne dépassant pas 25°C.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit MENOPUR® 600 UI/mL.
Pour une information plus complète, se reporter au site Internet de l'ANSM.

MEN-097710-13 - Version 2 - Via de publicité n° 13 100619123/04/0003



FERRING
PRODUITS PHARMACEUTIQUES

INSTRUCTIONS POUR L'ADMINISTRATION DU TRAITEMENT HORMONAL

- Il est impératif de se conformer à la dose prescrite par le médecin
- Vous disposez dans la boîte fournie de l'ensemble du matériel nécessaire à la reconstitution de la solution et à son administration par voie sous-cutanée

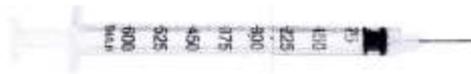
MATÉRIEL DISPONIBLE DANS LA BOÎTE

Pour la reconstitution



- 1 flacon de poudre
- 1 seringue pré-remplie (1 mL de solvant)
- 1 aiguille de reconstitution

Pour l'injection



- 9 seringues pour l'injection en sous-cutanée

- 9 compresses désinfectantes

Avant la reconstitution, la boîte doit être conservée au réfrigérateur dans l'emballage d'origine, ne pas congeler.

INSTRUCTIONS POUR L'ADMINISTRATION DU TRAITEMENT HORMONAL

2 ÉTAPES CLÉS POUR RÉUSSIR

LA RECONSTITUTION

Pour préparer la solution injectable, vous devez mélanger la poudre et le solvant. Voici comment procéder.

1. Enlever le bouchon du flacon de poudre et désinfecter la surface en caoutchouc du flacon à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool.
2. Retirer le capuchon protecteur de la seringue de solvant.
3. Fixer l'aiguille de reconstitution fermement sur la seringue de solvant.
4. Enfoncer l'aiguille de reconstitution de la seringue de mélange au centre de la membrane caoutchouc du flacon de poudre puis transférer doucement le liquide dans le flacon avec la pointe de l'aiguille contre la paroi du flacon (n'injecter pas directement sur la poudre).
5. Retirer la seringue et son aiguille de reconstitution du flacon. Faire tourner **DELICATEMENT** le contenu du flacon pour dissoudre la poudre (qui doit être immédiate). Ne pas secouer au risque de créer des bulles dans la solution (qui doit être transparente et limpide).

Si vous constatez que la solution est trouble ou si vous apercevez des particules, ne pas utiliser le contenu et le jeter.

