

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

**Soutenue publiquement le 04/07/2017  
Par Melle LAURAIRE Claire**

---

**LA PROCREATION MEDICALEMENT ASSISTEE ET SA PRISE EN  
CHARGE A L'OFFICINE.**

---

**Membres du jury:**

**Président:** Monsieur le professeur Bernard GRESSIER, Professeur de pharmacie clinique à la faculté de pharmacie de Lille 2, praticien hospitalier au centre hospitalier d'Armentieres.

**Assesseur:** Monsieur le Professeur Thierry DINE, Professeur de pharmacie clinique à la faculté de pharmacie de Lille 2, praticien hospitalier au centre hospitalier d'Haubourdin.

**Membre extérieur:** Madame Sylvie CRESSON, pharmacien d'officine.



# LA PROCREATION MEDICALEMENT ASSISTEE ET SA PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

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

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

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

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique

Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

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

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
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.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques

Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
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	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

### 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
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

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



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

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

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

## Remerciements

A mon président de jury, monsieur le Professeur Bernard Gressier.

Professeur de pharmacie clinique à la faculté de Pharmacie de Lille, Praticien hospitalier au centre hospitalier d'Armentières.

Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Pour les enseignements que vous nous avez prodigués au cours de nos études. Sincères remerciements.

A mon directeur de thèse, monsieur le Professeur Thierry DINE.

Professeur de pharmacie clinique à la faculté de pharmacie de Lille, Praticien hospitalier au centre hospitalier d'Haubourdin. Pour l'honneur que vous m'avez porté en dirigeant mon travail, pour votre disponibilité, vos encouragements. Pour l'ensemble des enseignements que vous m'avez prodigués. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

A mon membre extérieur, madame Sylvie Cresson, Pharmacien d'officine. Pour avoir accepté de faire partie de ce jury, pour l'ensemble du temps que tu as pu passer à compléter ma formation sur le terrain. Pour ton professionnalisme et ton amour du métier, qui m'ont donné encore plus foi en celui-ci. Je tiens à t'adresser mes plus sincères remerciements.

Je tiens également à remercier Monsieur et Madame Wallet, pour tout le soutien qu'ils ont pu m'accorder durant ma formation. Pour leur confiance. Pour leur aide dans la construction du futur pharmacien que je ferai. Je tiens à vous adresser mes plus amples remerciements.

A Thomas, pour le soutien incommensurable qu'il m'a apporté, dans mon travail mais aussi dans ma vie personnelle. Merci pour m'avoir si souvent et si longtemps soutenu, dans les meilleurs mais aussi les plus durs moments de ces années d'étudiante.

A mes parents, qui ont cru en moi quand je doutais du plus profond de moi-même.

A mes amis, Louise, Mathilda, Clara, Valentin, Paul, Clothilde, Loïc, Valentine, Valentin, Julie, qui ont rendu ces années tellement drôles et agréables. Je vous remercie pour tous ces moments passés en salle de travail, tous ces moments à discuter lors des pauses en cafet'. Mais aussi pour votre aide, tant au point de vue personnel que dans mon travail.

Et enfin:

Merci à tout le personnel de la pharmacie Wallet, ce fut fort agréable d'apprendre et de travailler à vos côtés.

## Table des matières

Abréviations .....	13
Introduction.....	14
I- Procréation physiologique et infertilité .....	15
1) Procréation physiologique: .....	15
a- La fonction reproductrice masculine.....	15
b- La fonction reproductrice féminine .....	18
c- La fécondation physiologique.....	23
2) Les causes d'infertilité.....	26
a- Présentation générale de l'infertilité et définition.....	26
b- Etiologies féminines d'infertilité .....	27
c- Etiologies masculines d'infertilité.....	33
d- Médicaments et infertilité .....	34
3) Diagnostic des différentes formes d'infertilité. ....	35
a- Première consultation et orientation diagnostique.....	35
b- Explorations de l'infertilité chez la femme .....	37
c- Explorations de l'infertilité chez l'homme.....	43
d- Explorations de l'infertilité chez le couple .....	44
II- Les procédures de PMA.....	44
1) Acceptation en PMA des couples.....	44
a- Démarches pré-thérapeutiques .....	44
b- Conditions d'acceptation en PMA.....	45
<i>Echographie à j3 pour évaluation de la réserve ovarienne</i> .....	45
c- Conditions administratives .....	46
2) Différentes techniques d'AMP .....	46
a- Les rapports sexuels programmés.....	47
b- L'insémination artificielle .....	47
c- Les fécondations in vitro (FIV) .....	51
d- L'ICSI .....	61
3) Principaux produits utilisés en PMA et utilisation .....	62
a- Traitements médicamenteux par voie orale.....	62
b- Les gonadotrophines injectables .....	63
c- Les agonistes de la GnRH.....	68
d- Les antagonistes de la GnRH .....	71
e- Gonadotrophines stimulant l'ovulation .....	73
III- Complications, devenir et accompagnement .....	74

1) Complications des procédures de PMA .....	74
a- Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne .....	74
b- Evènements thromboemboliques.....	79
c- Autres complications .....	84
2) Déroulement des grossesses et santé des enfants nés sous PMA.....	85
a- Grossesse.....	85
b- Santé des enfants nés sous AMP .....	87
3) Accompagnement des couples en PMA à l'officine .....	89
Conclusion .....	94
Bibliographie .....	95
Annexe 1.....	100
Annexe 2.....	102

## Abréviations

AMP cyclique: adénosine monophosphate cyclique

DHEA: Déhydroépiandrostérone

SHBG: Sex Hormone Binding Globulin

GnRH: Gonadotrophin Releasing Hormone

FSH: Hormone folliculo-stimulante

LH: hormone lutéinisante.

MSH: Melanocyte Stimulating Hormone

ACTH: adencorticotrophine ou hormone corticotrope

AMP: Aide médicale à la Procréation

PMA: Procréation Médicalement Assistée

HGGH: Hypogonadisme Hypogonadotrope

IOP: Insuffisance Ovarienne Précoce

ADN: Acide desoxyribonucléique

SOPK: Syndrome des Ovaires Polykystiques

17OH-P: 17hydroxy-progestérone

FIV: Fécondation In Vitro

ICSI: Intra Cytoplasmic Injection

DCI: Dénomination Commune Internationale

## Introduction

Depuis la naissance du premier bébé issu de la PMA qui se prénomma Louise, plus de 5 millions de bébés sont nés dans le monde par ces techniques. Ce premier "bébé éprouvette" comme le grand public aime l'appeler a permis de donner de l'espoir à de nombreux couples se croyant stériles.

Le nombre de bébés nés sous PMA ne cesse d'augmenter, d'une part par l'amélioration de ces techniques, toujours plus poussées, mais aussi en raison de l'évolution de notre société. En effet, l'âge des premières grossesses est de plus en plus tardif, et notre mode de vie change également, ce qui expose notre corps à des agents exogènes différents. On estime qu'un couple sur sept sera amené à consulter face à des difficultés à procréer.

Les étiologies d'infertilité sont complexes, nombreuses et parfois inexplicables. La PMA offre une alternative à la conception dite "naturelle" pour augmenter les chances de réussite. Le rôle du pharmacien d'officine est d'accompagner les patients concernés, tant sur le plan médical que psychologique. Il pourra ensuite accompagner le couple si une grossesse est enclenchée.

La PMA a bien évolué depuis 1978 avec la naissance du premier bébé, les techniques se sont perfectionnées. Nous allons donc voir tout d'abord les causes de l'infertilité, puis nous détaillerons ces techniques à proprement parler, puis nous aborderons les complications éventuelles, ainsi que l'accompagnement du pharmacien d'officine.

# I- Procréation physiologique et infertilité

## 1) Procréation physiologique:

### a- La fonction reproductrice masculine

#### *Anatomie de l'appareil génital masculin*

L'appareil reproducteur masculin se compose des testicules (2), du pénis (1), des épидидymes (3), des canaux déférents (4) et des glandes annexes telles que la prostate (6) et les vésicules séminales (5).

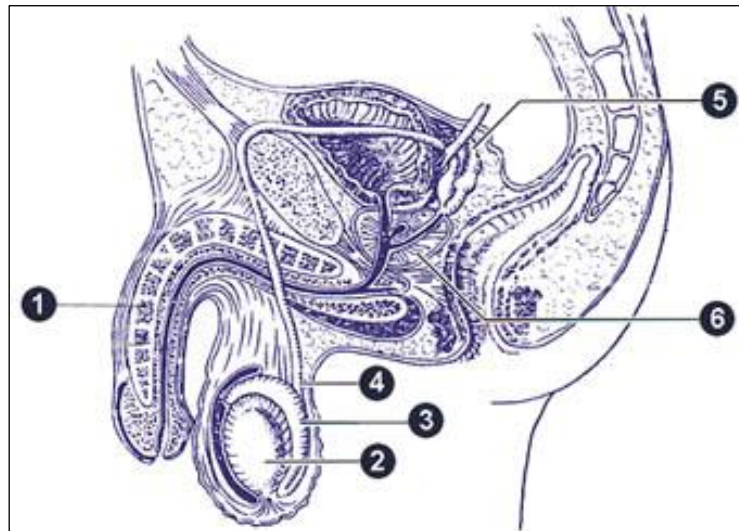


Figure 1: Appareil génital masculin (2)

Les testicules constituent un organe essentiel dans les fonctions de reproduction de l'appareil masculin puisqu'ils produisent les spermatozoïdes. Ils se forment dans la cavité abdominale chez le fœtus puis migrent dans le scrotum vers la 7<sup>e</sup> semaine de vie intra utérine. Cette migration est indispensable puisque la formation des spermatozoïdes nécessite une température inférieure à celle du corps. Ainsi cette petite étape est le premier pas vers une spermatogenèse efficace à l'âge adulte.

La structure interne des testicules est assez complexe et fait intervenir différents types de cellules. Tout d'abord, le testicule est cloisonné pour former de nombreux lobules spermatiques. Chaque lobule possède 2 à 4 tubes séminifères ainsi que du tissu conjonctif entre ceux-ci.

Les tubes séminifères sont le siège de la spermatogenèse, le bord de chaque tube est constitué de cellules spécialisées nommées cellules de Sertoli. Les cellules de Sertoli s'associent aux cellules germinales lors de la spermatogenèse. Les extrémités des tubes se réunissent pour former des tubules connectés nommés rete testis qui sont ensuite connectés aux canaux déférents et enfin au canal de l'épididyme pour l'évacuation des spermatozoïdes.

Le tissu conjonctif quant à lui possède une fonction endocrine et se compose de cellules nommées cellules de Leydig.

La vascularisation des testicules est essentiellement assurée par l'artère spermatique, et leur innervation est de type non adrénérgique principalement. (1) (2)

### ***La spermatogenèse***

Au sein des tubes séminifères, les ilots de spermatogonies entrent en spermatogenèse de manière cyclique et régulière tous les 16 jours. Chaque cycle de spermatogenèse dure 74 jours pendant lesquels les cellules germinales passent par 5 stades successifs, du pôle basal au pôle apical de l'épithélium.

Les cellules de Sertoli ont un rôle essentiel dans l'accompagnement de la spermatogenèse. Tout d'abord, elles exercent la fonction de support mécanique, elles peuvent en effet être en contact avec 47 cellules germinatives et 5 cellules adjacentes par exemple. Ces cellules ont également un rôle nutritif envers les différents stades d'évolution des cellules germinales en produisant des métabolites et composants nutritionnels essentiels à leur développement. Enfin, elles exercent une fonction de régulation en contrôlant la division et la différenciation.(1)

Le premier stade est nommé spermatogonies, il subit alors mitoses et différenciations pour obtenir des spermatocytes de première génération. Ceux-ci vont alors subir la première division méiotique pour donner les spermatocytes de deuxième génération. La méiose procède alors à sa deuxième division pour aboutir à des spermatides qui après différenciation donneront des spermatozoïdes.(1)

### ***Composition et formation du sperme***

Le sperme se compose d'une association entre le plasma séminal et les spermatozoïdes.

Le plasma séminal permet de véhiculer les spermatozoïdes et permet leur survie après l'éjaculation. Il présente une composition complexe qui associe des glucides, des protéines, de lipides, des acides organiques, des substances azotées, des enzymes, de l'AMP cyclique et des ions. Ce plasma est élaboré par les glandes annexes de l'appareil reproducteur masculin que sont l'épididyme, les vésicules séminales et la prostate.(1)

Le sperme est très riche en spermatozoïdes, on estime qu'il y aurait 20 à 100 millions de spermatozoïdes par millilitre de sperme, dont au moins 40 % d'entre eux mobiles. Pour que les spermatozoïdes se retrouvent dans le sperme, il faut qu'ils puissent transiter via les voies excrétrices naturelles après leur synthèse dans les testicules.(2) Leur transport s'effectue tout simplement par un phénomène vasculaire. En effet, lors de l'excitation sexuelle, les artères se trouvent dilatées. L'émission du sperme est quand à lui un réflexe médullaire qui survient après stimulation des mécanorécepteurs du pénis.(1)

Les spermatozoïdes ont une apparence bien spécifique. Ils se composent de deux parties, la tête et le flagelle grâce auquel ils sont mobiles dans le liquide séminal et possèdent une vitesse de 1 à 4 mm par minute. (1) Ils contiennent les informations génétiques que l'homme transmettra au fœtus, dont la détermination du sexe de celui ci puisqu'ils contiennent soit le chromosome sexuel X (féminin) soit le Y (masculin). La tête du



spermatozoïde présente en son sommet l'acrosome, qui contient les enzymes nécessaires pour lyser les enveloppes de l'ovocyte et permettre d'aboutir à la fertilisation de l'ovocyte.(2)

### ***Fonction endocrinienne testiculaire***

Les testicules sont responsables de la sécrétion d'androgènes dont le principal représentant est la testostérone. Cette production est assurée par les cellules de Leydig qui à partir du cholestérol créent deux voies enzymatiques différentes, avec des intermédiaires différents mais aboutissant toutes deux à la testostérone. La première voie qui est la majoritaire possède comme intermédiaire la progestérone, et l'autre présente comme intermédiaire la DHEA (3). Cependant, la testostérone n'est pas le seul androgène synthétisé par les cellules de Leydig; elles synthétisent en outre l'androstènedione et la DHEA qui sont toutes deux des intermédiaires des voies précédemment citées. (3)

Après sa synthèse, la testostérone passe dans le sang sous deux formes, la majeure partie va véhiculer en se fixant à la SHBG, la deuxième partie véhiculera quant à elle de manière libre et donc immédiatement disponible. Il existe toujours la même proportion de testostérone libre par rapport à celle fixée puisque la liaison à la SHBG est réversible. (3) La testostérone agit par passage des membranes plasmiques puis liaison à des récepteurs spécifiques qui vont influencer la transcription de gènes cibles. La testostérone agit en premier lieu sur la différenciation des appareils génitaux masculins, elle permet également l'expression des caractères sexuels secondaires tels que la pilosité, l'épaississement de la peau etc. Cette hormone agit également sur la croissance en se comportant comme un stéroïde anabolisant et agit sur le comportement en développant les pulsions sexuelles après la puberté. (1)

Les testicules ne produisent cependant pas que des androgènes. Les cellules de Leydig secrètent aussi de l'œstradiol et des facteurs de régulation du testicule comme l'alphaMSH et l'ACTH. Les cellules de Sertoli secrètent quand à elles l'inhibine, dont l'action sera développée dans la sous partie suivante.

### ***Régulation centrale de l'activité génitale et endocrinienne***

Les testicules en tant que glandes endocrines ne fonctionnent pas de manière indépendante, elles sont placées sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cet axe est donc constitué de l'hypothalamus et de l'hypophyse. L'hypothalamus est une structure nerveuse constituée de noyaux gris qui synthétise la GnRH de manière pulsatile, avec un pic toutes les 90 minutes. L'hypophyse est formée de la posthypophyse et de l'antéhypophyse. C'est cette antéhypophyse qui synthétise les hormones gonadotropes que sont la FSH et la LH grâce à la stimulation de la GnRH. Ainsi, la sécrétion de FSH et de LH s'effectue également de manière pulsatile.

Chez l'homme, la LH agit sur les cellules de Leydig et stimule alors la fonction endocrine en stimulant la synthèse de testostérone. La testostérone est sécrétée selon le même rythme que la LH, de manière pulsatile.

La FSH quand à elle agit sur la spermatogénèse via son action sur les cellules de Sertoli.

Ce mécanisme assure le bon fonctionnement endocrine et exocrine des testicules. Cependant, il faut préciser qu'il existe deux rétrocontrôles négatifs permettant de freiner l'axe hypothalamo-hypophysaire. Tout d'abord, la testostérone circulante inhibe la production de LH et de GnRH. D'autre part, l'inhibine sécrétée par les cellules de Sertoli inhibe la production de FSH. (3)

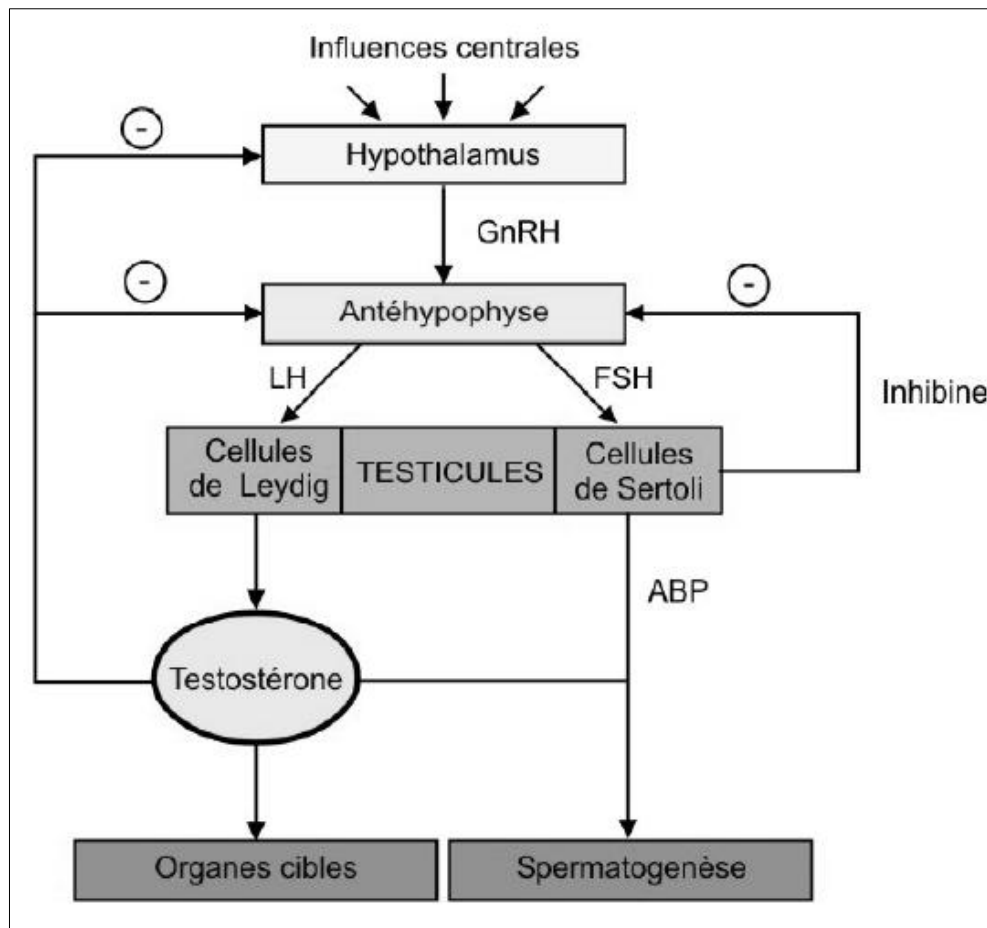


Figure 2: Activité génitale et régulation centrale chez l'homme (3)

## b- La fonction reproductrice féminine

### *Anatomie de l'appareil génital féminin*

L'appareil génital féminin se compose de deux ovaires, des deux trompes de Fallope, de l'utérus et du vagin.

Les ovaires sont situés de part et d'autre de l'utérus. Ils sont liés par le ligament large et sont reliés aux trompes de Fallope. Ils servent à l'élaboration des ovules qui seront ensuite captés par les trompes, d'autre part, les ovaires possèdent une fonction endocrine. Ils se présentent sous forme d'amande aux dimensions suivantes: 4 cm de long; 2 cm de large; 1 cm d'épaisseur.

Les trompes prennent naissance au fond de l'utérus au niveau des cornes utérines. Elles se composent de quatre parties distinctes, respectivement depuis l'utérus vers les ovaires: la partie utérine, l'isthme tubaire, l'ampoule tubaire où se déroule la fécondation, l'infundibulum présentant les franges qui permettent aux trompes d'être reliées aux ovaires pour pouvoir recevoir les ovules.

L'utérus est un organe creux présentant une cavité triangulaire. Il est destiné à recevoir l'œuf fécondé et à le prendre en charge tout le long de la grossesse. Sa taille et son poids varie en fonction que l'on se situe chez une femme nullipare ou non. Chez la femme nullipare il mesure environ 5.5 cm et pèse 50 grammes; Chez la femme multipare il mesure environ 6.5 cm et pèse environ 70 grammes. L'utérus se compose de deux parties, la première est appelée le col de l'utérus et peut être visible lors d'un examen gynécologique à l'aide d'un spéculum; La deuxième partie constitue le corps.

Le vagin est quant à lui un conduit recouvert d'une muqueuse nappée de sécrétions et présentant une flore équilibrée. Il est entouré de ligaments et de muscles. (4)

### *La fonction ovarienne*

Chez la femme, la production de l'ovule répond à un phénomène cyclique, contrairement à ce qu'il se passe chez l'homme où la spermatogenèse est un phénomène continu. La femme présente déjà à la naissance la totalité de son stock de cellules germinales. Cependant seule une partie aboutira à une ovulation proprement dite puisqu'une grande partie vont dégénérer. Ainsi, il ne restera que très peu de ces cellules à la ménopause. Les ovaires fonctionnent donc de manière cyclique, et ce pour ses deux principales fonctions que sont l'ovogenèse et la fonction endocrine.

Tout d'abord, nous allons détailler l'ovogenèse ou croissance folliculaire: Durant la vie fœtale a lieu l'élaboration des ovocytes dits de premier ordre via des mitoses et différenciations. Ceux-ci subiront ensuite une première division méiotique qui peut survenir dès la vie fœtale et jusque la puberté. Cette étape divise par deux le nombre de chromosomes de chaque cellule et permet d'aboutir à des ovocytes de deuxième ordre qui pourront subir une deuxième division méiotique pour obtenir l'ovule.

Cependant, ce n'est pas si simple, en effet, le follicule primordial va passer par différentes phases avant de devenir un follicule pré-ovulatoire prêt. Nous allons donc détailler ces étapes.

Le follicule primordial, en premier lieu se compose de l'ovocyte de premier ordre entouré d'une fine couche de cellules aplaties. Ce follicule deviendra un follicule primaire après multiplication des cellules folliculaires qui formeront un épithélium à une ou plusieurs couches. De plus, la zone pellucide apparaît, ainsi qu'une ébauche des thèques. A ce stade, des contacts entre les cellules folliculaires et la membrane ovocytaire ont lieu via la zone pellucide. Ce follicule peut alors devenir un follicule dit à Antrum, ou cavitaire; il possède alors la capacité de sécréter des hormones essentielles à la régulation de la croissance folliculaire et au cycle sexuel global (modifications de l'utérus par exemple). Ces follicules à antrum possèdent une granulosa qui provient de la prolifération des cellules folliculaires. L'antrum apparaît suite à la sécrétion de liquide folliculaire et la capacité endocrine fait suite à une différenciation de la thèque interne. Le follicule deviendra pré-ovulatoire en atteignant sa taille maximale d'environ 2 à 2.5 cm de diamètre. (figure2)

La croissance folliculaire du stade follicule primordial jusqu'au follicule pré-ovulatoire s'étend sur deux cycles et demi. (1)

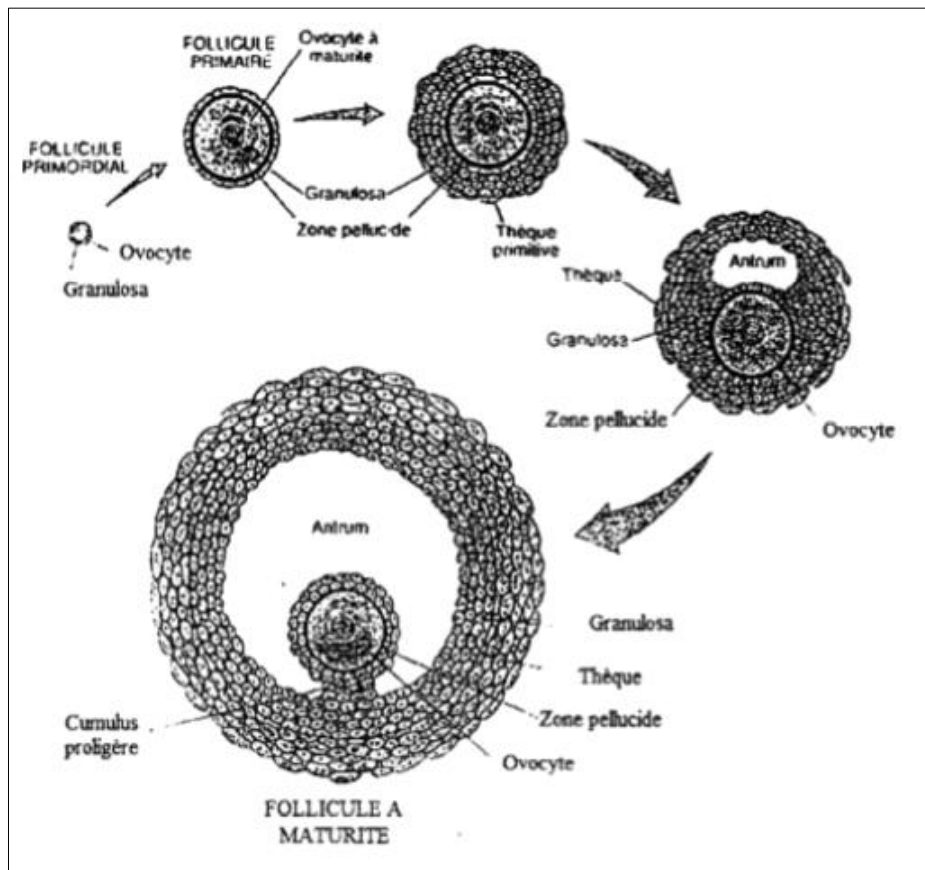


Figure 3: Evolution des follicules (1)

Nous allons maintenant détailler le cycle ovarien et le cycle hormonal qui en découle:  
 Chez la femme, chaque cycle dure en théorie 28 jours. Il se compose de deux phases, la phase folliculaire, puis la phase lutéale. Ces deux phases sont séparées par l'ovulation, qui intervient au 14<sup>e</sup> jour du cycle (toujours lors d'un cycle théorique). Lors de la phase folliculaire, un follicule va dominer tout en inhibant le développement des autres follicules. Ce follicule va voir sa granulosa et sa thèque prendre de l'ampleur, ce qui va induire une sécrétion d'œstrogènes en hausse par ces deux compartiments. La phase folliculaire se traduit donc par une sécrétion de plus en plus importante d'œstrogènes. Au quatorzième jour, l'ovulation va avoir lieu (le déclenchement de celle-ci sera détaillé dans l'item suivant), le follicule dominant expulse son ovule et va "cicatriser" pour former le corps jaune. La phase lutéale commence donc et le corps jaune prend le relai en produisant de l'œstradiol mais surtout de la progestérone en taux cent fois supérieur. En l'absence de fécondation, ce corps jaune va régresser et la chute d'hormone entraînera l'apparition des menstruations ou règles. (3)



Figure 4: Le cycle hormonal (7)

### Régulation centrale et endocrinienne du cycle ovarien

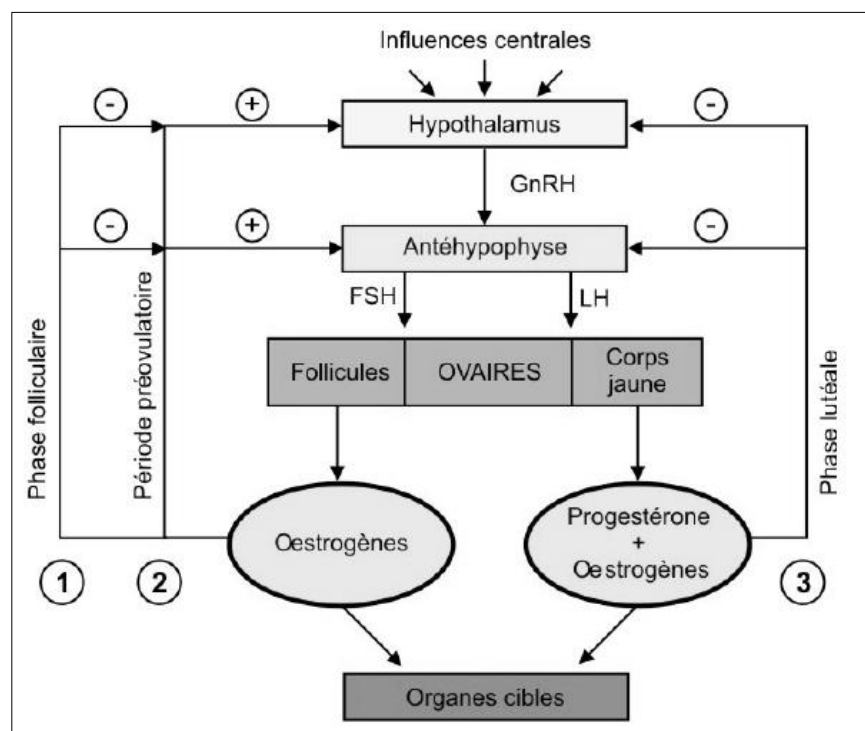
Les organes reproducteurs féminins sont placés sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire comme chez l'homme. L'Hypothalamus secrète la GnRH qui stimule l'hypophyse et va alors secréter de la LH et de la FSH.