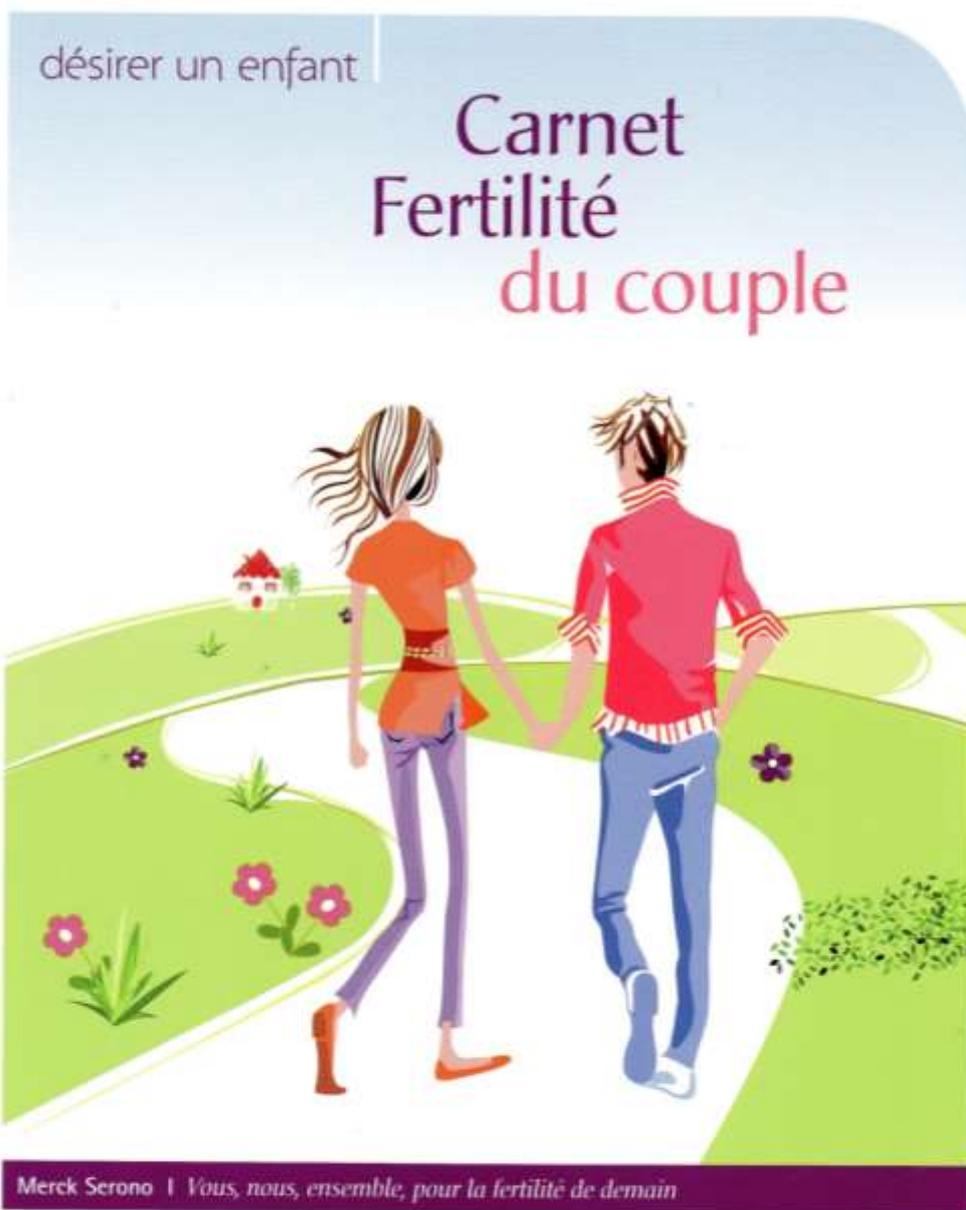
Après reconstitution, la solution peut être conservée pendant un maximum de 28 jours à une température ne dépassant pas 25°C. Cette solution contient suffisamment de produit pour un traitement de plusieurs jours.

L'INJECTION SOUS-CUTANÉE

1. Prendre une seringue jetable pour injection et retirer le capuchon de l'aiguille. Poser le flacon contenant la solution reconstituée sur une surface plane et stable. Enfoncer l'aiguille au centre de la membrane caoutchouc du flacon. Pousser le piston jusqu'au bout de la seringue.
2. Retourner le flacon et la seringue (voir photo) et aspirer uniquement la dose prescrite par votre médecin en utilisant les graduations de la seringue.
Exemple : si votre médecin vous a prescrit 75 UI, prélevez jusqu'à la graduation 75.
3. Désinfecter la peau avec une compresse imbibée d'alcool et injecter le produit selon les instructions du médecin ou de l'infirmière.
Pincer fortement la peau entre le pouce et l'index. La peau va alors faire un pli. Introduire l'aiguille au niveau du pli en respectant un angle de 45° à 90° par rapport à la surface de la peau. Injecter sous la peau. Ne pas injecter dans une veine.
Pour injecter la solution, pousser doucement et régulièrement le piston.

Après l'injection, retirer rapidement la seringue et exercer une pression au niveau du site d'injection à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool.

Un message délicat au niveau du site d'injection tout en maintenant la pression aidera la solution à se dissiper et fera disparaître toute sensation désagréable. Finalement, jeter les aiguilles usées dans un contenant adapté. Le produit restant dans le flacon peut être conservé jusqu'à 28 jours à température ambiante. Pour la prochaine injection, changer de point d'injection comme indiqué par le médecin ou l'infirmière.