En début de cycle, les follicules immatures réagissent à la stimulation de la FSH car les cellules de la granulosa présentent des récepteurs à la FSH. Un des follicule deviendra le follicule dominant de par sa sensibilité accrue à la FSH. D'autre part, la FSH va induire une augmentation des récepteurs à la LH présents dans la thèque. Ainsi, FSH et LH vont participer à la folliculogénèse en stimulant la production d'œstradiol par le follicule. Durant cette période, on constate une augmentation de la sécrétion d'œstradiol qui exerce un effet freinateur sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

A un moment donné, ce phénomène va s'inverser et le seuil d'œstrogènes atteint va déclencher une production de GnRH importante par l'hypothalamus et donc par conséquence un pic de FSH et de LH. C'est ce pic de LH qui va déclencher l'ovulation. Nous assistons alors à des changements biochimiques et structuraux concernant le follicule. Le follicule va se mettre à produire de la progestérone tout en diminuant nettement la production d'œstrogènes. La paroi folliculaire s'altère par destruction de la trame collagénique et de la thèque par formation de plasmine. D'autre part, la prostaglandine f2alpha est aussi impliquée car elle facilite la libération d'enzymes lysosomiales. En outre, le follicule va subir un remodelage vasculaire et cellulaire. L'ovulation va avoir lieu suite à des contractions des fibres musculaires de la thèque grâce à l'action de la progestérone. (1)

Le follicule s'est donc transformé en corps jaune cicatriciel qui produit de la progestérone et de l'œstradiol en quantité importante ce qui permet de réaliser un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. En l'absence de fécondation, le corps jaune va régresser par lutéolyse. Le rétrocontrôle disparaît et entraîne la reprise de sécrétion de FSH qui va stimuler un nouveau follicule et le cycle peut donc redémarrer.(1) (3)

Figure 5: Activité génitale et régulation centrale chez la femme (3)



### *Le cycle menstruel*

Comme nous l'avons déjà détaillé, le cycle féminin se compose de deux phases, la phase folliculaire et la phase lutéale. Ces deux phases découlent directement des événements ayant lieu au sein de l'ovaire. Cependant, ces deux phases s'accompagnent également de modifications au niveau des autres composants de l'appareil reproducteur comme l'endomètre ou la glaire cervicale par exemple.

Le premier jour du cycle correspond au premier jour des menstruations. La phase menstruelle se définit par la dégénérescence de l'épithélium de l'utérus, qui entraîne le flux menstruel.

A la fin des menstruations, l'endomètre va de nouveau se mettre à proliférer pour augmenter son volume, c'est la phase proliférative. Durant cette phase, c'est l'augmentation de sécrétion d'œstrogènes qui provoque cette prolifération, mais elle permet également d'induire la synthèse de récepteurs à la progestérone.

Ensuite, avec l'ovulation, l'endomètre va passer dans la phase sécrétoire jusqu'aux prochaines menstruations. Le corps jaune en phase sécrétoire produit de la progestérone et permet à l'endomètre de devenir un organe sécrétoire et de se préparer à la nidation. De plus, la progestérone va empêcher les contractions du myomètre.

Enfin, la régression du corps jaune provoque la diminution de la sécrétion des œstrogènes et de la progestérone. Les prostaglandines qui sont alors sécrétées induisent une vasoconstriction et des contractions utérines qui provoquent les menstruations par défaut d'apport d'oxygène et de nutriments. (1)

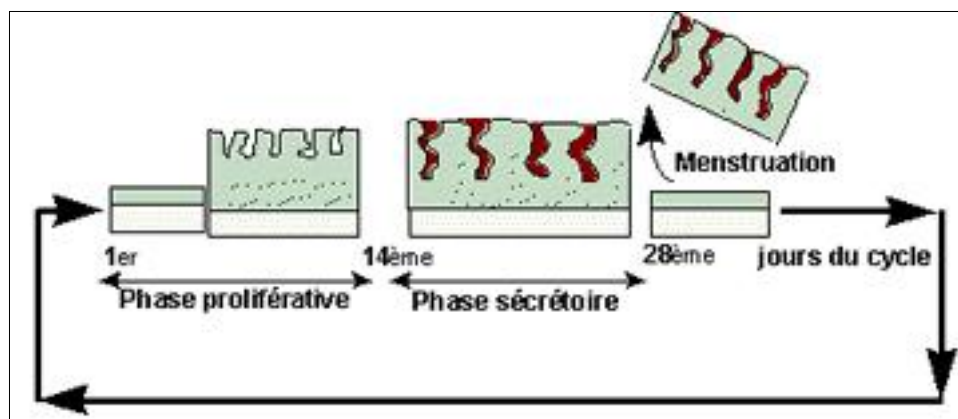


Figure 6: Le cycle menstruel. (7)

### *Le cycle cervical*

Dans la première phase du cycle, sous l'influence des œstrogènes seuls; le mucus présent au niveau du col de l'utérus est abondant, fluide et clair ce qui permet l'entrée facile des spermatozoïdes.

Dans la deuxième phase du cycle, après l'ovulation et sous l'influence de la progestérone, le mucus devient épais et jaune. Ceci a pour but d'empêcher l'entrée des bactéries au niveau de l'utérus et de protéger un éventuel fœtus. (1)

## c- La fécondation physiologique

La fécondation résulte de la rencontre entre un gamète femelle, l'ovule, et un gamète male, le spermatozoïde. Ces gamètes doivent donc être viables de manière synergique. Il est nécessaire de préciser les conditions de viabilité de ces gamètes. En ce qui concerne l'ovule, il est viable dans les voies génitales durant les 24 heures suivant sa libération lors de l'ovulation. Les spermatozoïdes quand à eux peuvent être viables jusqu'à 7 jours s'ils se situent dans l'utérus, cependant, dans la vagin, leur espérance de vie chute à 2 jours. Le seul moyen d'allonger considérablement le temps de viabilité est de les congeler à température très basse, c'est la cryoconservation, qui peut durer quelques années. (1) La rencontre de ces deux gamètes haploïdes a lieu au niveau de la jonction isthmoampulaire de la trompe de Fallope au sein de l'appareil génital féminin. (5)

### *Le transport des gamètes*

Après l'ovulation, l'ovule est pris en charge par les cils de l'épithélium de l'extrémité de la trompe, l'ovule subit en premier lieu un déplacement rapide durant quelques minutes pour ensuite ralentir et se positionner dans cette trompe de Fallope. (1)

Concernant les spermatozoïdes, leur parcours est bien plus long. En premier lieu, ils doivent franchir le canal cervical qui constitue la première barrière physiologique au passage des spermatozoïdes. Ainsi, quelques millions de spermatozoïdes passeront dans l'utérus alors que les autres resteront bloqués dans la glaire cervicale. Par la suite, les spermatozoïdes remontent jusque l'isthme tubaire et rejoignent les trompes. Durant cette remontée, les spermatozoïdes rencontreront la deuxième barrière qui se constitue des glandes utérines, seulement quelques milliers atteignent donc l'entrée des trompes de Fallope. Les spermatozoïdes vont alors remonter le flux du liquide tubaire et contrer les battements ciliaires et les contractions péristaltiques grâce à leur flagelle. Des centaines d'entre eux vont atteindre le premier tiers des trompes. Parmi ceux-ci, un grand nombre seront éliminés par les ostiums tubaires pour finir avec 200 spermatozoïdes environ lors de la rencontre avec l'ovule. (5)

Le transport des gamètes males permet en premier lieu la rencontre avec l'ovule, mais il permet également de les rendre fécondants. En effet, les spermatozoïdes déposés dans le vagin ne sont pas fécondants et le deviendront lors de leur transport où ils subissent la **capacitation**. La capacitation se compose en premier lieu d'une phase de "dépression" où les spermatozoïdes sont séparés du liquide séminal, liquide séminal qui possède des agents permettant de bloquer la capacitation pour éviter que celle ci n'arrive trop tôt. Elle se caractérise dans un deuxième temps par de nombreuses modifications membranaires, ioniques et métaboliques.

Les modifications membranaires sont les suivantes: En premier lieu, le feuillet externe va perdre son cholestérol, soit par afflux car le milieu utérin est pauvre en cholestérol, ou par fixation de celui ci à des récepteurs spécifiques présents à l'utérus. En deuxième lieu, on assiste à la diminution du nombre de protéines du feuillet externe par liaison aux glycosaminoglycanes ou fixation à l'albumine. Enfin, un remaniement des oligosaccharides s'effectue grâce à des enzymes du milieu génital. En conséquence de toutes

ces modifications, la double couche phospholipidique membranaire va se réorganiser, le rapport cholestérol/phospholipides diminue et provoque une augmentation de la fluidité membranaire.

Les modifications ioniques et métaboliques sont les suivantes: La concentration en calcium intracellulaire augmente ce qui permet une activation de la calmoduline et calmoduline kinase, une glycolyse flagellaire et la stimulation du cycle de Krebs. Toutes ces modifications sont à relier avec une hyper activation du spermatozoïde et un mouvement accru. On assiste également à une augmentation du pH.

Le but de tous ces changements est de rendre apparent à la surface des spermatozoïdes des récepteurs spécifiques pour permettre leur fixation à l'ovule. En outre, ils permettent de rendre les spermatozoïdes très mobiles et de modifier leur mobilité jusqu'alors linéaire en une mobilité plutôt circulaire. (5)

### ***La fécondation proprement dite***

Lors de la rencontre des spermatozoïdes et de l'ovule, la fonction hyaluronidase des spermatozoïdes permettent de lyser la matrice extracellulaire externe présente entre les cellules de la granulosa. Quelques spermatozoïdes hyperactifs peuvent alors traverser cette couche de cellules nommée la corona radiata. (5)

Les spermatozoïdes arrivent à la zone pellucide et s'y fixent de manière spécifique par interaction entre les glycoprotéines de cette zone pellucide et les protéines spécifiques du spermatozoïde. Cette liaison déclenche la réaction acrosomique qui consiste en la fusion de la membrane plasmique et de la membrane acrosomique. (6)

En conséquence, le spermatozoïde libère des enzymes permettant de traverser la zone pellucide et le spermatozoïde va alors extérioriser la membrane acrosomique ce qui permettra de fusionner les membranes des gamètes. La réaction acrosomique est donc nécessaire à la fécondation, cependant, si elle intervient trop tôt, le spermatozoïde ne sera plus fécondant au moment opportun. (5)

Une fois que le spermatozoïde est entré dans l'ovocyte, la réaction corticale a lieu. Cette réaction se déroule au niveau de la zone pellucide de l'ovocyte afin d'empêcher l'entrée d'un second spermatozoïde. (7)

Après fusion des deux cellules, l'activation ovocytaire a lieu, et l'augmentation de la concentration en calcium intracellulaire entraîne la reprise de la méiose. En effet, lors de l'ovulation, l'ovocyte est bloqué en métaphase de deuxième division.

Dans les 18 heures suivant l'activation, les deux pronuclei formés par les noyaux initiaux des gamètes répliquent leur ADN et perdent les membranes nucléaires. Cette cellule se nomme le zygote. Celui-ci va rapidement se diviser pour donner naissance à un embryon à deux cellules possédant le mélange du génome de la mère et du père. (7)

### ***Développement embryonnaire et implantation***

**La segmentation:** L'embryon subit une succession de divisions, il arrive au quatrième jour au stade 16 cellules, et se nomme alors morula.



Au cinquième jour, l'embryon se compose de 64 cellules, ils est toujours de la même taille parce que ce sont les cellules qui diminuent de volume en se divisant. (7) Il se creuse pour se transformer en blastocyste comprenant le blastocèle, qui est une cavité centrale, autour de laquelle s'organisent les cellules au sein de la blastula. (3) Le blastocyste possède deux types de cellules, en premier lieu les cellules périphériques nommées cellules du trophoblaste qui formeront les annexes telles que le placenta, en deuxième lieu, il possède les cellules de la masse interne qui forment réellement l'embryon. (7)

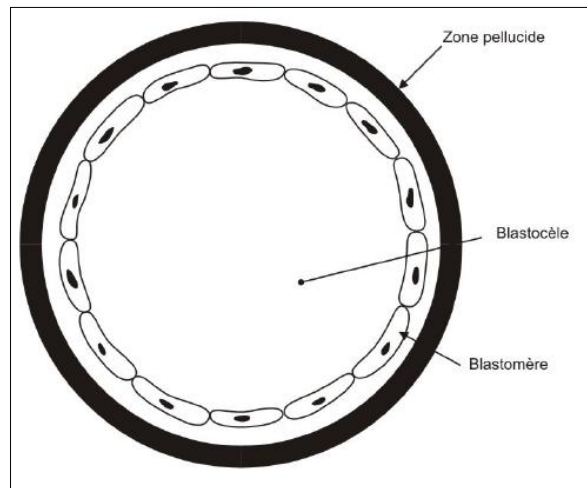


Figure 7: Blastocyste intermédiaire (3)

Les cellules vont alors se différencier pour former le bouton embryonnaire en partie interne et le trophoblaste en partie externe. En parallèle, le blastocyste quitte la zone pellucide lors de l'éclosion blastocystaire (2), il devient donc un blastocyste libre (3)



Figure 8: Eclosion du blastocyste au 5e jour

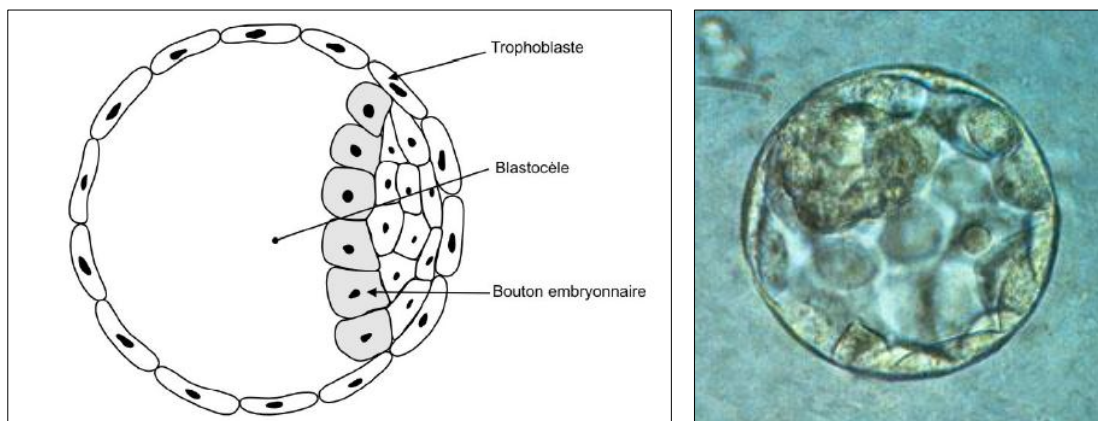


Figure 9 et 9 bis : Blastocyste au cinquième jour (3) (2)

**La migration:** Elle se déroule parallèlement à la segmentation. Tout d'abord, les cils de la muqueuse tubaire permettent l'avancée dans les trompes de Fallope. L'embryon arrive donc à l'entrée de l'utérus où l'environnement riche en progestérone favorise un relâchement et donc l'arrivée dans l'utérus par simple chute. (3)

**La nidation:** Après éclosion, le blastocyste peut alors entrer directement en contact avec la muqueuse utérine. En présence de progestérone produite par le corps jaune, l'embryon va alors pénétrer la muqueuse, c'est la nidation. (7) Suite au contact entre le trophoblaste et la muqueuse utérine, cette dernière va modifier son environnement proximal pour augmenter la vascularisation et la perméabilité vasculaire. (1)

**La placentation:** L'embryon va, durant tout son développement, être alimenté par une structure complexe nommée le placenta. Le placenta constitue une zone d'échanges très importante entre la mère et son fœtus. Il est composé à la fois de tissus maternels et de tissus fœtaux. La placentation consiste donc en la mise en place de ce placenta par développement de la couche externe du trophoblaste qui se nomme le chorion (partie fœtale) et développement de la partie d'endomètre directement en contact avec celui-ci (partie maternelle). (1)

## 2) Les causes d'infertilité

### a- Présentation générale de l'infertilité et définition

#### *Présentation*

L'infertilité constitue aujourd'hui un motif fréquent de consultation en gynécologie pour les couples souhaitant procréer. On estime en effet qu'un couple sur six environ sera amené à consulter dans ce cadre en France. De plus, chaque année, 20 000 nouveaux couples sont pris en charge dans les centres d'AMP. Il faudra alors vérifier si l'infertilité est avérée pour ce couple. En outre, il sera nécessaire de rechercher la cause de cette infertilité. (8)

Les étiologies de l'infertilité sont nombreuses et touchent autant l'homme ou la femme. L'infertilité peut cependant être due à la combinaison de facteurs masculins et féminins. Leur répartition est la suivante: (8)

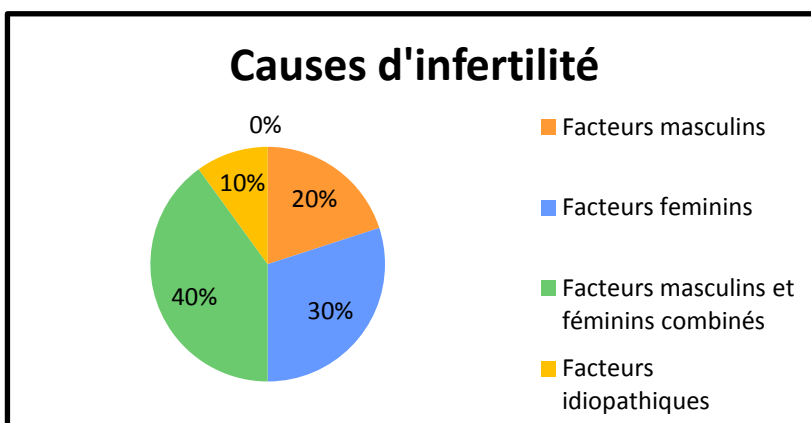


Figure 10: Répartition de l'infertilité

Au total, nous pouvons conclure que l'infertilité implique le membre féminin dans environ 70% des cas et qu'elle implique le membre masculin dans 60% des cas. Cette répartition est relativement équilibrée ce qui permet de confirmer que l'infertilité touche presque autant les femmes que les hommes.

Que ce soit chez l'homme ou la femme, les causes peuvent être endocrines (touchant l'axe hypothalamo-hypophysaire ou la régulation hormonale) ou mécaniques selon la pathologie rencontrée.

### ***Définition de l'infertilité***

L'infertilité se définit par l'absence de conception après un an de rapports sexuels réguliers chez un couple souhaitant une grossesse. Elle peut être primaire, c'est à dire survenir chez un couple n'ayant jamais conçu auparavant, ou bien secondaire, survenant alors chez un couple ayant au moins une conception à son actif ou un début de grossesse. Par ailleurs, l'infertilité peut être primaire pour un membre du couple et secondaire pour l'autre, qui aurait déjà conçu avec un autre partenaire. (8)

## **b- Etiologies féminines d'infertilité**

Il existe trois grandes classes d'infertilités féminines qui sont les troubles de l'ovulation, les causes mécaniques et les pathologies utérines. Au sein de chaque type d'infertilité nous pouvons discerner différents mécanismes pathologiques. Nous allons donc détailler ces trois grandes classes d'infertilité féminines. (8)

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

Les troubles de l'ovulation furent classifiés par l'OMS selon 4 grandes classes que sont les suivantes:

- WHO I: Hypogonadisme hypogonadotrope complet;
- WHO II a: Hypogonadisme hypogonadotrope partiel;
- WHO II b: Syndrome des ovaires polykystiques;
- WHO III: Insuffisance ovarienne prématurée. (8)

### **Troubles de l'ovulation par déficit gonadotrope (WHO I et IIa)**

Il s'agit ici d'hypogonadismes hypogonadotropes, c'est à dire d'un dysfonctionnement au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire par sécrétion diminuée des gonadotrophines sexuelles. Ils peuvent être congénitaux ou acquis selon le cas.

*Les HGHG congénitaux* résultent d'une synthèse insuffisante en stéroïdes sexuels qui entraîne donc un déficit en gonadotrophines. Ce déficit peut être isolé ou associé à d'autres comme par exemple un hypocorticisme. Cette pathologie est rare et est principalement représentée par le syndrome dit de Kallmann que nous détailleront plus tard. (8) Les symptômes de l'HGHG congénital sont peu visibles chez la fillette, ce qui rend le diagnostic possible à la puberté souvent. En effet, la patiente présentera un retard pubertaire

persistant à l'âge adulte par une absence de développement de la glande mammaire, et une infertilité liée à des troubles du cycle. De plus, à l'âge adulte, certains signes supplémentaires peuvent apparaître, comme par exemple des troubles de l'odorat (anosmie), une absence de développement dentaire sur une ou plusieurs dents (agénésie dentaire) ou encore des mouvements involontaires des membres nommés syncinésies d'imitation. Au moment du diagnostic, les taux de stéroïdes circulants sont faibles et ceci s'accompagne de taux faibles de FSH et LH. (10)

Les HGHG congénitaux peuvent avoir de multiples causes, qui sont résumées dans le tableau suivant: (10)

Déficits gonadotropes congénitaux.		
<b>Déficits gonadotropes isolés</b>		Mutations de la sous-unité $\beta$ de la LH Mutations de la sous-unité $\beta$ de la FSH Mutations de GPR54 ou de Kiss1 Mutations de TAC3 (neurokinine B) ou de TACR3 (récepteur de la neurokinine B) Idiopathiques
<b>Déficits gonadotropes associés à d'autres endocrinopathies</b>	Avec insuffisance antéhypophysaire Avec hypoplasie congénitale des surrénales Avec obésité morbide	Mutations de PROP-1 Mutations de DAX-1 Mutations de la leptine ou de son récepteur Mutations de la POMC Mutations de la proconvertase PC1
<b>Déficits gonadotropes associés à des atteintes neurologiques</b>	Anosmie/hyposmie = Syndrome de Kallmann de Morsier	Mutations KAL1 (anosmine-1)
	Ataxie cérébelleuse	Mutations KAL2 (FGFR1 ou FGFR8) Mutations KAL3 (prokinéticine-2) et KAL4 (récepteur de la prokinéticine-2) Mutations KAL5 (CHD17) Ataxie de Holmes (syndrome de Gordon Holmes) Syndrome de Boucher-Neuhauser Syndrome de Richards-Rundle
	Syndrome de Prader-Willi	Microdélétion du locus q11.2-q13 du chromosome 15 paternel Disomie maternelle du chromosome 15 Défaut d'expression de la région PWS/AS du chromosome 15
	Syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl Surdité	Mutations des gènes <i>BBS</i> Mutation de la connexine 26

LH: luteinizing hormone; FSH: follicle stimulating hormone; POMC: proopiomélanocortine; FGFR1: fibroblast growth factor receptor 1.

Le syndrome de Kallmann est le principal représentant des HGHG congénitaux. Il est causé par une anomalie de migration des neurones à GnRH ainsi qu'une aplasie ou hypoplasie des bulbes olfactifs. Dans ce syndrome, nous assistons donc à un retard pubertaire et une anosmie. Ce syndrome est la conséquence de mutations sur un des gènes suivants: Kal1, Kal2, Kal3 et Kal4. (10)

Le traitement consiste en l'administration d'œstrogènes afin d'induire une puberté artificielle. Les doses doivent être très progressives pour ne pas induire de soudure prématurée des épiphyses des os et donc stopper la croissance. Un progestatif peut être ajouté plus tard. A l'âge adulte, la patiente se voit proposer un traitement hormonal

substitutif, associé à une pilule contraceptive si la patiente le souhaite. En ce qui concerne le désir d'une grossesse, nous détaillerons ceci plus tard. (10)

*Les HGHG acquis* sont quand à eux plus fréquents et surviennent souvent après la puberté. (8) Ces HGHG acquis présentent diverses causes pathologiques.

*Les HGHG acquis liés à une hyperprolactinémie* sont responsables de 20% des anovulations et sont donc une cause majeure d'anovulation. (8) Ici, les taux de prolactine sont élevés en dehors des situations où de tels taux sont normaux (par exemple lors d'une grossesse ou d'un allaitement). La prolactine est connue pour entraîner des perturbations ovariennes. Ces taux élevés perturbent la sécrétion pulsatile de la GnRH ce qui bloque la fonction gonadotrope. De plus, la prolactine inhibe directement la sécrétion de stéroïdes par les ovaires et donc inhibe la maturation folliculaire. Elle diminue également le nombre de récepteurs à la LH sur le corps jaune ce qui induit une lutéolyse. (10)

Les différents mécanismes responsables de ces HGHG par hyperprolactinémie sont rapportés dans le tableau suivant: (10)

Étiologies des hyperprolactinémies.		
<b>Hyperprolactinémies physiologiques</b>	Grossesse Allaitement maternel	
<b>Adénomes hypophysaires sécrétant de la prolactine</b>	Adénomes à prolactine (prolactinomes)  Adénomes mixtes	Microadénomes à prolactine = microprolactinomes Macroadénomes à prolactine = macroprolactinomes Adénomes somatotropes (acromégalie)
<b>Hyperprolactinémie de déconnexion (atteinte de la tige pituitaire)</b>	Tumeurs des régions sellaires et suprasellaires  Lésions infiltratives  Lésions iatrogènes	Macroadénomes hypophysaires non lactotropes  Craniopharyngiomes, germinomes, méningiomes, métastases, etc. Hypophysites lymphocytaires, histiocytose, sarcoïdose, lymphomes, etc. Section chirurgicale accidentelle, fibrose postradique (radiothérapie)
<b>Macroprolactinémie</b>	Présence prédominante de formes de haut poids moléculaire de prolactine correspondant à l'agrégation entre molécules de prolactine et autoanticorps antiprolactine = « big-big prolactine »	
<b>Hyperprolactinémies médicamenteuses</b>	Blocage du tonus inhibiteur dopaminergique	Neuroleptiques, antiémétiques dérivés des benzamides et phénothiazines, antihypertenseurs centraux, antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques H <sub>2</sub> , morphine et ses dérivés, méthadone, etc.
<b>Hyperprolactinémies d'accompagnement</b>	Stimulation directe des cellules lactotropes Hypothyroïdie périphérique sévère Insuffisance rénale sévère Insuffisance hépatique sévère	Estrogènes à fortes doses, etc.
<b>Hyperprolactinémies « réflexes »</b>	Stress physique ou psychique majeur Activité sportive intense Lésions neuropathiques de la paroi thoracique	Chirurgie mammaire ou thoracique Poussée de zona et/ou lésions postzostériennes Brûlures étendues et/ou profondes

L'origine tumorale explique bien souvent une hyperprolactinémie, la tumeur se localisant dans la région hypothalamo-hypophysaire. La sécrétion de prolactine peut être directe via l'adénome (nommé prolactinome), ou encore par compression de la tige

pituitaire, ou enfin par une tumeur suprasellaire qui lève le tonus dopaminergique (inhibiteur habituellement). (8)

En dehors de l'étiologie tumorale, des situations de grossesse ou d'allaitement, c'est la prise médicamenteuse qui est l'étiologie la plus importante d'hyperprolactinémie. (8)

*Les aménorrhées hypothalamiques fonctionnelles* se caractérisent par une inhibition de la sécrétion de GnRH suite à des troubles alimentaires ou à une activité physique intensive. Ce type d'aménorrhée correspond à environ 15-40% des aménorrhées secondaires. Ce type d'aménorrhées concerne donc principalement les femmes en restriction alimentaire comme les patientes atteintes d'anorexie ou les femmes pratiquant une activité sportive de haut niveau.

*Les autres formes d'HGHG acquises* sont diverses; elles peuvent être la conséquence d'une radiothérapie cérébrale, d'une hémochromatose, de pathologies infiltratives et inflammatoires de l'hypophyse, de traumatismes crâniens et hémorragies des méninges, de tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire ou encore de syndrome de Cushing et acromégalie.

### Insuffisances ovariennes (WHO III)

L'insuffisance ovarienne peut aussi être dénommé hypogonadisme hypergonadotrope. En effet, à l'inverse des HGHG, la cause du dysfonctionnement ovarien est périphérique et non centrale. Les gonadotrophines issues de la régulation centrale sont alors augmentées et les estrogènes sont diminués. L'insuffisance ovarienne résulte d'une perte prématurée de la fonction ovarienne se traduisant par une aménorrhée de plus de 4 mois, qui survient avant l'âge de 40 ans. Cette limite d'âge n'est pas fixe mais elle permet de différencier cette pathologie de la ménopause, qui est un phénomène physiologique survenant en moyenne à l'âge de 51 ans. La prévalence de cette pathologie est de 1 à 2% dans la population générale. (11) L'insuffisance ovarienne prématurée survient dans la majorité des cas (pour environ deux tiers des patientes) après la puberté, avec le plus souvent un épuisement progressif. L'aménorrhée est alors secondaire. L'IOP est en cause dans 20% des aménorrhées secondaires. (10) Cependant, l'IOP peut survenir avant la puberté, entraînant alors un impubérisme plus ou moins important avec une aménorrhée primaire. L'IOP est en effet en cause dans 10% des aménorrhées primaires. (8)

L'IOP se caractérise donc par la présence d'une aménorrhée associée à des troubles du climatère du fait de l'hypoestrogénie. La patiente présente alors des bouffées vasomotrices, une sécheresse vaginale, des troubles de l'humeur, une insomnie et une asthénie. (10)

Les étiologies de l'IOP sont diverses et peuvent présenter une composante génétique, auto immune ou iatrogène selon le cas.

Tout d'abord, l'IOP peut avoir une origine iatrogène. En effet, lors du traitement de pathologies lourdes telles que le cancer, l'utilisation de chimiothérapie ou encore de

radiothérapie est souvent nécessaire mais présente un effet délétère sur la fonction ovarienne.

La chimiothérapie va induire des lésions dans l'ADN des follicules, induisant leur apoptose des follicules primordiaux ou en croissance. Ainsi, le pool de follicules primordiaux diminue et leur maturation est altérée. L'effet sur la fonction ovarienne est fonction du type de molécule utilisée, de la dose, de la durée d'exposition, de l'âge de la patiente et du type de cancer. Les alkylants sont les agents les plus toxiques de ce point de vue, ils induisent un risque d'aménorrhée à hauteur de 80%. Voici un tableau répertoriant et classant différentes molécules en fonction de leur toxicité sur les gonades féminines: (10) (11)

Haut risque	Risque intermédiaire	Bas risque
Cyclophosphamide	Doxorubicine	Methotrexate
Busulfan	Cisplatine	Bleomycine
Melphalan	Carboplatine	5FU (5 Fluoro Uracile)
Chlormabucil	Cytosine arahinoside	Actinomycine D
Dacarhazine	Vepeside	Mercaptopurine
Procarbaine	Vinblastine	Vincristine
Ifosfamide	Lormustine	Dactinomycine
Thiotépa	Carmustine	Vinblastine
Chlorméthine	Mitoxantrone	

La radiothérapie exerce elle aussi un effet néfaste sur les ovaires via les radiations ionisantes. L'intensité de l'effet est fonction de la localisation du champ d'irradiation, de la dose reçue (par séance et en dose cumulée) et de l'âge de la patiente. Les ovaires sont très sensibles à l'irradiation et un traitement par radiothérapie en zone abdominale chez l'enfant induira très souvent une IOP.

La chirurgie pelvienne peut également être une cause iatrogène d'IOP. En effet, le traumatisme et l'inflammation induits par l'intervention et l'incidence sur la microcirculation sanguine locale peut endommager les ovaires. (11)

Ensuite, l'IOP peut avoir une composante auto-immune. Elle peut être associée à une pathologie auto-immune endocrinienne comme la maladie de Basedow, d'Addison, le diabète de type 1 etc. D'autre part, l'IOP peut accompagner une maladie auto-immune non endocrine telle que la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde etc. (11)

Il a été observé l'apparition d'IOP suite à une pathologie virale comme les oreillons, cependant le lien de causalité n'a pas été mis en évidence. Il est alors aujourd'hui impossible d'affirmer que certaines IOP puissent être la conséquence d'une infection virale, même si cette étiologie peut être évoquée de part la littérature. (10)

Enfin, de nombreuses IOP sont génétiques. Nous pouvons alors distinguer les IOP à cause génétique autosomique ou bien celles liées à l'X. Trois physiopathologies différentes sont possibles en fonction de l'étiologie génétique. Dans 70% des cas, l'IOP est due à une accélération de l'atrésie; pour 30% des cas, il existe un défaut de maturation folliculaire et enfin dans 10% des cas, l'IOP fait suite à un défaut dans la formation du pool folliculaire.

## Troubles de l'ovulation avec hyperandrogénie

### *Le syndrome des ovaires polykystiques: SOPK (WHO IIB)*

Le syndrome des ovaires polykystiques est la pathologie endocrinienne touchant les ovaires la plus répandue puisqu'elle concerne 5 à 10% des femmes en âge de procréer. Il est donc par conséquent une cause fréquente d'infertilité. (8)

La physiopathologie du SOPK comprend une hyperandrogénie, des troubles de la folliculogénèse et un hyperinsulinisme.

Tout d'abord, l'hyperandrogénie est liée à une dysrégulation des cellules thécales qui fonctionnent de manière excessive. Cette hyperandrogénie est accentuée par l'augmentation de la LH. La LH stimule directement la production d'androgènes, physiologiquement, la sécrétion de LH subit un rétrocontrôle négatif par les androgènes mais ici, ce rétrocontrôle est altéré par excès d'androgènes. De plus, l'hyperinsulinisme présent lors d'un SOPK accentue également l'hyperandrogénie de manière directe par action sur les cellules thécales et de manière indirecte par augmentation de sécrétion de LH. Enfin, l'insuline augmente la fraction libre active des androgènes par inhibition de la sécrétion de SHBG.

Les troubles de la folliculogénèse prennent deux aspects, l'excès de croissance folliculaire précoce et le défaut de sélection du follicule dominant. Ces deux effets sont dus respectivement à l'action prématurée de la LH et à l'absence d'action de la FSH. En effet, l'acquisition trop précoce des récepteurs à LH par les follicules entraîne une stagnation de leur croissance. Puis l'absence d'ovulation entraîne la disparition de l'élévation de la FSH qui permet de sélectionner le follicule dominant en situation physiologique.

L'hyperinsulinisme est quant à lui associé à une insulino-résistance. En effet, une modification de la sous unité  $\beta$  du récepteur à l'insuline est la cause du défaut d'activité de l'insuline.

Le SOPK peut avoir une origine génétique, avec à priori une composante héréditaire et de transmission autosomique dominante. Cependant, le SOPK est à relier avec des facteurs environnementaux et parfois même à une cause iatrogène. Les stéroïdes anabolisants, certains progestatifs de synthèse ou quelques neurotropes comme l'acide valproïque peuvent être responsables de SOPK. (10)

### *Troubles de l'ovulation avec hyperandrogénie d'origine tumorale*

Des tumeurs ovariennes ou surrénaliennes peuvent entraîner une hyperandrogénie accompagnée d'une élévation de la testostérone. Ces cas cliniques sont rares et très bruyants. Ainsi, les patientes atteintes ne consultent pas pour infertilité à priori.

### *Les causes mécaniques de l'infertilité*

Les causes mécaniques de l'infertilité sont souvent à relier à l'altération de la perméabilité tubaire empêchant la progression de l'ovule ou de l'embryon dans les trompes de Fallope. L'altération de cette perméabilité tubaire peut avoir plusieurs origines, le plus



souvent acquises comme par exemple une infection à chlamydia, une grossesse extra utérine ayant laissé des séquelles, des adhérences pelviennes et de l'endométriose. Cependant, cette altération de la perméabilité peut être congénitale dans le cas de l'exposition du fœtus au Distilbène® in utero.

La pathologie cervicale peut également expliquer une infertilité d'origine mécanique par altération de la glaire cervicale et donc un moindre passage des spermatozoïdes.

### ***Les pathologies utérines***

Des pathologies de l'utérus peuvent entraîner une infertilité par impossibilité de l'implantation ou par gêne du développement de l'embryon qui entrainera une fausse couche. Les mécanismes de blocage sont divers et peuvent être la réduction du volume utérin, l'impossibilité de dilatation de l'utérus etc.

Les pathologies utérines peuvent être acquises après la puberté: synéchies après curetage, myomes sous-muqueux, polypes endocavitaires, etc. Cependant, les malformations utérines congénitales restent possibles et représentent 3 à 5% des femmes infertiles.

## **c- Etiologies masculines d'infertilité**

Chez l'homme, l'infertilité est souvent la conséquence d'un sperme de mauvaise qualité, ne comprenant pas ou peu de spermatozoïdes efficaces, capables de féconder l'ovule. Deux cas distincts peuvent alors être possibles, soit l'éjaculat ne présente pas de spermatozoïde, c'est à dire que la production de spermatozoïdes est nulle, nous parlons alors d'azoospermie; soit l'éjaculat présente peu de spermatozoïdes, et ceux-ci peuvent être de mauvaise qualité, nous parlons alors d'oligospermie. (8)

### ***L'azoospermie***

L'azoospermie se définit par l'absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat. Il existe deux types d'azoospermies, tout d'abord les azoospermies sécrétoires par défaut de production testiculaire, puis les azoospermies par obstacle, où un obstacle sur les voies excrétrices empêche le passage des spermatozoïdes. (8)

#### ***Azoospermie sécrétoire***

Il existe des causes évidentes d'azoospermie que sont les antécédents de chimiothérapie, de radiothérapies, de traumatismes, des lésions chirurgicales ou des antécédents de cryptorchidie.

Le plus souvent, les azoospermies sécrétoires sont liées à une atrophie ou hypotrophie testiculaire. Ce type d'azoospermie peut survenir lors d'anomalies génétiques, comme par exemple le syndrome de Klinefelter, ou lors de délétions sur le bras long du chromosome masculin (Y). Les délétions sur le chromosome Y représentent la première cause d'azoospermie génétique mais n'associent pas toujours une hypotrophie testiculaire.

De manière plus anecdotique, les azoospermies sécrétoires peuvent être dues à un déficit en gonadotrophines hypophysaires. Dans ce contexte, l'hypogonadisme sera très gênant et bien souvent, le patient consultera pour ce motif plutôt que pour infertilité. Ces hypogonadismes peuvent être congénitaux ou acquis. Dans le cadre d'un hypogonadisme congénital, le patient présente une absence de développement pubertaire et un tableau sévère d'hypotrophie gonadique, voire de cryptorchidie. Les hypogonadismes congénitaux sont pour la plupart génétiques, à transmission autosomique dominante bien souvent, ce qui pose question lors du désir de grossesse. Les hypogonadismes acquis sont pour la plupart d'origine tumorale ou infiltrative. Il est nécessaire de préciser que la prise d'androgènes ou d'anabolisants entraîne la même situation pathologique. (8)

### **Azoospermie par obstacle**

Ce type d'azoospermie est plus rare, il est souvent à relier à un faible volume de l'éjaculat (inférieur à 2ml) mais à un volume testiculaire normal. La principale cause de cette pathologie est l'agénésie bilatérale des canaux déférents lors de la mutation du gène CFTR responsable aussi de la mucoviscidose. Devant cette étiologie se pose alors la question de la recherche et du conseil génétique avant même de commencer un processus de PMA; en effet, si la conjointe est porteuse asymptomatique de cette même mutation, la transmission de la mucoviscidose à la descendance sera alors inévitable. Parallèlement, certaines infections des voies génitales peuvent parfois entraîner ce tableau (épididymites, prostatites). (8)

Une hypospermie en absence d'obstacle sur les voies excrétrices peut faire penser à une éjaculation rétrograde où les spermatozoïdes se retrouvent dans les urines. Ce type de pathologie est observée dans le cadre d'un diabète ou d'une chirurgie prostatique.

### **L'oligospermie**

L'oligospermie se définit comme la diminution très importante de la concentration des spermatozoïdes dans l'éjaculat. Elle est la cause la plus fréquente d'infertilité masculine, et est souvent accompagnée d'autres anomalies des spermatozoïdes. En effet, des anomalies de la mobilité des spermatozoïdes nommées asthénospermies, ou des anomalies de la vitalité nommées nécrospermies ou encore des anomalies de la morphologie nommées tératospermies accompagnent bien souvent l'oligospermie. Il est fréquent de parler d'oligo-astheno-tératospermie devant ce tableau multiple. (8)

Une asthénospermie isolée peut faire penser à la présence d'auto anticorps anti spermatozoïdes.

## **d- Médicaments et infertilité**

La reprotoxicité des médicaments évalue l'effet des médicaments sur la fertilité et la reproduction humaine, que ce soit chez l'homme ou chez la femme. Cette reprotoxicité est classée en trois catégories. La catégorie 1 regroupe "les substances connues pour altérer la fertilité ou pour provoquer des effets toxiques sur le développement dans l'espèce

humaine"; c'est à dire pour lesquelles la toxicité est reconnue et une relation exposition/effet toxique est établie. La catégorie 2 se compose de "substances devant être assimilées à des substances altérant la fertilité ou causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine". Cette deuxième catégorie regroupe donc les molécules pour lesquelles de fortes présomptions de reprotoxicité sont en place, que ce soit par étude sur animaux ou par étude des cas avérés chez l'homme. La catégorie 3 concerne quand à elle des "substances préoccupantes pour la fertilité dans l'espèce humaine ou des substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets toxiques possibles sur le développement". Ces molécules font donc l'objet de suspicions mais ne peuvent pas entrer dans la deuxième catégorie. (12)

Chez l'homme, il est nécessaire de se méfier des perturbateurs endocriniens comme par exemple les corticothérapies, les traitements de l'alopecie du type anti-androgènes, des anabolisants qui peuvent entraîner une azoospermie sécrétoire acquise.

Il est nécessaire de s'interroger à propos des anti-hypertenseurs. Concernant les IEC, nous savons que le système rénine angiotensine aldostérone ainsi que la bradykinine sont nécessaires à la capacitation de la fécondation. Les bêtabloquants sont connus pour induire de la tératospermie et de l'asthénospermie chez le rat, cependant ces deux effets sont réversibles.

A propos des anti-épileptiques, la Dépakine® et le Tégrétol® entraînent un hypogonadisme secondaire. D'autre part, le Lamictal®, le Sabril® et le Neurontin® perturbent la fonction reproductrice chez le rat.

Enfin, en ce qui concerne les antidiabétiques hypoglycémisants, de récentes études semblent donner des résultats inquiétants. (12)

### **3) Diagnostic des différentes formes d'infertilité.**

L'exploration du couple infertile a pour but de trouver d'où provient cette infertilité, ou bien de vérifier si les conditions nécessaires à la fécondation sont présentes chez le couple en question. Il est important de démarrer cette démarche diagnostique uniquement chez les couples où l'infertilité est fortement suspectée et correspond à la définition de celle-ci. Ainsi, nous pouvons dire qu'une telle démarche ne sera débutée qu'après un an de rapports sexuels réguliers non concluants chez le couple. Cependant, une exploration plus précoce peut être envisagée chez les couples se composant soit d'une femme de plus de 35 ans, d'une femme présentant des troubles du cycle menstruel, ou d'un des membres présentant une pathologie pouvant entraîner une infertilité. (8)

#### **a- Première consultation et orientation diagnostique**

La première consultation doit d'emblée faire intervenir les deux partenaires. Elle se base principalement sur un questionnaire détaillé, à l'issue duquel de nombreux points seront abordés. Par la suite, un examen clinique sera réalisé, toujours durant cette première

consultation. Grace aux différents indices accumulés, des examens plus approfondis seront prescrits aux deux partenaires. A la sortie de ce rendez-vous, les patients se verront donner de nombreux conseils et de nombreuses informations sur la fertilité. (8)

### *Rôle de l'âge des partenaires*

L'âge de la femme est très important en ce qui concerne les chances de réussite de la conception. La fécondabilité est maximale avant 25 ans, elle est alors estimée à 25%. Cependant, elle diminue rapidement pour atteindre 18% de 26 à 30 ans, puis elle diminue encore et est estimée de 12% entre 30 et 35 ans. C'est après 35 ans que la fécondabilité subit sa plus inquiétante diminution puisqu'elle chute à 5% jusque 40 ans. (8) Nous estimons qu'après 45 ans, les chances de reproduction sont nulles. Voici une représentation de l'évolution du taux de conception sur 12 mois en fonction de l'âge:

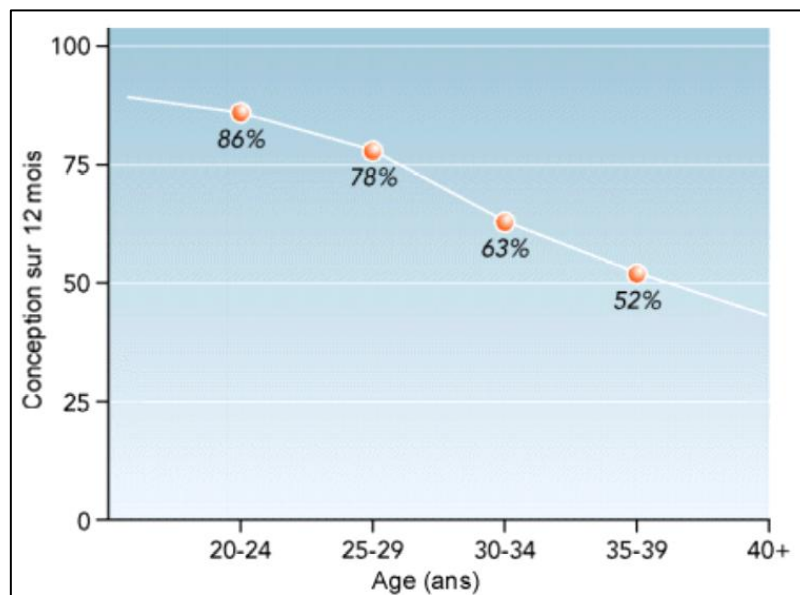


Figure 11: Evolution du taux de conception en fonction de l'âge féminin (13)

En ce qui concerne l'AMP, nous estimons les chances de réussite nulles après 43 ans. De plus, il est bien connu qu'après 40 ans le taux de complications d'une grossesse augmente considérablement. C'est pourquoi une infécondité au delà de 43 ans chez la femme ne sera pas prise en charge. (13)

L'âge masculin peut également influencer sur les chances de fertilité du couple. Nous savons qu'avec l'avancée de l'âge masculin, la fertilité diminue de manière spontanée, le délai de conception peut être allongé et le risque d'anomalies génétiques ou de fausses couches est accru. Cependant, l'âge masculin influence de manière beaucoup plus discrète, et par ailleurs, une PMA peut être entreprise même avec un âge masculin avancé. (13)

### *Influence du délai d'infécondité*

La durée d'infécondité donne une bonne valeur pronostique de la fécondabilité. Nous savons qu'avec une fécondabilité de départ de 25%; après 6 mois, elle sera de 14%; après 2 ans elle est de 4% et tombe à 0.4% après 5 ans d'infécondité. Dans ce cadre, l'attente d'un an d'infécondité avant de débiter une PMA permet de sélectionner les couples ayant

réellement besoin de cette aide artificielle pour concevoir. Cette année d'attente peut en effet permettre aux couples présentant une fécondité légèrement diminuée de se laisser le temps d'attendre l'arrivée d'une éventuelle grossesse naturelle. Le délai d'un an d'infécondité permet donc de ne pas médicaliser de manière excessive la procréation. (8)

### ***Autres facteurs influant la fertilité et conseils à prodiguer***

La sexualité du couple influe bien évidemment sur la fertilité. Il est important d'étudier la fréquence et le moment des rapports sexuels. En effet, il est nécessaire de pratiquer les rapports au moment opportun qui se situe du 12<sup>e</sup> ou 14<sup>e</sup> jour et les cinq jours suivants afin de se caler avec la période d'ovulation. La fréquence adaptée est de un rapport un jour sur deux dans cette fenêtre, et l'augmentation au delà de ce seuil semble être inutile pour augmenter les chances de conception. Cependant, cette période correspond à un cycle classique, mais chaque femme peut présenter un cycle légèrement différent. Il sera alors intéressant d'investiguer plus en profondeur pour pouvoir cibler le moment de l'ovulation. (8)

Une obésité féminine peut être néfaste dans le cadre d'un désir de grossesse. Nous savons qu'avec l'augmentation pondérale, les risques de troubles de l'ovulation augmentent également. Ainsi, une diminution pondérale est souhaitable, surtout avant une procédure de PMA. (13)

Le tabac est bien connu pour perturber la fertilité, nous estimons que la fertilité diminue de 15% chez les fumeuses. (8) Cet effet est dose dépendant et survient à partir de 5 cigarettes par jour. Le sevrage tabagique sera alors recommandé chez les couples entrant en PMA.

Des règles hygiéno-diététiques peuvent être ajoutées, comme par exemple la suite d'un régime alimentaire équilibré, d'un exercice physique régulier mais pas trop intense ni répété. Il est essentiel d'éviter toute exposition aux polluants ou pesticides. En outre, il est conseillé de limiter la consommation de caféine à 6 tasses de café pour 24 heures, d'autant plus si cette consommation est associée à un tabagisme. (13)

Un accompagnement psychologique peut être proposé lors de consultation pour infertilité. En effet, certains blocages peuvent exister et l'accompagnement lors du parcours difficile de PMA peut être souhaitable.

## **b- Explorations de l'infertilité chez la femme**

A la suite de ce premier rendez vous, des examens complémentaires sont bien souvent prescrits aux membres féminin et masculin du couple. Chez la femme, il existe deux orientations diagnostiques. En premier lieu, certains examens sont utiles dans la recherche de troubles de l'ovulation. Ensuite, certains examens recherchent plus précisément une infertilité mécanique. (8)

## *Exploration de l'ovulation*

La clinique permet d'orienter vers les examens à réaliser. Nous allons tout d'abord détailler l'ensemble des explorations envisageables puis nous indiquerons les différentes situations cliniques possibles et les examens leur correspondant.

### *Courbe de température*

Cet examen consiste en la prise de la température rectale tous les matins avant le lever. Cette prise de température doit s'effectuer à heure plutôt fixe et avant toute activité physique qui risquerait de fausser la prise. La température rectale étant plus fiable, elle est conseillée, cependant, la température axillaire ou buccale peut être utilisée éventuellement. C'est un examen facile et non coûteux, mais contraignant car à réaliser sur au moins deux cycles entiers. La courbe obtenue permettra de donner un indice sur la présence ou l'absence d'ovulation. En effet, dans le cycle féminin, l'élévation de la progestérone en deuxième partie de cycle après l'ovulation permet l'augmentation de la température basale. Nous assistons alors à un plateau thermique de 12 à 14 jours. Ainsi, si la courbe est biphasique, ceci indique plutôt la présence d'une ovulation. Cependant, si celle-ci semble plate, elle peut indiquer une absence d'ovulation, ou bien une anomalie de la technique. Un plateau thermique court témoigne d'une dysovulation.

La courbe de température peut également être utile pour donner un indice sur le timing de l'ovulation lors de cycles irréguliers ou atypiques. L'ovulation est repérée comme étant au point de température le plus bas avant l'élévation brutale de température. Dans ce cas, nous pouvons limiter la prise de température du huitième jour du cycle jusqu'au plateau thermique.