Merck Serono

Merck Serono est
une division de Merck



désirer un enfant ...
... Optimiser ses chances de grossesse

www.desirer-un-enfant.fr



Ont collaboré à cette brochure :
Dr Tal Anahory
Pr Henri-Jean Aubin
Pr Jean Parinaud

Tabac et fertilité

Merck Serono | *Vous, nous, ensemble, pour la fertilité de demain*

 Merck Serono

Merck Serono est
une division de Merck

 MERCK

désirer un enfant ...
... Optimiser ses chances de grossesse

www.desirer-un-enfant.fr



Ont collaboré à cette brochure :
Dr Sarah Coscas
Dr Patricia Fauque
Dr Géraldine Porcu

Alcool et fertilité

Merck Serono | *Vous, nous, ensemble, pour la fertilité de demain*

Merck Serono

Merck Serono
un laboratoire de Merck



désirer un enfant ...

... Optimiser ses chances de grossesse

www.desirer-un-enfant.fr



Ont collaboré à cette brochure :
Dr Catherine Avril
Dr Bettina Bständig
Dr Faredj Cherikh
Dr Nathalie Sermondade

Poids, surpoids,
comportement alimentaire et fertilité

Merck Serono | *Vous, nous, ensemble, pour la fertilité de demain*

MerckSerono

Merck Serono est
une division de Merck

MERCK

désirer un enfant

Induction de l'Ovulation

Quand
Pourquoi
Comment ?



Merck Serono | *Vous, nous, ensemble, pour la fertilité de demain*

Merck Serono
Merck Serono est
un division de Merck

MERCK

désirer un enfant

Fécondation *In Vitro*

Quand
Pourquoi
Comment ?



Merck Serono | *Vous, nous, ensemble, pour la fertilité de demain*

 Merck Serono

Merck Serono est
une filiale de Merck

 MERCK

désirer un enfant

ICSI

(L'injection intracytoplasmique de spermatozoïde)

Quand
Pourquoi
Comment ?



Merck Serono | *Vous, nous, ensemble, pour la fertilité de demain*

Merck Serono

Merck Serono est
une division de Merck



ANNEXE 12 : EXEMPLE DE QUESTIONNAIRES POUR LES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES

RECUEIL D'INFORMATIONS CONCERNANT LA DELIVRANCE DES TRAITEMENTS DES COUPLES SUIVIS A L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION (AMP)

VOUS ETES UNE FEMME

Dans quelle tranche d'âge vous trouvez-vous ?

- 20-25 ans 25-30 ans 30-35 ans 35-40 ans 40 ans et plus

Depuis combien de temps essayez-vous d'avoir un enfant ?

- <6mois 6 à 12 mois 12 à 18 mois 18 à 24 mois >24 mois

Depuis combien de temps êtes-vous suivis en AMP ?

- <6mois 6 à 12 mois 12 à 18 mois 18 à 24 mois >24 mois

Depuis combien de temps avez-vous démarré votre traitement ?

- 6mois 6 à 12 mois 12 à 18 mois 18 à 24 mois >24 mois

Trouvez-vous facile de parler de ce sujet à votre pharmacien au comptoir ?

- Oui Non

En avez-vous déjà parlé à votre pharmacien ?

- Oui Non

Eprouez-vous le besoin d'en parler à votre pharmacien ?

- Oui Non

Si vous n'en avez pas parlé avec votre pharmacien est-ce dû à un manque de confidentialité ?

- Oui Non Non concernée

Ou parce que votre pharmacien lui-même n'a pas abordé le sujet ?

- Oui Non Non concernée

Lors de la dispensation de votre traitement, estimez-vous avoir eu les informations suivantes ?

	Oui	Non	Non concernée
Lieu d'injection			
Méthode d'utilisation (matériel, stylo...)			
Méthode de conservation			
Moment de prise			
posologie			
Les quantités nécessaires			
Les effets indésirables			

Estimez-vous que votre pharmacien puisse répondre à toutes vos interrogations vis-à-vis de l'AMP

- Oui non

A réception de vos résultats d'examens biologiques, pensez-vous à consulter votre pharmacien pour de plus amples renseignements ?

- Oui non

Ressentez-vous le besoin d'un suivi psychologiques tout au long de l'AMP ?