Ce test est cependant difficile à interpréter de manière exacte, il existe de nombreux faux positifs, faux négatifs, ou encore certaines courbes sont anarchiques et ininterprétables. De plus, il ne donne aucune valeur prédictive sur la qualité du corps jaune. Enfin, ce test n'est pas réalisable chez les patients prenant de la progestérone naturelle car celle-ci fausse la courbe en augmentant la température basale. Il peut cependant être réalisé chez les patients sous Duphaston®. (8) (10)

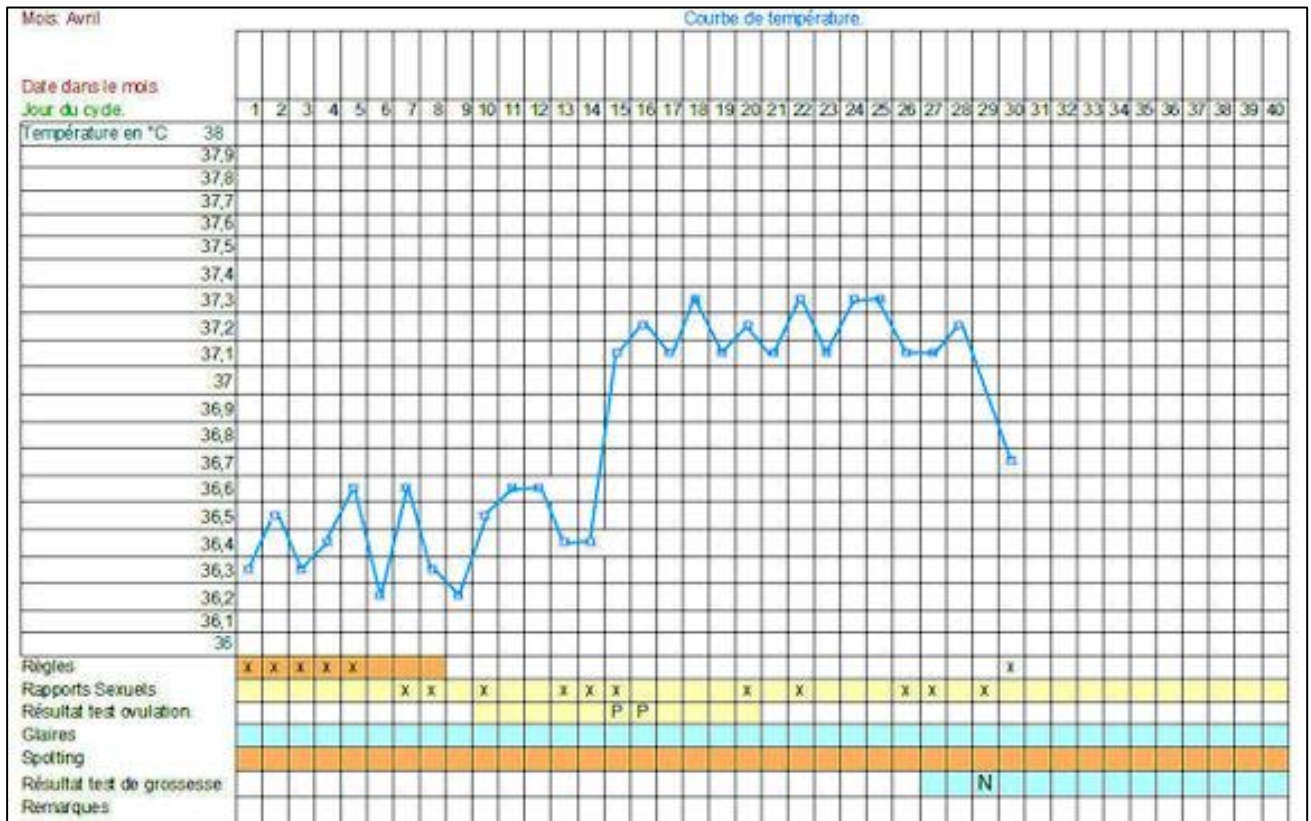


Figure 12: courbe de température biphasique (14)

### Test au progestatif

Ce test consiste en l'administration de dydrogestérone (duphaston®) à hauteur de 20mg sur 7 à 10 jours. Cette administration s'effectue chez une patiente atteinte d'aménorrhée ou de spanioménorrhée et aura pour but de différencier les aménorrhées hypoestrogéniques de celles qui sont normo-oestrogéniques.

Il existe deux types de réponse à ce test. Si dans les 7 jours suivant cette période d'administration de duphaston® un épisode hémorragique de type menstruations survient, c'est le signe que l'endomètre a été préalablement imprégné par les œstrogènes. Nous pouvons alors déduire qu'il existe toujours une activité ovarienne mais qu'un trouble de la folliculogénèse est probablement la cause de l'absence d'ovulation.

Si cette phase hémorragique ne se déroule pas, ceci peut être le signe de l'absence d'imprégnation oestrogénique, suite à un hypofonctionnement des ovaires. Cette absence d'hémorragie peut également être le signe de cloison vaginale transversale ou d'absence d'utérus. Il est donc important de vérifier l'intégrité anatomique de l'appareil génital féminin avant de pouvoir interpréter ce test. (10)

### Dosages hormonaux

Les dosages hormonaux sont réalisés en début de cycle (de j2 à j5), lors des menstruations. Les menstruations en question peuvent être spontanées (en cas de cycles normaux) ou induites par progestatif (en cas de spanioménorrhée ou même en cas

d'aménorrhée). Si le test au progestatif n'entraîne pas les menstruations, le dosage sera réalisé 10 jours après l'arrêt du progestatif. En cas d'aménorrhée et en l'absence de test au Duphaston® précédemment détaillé, les prélèvements pour dosages hormonaux peuvent être réalisés à tout moment. (8) (10)

### *Dosage de la FSH et de l'œstradiol (E2)*

Le dosage de la FSH et de l'œstradiol est indiqué en première intention et sert à évaluer la réserve ovarienne de la patiente ainsi que d'explorer le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Une FSH élevée associée à un dosage de l'œstradiol bas (ou normal) est le signe d'une insuffisance ovarienne. De plus, un œstradiol élevé (> 80 pg/mL) accompagné d'une FSH normale peut être également le signe d'une insuffisance ovarienne débutante. En effet, un recrutement folliculaire prématuré lors de l'insuffisance ovarienne entraîne une augmentation de l'œstradiol en début de cycle, ce qui provoquera un rétrocontrôle négatif et donc donner lieu à une FSH faussement normale.

Cependant, un dosage de FSH normal en rapport à un œstradiol bas peut être révélateur de déficit gonadotrope. (8) (10)

Voici les valeurs de référence de la FSH et de l'œstradiol: (15)

	Phase folliculaire	Phase ovulatoire	Phase lutéale
FSH	2.5 à 12.5 UI/L	5 à 21 UI/L	1.5 à 7 UI/L
Oestradiol	20 à 160 pg/mL	90 à 500 pg/mL	50 à 210 pg/mL

### *Dosage de l'AMH*

Le dosage de l'AMH est un marqueur important de la réserve ovarienne. c'est un marqueur fiable et reproductible. Ce dosage peut être réalisé à tout moment du cycle, contrairement aux autres dosages hormonaux, elle est en effet indépendante des gonadotrophines. L'AMH est une hormone sécrétée par les cellules de la granulosa jusqu'au stade antral. Si les taux d'AMH sont très faibles, une insuffisance ovarienne peut être évoquée. Cependant, si les taux sont élevés, le diagnostic s'oriente vers un SOPK. (8) (10)

### *Dosage de la LH*

Le dosage de la LH permet d'orienter le diagnostic vers deux pathologies différentes. Un taux de LH bas peut être le signe d'un hypogonadisme hypogonadotrope. En revanche, une LH augmentée peut signifier la présence d'un SOPK. Enfin, de manière plus anecdotique, la LH peut être fortement augmentée lors d'une forte insuffisance ovarienne. (10)

Voici les valeurs de référence pour la LH: (15)

	Phase folliculaire	Phase ovulatoire	Phase lutéale
LH	2.5 à 12.5 UI/L	15 à 95 UI/L	1 à 11 UI/L



### *Dosage de la prolactine*

Le dosage de la prolactine est utile pour dépister une hyperprolactinémie. Nous parlons d'hyperprolactinémie à partir du seuil de 30 µg/L. La valeur physiologique de la prolactine est un taux inférieur à 20µg/L. (15)

### *Dosage de la progestérone*

Il existe deux types de dosage de la progestérone. Celle ci peut en effet être dosée en début de phase folliculaire comme précédemment ou en phase lutéale, entre le 22e et le 24e jour du cycle.

Tout d'abord, le dosage de la progestérone totale en phase folliculaire permet de diagnostiquer une hyper androgénie. Un taux supérieur ou égal à 0.5 ng/mL est révélateur de cette hyper androgénie. Cependant, devant un taux supérieur à 1.5 ng/mL, il est nécessaire de vérifier l'absence de tumeur ovarienne ou surrénalienne. Pour distinguer une origine surrénalienne, nous pouvons doser le sulfate de dehydroépiandrostérone. Parallèlement, devant une hyper androgénie, un déficit en 21α-hydroxylase, enzyme nécessaire à la formation de la progestérone, peut alors être dépisté. Ce dépistage s'effectue via le dosage de la 17hydroxy-progestérone. Le diagnostic est établi avec certitude si cette 17OH-P est supérieure à 5 ng/mL. La situation est plus complexe si le taux de cet intermédiaire se situe entre 2 et 5 ng/mL. Dans ce cas, un test de stimulation surrénalienne par de l'ACTH (Synacthène®) peut être entrepris. Lors de l'administration de cette ACTH, si le taux de 17OH-P s'élève de plus de 12 ng/mL, le déficit enzymatique est confirmé. (10)

D'autre part, le dosage de la progestérone en phase lutéale permet d'évaluer si l'ovulation a eu lieu. Ce dosage peut donc remplacer la courbe de température qui est un examen contraignant et parfois peu fiable. Ce dosage sera donc réalisé aux alentours du 22e et du 24e jours du cycle chez les femmes présentant des cycles à priori de durée normale, pour vérifier la présence d'ovulation. Un taux de progestérone supérieur à 3 ng/mL permet d'affirmer qu'il y a eu ovulation, et un taux supérieur à 10 ng/mL affirme la bonne qualité du corps jaune. Cependant, nous ne pouvons pas affirmer qu'il y a eu absence d'ovulation devant un taux faible de progestérone. Il est alors nécessaire de réaliser ce dosage sur plusieurs cycles consécutifs et d'analyser d'autres examens supplémentaires. (8) (10)

Voici les valeurs de référence concernant la progestérone: (15)

	Phase folliculaire	Phase ovulatoire	Phase lutéale
Progestérone	0.2 à 1.5 ng/mL	0.8 à 3 ng/mL	2 à 30 ng/mL

### *Echographie pelvienne et ovarienne*

L'Echographie pelvienne et ovarienne est un examen de première intention dans la recherche d'une pathologie ovarienne. Cet examen se réalise par voie endovaginale pour être de bonne qualité et interprétable. Il donne des informations à la foi sur les ovaires et l'utérus.

En ce qui concerne les ovaires, la taille et le volume peuvent être examinés et comparés au volume classique de 6mL environ. Le nombre de follicules antraux peut être compté, nous savons que physiologiquement, les follicules antraux sont au nombre de 6 à 12 par ovaire. Enfin, la maturation folliculaire peut être observée.

Pour l'utérus, la réalisation de cette échographie permet de diagnostiquer une anomalie du type malformation utérine, polypes, myomes, etc.

L'échographie doit être réalisée au minimum une fois, en phase pré ovulatoire, en début de phase folliculaire. La taille du follicule dominant, l'aspect de l'endomètre en "grain de riz" peuvent être examinés. En outre, le comptage du nombre de follicules antraux est réalisé, ce qui permet de classifier les ovaires de la patiente selon 3 profils différents:

- Les ovaires à richesse folliculaire normale, présentant de 8 à 10 follicules antraux par ovaire.
- Les ovaires multifolliculaires ou polymicrokystiques, présentant plus de 12 follicules antraux par ovaire.
- Les ovaires paucifolliculaires, présentant moins de 5 follicules antraux par ovaire.

Cependant, un monitoring des ovaires en cycle spontané est envisageable chez une patiente présentant des cycles réguliers. Dans ce cas, l'échographie pré ovulatoire permet de visualiser la croissance folliculaire et l'intégrité de l'endomètre. En outre sera réalisé une échographie en phase lutéale, qui permet de visualiser le corps jaune ainsi que la transformation de l'endomètre qui devient sécrétoire et donc hyperéchogène. (8) (10) (13) (16)

## *Recherche d'anomalies de la morphologie de l'appareil génital féminin*

### *Hystérosalpingographie*

L'HSG consiste en une opacification de la cavité utérine et des trompes avec un produit de contraste. C'est un examen de première intention, à réaliser sous antalgiques et sous antibiotiques afin de limiter les risques de salpingite. En effet, cet examen présente un rapport innocuité/efficacité très favorable et permet la recherche d'une obstruction des trompes de Fallope. Il doit être réalisé en première partie de cycle, mais en absence de saignements menstruels.

L'HSG permet de dépister un défaut de passage tubaire ainsi qu'une évaluation de la cavité utérine. Ainsi, dans la cadre d'antécédents infectieux à chlamydia, l'HSG est donc très utile puisque cette infection est souvent à l'origine d'obstruction des trompes de Fallope.

Lors de l'HSG, la visualisation de l'utérus et des trompes, tant de la partie proximale, distale que des plis, est optimale et permet d'évaluer leur qualité. Le passage péritonéal du produit de contraste peut être observé. La qualité du passage tubaire est évaluée d'une part par observation du brassage péritonéal, c'est à dire de la diffusion du produit de contraste. D'autre part, la faible ou nulle rétention de ce même produit après évacuation de la cavité

utérine permet de confirmer la qualité du passage tubaire. Ceci est observé grâce à un cliché réalisé tardivement. (8) (9) (13) (16)

## **c- Explorations de l'infertilité chez l'homme**

### ***Examen clinique***

L'examen clinique chez l'homme consiste principalement en un interrogatoire pour écarter les facteurs susceptibles d'être l'origine d'une infertilité. Le clinicien interrogera donc son patient à propos de son âge, d'une éventuelle cryptorchidie, traumatisme, torsion testiculaire, chirurgie, chimiothérapie, infections, tabac et alcool etc. (17)

### ***Spermogramme***

Le spermogramme est la base de l'exploration masculine de l'infertilité. Il présente une sensibilité et une spécificité modérée. Il est à réaliser dans un laboratoire spécialisé. En cas de mauvais résultat il peut être nécessaire de réaliser une deuxième analyse sur un second échantillon. Le sperme est recueilli par masturbation au laboratoire après 2 à 5 jours d'abstinence. Les caractéristiques des spermatozoïdes sont observées: mobilité, aspect, nombre etc. Le pH est également évalué. (16) (18)

### ***Spermocytogramme***

Le spermocytogramme est réalisé à la suite du spermogramme, il permet d'évaluer plus précisément la morphologie des spermatozoïdes dans l'éjaculat. Cette analyse est très importante et présente une valeur pronostique supérieure à la seule analyse de la numération et de la mobilité des spermatozoïdes. Il existe une standardisation des valeurs réalisée par l'OMS. Elle permet de déterminer le protocole qui sera entrepris par la suite. Cette volonté de standardisation répond à la difficulté de cette technique, qui présente une grande variabilité inter opérateur, en fonction de la préparation, la fixation, la coloration etc.

En routine, il sera souvent proposé directement une ICSI lorsque le taux de formes normales est inférieur ou égal à 4%. (19)

### ***Echographie testiculaire***

Il est démontré que dans certains cas d'infertilité masculine, il existe une anomalie testiculaire. Il est alors intéressant de réaliser une échographie scrotale pour rechercher une éventuelle anomalie telle que l'existence d'une tumeur. Cette échographie est à réaliser si le patient présente des anomalies spermiologiques sévères ou si des signes cliniques ou anamnésiques qui peuvent alerter. L'échographie des organes génitaux internes peut également être intéressante car elle montre les voies excrétrices et permet de vérifier l'intégrité des glandes annexes. (8) (16)

### ***Dosages hormonaux***

Ils sont proposés en cas d'anomalie du spermogramme ou du volume testiculaire. Le dosage de FSH, LH, testostérone et inhibine B sont envisageables. (8)

### ***Caryotype sanguin***

Le caryotype sanguin permet de rechercher une anomalie chromosomique. Il est réalisé en cas d'insuffisance testiculaire primitive dont l'origine n'est pas évidente. (8)

### ***Spermoculture***

La spermoculture permet la détection de toute infection éventuelle. Elle est intéressante car les infections bactériennes peuvent altérer la fertilité. Cet examen n'est pas systématique aujourd'hui dans le diagnostic de l'infertilité chez l'homme. Elle est réalisée s'il existe des signes d'infection. L'examen permet la numération des leucocytes, des bactéries et des parasites spermatiques. Cet examen, même s'il n'est pas systématique dans le bilan d'infertilité, doit obligatoirement être réalisé avant toute PMA. Si le résultat est positif, l'infection sera traitée et un nouveau test sera réalisé pour vérifier la négativation de celui-ci.

Le recueil s'effectue par masturbation au laboratoire. Le sperme sera récupéré dans un contenant stérile, examiné au microscope à l'état frais, coloré au GRAM, ensemencé sur différents milieux. Si la culture s'avère positive, un antibiogramme sera réalisé.(20) (16)

## **d- Explorations de l'infertilité chez le couple**

### ***Test post coïtal, test de Huhner***

Il est également appelé test de migration suivie. Il n'est pas utile en première intention. Il servira cependant à déterminer la technique de PMA à utiliser en fonction de la mobilité des spermatozoïdes. Il permet en effet d'exclure certaines techniques. Cet examen présente une grande variabilité inter opérateur. Il permet de vérifier la réalité des rapports conjugaux et permet de dire si une insémination peut être utile. L'examen est réalisé au moment de l'ovulation et après un rapport sexuel (dans les 6 à 12 heures suivantes). Il s'effectue par prélèvement de la glaire cervicale et observation au microscope pour déterminer la qualité de cette glaire et voir si les spermatozoïdes peuvent y pénétrer et ainsi de remonter dans l'utérus. (18) (16)

## **II- Les procédures de PMA**

### **1) Acceptation en PMA des couples**

#### **a- Démarches pré-thérapeutiques**

Les deux membres du couple doivent posséder un certain nombre de sérologies négatives, comme par exemple les sérologies HIV (1 et 2), hépatite C, hépatite B, ou encore la syphilis. L'ensemble des bilans d'infertilité doivent être récents. En ce qui concerne les bilans spermatiques comprenant le spermogramme, la spermoculture, ou encore le test de migration suivie, ils doivent avoir moins de 3 mois. Les sérologies quand à elles doivent dater de moins de douze mois.

Lorsqu'il s'agit spécifiquement d'une fécondation in vitro en FIV ou ICSI, il est nécessaire de détenir les résultats d'un prélèvement local, que ce soit chez la femme ou chez l'homme. Ce prélèvement sert à détecter des germes courants comme chlamydiae, mycoplasmes. Ils consistent en un prélèvement vaginal et une spermoculture ou uroculture.(21)

Si la démarche d'AMP devait durer dans le temps, les sérologies VIH, hépatites B et C et Syphilis doivent être renouvelées chaque année. (22)

## **b- Conditions d'acceptation en PMA**

Les couples à intégrer en PMA doivent présenter une infertilité reconnue par un professionnel de santé. (23)

La loi de bioéthique définit certains critères pour qu'un couple puisse bénéficier d'un programme de PMA. Le couple hétérosexuel doit être marié ou pouvoir prouver au moins 2 ans de vie commune. Ce critère peut cependant être pondéré avec l'âge féminin, en effet, si la femme présente un âge avancé, il peut être utile de ne pas attendre pour arriver à ces deux ans de vie commune.

Concernant l'âge des intervenants, cette même loi précise que le couple doit être "en âge de procréer". La limite d'âge n'est donc pas précise, et concerne d'avantage la femme. En effet, il est donc impossible d'intégrer une femme physiologiquement ménopausée, donc de plus de 43 ans. En ce qui concerne l'âge masculin, il n'y a donc aucune limite, car il n'y a aucune référence biologique définissant l'impossibilité de procréer chez l'homme. Chez l'homme, seule la qualité spermatique est facteur d'inclusion en PMA.

Cependant, l'âge n'est pas un élément suffisant pour exclure une femme d'un programme de PMA, il faut évaluer la réserve ovarienne de la patiente par différentes méthodes. Le meilleur marqueur de réserve ovarienne est le dosage de l'hormone antimüllérienne. Cet examen est cependant non remboursé par la sécurité sociale. Les dosages d'œstradiol, de FSH, d'inhibine B peuvent être de bons marqueurs. Le moyen le plus transparent d'évaluer la réserve ovarienne est le comptage folliculaire par échographie à j3. (21) (22)

### *Echographie à j3 pour évaluation de la réserve ovarienne*

Il est primordial, avant de prendre la décision d'enclencher une procédure en PMA (que ce soit en insémination intra-utérine ou FIV), d'évaluer la réserve ovarienne. Celle-ci est en effet le principal facteur de réussite de la stimulation ovarienne, et donc de réussite de la procédure de PMA.

L'échographie à j3 permet d'évaluer cette réserve ovarienne par comptage des follicules antraux de taille entre 2 et 10 mm qui seraient potentiellement répondeurs aux gonadotrophines lors d'une stimulation de l'ovulation. Il est en effet démontré qu'il existe une importante corrélation entre le comptage des follicules à j3 et le nombre d'ovocytes collectés après stimulation. Cependant, ce test permet essentiellement de prédire une mauvaise réponse ou un risque d'hyperstimulation ovarienne, il n'est en aucun cas prédictif du taux de grossesse à espérer.

Cet examen est le plus souvent réalisé manuellement, par voie endovaginale à vessie vide. Il permet d'obtenir une image en 2 dimensions. Il est également possible de réaliser cet examen en 3 dimensions. Des exemples d'images sont regroupés en annexe 1.

Le volume ovarien peut également être évalué, il peut compléter le comptage. En effet, un faible volume ovarien peut être un mauvais indicateur, car signe de vieillissement ovarien. Enfin, lors de cette échographie, il est possible d'observer le corps utérin pour vérifier son intégrité et sa capacité à recevoir un éventuel embryon lors de la PMA. (24)

Les patientes avec moins de 4 follicules antraux ont un mauvais pronostic de réponse à la stimulation ovarienne et donc un mauvais pronostic de réponse en PMA. (21) (22)

## **c- Conditions administratives**

Pour débiter une démarche en PMA, le couple doit tout d'abord s'adresser à un centre spécialisé et agréé. Un certain nombre de rendez vous seront mis en place afin d'expliquer les tenants et aboutissants de la procédure de PMA. Après le dernier entretien, un temps de réflexion est accordé au couple, d'environ 1 mois ou plus si nécessaire.

Dans un second temps, il convient que le couple concerné formule par écrit sa demande d'acceptation en PMA. Une entente préalable doit également être mise en place entre le couple et le médecin. Pour étayer les fondements du couple, celui ci doit présenter un acte de mariage, ou une photocopie du livret de famille ou bien une preuve de vie commune, qui peut consister en une déclaration sur l'honneur.

De nombreux consentements doivent être signés par le couple, permettant l'utilisation des gamètes, la congélation des embryons ou même la prise en charge de la patiente lors d'une FIV, ICSI. (exemple en annexe 2)

Certains textes de loi précisent les conditions que doivent remplir les centres d'AMP pour pouvoir obtenir leur agrément. Seuls les centres agréés ainsi que leurs praticiens (biologistes, cliniciens) peuvent engager un couple dans une procédure de PMA. (22)

La totalité des actes à réaliser lors d'une PMA sont pris en charge à 100% par la sécurité sociale selon certaines conditions:

- Tout d'abord, la patiente doit présenter des droits de sécurité sociale à jour.
- La patiente peut être prise en charge jusqu'à son 43<sup>e</sup> anniversaire.
- Elle est limitée à 1 insémination artificielle par cycle, et ce pour 6 cycles maximums.
- Elle est limitée à 4 fécondations in vitro. (22) (25)

## **2) Différentes techniques d'AMP**

La procréation médicalement assistée regroupe différentes techniques réalisées par des cliniciens et des biologistes, dont le but est d'obtenir une grossesse chez un couple qui risquerai de rester infécond en situation normale.

Ces techniques sont les suivantes, de la plus simple à la plus perfectionnée:

- Les rapports sexuels programmés;
- Les inséminations artificielles; avec sperme du conjoint ou de donneur;
- Les fécondations in vitro (FIV);
- Les injections intra-cytoplasmiques de spermatozoïdes (ICSI).

Les indications des différents types de PMA sont établies par le guide des bonnes pratiques de 2008. Il convient donc de choisir le type de PMA en fonction de critères biologiques établis lors du diagnostic d'infertilité. (21) (22)

### **a- Les rapports sexuels programmés**

Dans le cadre d'une infertilité idiopathique ou inexplicée chez une couple, il est possible de recourir à ce que l'on appelle les rapports dirigés, ou plus communément les rapports sexuels programmés.

Cette méthode consiste à synchroniser les rapports sexuels avec l'ovulation. Pour ce faire, un monitoring du cycle féminin sera mis en place. Il se compose d'échographies vaginales et de prises de sang, avec ou sans courbe de température. Le but étant de suivre la maturation d'un ou deux follicules.

Un traitement hormonal est souvent mis en place afin d'obtenir une meilleure croissance folliculaire et de sélectionner le meilleur follicule. Cette stimulation de l'ovulation peut être réalisée par citrate de clomifène voie orale ou gonadotrophines naturelles sous cutanées. Cette stimulation sera détaillée dans l'item suivant. (26)

### **b- L'insémination artificielle**

Cette technique consiste à injecter les spermatozoïdes prélevés et préparés dans le tractus génital féminin, à différents niveaux selon le cas. Les spermatozoïdes peuvent être déposés au niveau du vagin, du col, ou même en intra-utérin. Cette technique peut être réalisée avec le sperme du conjoint ou celui d'un donneur.

Dans le cadre du don de sperme, il existe de nombreuses conditions à l'acceptation d'un donneur masculin. Celui ci doit être âgé de moins de 45 ans, être bénévole, avoir déjà connu la paternité au moins une fois, vivre en couple et détenir l'accord de l'épouse ou de la compagne en question, et enfin respecter et accepter les règles d'anonymat. (21)

L'insémination sera réalisée sur cycle spontané, c'est à dire le lendemain du pic spontané de LH; ou 36h après déclenchement artificiel de l'ovulation.

#### ***Préparation du sperme***

Dans chaque cas, il est bien évidemment nécessaire de recueillir le sperme. Celui ci peut être utilisé frais ou congelé, préparé ou non.

La préparation est indispensable en cas d'insémination intra-utérine pour éviter une réaction violente d'expulsion et de rejet du plasma par l'utérus. Cette réaction se manifesterait par de violentes douleurs et pourrait même aboutir à un état de choc

réactionnel. La préparation consiste en un lavage et une centrifugation afin de n'inséminer que les spermatozoïdes. Les spermatozoïdes sont ensuite remis en suspension dans environ 0.25 à 0.3 ml de milieu adapté. (21) (22)

### **Induction de l'ovulation**

L'induction de l'ovulation permet d'optimiser les chances de réussite des inséminations, elle n'est cependant pas obligatoire. L'insémination en cycle spontané, c'est à dire sans induction n'est efficace que dans le cas de stérilité cervicale isolée ou d'impossibilité de réalisation de rapports sexuels. Dans l'ensemble des autres cas, la stimulation de l'ovulation est indispensable pour obtenir de bons résultats. Elle doit obligatoirement être surveillée par monitoring et prise de sang pour repérer un éventuel syndrome d'hyperstimulation ovarienne ou un risque de grossesse multiple. L'utilisation de citrate de clomifène (analogue structurel des œstrogènes) ou encore de gonadotrophines humaines augmentent considérablement les chances de succès (multiplication par 2 ou 3).

**Le citrate de clomifène** est un anti-œstrogène oral qui bloque l'action des œstrogènes par compétition pour ses récepteurs. Il permet ainsi la levée du rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de GnRH, entraîne alors une élévation de FSH et LH, une croissance folliculaire. Le pic ovulatoire de LH est permis par l'action oestrogénique du citrate de clomifène sur l'hypophyse suite à l'accumulation de la molécule à demi-vie longue. Le citrate de clomifène doit être administré en tout début de cycle, entre le 2<sup>e</sup> et le 5<sup>e</sup> jour du cycle. Il est administré à la dose recommandée de 50 à 150 mg/jour pendant 5 jours. Le déclenchement des règles en amont peut être nécessaire dans certains cas, à l'aide de progestatif comme le Duphaston®. Il convient de se limiter à 6 cycles de traitement, la stratégie devra être revue par la suite s'il n'y a pas eu de résultat. Le citrate de clomifène ne sera pas utilisé chez les patientes normo-ovulantes au regard de son faible rapport bénéfices/risques, il convient de le réserver aux patientes anovulatoires.

Les principaux effets indésirables du citrate de clomifène (Clomid®) sont les troubles visuels, les grossesses multiples, les grossesses extra utérines, les bouffées de chaleur, nausées, vomissements et tension mammaire. En ce qui concerne le risque de cancer, et plus précisément de cancer de l'ovaire, aucun lien évident n'a pu, à ce jour, être mis en évidence clairement. (21) (22) (28)

**La pompe à GnRH** peut être un traitement efficace dans le cas d'une patiente anovulatoire, d'origine hypothalamique. L'administration est alors pulsatile. (28)

**Les gonadotrophines** sont maintenant utilisées pour la stimulation ovarienne. Elles sont aujourd'hui soit synthétisées par génie génétique ou bien d'origine urinaire, puis purifiées. L'administration unique de FSH permet en général d'obtenir une croissance folliculaire, en effet, la plupart des femmes présentent un taux de LH suffisant. Cependant, si le taux de LH est inférieur à 1.2UI/L, l'administration de LH sera nécessaire.

Il existe de nombreux schémas thérapeutiques en fonction de la pathologie de la patiente.



Chez les patientes anovulatoires, la stimulation commence après les règles, qu'elles soient naturelles ou induites par progestatif. Le début s'effectue entre J2 et J7. La dose de départ est de 50 à 75 UI par jour. Cette dose sera progressivement augmentée, le protocole se différencie ensuite par la rapidité d'augmentation de la dose. Le protocole le plus utilisé et efficace est le protocole "step up chronic low dose" où les doses sont augmentées plus progressivement que dans le protocole "step up" classique. Voici une figure représentant les différents protocoles, l'évolution de la dose en fonction du nombre de jours.

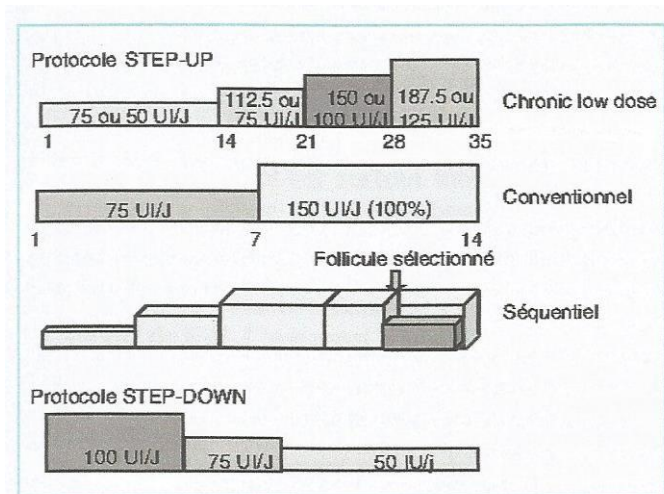


Figure 13: Protocoles d'induction de l'ovulation avec gonadotrophines. (27)

Le protocole "chronic low dose" étant moins à risque car présentant des paliers d'augmentation de dose plus longs et de moindres augmentations. Une fois le recrutement folliculaire obtenu, la dose de FSH est maintenue jusqu'au déclenchement de l'ovulation.

Le seuil de FSH de la patiente est alors obtenu, il est alors possible de passer au protocole "step down". Celui-ci débute à une dose initiale dépassant le seuil de 25 à 30%, puis la diminution de la dose permet l'atréxie des follicules moins sensibles pour éviter une grossesse multiple.

Afin de diminuer le risque de grossesse multiple, il existe enfin le protocole séquentiel où la dose de FSH diminue après obtention de la dose seuil.

Chez les patientes normo-ovulantes, seul diffère le jour d'initiation de FSH, il doit être adapté à la date de sélection naturelle du follicule. La méthode la plus sûre consiste à démarrer la stimulation au moment de la sélection naturelle afin d'éviter une stimulation multifolliculaire. Le début de la stimulation s'effectue donc aux alentours du 6<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> jour.

Chez les patientes débutant une insuffisance ovarienne, il faut veiller à limiter la montée de FSH en phase lutéale, qui entrainerait une ovulation précoce avec une moindre qualité ovocytaire. Pour ce faire, l'administration d'oestrogènes ou de faibles doses d'analogues de GnRH au milieu de la phase lutéale sont nécessaires.

Les produits pouvant être utilisés par exemple pour l'induction de l'ovulation sont les suivants:

- Ménopur®: FSH et LH urinaires
- Fostimon®: FSH urinaire
- Gonal F®: FSH recombinante
- Puregon®: FSH recombinante
- Gonadotrophine Chorionique®: LH urinaire
- Ovitrelle®: LH recombinante
- Luvéris®: LH recombinante

Le déclenchement de l'ovulation pourra ensuite s'effectuer par injection d'HCG urinaire ou recombinante.

Dans ce cadre, la stimulation ovarienne se doit d'être mono ou paucifolliculaire afin de prévenir d'une grossesse multiple. la stimulation de l'ovulation peut en parallèle améliorer l'implantation en améliorant l'endomètre et la vascularisation locale. (21) (22) (27)

### *Insémination vaginale*

Cette insémination est indiquée dans le cas d'impossibilité d'éjaculation coïtale (patients avec difficultés psychogènes ou paraplégiques mais pouvant provoquer une éjaculation médicamenteuse).

C'est la plus simple des inséminations, en effet, elle se réalise à l'aide d'une simple seringue, peut être pratiquée à domicile par la patiente elle même. Par conséquent, elle est bien souvent réalisée sans préparation du sperme. (22)

### *Insémination intracervicale*

Cette technique est utilisée en cas d'hypospermies ou d'oligoasthénospermies présentant un test de Huhner négatif et test de pénétration de la glaire cervicale in vitro positif. De plus, cette technique est fréquemment utilisée en cas de recours à un don de sperme congelé. Cependant, il est fréquent aujourd'hui de recourir directement à une insémination intra-utérine et l'insémination intracervicale reste anecdotique.

Pour réaliser cette technique, le sperme est généralement utilisé sans préparation. Il est alors déposé dans l'endocol durant la période soupçonnée d'ovulation pour avoir une glaire abondante et de bonne qualité. Pour augmenter les chances du succès, une cupule cervicale est installée sur le col et pourra être retirée 5 à 6 heures après l'insémination. (22)

### *Insémination intra-utérine (IIU)*

C'est la plus utilisée des types d'inséminations. Elle se réalise après préparation du sperme. Une quantité d'environ 0.2ml de milieu de culture concentré en spermatozoïdes sera déposé dans le corps utérin lui même à l'aide d'un fin cathéter. Cette technique rapide est réalisée en consultation, elle est réputée pour être indolore et permet une reprise de l'activité rapide, après 15 minutes de repos allongé. (22)

L'ensemble de ces inséminations sont à réaliser chez une patiente à bonne perméabilité des trompes, et avec un sperme présentant une quantité de spermatozoïdes

mobiles suffisante. Il est estimé qu'entre 500 000 et 1 000 000 spermatozoïdes mobiles sont nécessaires pour espérer l'obtention d'une grossesse. (21)

Les résultats dépendent de nombreux facteurs mais les taux d'obtention de grossesse se situent entre 0 et 23%, avec une moyenne de 12% à chaque tentative. (21)

### **c- Les fécondations in vitro (FIV)**

La fécondation in vitro est une technique qui consiste à faire rencontrer un ovule et un spermatozoïde en dehors de l'appareil génital de la femme. Cette rencontre se réalisera au laboratoire et l'embryon obtenu sera alors réimplanté chez la femme. La technique de FIV permet donc de court-circuiter de nombreuses étapes lors de la fécondation physiologique, comme par exemple la captation de l'ovule par le pavillon tubaire, le transport des spermatozoïdes, la fécondation à proprement parler, le transport de l'œuf jusque la cavité utérine. (23) (21)

#### ***Indications***

Les indications des FIV sont nombreuses et peuvent être très variées selon l'histoire et la pathologie du couple concerné. Cependant, en pratique, il est possible de détacher quelques indications principales.

La stérilité tubaire est une des premières indications de la FIV. Dans ce cadre, que les trompes soient obstruées, à fonctionnalité insuffisante ou même absentes, une grossesse est possible par FIV. Cependant, si une chirurgie est envisageable et donne l'espoir d'une grossesse physiologique, cette alternative sera la première à être tentée. La FIV sera alors possible en deuxième intention.

L'Endométriose entraîne fréquemment une stérilité par destruction de la structure physiologique de l'utérus et des trompes de Fallope. Ainsi, le choix thérapeutique du recours à la FIV revient au choix lors d'une stérilité tubaire. Il faudra en revanche traiter l'endométriose par voie médicale ou chirurgicale avant d'intervenir en PMA.

Les indications de la FIV peuvent ensuite être étendues aux infertilités masculines modérées, après échec de l'insémination.

Les FIV peuvent également être indiquées en seconde intention après échec des stimulations simples, ou encore après échec des inséminations artificielles. En effet, dans le cadre d'une stérilité idiopathique ou même de troubles de l'ovulation, une stimulation simple sera mise en place, en cas d'échec, le couple pourra essayer les inséminations artificielles, et enfin, si ces différentes solutions n'ont pas fonctionné, la FIV leur sera proposée. (21) (22)

#### ***Préparation du sperme***

Le prélèvement de sperme est bien souvent réalisé le jour de la ponction chez la femme. Cependant, il existe différentes situations où le prélèvement s'effectue en amont, comme par exemple lors de la nécessité de s'assurer d'une réserve suffisante de gamètes males. Ceux-ci seront donc conservés par congélation.

Les spermatozoïdes à préparer sont donc soit frais soit congelés. Ils peuvent provenir d'un éjaculat simple ou même de biopsie testiculaire si nécessaire.

En FIV simple, il suffit d'obtenir une suspension de spermatozoïdes la plus proche possible de ce que l'on peut trouver dans le tractus génital féminin en situation physiologique. La méthode est relativement simple et consiste en un gradient de densité. Le sperme est tout d'abord liquéfié puis mis dans un tube rempli d'un milieu visqueux avec gradient de densité croissant. Les spermatozoïdes sont séparés du plasma par centrifugation. Il reste à récupérer le culot constitué des spermatozoïdes les plus mobiles, à le recentrifuger et à y ajouter du milieu de culture afin d'obtenir une suspension de spermatozoïdes. Il est estimé nécessaire d'obtenir une solution concentrée à 100 000 spermatozoïdes pour 1mL et ce pour une insémination d'ovocyte. (21) (22) (23)

Il est possible de réaliser une cryoconservation des spermatozoïdes afin de pouvoir les réutiliser par la suite. C'est une opération fréquemment utilisée en AMP. Le spermatozoïde est une petite cellule au noyau relativement bien protégé, il résiste donc bien à la congélation. (22)

### *Stimulation ovarienne*

#### *Stimulation ovarienne modérée*

La stimulation ovarienne modérée peut consister en l'administration de gonadotrophines exogènes à faibles doses et/ou pendant une courte durée, en association avec un antagoniste à la GnRH. Elle peut en outre consister en l'administration d'anti-œstrogènes ou d'inhibiteurs de l'aromatase per os, avec ou sans ajout de gonadotrophines exogènes. La FIV en cycle naturel est également incluse dans cet ensemble ainsi que la FIV en cycle naturel modifié.

La FIV en cycle naturel, c'est à dire sans stimulation est possible. C'est par cette technique qu'est né le premier enfant issu d'une FIV, en 1978. Cependant, le taux de succès de recueil d'un ovocyte est de 50% seulement, et au fruit d'un monitoring très contraignant et précis. En outre, le taux de grossesse qui en découle n'est que de 3%. En conséquence, la FIV en cycle naturel est abandonnée au profit des stimulations ovariennes.

La FIV en cycle naturel modifié présente quand à elle moins de contraintes. Elle consiste en l'administration d'antagonistes de la GnRH tardivement, lors de la phase folliculaire, pour éviter une élévation prématurée de LH. Le follicule dominant peut alors poursuivre sa croissance, et ceci à l'aide de l'administration de gonadotrophines exogènes.

La FIV par induction de l'ovulation par citrate de clomifène est également envisageable. Le citrate de clomifène est administré à raison de 150 mg par jour durant 5 jours en débutant entre le 2e et le 5e jour du cycle. Cette méthode donne 1 à 3 follicules par cycle, et engendre un taux de grossesse à hauteur de 10% par cycle. Face à ces faibles taux de réussite et des nombreuses contraintes de suivi, les FIV en cycle spontané ou par induction de l'ovulation sont donc très peu utilisés aujourd'hui. Il est cependant possible d'ajouter des gonadotrophines exogènes à ce protocole pour en faire une réelle stimulation

ovarienne. Les quantités de gonadotrophines exogènes nécessaires sont alors faibles de par l'action du clomid® qui augmente les quantités de gonadotrophines endogènes chez la patiente.

La FIV par protocole mild-antagoniste consiste quand à elle en une stimulation ovarienne modérée par administration de gonadotrophines exogènes à faible dose avec un timing retardé et en association avec un antagoniste de la GnRH. Elle permet l'obtention d'un développement multifolliculaire. Ici, l'administration de FSH peut s'effectuer à partir du 7e jour, et à faible dose. l'administration de l'antagoniste de la GnRH permet d'éviter une élévation de LH trop précoce. Ce protocole permet donc un recrutement multifolliculaire et l'administration de moindres quantités d'hormones. Cependant, il est à noter que le nombre de follicules obtenus est réduit par rapport à une stimulation classique.

Les avantages des stimulations modérées sont l'espoir de l'amélioration de la qualité embryonnaire et d'implantation en se rapprochant au plus de la situation physiologique de maturation des follicules. En effet, la réceptivité endométriale semblerait être meilleure par cette technique car le corps jaune se comporte alors au plus proche de la physiologie et tient alors son rôle d'amélioration des qualités de l'endomètre afin de recevoir l'embryon. Enfin, le plus gros avantage de cette technique est la diminution des effets indésirables des stimulations ovariennes telles que les céphalées, l'asthénie, les bouffées de chaleur, la prise de poids etc. (21) (22) (29)

### Stimulation ovarienne classique

La stimulation ovarienne classique apparaît comme une bonne alternative pour permettre un recueil ovocytaire important. En effet, l'induction de l'ovulation ou la stimulation ovarienne modérée permettent l'obtention d'une situation presque physiologique, alors que dans le cas de la stimulation classique, le but est d'obtenir un nombre plus important d'ovocytes pour ensuite augmenter les chances de succès en obtenant plusieurs embryons.

La stimulation ovarienne présente de nombreux avantages, tout d'abord elle permet le recueil de plusieurs ovocytes par maturation simultanée de plusieurs follicules. De plus, parmi les ovocytes récupérés, il y a de plus grandes chances d'obtenir au moins un d'entre eux capable d'être fécondé in-vitro et même apte à la nidation. Enfin, la stimulation ovarienne permet de s'affranchir des contraintes d'horaire et de date imposées par le cycle spontané de la femme. En effet, par le contrôle précis du cycle, le jour du prélèvement est fixe et déterminé dès le début de la stimulation.

Le seul inconvénient de cette technique est l'obtention d'une maturation artificielle certainement moins efficace qu'une maturation naturelle et aboutissant à plusieurs ovocytes qui ne sont pas forcément au même stade d'évolution. (21) (22)

Il existe différents protocoles de stimulations ovariennes selon les produits utilisés et selon la chronologie d'administration.

- Protocole utilisant un agoniste de la GnRH:

Protocole long:

Le protocole long consiste à débiter l'agoniste de la GnRH en milieu de phase lutéale du cycle précédent. Cette administration permet de mettre au repos les ovaires. Les agonistes ont la même action que la GnRH, ils sont des analogues structuraux de ce peptide. La molécule sera initialement stimulatrice puis elle induira une désensibilisation par taux élevé et rétrocontrôle. Cette fenêtre de stimulation se nomme l'effet flare-up. Suite au blocage des récepteurs et à la désensibilisation, l'aménorrhée survient. La mise au repos des ovaires est alors efficace.

Après 15 jours d'agoniste, un dosage d'œstradiol et une échographie sont réalisés pour vérifier que l'ovaire est bien au repos.

La stimulation à proprement parler va débiter, l'administration quotidienne de FSH à une dose de 150 à 225 UI par jour va permettre une stimulation pluri folliculaire. Cette administration sera quotidienne jusqu'au déclenchement de l'ovulation par administration de HCG. (22) (30)

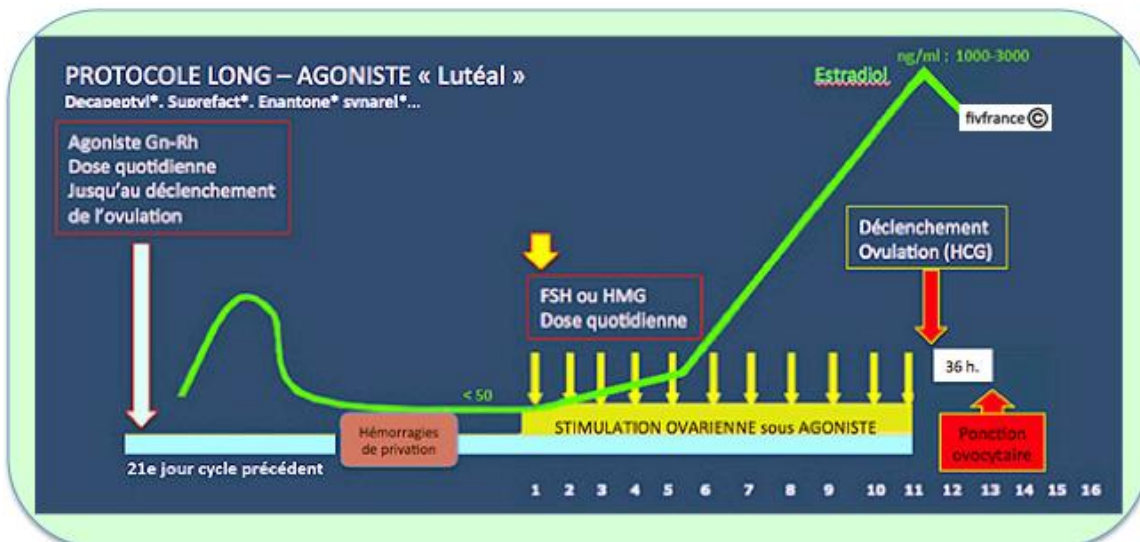


Figure 14: protocole long avec agoniste de la GnRH. (30)

Protocole court:

Il existe un deuxième protocole utilisant un agoniste de GnRH. Dans ce protocole, la seule différence réside dans l'enchaînement et le moment des injections. Il est en effet possible de procéder de manière plus succincte en démarrant le blocage de l'ovulation et la stimulation en même temps. L'analogue de GnRH est administré simultanément à la FSH. (22)

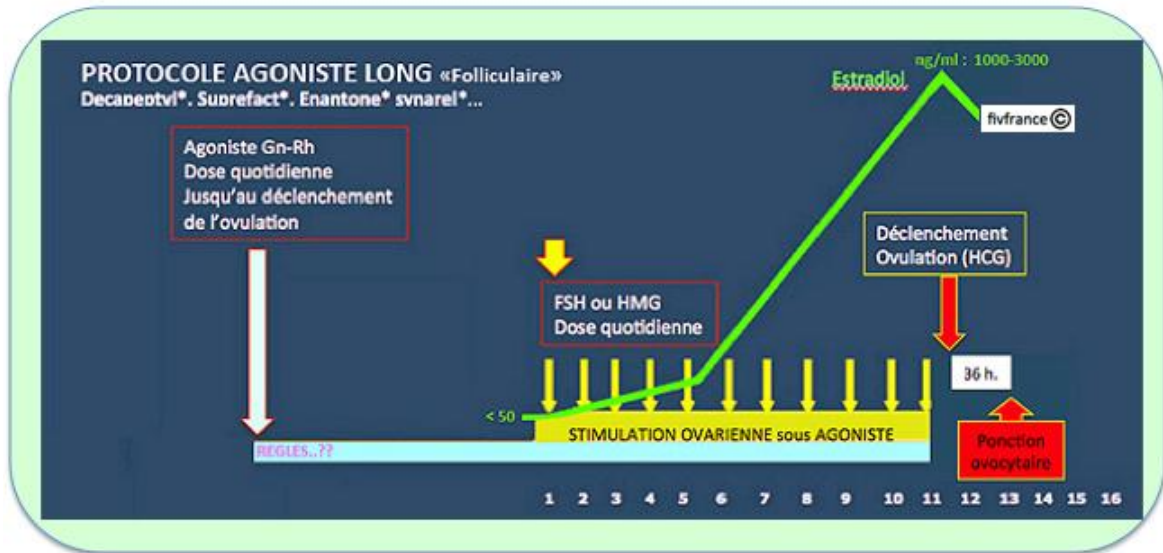


Figure 15: Protocole avec agoniste de la GnRH. (30)

- Protocole utilisant un antagoniste de la GnRH: Protocole court.

Les antagonistes à la GnRH ne sont utilisés dans les protocoles de stimulation ovarienne que depuis la fin des années 1980. Les premières générations de produits présentant un mauvais rapport d'innocuité par leur effet histaminique. C'est donc la troisième génération qui est utilisée aujourd'hui car ils sont dépourvus d'effet néfastes histaminiques. Les antagonistes à la GnRH sont obtenus par génie génétique, en modifiant quelque peu la structure de la GnRH naturelle, le produit obtenu possède une demi vie plus longue par résistance aux enzymes de dégradation et devient plus affiné avec le récepteur à la GnRH. Ils bloquent ainsi de manière compétitive les récepteurs à la GnRH.

Avec l'utilisation d'un antagoniste de la GnRH, la stimulation ovarienne par administration de FSH exogène commence en début de phase folliculaire. Trois protocoles différents existent selon que l'antagoniste de GnRH est administré une seule fois, à date fixe, ou à date flexible, ou encore à plusieurs reprises. (31)

Protocole avec dose unique:

La dose d'antagoniste de la GnRH peut être selon le cas, administrée un jour fixe défini comme le 6e jour, ou bien administrée un jour flexible, c'est à dire dès qu'un follicule atteint 14 à 15 mm.

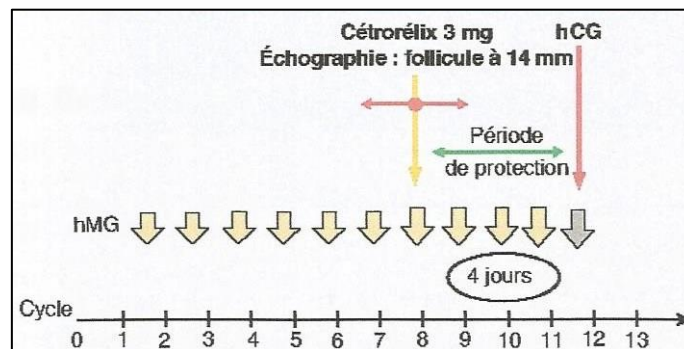


Figure 16: protocole avec injection unique d'antagoniste de l'hCG, ici le cétrorélix. (31)

Le délai pendant lequel la patiente est protégée d'une ovulation est de 4 jours, au delà de ce délai et si l'ovulation n'est toujours pas souhaitable, il faudra procéder à de nouvelles injections à dose plus faible afin de continuer à protéger de l'ovulation. (31)

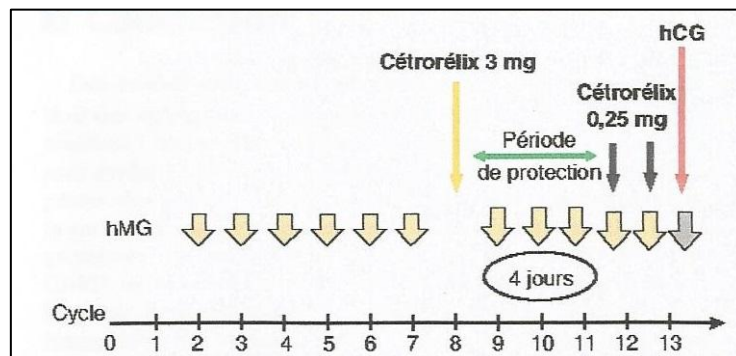


Figure 17: protocole avec injection unique puis prolongation. (31)

#### Protocole avec doses répétées:

Un protocole a été développé suite à l'observation précédente qu'une dose de 0.25mg par jour permet de poursuivre l'opposition à l'ovulation. Il a donc été développé un protocole où l'antagoniste à la GnRH est administré quotidiennement jusqu'au déclenchement de l'ovulation. (31)

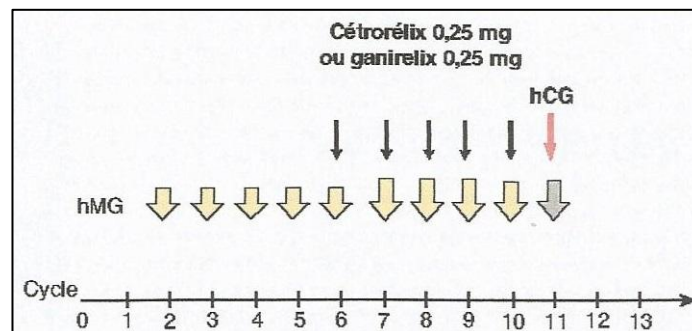


Figure 18: protocole avec doses répétées. (31)

Les avantages des antagonistes à la GnRH en comparaison aux agonistes sont nombreux. Tout d'abord, leur utilisation permet de réduire considérablement la durée du protocole, de plus, ils évitent le pic de LH sans induire d'effet "flare-up". Ils évitent les effets d'hypoestrogénie qui sont courants lors des protocoles agonistes. En outre, les antagonistes de la GnRH permettent une diminution des doses de FSH ou hMG administrées. Leur utilisation est possible à toutes les phases du cycle et l'effet est rapidement réversible si nécessaire. Le risque d'hyperstimulation ovarienne est réduit, et il est possible de les utiliser en cycle spontané. Enfin, le coût revient de ce type de protocole est inférieur à celui des protocoles avec agonistes.