- Oui non

Sentez-vous plus à l'aise avec votre pharmacien qu'avec votre médecin pour en discuter ?

- Oui non

Auriez-vous aimé que votre pharmacien vous donne de la documentation vis-à-vis de votre traitement ?

- Oui non

ANNEXE 13 : COUT DES TECHNIQUES D'AMP EN FRANCE

<http://fivfrance.com/page Prix de la FIV.html>

COÛT PAR SECTEUR DE SOIN

Prestations	€	Md.2 (€)	Md.1 (€)	Prise en charge : (% ou €)
Médicaments (1)	600-1600			100 %
Analyses médicales (2)	150-200			100 %
Soins Infirmiers (6)	0-120			100 %
Consultation Gynécolog. (3)		> 46	46	46
suivi du traitement		> 62	62	62
Echographie (3)		> 189	189	189
Ponction en clinique (4)		> 346	346	346
Laboratoire (FIV)	419			419
ou laboratoire (ICSI)	702			702
Transfert Embryon(s)		> 52	52	52
Congélation Embryons (5)	95			95

- (1) Selon longueur et doses utilisés pour le traitement
 (2) Base = 3 à 5 prélèvements sanguins + analyses
 (3) Base 5 consultations + 5 échographies
 (4) En Ambulatoire
 (5) La vitrification remplace de plus en plus la congélation car plus efficace, cependant le coût beaucoup plus élevé de cette technique peut amener les laboratoires à demander un complément de prix.
 (6) Au cas où le patient n'utiliserait pas l'auto-injection, une infirmière pourra pratiquer ces soins tout au long du traitement au centre d'AMP ou dans un cabinet d'infirmière - Sur prescription médicale

COÛT TOTAL (2016)**	ITU	FIV	FIV avec ICSI
Md.1 Sans dépassement d'honoraires		2600 - 3100 €	3100 - 4100 €
Md.2 Avec dépassement d'honoraires	Insemination 900 - 1500	3300 - 4100 €	3600 - 4700 €

Md1 : Ces prix s'entendent hors frais de déplacement et hors arrêt de travail et sont calqués sur le tarif "sécurité Sociale"

Md2 : Ces prix incluent les dépassements d'honoraires qui peuvent varier considérablement d'un praticien à l'autre et d'une ville à l'autre:

En principe la tarification des actes et des dépassements en secteur II est affichée en salle d'attente.

> Voir les valeurs "fourchette" Des dépassements d'honoraires en AMP (Enquête 2011)

Il faut aussi se renseigner auprès de sa **mutuelle complémentaire** pour connaître leur position vis à vis de ces "surcoûts" non prévus par la nomenclature des actes médicaux.

** Protocole de traitement AMP sans traitement particulier du sperme (sperme frais, non prélevé) avec Analogue ou antagoniste de la LHRH et HMG ou FSH.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015 / 2016

Nom : FOURNIER

Prénom : Sophie

Titre de la thèse : Rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement à la procréation

Mots-clés : Procréation, AMP, couple, pharmacien d'officine, traitements

Résumé : Le pharmacien d'officine reste au cœur du réseau médical et suit le couple en désir de grossesse tout au long de leur parcours. Une bonne préparation, notamment par une consultation préconceptionnelle, permet le bon déroulement d'une grossesse. Le pharmacien se doit de conseiller au couple de réaliser cette dernière et d'être présent pour répondre à toute interrogation. Repérer son ovulation, conseiller des consultations paramédicales ou des compléments alimentaires sont entre autres les missions du pharmacien à ce niveau. Par la suite, la consultation auprès de gynécologue en cas d'infertilité doit être recommandée après plus de 12 mois de rapports réguliers sans contraception avec absence de grossesse. Le pharmacien intervient dans ce parcours notamment pour délivrer les traitements mais également pour rassurer, écouter et conseiller le couple.

Membres du jury :

Président : Monsieur CARNOY Christophe, Maître de Conférences, LILLE

Assesseur(s) : Madame MITCHELL Valérie, Maître de Conférences, LILLE

Membre(s) extérieur(s) : Madame CHATELAIN Charlotte, Docteur en pharmacie, LAMBERSART