Cependant, ces molécules présentent tout de même certains inconvénients. Elles pourraient avoir un effet plutôt négatif sur la qualité de l'endomètre ou de l'ovocyte, elles



permettent le recueil d'une cohorte de follicules moins homogènes en terme de maturation. De plus, leur tolérance locale n'est pas parfaite, des rougeurs aux points d'injections sont mentionnés. Enfin, il semblerait plus difficile de programmer ces cycles et l'absence de quiescence ovarienne prématurée n'aide pas. (31)

### *Suivi du cycle et déclenchement de l'ovulation*

La surveillance du cycle de stimulation est très importante et s'effectue par contrôles biologiques et échographies. Le contrôle biologique réside essentiellement à suivre le taux d'œstradiol. Le contrôle échographique permet quand à lui de surveiller l'épaisseur de la muqueuse utérine et bien évidemment de surveiller le recrutement et la maturation des follicules. Cette surveillance permet de détecter le moment opportun pour déclencher l'ovulation, mais elle permet également de repérer une anomalie au cours de la stimulation, comme par exemple une hyperstimulation ou au contraire une réponse insuffisante. (21)(22)

La surveillance biologique s'effectue par dosage du 17- $\beta$ -œstradiol de manière radio immunologique ou immuno enzymatique. Le taux d'œstradiol est un bon marqueur du nombre de follicules recrutés ainsi que de leur taille. Ainsi, l'élévation du taux d'œstrogènes présente une bonne valeur prédictive de la qualité de la stimulation. La situation idéale et donc la plus favorable est une augmentation progressive et constante. Le dosage de LH n'est quand à lui pas nécessaire dès lors qu'il existe un blocage hypophysaire par administration d'agoniste ou d'antagoniste à la GnRH. (21)

La surveillance échographique se réalise par voie endo-vaginale et permet le comptage ainsi que la mesure des follicules recrutés. Elle permet en outre de surveiller l'apparence de la muqueuse de l'endomètre, afin de vérifier son intégrité et son développement avant l'introduction des embryons. Plus l'endomètre est échogène, plus il sera apte à la nidation. (21)

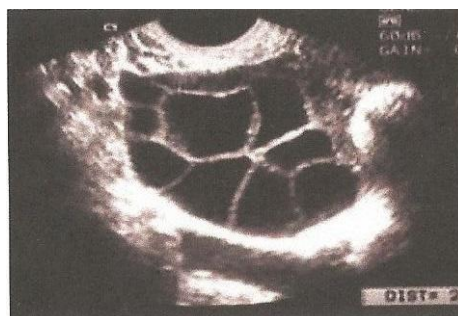


Figure 19: image échographique d'un ovaire après stimulation. (21)

La décision du déclenchement de l'ovulation repose sur des critères bien définis. Cependant, chaque protocole possède ses propres critères de maturité. En effet, selon le type de stimulation, le volume folliculaire espéré est différent, il faut ensuite adapter les critères. Pour ordre d'idée, dans certains cas, la décision de déclenchement est prise lorsque le rapport taux d'œstradiol / nombres de follicules au diamètre supérieur à 16 mm atteint 300 pg/follicule, quelque soit le nombre de follicules.(19) Dans d'autres cas, l'ovulation est déclenchée lorsque 3 follicules atteignent 17 à 18 mm et que le taux d'œstrogènes est de 1000 pg/ml. Si le taux d'œstradiol est trop élevé, c'est à dire supérieur à 3500pg/ml, il conviendra de ne pas provoquer l'ovulation afin d'éviter un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Le cycle de stimulation sera également abandonné si la réponse est trop faible, les critères de déclenchement de l'ovulation étant absents. (21) (22)

L'ovulation est déclenchée par injection de 5000 à 10000 UI d'hCG. Puis la ponction ovocytaire sera programmée dans les 34 à 36 heures suivantes. (21) (22)

Même si l'ovulation est aujourd'hui quasi systématiquement déclenchée par injection d'hCG, il existe de nouvelles pistes, notamment dans le cadre des protocoles utilisant des antagonistes de la GnRH. L'intérêt de remplacer l'hCG est de diminuer le risque d'hyperstimulation ovarienne. Il est possible d'utiliser un agoniste de la GnRH pour induire l'ovulation lors des cycles avec antagonistes de la GnRH. L'agoniste remplace l'antagoniste sur les récepteurs et libère donc un pic de gonadotrophines. Le pic de LH obtenu est d'une durée plus courte par rapport à l'effet LH induite de l'hCG. La réduction de la durée de ce pic est responsable de la diminution de risque de syndrome d'hyperstimulation, cependant, il entraîne une insuffisance lutéale et donc diminue considérablement les chances d'implantation du ou des embryons à transférer. En conséquence, il faut réserver cette situation aux seules patientes à risque élevé de syndrome d'hyperstimulation.

Il est possible procéder à une cryoconservation afin de distinguer un cycle de stimulation et prélèvement et un autre cycle d'implantation. C'est pourquoi ce protocole est bien adapté au don d'ovocyte.

Il est également possible de pallier au déficit de phase lutéale et permettre un transfert d'embryons frais. Le soutien de la phase lutéale peut s'effectuer de deux manières:

- Administration d'E2 voie orale ou transdermique et progestérone intramusculaire quotidienne
- Administration d'hCG 1500 UI une heure après ponction, E2 voie orale et progestérone naturelle en voie vaginale. (32)

### **Prélèvement ovocytaire**

Le prélèvement ovocytaire s'effectue par ponction transvaginale échoguidée. La sonde vaginale présente un guide par lequel l'aiguille de prélèvement peut passer. Selon les volontés de l'équipe médicale et la volonté de la patiente, celle-ci peut s'effectuer sous anesthésie générale ou locale, ou encore sous neuroleptanalgie. L'absorption s'effectue grâce à une pompe reliée à l'aiguille et permet la récupération du liquide folliculaire contenant les ovocytes. Il est important de placer de suite ces ovocytes à température adéquate c'est à dire à 37°. Ils sont directement transférés au laboratoire pour débiter le travail in vitro. Si le transport devait s'avérer long jusqu'au laboratoire, il faudrait recourir à des enceintes chauffantes et isolées. Le laboratoire procède à l'isolement des ovocytes depuis le liquide folliculaire à l'aide d'un microscope et les place dans une boîte de culture. (21) (22) (23)

En FIV, l'ensemble des différents niveaux de maturations obtenus sont utilisés et mis en fécondation. (21)

La cryoconservation est difficile en ce qui concerne les ovocytes qui sont de grandes cellules, au noyau peu protégé car sans enveloppe nucléaire. Leurs propriétés les rendent donc peu adaptées à la congélation par l'azote. (22)

### *Fécondation et suivi du développement embryonnaire précoce*

Les ovocytes sont mis en culture dans un milieu enrichi en sucres et acides aminés pour répondre aux besoins métaboliques de ces derniers. Ils sont placés en étuve à 37°C et dans une atmosphère à 5% de CO<sub>2</sub>. Les Spermatozoïdes préparés sont bien évidemment ajoutés pour obtenir une fécondation. (22)

Le procédé classique consiste en l'observation de la fécondation de l'ovocyte le lendemain, il contient alors 2 pronucléi correspondant aux noyaux mâles et femelles initiaux. La culture est prolongée et le suivi du développement embryonnaire est observé quotidiennement au microscope. Voici des exemples de développement embryonnaire selon le temps:

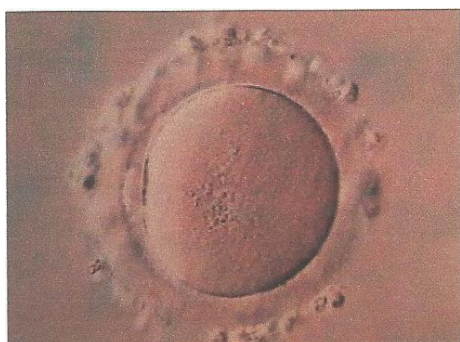


Figure 20: Ovocyte mature. (22)



Figure 21: Ovocyte fécondé avec 2 pronucléi. (22)



Figure 22: Embryon à 48 heures. (22)

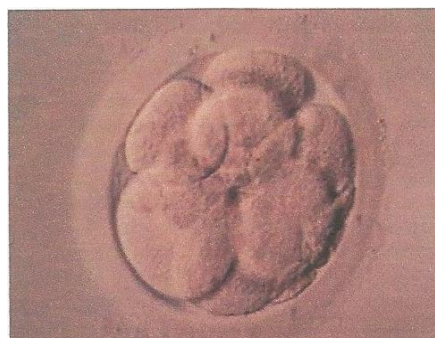


Figure 23: Embryon à 76 heures. (22)

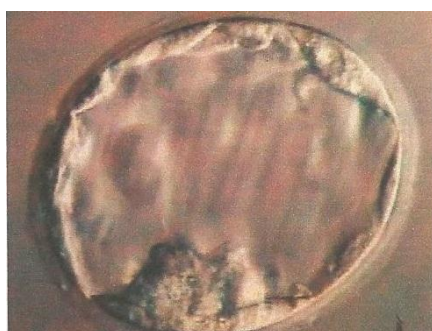


Figure 24: Blastocyste à 5 jours. (22)

Le suivi du développement des embryons a permis de déterminer des critères morphologiques afin de sélectionner les embryons aptes à être transférés. Ces critères ont pu être étudiés et regroupés pour tenter de les standardiser. Par exemple, le "Z-score" émis par Scott et Smith regroupent des critères de positionnement, taille et alignement des précurseurs nucléolaires au stade zygote. (33) (35)

Le suivi peut aujourd'hui être amélioré par de nouvelles technologies. En effet, l'observation en continu du développement embryonnaire nommée time lapse est aujourd'hui possible grâce à un outil comme l'Embryoscope® par exemple. Il est utile de pouvoir sélectionner le meilleur embryon à transférer afin de n'en implanter qu'un seul, le meilleur, dans le but d'éviter les grossesses multiples. C'est pourquoi l'observation en continu du développement embryonnaire peut être très utile afin de sélectionner les embryons. De plus, cette technique permet l'obtention de conditions de culture stables. En effet, lors du suivi classique, l'incubateur est ouvert chaque jour, ce qui déstabilise les paramètres de température, d'atmosphère et qui expose les embryons à la lumière du jour. En outre, l'avantage porté par l'étude en continu par rapport au suivi ponctuel est que la cinétique du développement embryonnaire est surveillée.



Figure25: l'Embryoscope® (34)

Cette technique de suivi en continu s'est développée dans les années 90. Elle est autorisée par un système optique relié à un bras articulé intégré à l'incubateur. Les embryons sont pris en cliché sous divers plans focaux et à intervalles réguliers de quelques minutes. Son rapport bénéfice/cout reste cependant à confirmer et de nombreuses équipes hésitent à s'équiper. (33) (34) (35)

De nombreuses nouvelles approches de sélection d'embryon sont aujourd'hui à l'étude. Ces critères ne sont plus morphologiques mais s'intéressent au génome et au métabolisme du ou des embryons. Un diagnostic ou screening génétique péri-implantatoire pourrait apporter de nombreux avantages mais soulève un problème pratique car les cellules concernées sont très petites et au génome inconstant. L'analyse des protéines ou acides aminés issus du métabolisme des embryons semblerait être également une bonne piste d'étude. (36)

### ***Transfert d'embryons***

Le transfert des embryons doit ensuite avoir lieu dans les quelques jours suivant la fécondation, le plus souvent dans les 48h suivant la ponction. Mais le transfert peut également se produire 5 ou 6 jours plus tard, alors que l'embryon est au stade blastocyste. Cette éventualité semblerait augmenter les chances d'implantation de l'embryon, cependant, cette méthode est à réserver à quelques patientes spécifiques. (36)

Les embryons sont placés dans l'utérus de la patiente grâce à un fin cathéter, et ce sous contrôle échographique. Le nombre d'embryons transférés dépend de nombreux facteurs comme de l'âge de la patiente, ou de la stratégie thérapeutique. Ce nombre tend à diminuer aujourd'hui pour limiter le risque de grossesses multiples. Il semblerait qu'il soit plus efficace de répéter les transferts à embryon unique plutôt que de transférer plusieurs

embryons en même temps. Le transfert d'un seul embryon est donc bien souvent proposé aux patientes jeunes. (22) (23) (37)

La phase lutéale qui doit suivre peut être soutenue par administration à la patiente de progestérone, avec ou sans hCG. Le dosage de hCG urinaire afin de vérifier l'avenir de l'embryon peut s'effectuer 7 jours après la dernière administration de hCG exogène. Elle est en pratique réalisée au 14e jours après la ponction. (21)

### **Congélation des embryons**

Les embryons supplémentaires obtenus par la culture in vitro seront congelés pour pouvoir être réutilisés lors d'un prochain cycle si nécessaire. (23) Cette cryoconservation doit être au préalable autorisée par les parents, le devenir des embryons est également sous leur unique responsabilité. (22)

### **d- L'ICSI**

L'ICSI s'est pratiquée pour la première fois en 1992 et représente aujourd'hui 63% des FIV. Elle permet la prise en charge des infertilités masculines les plus sévères telles que les azoospermies excrétoires et sécrétoires. La ponction épидидymaire, déférentielle ainsi que la biopsie testiculaire sont de bons alliés à l'ICSI, permettant le recueil de spermatozoïdes même si la pathologie est importante. (22) (23)

Pour l'ICSI, la préparation des spermatozoïdes est légèrement différente de celle de la FIV. Les spermatozoïdes étant présents en nombre trop peu important, la centrifugation n'est donc pas possible. Seul un rinçage est effectué, et une microgoutte est placée dans un milieu visqueux de poly-vinyl-pyrrolidone pour freiner leur mobilité. Leur vitesse étant réduite, il est alors possible de prélever un spermatozoïde à l'aide d'une micropipette. Concernant l'ovocyte, il est lui aussi préparé par retrait des cellules qui l'entourent afin d'accéder au site d'injection, c'est la décoronisation. Après aspiration du spermatozoïde, l'agent va lui ôter son flagelle en le faisant sortir quelque peu de la micropipette et en utilisant cette même micropipette afin de sectionner le flagelle juste après la tête. Le spermatozoïde est alors directement injecté dans le cytoplasme de l'ovocyte par intervention humaine à l'aide de la micropipette, c'est le principe même de l'ICSI. (21)(22)(23)(38)

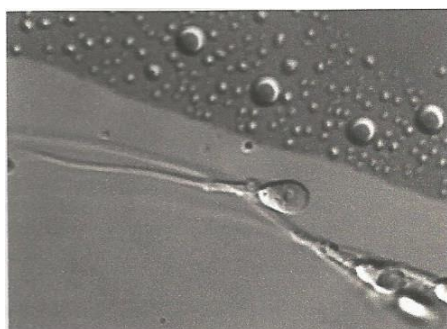


Figure 26 :Observation du spermatozoide avant prélèvement pour IMSI (22)

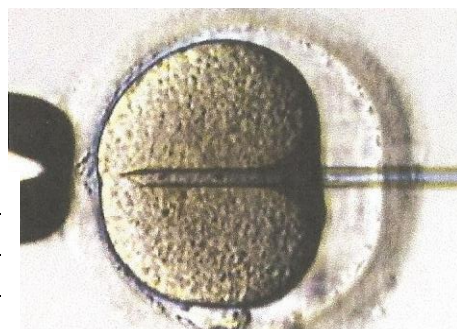


Figure 27: injection par micropipette du spermatozoïde dans l'ovocyte (21)

Le choix du spermatozoïde repose sur plusieurs critères, dont principalement leur mobilité et leur morphologie. (39)

Lors de l'ensemble de ces étapes, le microscope utilisé possède un grossissement de  $\times 2000$  pour pouvoir observer et sélectionner les spermatozoïdes. Cependant, il est aujourd'hui possible d'augmenter ce grossissement jusqu'à  $\times 10000$  afin d'obtenir une sélection plus perfectionnée pour ensuite augmenter les chances de réussite et d'obtention de grossesses évolutives. C'est l'IMSI ou intracytoplasmic morphologically selected sperm injection. Cette technique semble améliorer les chances de réussite et est à réserver aux patients avec une qualité spermatique médiocre, avec par exemples des altérations de l'ADN des spermatozoïdes ou une grande quantité de formes atypiques. Cette technique entraîne évidemment un surcout, qui n'est pas remboursé par la sécurité sociale. En conséquence, cette technique n'est pas utilisée dans tous les centres de PMA. (22) (39)



Figure 28: Observation du spermatozoïde dans la micropipette en IMSI (39)

L'ensemble du dispositif doit être de grande précision, il se compose bien évidemment d'un puissant microscope mais aussi et surtout de deux micromanipulateurs extrêmement précis, remplaçant la main de l'homme qui n'est pas suffisamment précise. Les micromanipulateurs sont en effet deux micropipettes en verre, l'une servant de contention pour maintenir l'ovocyte par légère aspiration, l'autre servant à l'injection à proprement parler. Ces deux micropipettes sont observables sur la figure 27. Celle assurant le maintien à gauche et celle pour l'injection à droite. (39) (40)

Dans le processus, l'ensemble des autres étapes sont identiques à la FIV. La stimulation ovarienne, le prélèvement ovocytaire, l'incubation, l'implantation suivent donc les règles énoncées précédemment.

### 3) Principaux produits utilisés en PMA et utilisation

#### **a- Traitements médicamenteux par voie orale**

##### ***Clomid® 50 mg en comprimé***

Le Clomid® est un traitement par voie orale composé de citrate de clomifène, utilisé dans les cas d'aménorrhée et de stérilité par anovulation ou dysovulation. C'est un inducteur de l'ovulation. Il agit grâce à une inhibition de l'action des œstrogènes lors du rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus. Ainsi, ce rétrocontrôle n'est plus actif, le taux de FSH augmente en conséquence et la maturation folliculaire peut avoir lieu. Suite au développement folliculaire, les taux d'œstrogènes augmentent, ce qui permet la survenue du pic de LH permettant l'ovulation. On estime que le traitement par Clomid® permet d'obtenir une ovulation chez environ 70% des patientes concernées.

Le Clomid peut être utilisé pour traiter la stérilité par anovulation, il est alors administré à la dose de 50mg par jour, pendant 5 jours, la traitement débutera du 2e au 5e

jour du cycle. Cette posologie peut être augmentée à 100mg s'il n'y a pas de réponse ovulatoire. Il peut aussi être utilisé dans le cadre d'une PMA pour certains cas. Il est alors utilisé à la dose de 100mg, soit deux comprimés par jour, du 2<sup>e</sup> au 6<sup>e</sup> jour du cycle afin d'induire une stimulation ovarienne. Il sera alors supplémenté par de l'hMG dans les jours suivants. Ce protocole permet la maturation de plusieurs follicules en simultanée.

Avant tout traitement par Clomid®, il convient de s'assurer que la patiente n'est pas enceinte via un test simple. De plus, il est nécessaire de préciser que son utilisation peut entraîner un risque de grossesse multiple, ou même de syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Des troubles visuels suite à la prise de Clomid® peuvent également survenir, il sera alors nécessaire de prévenir la patiente pour qu'elle ne s'inquiète pas outre mesure.

Le produit est liste 1, remboursé par la sécurité sociale à hauteur de 65% et présente une base de remboursement de 3.47. Il se présente sous conditionnement de 5 comprimés par boîte ce qui est adapté au traitement d'un cycle à l'aide d'une ou plusieurs boîtes selon la posologie. (41)



Figure 29: Clomid® (41)

### **Pergotime®**

Le Pergotime® est également du citrate de Clomifène dosé à 50 mg. Il présente ainsi les mêmes propriétés que le Clomid® mais ne possède cependant pas l'indication de PMA dans son RCP. En conséquence, il n'est pas utilisé dans cette indication. (42)

## **b- Les gonadotrophines injectables**

### **Gonal®**

Le Gonal® se présente sous forme injectable, sa DCI est Follitropine alpha. C'est en fait une FSH recombinante. Elle est utilisée dans le cadre de stimulations ovariennes multi folliculaires. C'est un des produits les plus utilisés aujourd'hui en PMA. Il se présente sous cinq formes différentes:

- Flacon dosé à 75 UI dose unique sous forme de poudre et solvant à reconstituer.
- Flacon à 1050UI/1.75mL multi dose sous forme de poudre et solvant à reconstituer.
- Stylo pré rempli prêt à l'emploi avec 300 UI.
- Stylo pré rempli prêt à l'emploi avec 450 UI.
- Stylo pré rempli prêt à l'emploi avec 900 UI.

Sachant que une UI équivaut à environ 0.0733 µg de FSH recombinante, il est donc plus aisé de parler en unités internationales qu'en quantité réelle. La dose quotidienne de Gonal® à injecter sera établie par le praticien en fonction de la pathologie de la patiente et de l'objectif thérapeutique. La dose quotidienne peut aller de 75UI à 225UI en règle générale. Le choix de la forme pharmaceutique s'effectuera en fonction de la patiente et du protocole.

L'injection est sous cutanée, ce qui peut permettre une auto injection par la patiente elle-même si elle le désire. Toutefois, la première injection devra se dérouler sous contrôle médical et il est courant d'accompagner la patiente lors de premières injections par passage

d'une infirmière diplômée d'état au domicile afin de la former au geste. Si la patiente souhaite réaliser elle même ses injections, il lui sera le plus souvent prescrit le stylo pré rempli multi dose qui est plus facile d'utilisation. (43)

### Modalités d'utilisation des différentes formes:

#### Forme stylo prérempli multidose:

Préalablement, se laver les mains consciencieusement. S'installer sur une surface plane et propre. Se munir de coton, d'alcool, du stylo prérempli, d'une aiguille fournie avec le stylo. Il faut bien entendu connaître le stylo pour avoir une meilleure prise en main.

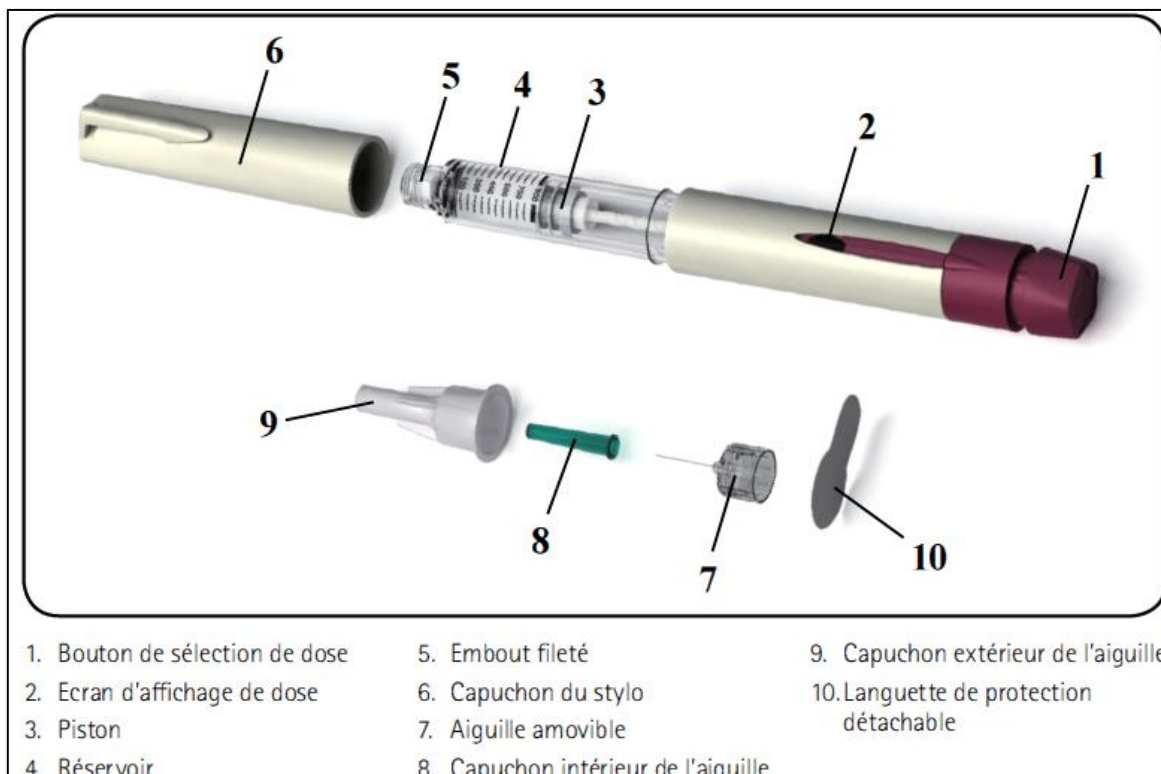


Figure 30: Stylo du Gonol® (44)

Etapes à suivre:

Préparer le stylo: Retirer le capuchon principal du stylo, fixer une aiguille neuve, pour ce faire, retirer la languette de l'aiguille, puis visser l'aiguille sur le stylo. Amorcer le stylo, placer le sélecteur de dose sur 37.5, tirer sur le bouton d'injection, retirer les deux capuchons de l'aiguille (intérieur et extérieur), stylo à la verticale, tapoter sur le stylo pour faire remonter les bulles éventuelles, puis appuyer sur le bouton d'injection, une gouttelette se forme, le stylo est prêt. Si aucune goutte n'est apparue, recommencer en tirant sur le bouton et en appuyant.

Sélectionner la dose: Tourner le sélecteur jusqu'à obtenir l'affichage correspondant à la dose à injecter.

Armer la dose: Tirer sur le bouton d'injection en faisant attention de ne pas le tourner, l'indicateur de dose rouge apparaît, il convient de vérifier la dose armée.

Injection de la dose: Le site d'injection doit être choisi et changé chaque jour, par exemple le ventre, le devant des cuisses etc. Nettoyer la zone à l'aide d'un coton et d'alcool. Enfoncer l'aiguille, appuyer sur le bouton d'injection au maximum et maintenir dans cette position minimum 10 secondes, vérifier que la zone témoin du bouton d'injection n'est plus visible.

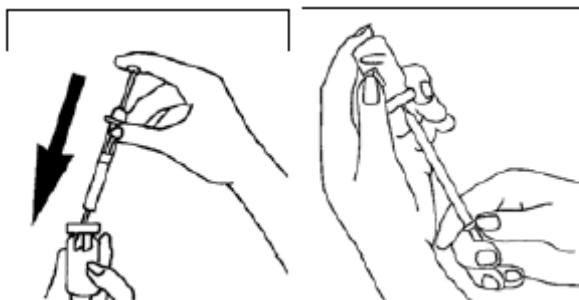


Retirer l'aiguille et replacer le capuchon extérieur de celle ci. Replacer le capuchon du stylo.(41)

#### Forme poudre + solvant:

Etapes à suivre: Se laver soigneusement les mains, choisir un plan propre et fixe, rassembler l'ensemble des outils nécessaires: Flacon de Gonal®, Flacon de solvant pour Gonal®, aiguille pour préparation, fine aiguille pour injection sous cutanée fournis dans la boîte, y ajouter du coton, de l'alcool modifié, une seringue vide.

Préparer la dose: Enlever le capuchon du flacon de solvant, prélever le solvant flacon tête en bas à l'aide de l'aiguille pour préparation et de la seringue, enlever le capuchon du flacon de poudre, monter l'aiguille pour injection sur la seringue, injecter le solvant dans le flacon de poudre, remuer, retourner le flacon et prélever la préparation.



Oter les bulles éventuelles en mettant l'aiguille vers le haut et faisant perler la solution au sommet.

Injecter la préparation après nettoyage à l'alcool de la zone sélectionnée. Après injection lente, retirer l'aiguille et nettoyer de nouveau à l'alcool. (45)

Dans la forme multidose, la procédure est identique, seulement, il faudra conserver une part de la solution reconstituée selon les modalités de conservation. Les quantités de solutions en mL à administrer doivent être calculées à partir de doses en UI. Voici un tableau répertoriant les quantités en mL à injecter en fonction de la dose prescrite (40):

Dose UI	Volume à Injecter mL
75	0.13
150	0.25
225	0.38
300	0.50
375	0.63
450	0.75

#### Modalités de conservation des différentes formes:

Forme poudre + solvant: Avant reconstitution, le produit doit être conservé à température ambiante inférieure à 25°C. Après reconstitution, la forme mono dose à 75UI doit être utilisée immédiatement. La forme à 1050UI/1.75 mL devra être conservée maximum 28 jours à une température inférieure à 25°C.

Forme stylo prérempli multidose: Le stylo doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8°C sans pour autant être congelé. Il faudra alors être vigilant en surveillant la température du réfrigérateur. Cependant, il peut être conservé à température ambiante inférieure à 25°C pendant un maximum de 3 mois, passé ce délai, le produit devra être jeté.

Le pharmacien se doit de conserver le produit au réfrigérateur et d'être vigilant quand à la chaîne du froid à réception. Le délai de 3 mois à température ambiante permet une souplesse pour la patiente, lui permettant par exemple de voyager en dehors de son domicile habituel; Après la première utilisation, il convient de le conserver à température ambiante inférieure à 25°C pour 28 jours maximum. Il est donc conseillé à la patiente de noter la date de première utilisation sur le stylo.

Ce produit est soumis à quelques règles de prescription et de délivrance. C'est un produit liste 1, remboursé à 100% par la sécurité sociale. C'est également un médicament à prescription réservée aux spécialistes en endocrinologie, en gynécologie obstétrique, en maladies métaboliques, en obstétrique et en urologie. L'ordonnance doit obligatoirement émaner d'un service d'une de ces spécialités. (43)

### **Puregon®**

Le Puregon® se compose de follitropine  $\beta$  ou FSH recombinante sous forme injectable. Il se présente sous forme de flacons ou de cartouches associées au Puregon pen®. Le produit peut être administré quotidiennement à une dose allant de 50 à 375 UI selon la patiente et les objectifs thérapeutiques. Les flacons existent dosés à 50 ou 75UI, les cartouches quand à elles existent en 300, 600 ou 900 UI. (46)

La forme flacons se commercialise en boîtes de 5. Chaque flacon permet une seule injection. La suspension doit être injectée directement après la percée de l'opercule. Les flacons se conservent au réfrigérateur entre 2 et 8°C, cependant, ils peuvent être conservés par la patiente à température ambiante à moins de 25°C pendant 3 mois maximum.

Il existe également la forme cartouches, qui se conserve également au frigo. Ces cartouches doivent être utilisées avec le Puregon pen®. Elles permettent l'ajout et le mélange avec un autre produit en leur sein.



Figure 31: Puregon pen (47)

L'utilisation de ce stylo ressemble beaucoup au Gonal®, la principale différence consiste à intégrer la cartouche en son sein lors de la première utilisation. Ensuite, nous retrouvons tous les éléments d'un stylo que sont la zone de fixation de l'aiguille, la molette de sélection de dose, le piston d'injection pour armer et injecter etc. L'ensemble de la manipulation décrite pour Gonal® peut être retranscrite ici. (46)

Le Puregon est liste 1 et soumis à prescription obligatoire et réservée aux spécialistes en endocrinologie, gynécologie obstétrique, maladies métaboliques, obstétrique ou urologie. Il est remboursé à 100% par la sécurité sociale.

### **Fostimonkit®**

Le Fostimonkit® se compose d'urofollitropine ou FSH, obtenue par haute purification de HMG ménopausique humaine urinaire. Il existe sous forme de flacons dosés à 75, 150, 225 ou 300UI. Le conditionnement existe par 1 flacon ou par 5 flacons. Chaque flacon correspondant à une administration. Le Kit se compose d'une seringue de solvant préremplie et d'un flacon de poudre pour suspension.



Figure 32: Fostimonkit (49)

La posologie quotidienne peut donc varier de 75 à 300 UI en routine, selon la pathologie de la patiente et les objectifs thérapeutiques. Le produit est administré par voie sous cutanée, après reconstitution. La seringue préremplie de solvant permet l'injection du solvant dans le flacon de poudre afin de remettre en suspension le produit pour ensuite le prélever et l'injecter à la patiente. L'administration s'effectue lentement pour éviter l'infiltration du produit et donc les fuites au point d'injection. La zone d'injection sera changée quotidiennement pour éviter la lipoatrophie. L'autoinjection est possible même si la forme est moins aisée à utiliser que les stylos. Elle ne s'effectuera que chez la patiente motivée et suffisamment formée. (48)

Le Fostimonkit se conserve à température ambiante à température inférieure à 25°C. C'est un médicament liste 1, prescription réservée aux spécialistes en endocrinologie, gynécologie obstétrique, maladies métaboliques, obstétrique ou urologie. Il est remboursé à 100% par la sécurité sociale. (48)

### **Menopur®**

Le menopur® se compose de ménotropine ou gonadotrophine postménopausique humaine hMG qui exprime une activité FSH folliculostimulante et LH lutéinisante. Il se présente sous forme de poudre et solvant pour solution injectable dosée à 75 ou 600 UI. La forme à 75UI peut se conserver à température ambiante, la forme à 600UI doit se conserver au réfrigérateur.

La posologie usuelle en PMA est de 150 à 225UI par jour. Il est administré par voie sous cutanée après mise en solution dans le solvant fourni à cet effet. En règle générale, le produit est donc délivré sous la forme dosée à 600UI. La solution obtenue va donc servir à

plusieurs injections. Elle peut être conservée un maximum de 28 jours à température ambiante ne dépassant pas 25°C.

C'est un médicament liste 1, prescription réservée aux spécialistes en endocrinologie, gynécologie obstétrique, maladies métaboliques, obstétrique ou urologie. Il est remboursé à 100% par la sécurité sociale. (50)

### **Pergoveris®**

Le Pergoveris® se compose de follitropine  $\alpha$  ou FSH recombinante et de lutropine  $\alpha$  ou LH recombinante. Il est dosé à 150 UI de FSH et 75 UI de LH. Il existe sous conditionnement unitaire ou par lot de 10. Ce produit est plutôt utilisé dans le cadre d'une insémination intra-utérine. Il est alors injecté par voie sous cutanée quotidiennement après reconstitution. L'auto injection est possible chez la patiente motivée et formée.



**Figure 33: Pergoveris® (52)**

C'est un médicament liste 1, à prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, gynécologie obstétrique, endocrinologie et métabolisme. Il est remboursé à 100% par la sécurité sociale. (51)

### **Luveris®**

Le Luveris® se compose de lutropine  $\alpha$  ou LH recombinante. Il est dosé à 75UI. Il existe sous conditionnement unitaire ou par lots de 3. Ce produit est plutôt utilisé dans le cadre d'une insémination intra-utérine. Il est injecté par voie sous cutanée quotidiennement. L'auto injection est également possible.



**Figure 34: Luveris® (54)**

C'est un médicament liste 1, à prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, gynécologie obstétrique, endocrinologie et métabolisme. Il est remboursé à 100% par la sécurité sociale. (53)

## **c- Les agonistes de la GnRH**

### **Decapeptyl®**

Le Decapeptyl® se compose de triptoréline injectable, sous forme de poudre et solvant approprié. Il existe en dosage 0.1mg, 3mg, 11.25 mg et 22.5mg, cependant, seuls les dosages en 0.1 et 3mg sont utilisés en PMA et possèdent l'indication. Les autres dosages sont réservés à l'utilisation lors de cancers de la prostate par exemple. C'est un décapeptide de synthèse, analogue structurel de la GnRH naturelle.

Le Decapeptyl® est utilisé après une stimulation ovarienne. Son administration entraîne une inhibition de synthèse de gonadotrophines (FSH et LH). Il permet donc de supprimer le pic de LH endogène et induit la prolongation de la folliculogénèse. Ainsi, il augmente la qualité de cette dernière et augmente le recrutement folliculaire. (55)

### Decapeptyl® 0.1mg

Cette forme est à libération immédiate. Elle se présente sous la forme de poudre et solvant approprié et est conditionnée en boîtes de 7 flacons et ampoules, permettant donc 7 administrations. Du fait de sa libération immédiate et de son faible dosage, ce produit doit être administré quotidiennement en sous cutané pour permettre le blocage du pic de LH. Il est donc utilisé en complément des gonadotrophines dans le cadre de la stimulation ovarienne pour FIV. Il est administré dès le deuxième jour du cycle et jusqu'à la veille du jour de déclenchement de l'ovulation. La durée moyenne de son utilisation est donc de 10 à 12 jours par cycle.

Ce médicament se conserve sans règles particulières, à température ambiante. Il est liste 1, et remboursé à 100% par la sécurité sociale. (55)

### Decapeptyl® 3mg

Cette forme est à libération prolongée sur 28 jours. Elle se présente également sous forme de poudre et solvant approprié et est conditionnée à l'unité. Du fait de sa forme à libération prolongée, le schéma thérapeutique est bien différent. Le produit ne sera injecté qu'une seule fois, en intramusculaire, dès le 2e jour du cycle. L'ajout des gonadotrophines ne débutera en général qu'après désensibilisation hypophysaire, environ 15 jours après l'injection de Decapeptyl®.

Ce médicament se conserve à température ambiante inférieure à 25°C. Il est liste 1 et est remboursé à 65% par la sécurité sociale. (56)

### Synarel®

Le synarel® se compose de nafaréline sous forme de solution pour pulvérisation nasale. Chaque pulvérisation délivre 0.2 mg de nafaréline. Il se présente sous forme de flacon pulvérisateur de 8mL pourvu de 60 doses. Il est conditionné à l'unité.

C'est un décapeptide de synthèse analogue structurel de la GnRH naturelle. Une simple administration entraîne la stimulation de la sécrétion de gonadotrophines. Cependant avec une administration quotidienne de 3 ou 4 semaines, les gonadotrophines diminuent et le blocage hypophysaire est efficace.

Son administration dans le cadre d'une PMA peut suivre deux schémas thérapeutiques:

- Dans le cadre d'un protocole court, 400µg seront administrés par jour, soit 1 pulvérisation le matin et 1 le soir dès le 2e jour du cycle concerné par la stimulation.
- Dans le cadre d'un protocole long, l'administration débutera au 21e jour du cycle précédent. Le Synarel® sera administré à hauteur de 400µg par jour soit 1 pulvérisation matin et soir. Si la désensibilisation est un échec, il sera alors possible d'augmenter à 800µg par jour soit 2 pulvérisations matin et soir lors du cycle suivant.

La voie d'administration de ce produit étant plutôt originale, il convient de respecter certaines règles pour que le traitement soit efficace. Tout d'abord, il sera nécessaire de préciser à la patiente que seule l'administration quotidienne et continue du produit

assureront son efficacité. Il faut donc être suffisamment compliant. De plus, même si la patiente est enrhumée, le traitement devra être poursuivi. Si la prise de décongestionnant est nécessaire, il convient de pratiquer la pulvérisation de Synarel® au moins 30 minutes avant celle du décongestionnant pour ne pas risquer d'empêcher son absorption par les capillaires présents dans le nez. Le mouchage avant administration est également préconisé. Il est utile de pencher légèrement la tête en arrière après pulvérisation pour faciliter la répartition du produit.

Ce médicament se conserve à température ambiante, il est liste 1 et remboursé à 65% par la sécurité sociale. (57)

### ***Suprefact®***

Le Suprefact® se compose de busérelina dosée à 1mg/ml, sous forme injectable, en flacons multidoses de 6ml. Il est conditionné en boîtes de 2 flacons. C'est un peptide de synthèse analogue de la LHRH naturelle. Après administration, il est courant d'assister initialement à une stimulation, cependant, après administrations répétées, ce phénomène s'inverse rapidement. La molécule entraîne donc, par administration prolongée, l'inhibition de la sécrétion de gonadotrophines LH et FSH. L'administration de busérelina est donc utilisée lors d'une stimulation ovarienne pour supprimer le pic spontané de LH. De plus, la prolongation par désensibilisation hypophysaire permet le recrutement d'une quantité de follicules satisfaisants.

Le Suprefact® sera injecté par voie sous cutanée deux fois par jour, à la dose de 0.3ml correspondant à 300µg. Le traitement est initié le 1er ou le 2nd jour du cycle et sera poursuivi durant toute la stimulation jusqu'au déclenchement de l'ovulation. Le produit s'accompagne donc de l'administration de hMG ou FSH après désensibilisation hypophysaire pour la stimulation de l'ovulation.

En pratique, la contrainte de réaliser 2 injections par jour et pour une durée non négligeable fait que ce produit est peu utilisé. Il lui est préféré des formes moins contraignantes. C'est un produit liste 1, remboursé à 100% par la sécurité sociale. (58)

### ***Lutreléf® ou pompe à GnRH***

Le Lutreléf® se compose de gonadoreline, dosée à 3.2mg, sous forme injectable, en poudre et solvant approprié. C'est un peptide de synthèse analogue structurel de la GnRH naturelle. Il est utilisé pour induire l'ovulation chez les patientes dont l'anovulation est d'origine hypothalamique en cas d'échec du citrate de clomifène. Son administration pulsatile permet de stimuler la sécrétion de gonadotrophines LH et FSH comme le ferait la GnRH naturelle. (59)

Le Lutreléf® va être administré de manière pulsatile au moyen de dispositifs spécifiques, et ce à une dose qui sera fonction de la sévérité du déficit en GnRH de la patiente. Le produit peut être administré à l'aide du:

**Set Zyklomat pulse:** La dose est délivrée en intra veineux ou sous cutané toutes les 90 minutes et peut être de 5 à 20 $\mu$ g par pulse. Le réservoir se vide par pompage et la quantité de produit programmée dans la pompe est injectée via un cathéter à demeure. Le volume du réservoir permet une utilisation d'environ 10 jours.

Figure 35: Zyklomat (60)



**Dispositif auto injecteur Lutrepulse:** La dose est délivrée en sous cutané uniquement toutes les 90 à 120 minutes et peut être de 10 à 20 $\mu$ g par pulse. Le réservoir ne permet l'introduction que de 2mL de solution, qui donne 3 jours d'utilisation. Passé ce délai, il sera nécessaire de remplacer l'autoinjecteur et d'en préparer un nouveau à disposer. L'auto injecteur possède une télécommande qui va être réglée par le médecin ou l'infirmière et permet un suivi au retour de la patiente. L'avantage de ce dispositif est l'absence de tubulure à gérer par la patiente. (59)



Figure 36: Lutrepulse (61)

## d- Les antagonistes de la GnRH

### **Orgalutran®**

L'Orgalutran® se compose de ganirélix sous forme injectable, en seringue préremplie. Il est dosé à 0.25mg/0.5mL et est conditionné à l'unité ou en boîtes de 5. C'est un antagoniste à la GnRH. Il se lie par compétition aux récepteurs de la GnRH sur l'hypophyse et supprime ainsi la stimulation de la sécrétion de gonadotrophines normalement activée par la GnRH ou par ses agonistes. Cette action est rapide, profonde et réversible.

L'Orgalutran® est donc utilisé pour éviter un pic prématuré de LH lors d'une stimulation ovarienne dans le cadre d'une AMP. Il est donc utilisé conjointement à un produit de stimulation ovarienne tel de la FSH.

L'Orgalutran® est injecté en sous cutané dans la cuisse chaque jour à partir du 5e ou du 6e jour d'administration du produit de stimulation ovarienne. Le premier jour d'administration de ce produit est également déterminé grâce à l'évaluation du nombre, de la taille de follicules et du taux d'œstradiol. L'administration peut avoir lieu au même moment mais il est nécessaire de bien séparer les lieux d'injection. Orgalutran® sera administré quotidiennement jusqu'à l'obtention d'un nombre satisfaisant de follicules de grande taille. Le site d'injection doit être changé chaque jour pour éviter une lipodystrophie. L'auto-injection est possible si la patiente est motivée et suffisamment formée. (62)

La demi-vie de l'Orgalutran® est courte, ce qui oblige à une administration quotidienne pour éviter un pic prématuré de LH et ce même le jour du déclenchement de l'ovulation si les injections étaient pratiquées le matin. Si les injections étaient faites dans l'après midi, la dernière injection sera réalisée la veille.

Orgalutran® est liste 1, à prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, gynécologie obstétrique et endocrinologie et métabolisme. Il est remboursé à 100% par la sécurité sociale. (62)



Figure 37: Orgalutran® (63)

### Cetrotide®

Le Cetrotide® est composé de cétrorélix, dosé à 0.25mg, sous forme injectable en poudre et solvant approprié. Il est classifié comme un antagoniste de la GnRH, en réalité c'est un antagoniste du facteur le libération de la LH. Il se fixe de manière compétitive sur les récepteurs hypophysaires, et diminue donc la sécrétion de LH et FSH. Cette action est quasi immédiate, réversible et sans effet stimulant initial. Il retarde le pic de LH et donc l'ovulation. (64)

Le Cetrotide® est donc utilisé pour prévenir l'ovulation dans les programmes de stimulation ovarienne lors d'une PMA. Il est associé initialement à de l'hMG servant à la stimulation ovarienne. Il a été observé que l'utilisation conjointe à la FSH ait la même action.

Il est administré quotidiennement par injection sous cutanée au niveau de l'abdomen. La première injection doit s'accompagner d'un suivi médical pour surveiller le risque de réaction allergique. Les injections suivantes pourront être réalisées par la patiente elle même si elle est suffisamment informée. Le produit peut être injecté le matin, dans ce cas, le traitement sera débuté le 5e ou 6e jour de la stimulation, et poursuivi jusqu'à l'ovulation (y compris le jour de l'induction



Figure 38: Cetrotide® (65)



de l'ovulation). Il peut également être administré le soir, dans ce cas, le traitement sera débuté le 5e jour et se poursuivra jusqu'à la veille du jour de l'induction de l'ovulation.

C'est un médicament liste 1, à prescription obligatoire par un spécialiste en gynécologie, gynécologie obstétrique ou endocrinologie et métabolisme. Il est remboursé à 100% par la sécurité sociale. (64)

## e- Gonadotrophines stimulant l'ovulation

### *Gonadotrophine chorionique®*

La Gonadotrophine Chorionique se compose de hCG extraites de l'urine de femmes enceintes. Elle se présente sous forme injectable, avec poudre et solvant adapté. Elle est utilisée chez la femme pour le déclenchement de l'ovulation suite à une stimulation ovarienne lors de la PMA. Elle permet également le développement du corps jaune et la sécrétion de progestérone par la suite.

L'administration s'effectue par voie intramusculaire quelques heures avant la ponction des follicules. La gonadotrophine est administrée à hauteur de 3000 à 10000 UI. L'administration de hMG aura été interrompue 24 à 48 heures auparavant.

C'est un médicament liste 1, soumis à prescription obligatoire par un médecin spécialiste en gynécologie, gynécologie obstétrique, endocrinologie métabolisme, urologie ou pédiatrie. Il est remboursé à 65% par la sécurité sociale. (66)

### *Ovitrelle®*

L'Ovitrelle® se compose de choriogonadotrophine alpha dosée à 250 µg et présentée en stylo prérempli. Cette molécule est issue du génie génétique, produite par ADN recombinant. Elle possède donc la même séquence d'acides aminés que l'hCG naturelle urinaire. Ovitrelle® est utilisé pour induire l'ovulation suite à un cycle de stimulation ovarienne pour PMA.

Par liaison au récepteur cible situé sur les cellules de la thèque qui est commun à l'hCG et la LH, la molécule mime l'effet d'un pic naturel de LH. La méiose de l'ovocyte reprend, la rupture folliculaire a lieu et le corps jaune se forme. L'ensemble des études ont montré que l'administration de 250µ d'Ovitrelle® est aussi efficace que 5000 à 10000UI de hCG. Le stylo d'Ovitrelle® présente une utilisation simple, se rapprochant de celui du Gonal® à une différence près, le stylo est à usage unique, donc il n'y a pas de sélection de dose.

C'est aujourd'hui le médicament numéro un pour déclencher l'ovulation après une stimulation de l'ovulation. Il est liste 1, à prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, gynécologie obstétrique, endocrinologie et métabolisme. Il est remboursé à 100% par la sécurité sociale. (67)



Figure 39: Stylo d'ovitrelle® (68)

### III- Complications, devenir et accompagnement

#### 1) Complications des procédures de PMA

Comme tout geste médical ou tout traitement médicamenteux, les protocoles de PMA présentent des effets indésirables à prendre en considération. Ce sont, pour la plupart, des risques d'hyperstimulation ovarienne, des risques thromboemboliques, des risques liés à l'anesthésie, hémorragiques, infectieux ou encore des risques carcinologiques à plus long terme. Il est important d'informer les patients de ces risques sans pour autant les effrayer outre mesure. Le praticien se devra donc d'apporter l'information par voie orale ainsi que de délivrer des fascicules ou brochures sur le sujet. Le couple concerné pourra donc prendre la décision de démarrer ou non la procédure tout en étant conscient des risques éventuels. (69) (70)

#### a- Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne

##### *Définition*

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne est une complication iatrogène liée à la stimulation ovarienne bien connue. Le syndrome fût observé et décrit pour la première fois en 1943. Depuis cette date, les molécules ainsi que les protocoles de stimulation ovarienne ont évolué, mais ce syndrome reste malgré tout une complication possible concernant toutes les molécules de stimulation ovarienne comme par exemple les gonadotrophines et même le citrate de clomifène. (69) Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) se rencontre principalement lors des stimulations ovariennes dont le but est la mise en place d'une FIV. En effet, dans ce cadre, l'objectif est d'obtenir une quantité importante et/ou suffisante de follicules matures afin de pouvoir les ponctionner. De fortes doses de gonadotrophines sont alors administrées pour obtenir entre 4 et 12 ovocytes. Lors des cycles de FIV, il est estimé que la prévalence du SHO est d'environ 3 à 8% des cycles pour le SHO moyen à sévère. Cependant, cette forme sévère est présente en minorité, elle n'est retrouvée que dans 0.5% des cycles environ. Il semblerait que l'incidence du SHO soit en augmentation avec le temps. (69)

Le SHO survient au cours de la phase lutéale, c'est à dire dans les jours suivant la ponction ovocytaire. Il peut également survenir en début de grossesse si la FIV est concluante. (69) (70)

Le SHO se caractérise par un volume ovarien augmenté via la présence de multiples corps jaunes intra-ovariens. Il s'accompagne d'une importante sécrétion d'hormones et autres substances. Le SHO s'accompagne également d'une augmentation de la perméabilité capillaire, avec fuite de liquide et création d'un troisième secteur qui peut être de l'ascite, un épanchement pleural, un épanchement péricardique etc. Cette fuite liquidienne est bien souvent responsable de complications de ce syndrome, par hypo volémie et hémococoncentration. (69)

Il existe différents grades de sévérité du SHO qui ont été identifiés et classifiés. Trois grades ont été discernés: Le SHO léger, moyen, ou sévère.

- Le SHO léger se caractérise par une tension, douleur ou gêne abdominale, des vomissements ou diarrhées, une augmentation du volume ovarien, les ovaires doivent toutefois se maintenir à moins de 12 cm de diamètre. Sur le plan biologique, les œstrogènes urinaires sont supérieurs à 150µg/24h et le prégnandiol urinaire est supérieur à 10mg/24h.
- Le SHO moyen se caractérise par des vomissements et diarrhées, des épanchements liquidiens séreux, des altérations de la viscosité sanguine avec un hémocrite entre 40 et 55%, une augmentation de la taille des ovaires supérieure à 12 cm de diamètre en échographie.
- Le SHO sévère se caractérise par la présence d'ascite, avec ou sans épanchement pleural, d'un syndrome de détresse respiratoire aigu, d'une insuffisance rénale, d'une hémococoncentration avec hémocrite supérieur à 55%, d'une cytolyse hépatique, d'une hyponatrémie et une hyperkaliémie, de complications thromboemboliques. Ce stade est très inquiétant et menace le pronostic vital de la patiente.

L'ensemble des ces stades présentent des ovaires de taille augmentés, ils sont alors à risque de rupture, de torsion et entraînent fréquemment des douleurs abdominales sévères.

En plus de cette classification, les SHO peuvent être distingués par leur moment d'intervention. Nous distinguons les SHO précoces, qui débutent dans les 3 à 7 jours suivant le déclenchement de l'ovulation, et qui présentent bien souvent une évolution progressive; des SHO à forme tardive. Ces derniers surviennent après 7 jours, bien souvent ils sont associés à un début de grossesse, et présentent généralement une forme clinique plus grave.(69)

### **Physiopathologie**

La physiopathologie exacte du SHO n'est pas encore élucidée avec certitude, cependant, de nombreux auteurs se mettent d'accord à propos du mécanisme aboutissant à ce syndrome. La défaillance initiale entraînant de nombreuses complications est selon le cas l'augmentation de la perméabilité capillaire et/ou une vasodilatation artérielle. Ces deux théories initiales amènent à la mobilisation de liquide provenant du secteur intravasculaire, et ce vers le secteur interstitiel, c'est une extravasation massive vers différentes cavités (péritoine, plèvre, péricarde). Les volumes liquidiens ainsi mobilisés peuvent former selon le cas une ascite importante, un épanchement pleural ou péricardique, des anomalies du bilan hydroélectrolytique, une insuffisance rénale, une hémococoncentration, une hypovolémie.

(69) (70) Les épanchements sont respectivement observables par radiographie pulmonaire ou échographie cardiaque.

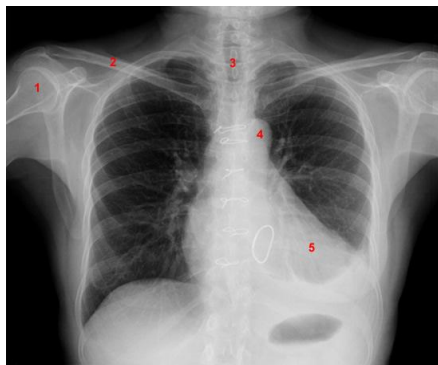


Figure 40 : Epanchement pleural gauche visualisé en radiographie du thorax (71)

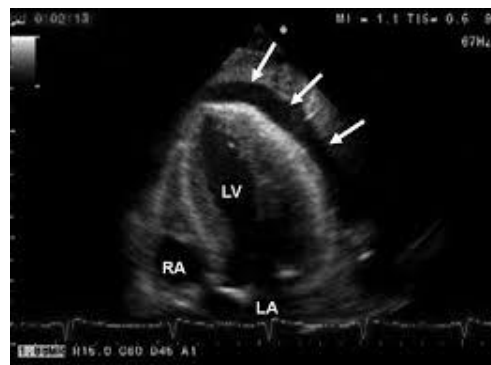


Figure 41: Epanchement péricardique visualisé en échographie cardiaque (72)

L'incidence du SHO est à relier directement à la dose de gonadotrophines utilisée pour la stimulation. En effet, plus la dose de gonadotrophines administrée est importante, plus grand est le risque de SHO en augmentant le risque de réponse ovarienne excessive. Ceci permet d'expliquer la présence de ce syndrome quasi exclusivement lors des protocoles de FIV où les doses de gonadotrophines sont plus importantes. Il n'existe pas de différence entre utilisation de FSH recombinante et de hMG, cependant, il semblerait que l'utilisation d'antagonistes de la GnRH soit associée à un risque moindre de SHO par rapport aux analogues.

Cependant, ce ne sont pas les gonadotrophines qui déclenchent le syndrome mais plutôt l'administration de hCG exogène pour déclencher l'ovulation ou sa synthèse lors d'un début de grossesse. En effet, l'hCG semble permettre le relargage de médiateurs tels que le VEGF. L'hCG permet la production de VEGF, substance vasoactive, par les cellules de la granulosa, qui présentent l'ARNm de celui-ci. Le VEGF est donc d'origine ovarienne. Il augmente la perméabilité des cellules endothéliales de manière dose dépendante, provoque alors une extravasation massive et donc une hypovolémie. En réponse, le système rénine-angiotensine de la patiente se met en œuvre, et induit une insuffisance rénale fonctionnelle qui peut devenir organique. Le SHO étant déclenché par l'hCG, la survenue d'une grossesse peut aggraver un SHO débutant par augmentation des concentrations de hCG. Il peut en outre être initié en début de grossesse, face aux concentrations croissantes en hCG. (69) (70)

### ***Facteurs de risque***

Les facteurs de risque de développement de SHO inhérents à la patiente elle même sont les suivants:

- Age inférieur à 35 ans, lié à une forte densité en récepteurs folliculaires aux gonadotrophines par forte densité en follicules.
- IMC (Indice de Masse Corporelle) bas.
- Syndrome des ovaires polykystiques.
- Antécédents des SHO.
- Antécédents d'allergie et/ou atopie.

Il existe d'autres facteurs de risque de développement de SHO, ceux ci liés à la stimulation ovarienne elle même:

- Grand nombre de follicules matures (supérieur à 14 par exemple).
- Taux d'œstradiol élevé le jour du déclenchement (supérieur à 6000 pg/ml par exemple).
- Forte dose ou doses répétées d'hCG.
- Agonistes de la GnRH.

### ***Surveillance biologique du SHO***

L'hémoconcentration qui a lieu lors d'un SHO entraîne une augmentation de l'hématocrite, une hyperleucocytose, une thrombocytose. Il est donc important de surveiller l'hématocrite qui doit être considérée comme un marqueur de gravité. Il est fréquent que l'hématocrite soit supérieur à 45% lors d'un SHO.

Il est également nécessaire d'assurer le suivi du volume ovarien lors du SHO par échographie. La CRP est également un bon indicateur de l'état ovarien.

L'insuffisance rénale aigue qui a lieu lors du SHO induit une diminution de l'élimination urinaire de sodium et entraîne alors une hyponatrémie. Une acidose métabolique et une hyperkaliémie peuvent accompagner le tableau. Ainsi, un ionogramme sanguin est utile pour surveiller l'évolution du SHO.

L'atteinte hépatique doit également être surveillée, elle est en effet présente dans 30% des formes de SHO sévères. L'augmentation des gamma GT ou des phosphatases alcalines sont donc à surveiller. (69)

### ***Complications***

#### ***Dysfonction circulatoire:***

Le SHO entraîne une augmentation de l'hématocrite, une diminution de la pression artérielle, une augmentation du débit cardiaque, une diminution des résistances vasculaires.

#### ***Atteintes pulmonaires:***

Les épanchements pleuraux, s'ils surviennent, sont le plus souvent de localisation unilatérale droite. Ils se créent par transfert de l'ascite au travers du canal thoracique ou des hiatus diaphragmatiques. Les SHO peuvent se compliquer de pneumopathies lobaires du fait d'une hypoventilation alvéolaire. Il peut se développer également une embolie pulmonaire, ou même un syndrome de détresse respiratoire aigu. De rares cas de fibroses pulmonaires ou d'arrêt circulatoire peuvent survenir en l'absence de traitement. Les atteintes pulmonaires sont souvent réversibles par traitement adapté. (69)

#### ***Infections:***

La fuite liquidienne lors du SHO entraîne une fuite des immunoglobulines dans le troisième secteur. En conséquence, la patiente présente une immunodéficience relative qui augmente le risque d'infection nosocomiale. Le plus souvent, l'infection sera de localisation urinaire. (69)

### Insuffisance rénale:

La compression des vaisseaux rénaux est due à la fuite d'exsudats et aux ovaires de taille augmentée. Cette compression provoque une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle. Cette insuffisance rénale peut évoluer en insuffisance rénale organique. L'insuffisance rénale induit une hyponatrémie de dilution, une oligurie et une acidose hyperkaliémique. (69)

### Evènements thromboemboliques:

Les complications thromboemboliques sont les plus redoutables effets indésirables des SHO. Nous les détaillerons dans l'item suivant.

### Autres complications:

L'augmentation de volume des ovaires peut entraîner une torsion, une rupture, une hémorragie ou une compression. Une atteinte hépatique est possible et peut régresser. Les complications neurologiques rares doivent faire penser à une forte hyponatrémie ou à un évènement thromboembolique cérébral. (69)

### Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique du SHO, la seule stratégie thérapeutique consiste en un traitement préventif et en une surveillance étroite de la patiente pour repérer précocement les signes et pouvoir traiter la patiente de manière symptomatique.

### Prévention primaire:

En cas de détection de facteurs de risques chez la patiente, il est important de prendre certaines mesures de prévention. Cette prévention peut prendre plusieurs axes, qui permettront d'adapter le protocole de stimulation de l'ovulation en fonction de la patiente. L'individualisation et le monitoring des cycles en utilisant les doses d'hormones les plus faibles permettront de diminuer le risque de SHO. Cette prévention primaire peut consister en:

- Utilisation du protocole step-up, qui permet de démarrer la stimulation avec de faibles doses de gonadotrophines, pour contrôler plus étroitement le nombre de follicules recrutés.
- Utilisation du protocole mettant en œuvre un antagoniste de la GnRH.
- Utilisation d'une dose d'hCG moindre pour déclencher l'ovulation.
- Remplacement de l'hCG par la progestérone en cas de besoin de soutien de la phase lutéale.
- Administration d'agonistes dopaminergiques tels que la cabergoline semblerait aider à diminuer le risque de SHO. Il est administré à hauteur de 0.5 mg par jour, durant 3 semaines, dès la ponction folliculaire. (69) (70) (73)

### Prévention secondaire:

La prévention secondaire est à mettre en place lorsqu'une réponse excessive des ovaires est détectée et que le risque d'hyperstimulation ovarienne est alors très important. Différentes méthodes peuvent être mises en place:

- Diminuer les doses de gonadotrophines en fonction des taux d'œstradiol et de la croissance folliculaire.

- Utiliser le "coasting" lorsque l'œstradiol est supérieur à 4000 pg/ml. Il consiste à arrêter la stimulation ovarienne quelques jours avant la stimulation de l'ovulation, tout en maintenant le blocage par agoniste ou antagoniste. L'ovulation ne sera déclenchée que lorsque l'œstradiol passera en dessous de 2000 à 3000 pg/ml. La diminution de FSH entrainera l'atrésie des follicules les plus petits.
- Une autre attitude consiste à abandonner le cycle de stimulation en ne déclenchant pas l'ovulation si le risque de SHO est trop important.
- Enfin, il est possible de réaliser la ponction folliculaire, mais de ne pas implanter au cours de ce même cycle l'embryon afin de ne pas augmenter les risques de SHO avec une grossesse qui augmentera les taux d'hCG. Il faut alors procéder à une congélation embryonnaire.
- L'utilisation de la cabergoline dans ce contexte peut également être utile. (69) (70) (73)

### Prise en charge symptomatique du SHO:

Le SHO léger sera pris en charge en ambulatoire avec surveillance 2 fois par semaine. Il faut surveiller le poids, le périmètre ombilical (donnant un indice sur la taille des ovaires et sur la présence d'ascite), le taux d'hCG. La patiente sera mise sous antalgiques classiques type paracétamol, et le port de bas anti thromboses de classe 2 sera prescrit.

Le SHO moyen s'accompagne d'une surveillance quotidienne du poids et de la diurèse, ainsi qu'une surveillance biologique tous les trois jours. la patiente se verra prescrire des antalgiques plus puissants, des antiémétiques, des bas anti thrombose, des héparines de bas poids moléculaire. Devant ce suivi rapproché, la patiente sera hospitalisée si le moindre signe de forme sévère apparaît. Ces signes sont: douleur abdominale intense, nausées résistantes, vomissements empêchant une hydratation normale, anurie, ascite, dyspnée, hypotension, troubles hydro-électrolytiques, hématicrite élevé, perturbations du bilan hépatique.

Le SHO sévère nécessite une hospitalisation en soins intensifs et en un suivi très étroit. Afin de lutter contre l'hypovolémie, un remplissage vasculaire à l'aide de cristalloïde (sérum physiologique) est mis en place. Les fonctions rénales et respiratoires doivent être sérieusement surveillées. Pour lutter contre l'hyperkaliémie, des diurétiques peuvent être utilisés mais très prudemment car ils peuvent majorer l'hypovolémie. L'évacuation de l'ascite peut être nécessaire par ponction abdominale ou pleurale selon le cas. Le risque thrombotique sera géré par la prescription de bas de contention de classe 2 ou 3 selon la sévérité du risque, et par l'administration d'héparine de bas poids moléculaire. (69)

### **b- Evènements thromboemboliques**

Les évènements thromboemboliques sont des effets indésirables bien connus de la procréation médicalement assistée. Ils surviennent le plus souvent à la suite d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne mais peuvent rarement être isolés. (74) (70) (69) Il existe des évènements thrombotiques artériels ou veineux. Dans le cadre de l'AMP, 75% des évènements thromboemboliques survenant sont de localisation veineuse, tandis que 25% sont de localisation artérielle. Ceci diffère de la proportion de survenue lors de traitements

hormonaux ou au cours de la grossesse où la rapport est plutôt de 1 pour 10 en faveur des évènements veineux. (70) (74) (75) (76) La localisation des thromboses est également originale puisque celles ci surviennent le plus souvent aux vaisseaux de la tête ou du cou, donnant des thromboses veineuses du membre supérieur, de la tête et du cou ainsi que des thromboses artérielles intracérébrales le plus souvent. (70) (74) (76) L'incidence de survenue des ces évènements thromboemboliques au cours d'une PMA est de 0.1%. Leur fréquence est donc peu importante mais ils présentent des effets redoutables mettant en jeu le pronostic vital de la patiente. (76)

### ***Physiopathologie, modifications de l'hémostase à l'origine des thromboses***

La physiopathologie des évènements thromboemboliques survenant au cours de la PMA n'est pas encore clairement élucidée mais de nombreuses pistes semblent plutôt vraisemblables. Leur origine est sans doute multifactorielle. (76) L'hyperoestrogénie durant les cycles de stimulation serait à l'origine d'une hypercoagulabilité sanguine chez la patiente. Lors de la stimulation ovarienne, les facteurs de coagulation augmentent, tels que le facteur Willebrand, les facteurs V et VIII, le fibrinogène. D'un autre coté, les facteurs d'inhibition de la coagulation voient leur activité diminuée, comme par exemple l'antithrombine, la protéine C, la protéine S. Une résistance à la protéine C activée apparaît également. Les marqueurs de fibrinolyse comme l'activateur tissulaire du plasminogène diminuent également.

En outre, le syndrome d'hyperstimulation souvent lié à ces évènements provoque une augmentation de la viscosité sanguine et une hémococoncentration. Il s'associe également de la sécrétion de VEGF qui à forte concentration peut activer la cascade de coagulation par activation du facteur tissulaire à la surface des cellules endothéliales.

La survenue d'un tel évènement peut également être la conséquence de facteurs de risques présents chez la patiente, qu'ils soient cliniques ou biologiques. De plus, le repos forcé induit par un SHO du fait de la douleur n'aide pas à prévenir la survenue de ce type d'évènements. (69) (74) (76) (77)

La localisation particulière de ces évènements thromboemboliques veineux s'explique par plusieurs hypothèses sans que celles ci soient validées entièrement. Une des hypothèses repose sur un taux élevé d'oestrogènes dans le liquide lymphatique. Le drainage de l'ascite vers la zone thoracique permet l'arrivée de ce liquide dans la veine sous clavière gauche. Les fortes concentrations locales en oestrogènes expliqueraient la localisation des thrombus. Une autre explication réside dans l'existence d'un obstacle mécanique local entraînant une compression des vaisseaux. Cet obstacle se matérialiserait par la présence de kystes branchiaux. Ces deux hypothèses restent cependant à confirmer. (74) (77)

### ***Thromboses artérielles***

La majorité des thromboses artérielles lors de l'AMP sont des infarctus cérébraux, des cardiopathies ischémiques, des thromboses artérielles des membres. Elles sont plus rares que les thromboses veineuses mais surviennent plus tôt en terme de chronologie, dans les deux semaines suivant l'injection d'hCG. L'analyse d'une cohorte d'évènements artériels a



permis de dire qu'un SHO sévère est présent dans environ 78% des cas. Leur incidence n'est pas estimable du fait du faible nombre d'études spécifiques. (74) (77)

### **Thromboses veineuses**

Le risque de thrombose veineuse lors d'une grossesse par AMP est multiplié par quatre par rapport à une grossesse hors AMP. Si la grossesse est gémellaire, le risque est alors augmenté par plus de six. Ce risque est notamment augmenté lors du premier trimestre, où il est multiplié par dix environ, selon que l'on implante un embryon frais ou congelé, ou bien que nous soyons en présence d'un SHO. L'implantation d'un embryon congelé présente moins de risques car la patiente sera à distance de la stimulation de l'ovulation. La majorité des évènements thromboemboliques veineux sont des thromboses des veines jugulaires, sous clavières et axillaires. Un SHO est associé dans 77% des cas si l'on étudie une cohorte d'évènements. Leur survenue peut être plus tardive, du 2e au 22e jour après le transfert de l'embryon. La survenue de la grossesse est un facteur favorisant car il est retrouvé dans 85% des cas. (77)

### **Prévention**

La prévention des thromboses lors d'AMP réside principalement en la prévention de survenue du SHO ainsi qu'en la recherche des facteurs de risque de thromboses présents chez la patiente. L'évaluation du risque doit être réalisée avant l'AMP, au cours de l'AMP et en cours de grossesse si le protocole est concluant. Des recommandations concernant la prévention ont été mises en place par l'agence de biomédecine en juillet 2013. Ces recommandations sont très détaillées et conseillent:

#### **Avant l'AMP:**

*Identification des femmes à risque de SHO:* Age jeune, faible IMC, syndrome de ovaires polykystiques, antécédent de SHO sont autant de signes à repérer. le dosage de l'hormone antimüllérienne ainsi que le comptage des follicules antraux doivent également être associés.

*Identification des femmes à risque veineux:* L'interrogation des femmes sur les antécédents d'évènements thrombotiques personnels ou familiaux proches sont nécessaires. Le diagnostic d'une thrombophilie héréditaire sera à réaliser devant certains indices mais ne sera pas réalisé en systématique. Cette recherche sera discutée au cas par cas.

*Identification des femmes à risque artériel:* Antécédents personnels ou familiaux, âge avancé, tabagisme, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, consommation d'alcool, usage de drogues, migraine avec aura ou syndrome des anti phospholipides sont autant de facteurs de risques à repérer avant une AMP. Il sera conseillé à la patiente l'arrêt du tabac, de l'alcool, des drogues si nécessaire.

*Information des femmes:* Il est nécessaire que la patiente soit informée de l'augmentation des risques si celle ci présente des facteurs de risque (74) (77)

#### **Au cours de l'AMP:**

*Gestion de l'hyperstimulation ovarienne:* Si un SHO semble se déclencher (taux important d'oestradiol, grand nombre de follicules en développement), ils convient d'adapter la

démarche en modifiant le protocole de stimulation, en annulant le cycle, en ne transférant qu'un seul embryon etc.

*Mesures de prévention face aux facteurs de risques:* La mise en place de ces mesures n'est pas systématique mais est discutée en fonction des facteurs de risque. La mise en place d'une compression veineuse de classe 2 durant l'AMP, pendant la grossesse et 6 semaines après l'accouchement peut être utile. L'administration d'HBPM peut être réalisée, à dose préventive de 4000 à 5000 UI/ jour. Ce traitement sera mis en place de la stimulation ovarienne jusqu'au post partum et ce en fonction du risque. La dose peut également être augmentée en fonction du niveau de risque. (74) (77)

Voici un tableau résumant les mesures à prendre face au risque de thrombose:

Risque global	Risque clinique	Risque biologique	Prévention
Très élevé	ATCD personnel d'EVEV récidivants avec traitement au long cours par les AVK ou par les nouveaux anti-coagulants	Déficit en AT ou SAPL dans la majorité des cas	HBPM à dose curative pendant la stimulation ovarienne et la grossesse HBPM à dose préventive 4 heures à 6 heures après l'accouchement HBPM dose curative à partir du lendemain Reprise des AVK
Élevé	ATCD personnel idiopathique, ou associé à une grossesse ou à un traitement par œstrogènes	Avec ou sans thrombophilie	HBPM à dose préventive pendant la stimulation, la grossesse et le post partum (6 semaines) *
	ATCD personnel avec FR transitoire	Thrombophilie majeure	
Modéré	Pas d'ATCD personnel mais ATCD familial	Thrombophilie majeure	HBPM dose préventive débutée après la ponction d'ovocytes poursuivie pendant 3 semaines en l'absence de grossesse, pendant 3 mois en cas de grossesse, puis post-partum (6 semaines) **
	ATCD personnel avec FR transitoire	Pas de thrombophilie majeure	
	Pas d'ATCD personnel mais ATCD familial	Présence d'une autre thrombophilie ou non	
	SHO sévère pas d'ATCD personnel ni familial d'EVEV	Pas de thrombophilie majeure Présence d'une autre thrombophilie non majeure	HBPM à dose préventive poursuivie pendant 3 semaines en l'absence de grossesse, pendant 3 mois en cas de grossesse **
Non défini	Pas d'ATCD personnel mais ATCD familial	Pas de thrombophilie	Attitude à définir au cas par cas : - surveillance clinique - ou HBPM dose préventive, surtout si déficit en AT ou > 2 FR ou ATCD familial sévère (ex EP associée à grossesse ou à traitement par œstrogènes)
	Pas d'ATCD personnel ni familial	Thrombophilie détectée par hasard	
	Pas d'ATCD personnel, > 2 FR associés	Pas de thrombophilie	
	Pas d'ATCD personnel ni familial	Pas de recherche de thrombophilie	Pas de prévention par HBPM sauf si SHO sévère

Figure 42: Tableau résumant les propositions de prévention selon le niveau de risque (77)

## *Prise en charge et traitement*

### **Thromboses veineuses**

La prise en charge démarre tout d'abord par la diagnostic de certitude d'EDEV (Événement Thrombo Embolique Veineux). Il est mis en route après apparition de signes cliniques tels que douleur et ou œdème des membres inférieurs, dyspnée, douleur abdominale, lombalgie, douleur aux cervicales. Le dosage des D-dimères ne peut pas être utilisé dans ce contexte car les D-dimères sont augmentés lors de l'AMP.

En cas de suspicion de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, une dose curative d'héparines de bas poids moléculaire est administrée et un écho-doppler est réalisé. Si la présence de thrombose veineuse profonde est confirmée, le traitement curatif est poursuivi, sinon, un deuxième écho-doppler ou une scintigraphie ou un angioscanner est réalisé 3 jours après pour vérifier. En attendant ce deuxième examen, le traitement curatif est maintenu. Dans le cadre d'une clinique de thrombose veineuse profonde, un deuxième écho-doppler est réalisé, s'il est positif le traitement sera poursuivi, sinon il sera arrêté. Dans le cadre d'une clinique d'embolie pulmonaire, une scintigraphie de perfusion ou un angioscanner est réalisé, et le traitement ne sera poursuivi qu'en cas de réponse positive.

En cas de suspicion de thrombose veineuse superficielle, le même parcours sera réalisé qu'en cas de thrombose veineuse profonde, sauf que le traitement ne sera débuté qu'en cas de réponse positive aux examens et ne sera pas débuté en amont.

En cas de suspicion de thrombose veineuse cérébrale, un avis neurologue sera demandé en urgence ainsi qu'une IRM céphalique.

Le seul traitement consiste en l'administration d'héparines à dose curative. Il sera bien souvent préféré les héparines de bas poids moléculaire aux héparines non fractionnées pour leur plus grande maniabilité. En cas de grossesse et de thrombose veineuse profonde distale, ils seront administrés en dose curative pendant au moins 3 mois puis à dose préventive jusqu'à l'accouchement. Dans tous les autres cas de thrombose et de grossesse, la dose curative sera maintenue jusqu'à l'accouchement et sera même parfois reprise après. S'il n'y a pas de grossesse associée, le traitement est administré pendant 3 mois en cas de thrombose distale, il sera administré plus de 3 mois pour les autres thromboses. (77)

Le port de bas de contention de classe 3 sera alors prescrit le plus tôt possible et à long terme.

### **Thromboses artérielles**

Les thromboses artérielles que sont les syndromes coronaires aigus, les infarctus cérébraux, les thromboses artérielles des membres sont relativement rares. Leur traitement consiste en une prise en charge en unité spécialisée. Les équipes procéderont à la prise en charge habituelle des thromboses artérielles. (77)

## c- Autres complications

### *Risque carcinologique*

Il existe des soupçons d'augmentation du risque carcinologique au niveau du sein, de l'endomètre et des ovaires. Cependant, il n'existe aucune preuve formelle de ce sur-risque, et l'ensemble des études sur ce sujet se contredisent parfois. Il semblerait cependant qu'une liaison entre traitement de stimulation de l'ovulation et augmentation du risque de survenue de tumeur borderline de l'ovaire puisse être plus évidente.

Même si l'augmentation du risque carcinologique n'est pas établie, la patiente qui souhaite recevoir une stimulation de l'ovulation doit subir un examen gynécologique poussé ainsi qu'une étude sérologique. Le traitement sera ensuite étroitement surveillé. (70) (78)

### *Risques anesthésiques*

La ponction folliculaire est un acte douloureux qui nécessite une anesthésie. Elle peut être générale, ou par péridurale. Une consultation anesthésique préalable est alors nécessaire. L'anesthésie générale est bien connue pour avoir de rares effets indésirables tels que des accidents allergiques ou des difficultés respiratoires. La péridurale peut être la cause d'hématomes péri médullaires, ou d'accidents infectieux. L'analgésie peut également consister en une simple sédation. L'avantage est que cette technique ne provoque pas de grands changements des constantes vitales. L'anesthésie locale permet également de diminuer les risques mais semble manquer d'efficacité en terme d'antalgie. (70)

### *Risques de la ponction ovocytaire*

Les complications de la ponction ovocytaire sont rares. Elles sont soit liées directement à la ponction folliculaire comme les complications hémorragiques, les perforations d'un organe intrapéritonéal, les complications infectieuses ou peuvent être une conséquence à plus long terme de la ponction, comme les torsions annexielles. Les ponctions se compliquent dans 0.7 à 1.7% des cas.

Les légers saignements consécutifs à la ponction folliculaire sont fréquents et anodins. Ils sont dus à l'altération de la paroi vaginale. Des saignements plus importants, c'est à dire supérieurs à 100 ml sont rares (1%), ils nécessitent une compression locale et la pose d'une mèche. Les saignements intrapéritonéaux sont souvent la conséquence d'une blessure accidentelle des vaisseaux iliaques par confusion avec une image folliculaire. Pour éviter ceci, il suffit d'effectuer une rotation de la sonde échographique.

Lors de la ponction folliculaire, l'opérateur peut blesser l'uretère, les intestins ou même créer une fistule urovaginale.

Les complications infectieuses sont la conséquence directe de la manipulation via la sonde écho-guidée. L'inoculation peut être directe, ou par ponction accidentelle d'une anse intestinale. Il se peut aussi qu'une infection pelvienne se réactive. Elles sont rares (1%) grâce à l'utilisation de matériel stérile et aux bonnes pratiques des équipes. Elles se caractérisent pour la plupart en abcès ovariens. Ils se manifestent par une douleur locale et de la fièvre. Le

traitement s'effectue par drainage opératoire sous échographie et association avec une antibiothérapie. Dans les cas les plus sévères, une ovariectomie peut être nécessaire.

La torsion ovarienne par rotation totale ou partielle autour de l'axe vasculaire peut avoir lieu après la ponction folliculaire. Elle est favorisée par la présence de kyste ovarien, de ligature antérieure d'une trompe. Aujourd'hui, l'effort de maintenir l'ovaire concerné est fait, la récupération fonctionnelle de l'ovaire après détorsion est fréquente (90%). (70)

## **2) Déroulement des grossesses et santé des enfants nés sous PMA**

Le développement constant des procédures de PMA ainsi que le nombre toujours croissant d'enfant nés sous PMA fait se poser la question du devenir de ces grossesses et de ces enfants, afin de déterminer s'ils sont sujet à un sur-risque en particulier. Le suivi des enfants nés sous AMP est assuré par l'agence de biomédecine, il est obligatoire comme l'a précisé la loi de bioéthique. Seuls les enfants issus de stimulation ovarienne simple ne sont pas surveillés car cette procédure n'appartient pas aux techniques d'AMP.

### **a- Grossesse**

Avant tout, il est utile de rappeler que la population bénéficiant d'AMP présente quelques spécificités qui ne sont pas forcément favorables au bon déroulement d'une grossesse. En effet, ces couples sont infertiles et bien souvent, la femme est plus âgée qu'en population classique. L'âge avancé de la femme est corrélé à un sur-risque de complications de la grossesse en situation physiologique.

Les grossesses obtenues spontanément après une période d'infertilité de plus de 1 an présentent une augmentation du risque de complication. La prématurité, les petits poids de naissance, les taux de césariennes sont augmentés. De plus, les risques de saignements anténatal, d'éclampsie ou d'hypertension artérielle sont également augmentés. (79)

#### ***Grossesse après stimulation de l'ovulation***

Il semblerait que les grossesses obtenues après stimulation de l'ovulation isolée présentent une augmentation du taux de prématurité, de faible poids de naissance, de mortalité et morbidité périnatale ainsi que d'admission en soins intensifs. (79) Ces résultats se retrouvent dans l'étude concernant la naissances de l'hôpital Jean Verdier à Bondy (80) :

Complications	Grossesses spontanées	Grossesses avec stimulation de l'ovulation (avec ou sans insémination)
Prématurité moins de 37 semaines d'aménorrhées	6.9%	17%
Prématurité moins de 32 semaines d'aménorrhées	1.1%	4%
Poids du nouveau né inférieur à 2500g	9%	24%
Poids du nouveau né inférieur à 1500g	1%	5%

### *Grossesse après insémination intra-utérine*

Les grossesses obtenues après insémination intra utérine font l'objet de nombreuses études contradictoires. Il semblerait qu'elles soient à plus grand risque obstétrical ou périnatal. Le tableau précédent peut en témoigner. De plus, en cas d'insémination avec sperme d'un donneur, il semblerait qu'une réaction maternelle immunologique contre les antigènes du père soient à l'origine d'une augmentation du risque de pré éclampsie. (79)

### *Grossesse après FIV*

Les avortements spontanés précoces sont plus fréquents dans les grossesses obtenues par FIV. Cette augmentation peut être directement due au mode de développement de cette grossesse mais peut aussi s'expliquer par un âge maternel avancé. Les avortements tardifs semblent présenter la même incidence qu'en physiologie cependant.

Concernant les grossesses uniques, elles présentent une augmentation des hypotrophies fœtales, de la prématurité, de mortalité périnatale ou d'admissions en service de néonatalogie. Le diabète gestationnel, et les placentas prævia sont également plus fréquents. Les grossesses issues des FIV doivent donc être considérées comme des grossesses à risque, pour lesquelles il faut assurer un suivi étroit.

Il semblerait cependant que le transfert d'un seul embryon par cycle permette une diminution nette des risques de pré éclampsies et de prématurité. (79)

Voici un tableau exposant les résultats de l'étude de l'hôpital Jean-Verdier à Bondy(80):

Complication	Grossesses spontanées	Grossesses après FIV
Diabète gestationnel	14.5%	9.9%
Hypertension artérielle gravidique	2.4%	2.9%
Pré-éclampsie, Eclampsie	2.1%	2.1%
HELLP syndrome	0.2%	0.4%
Prématurité moins de 37 semaines d'aménorrhée	6.9%	18%
Prématurité moins de 32 semaines d'aménorrhée	1.1%	6%
Poids du nouveau né inférieur à 2500 g	9%	25%
Poids du nouveau né inférieur à 1500 g	1.0%	6%

L'augmentation du taux de grossesses gémellaires lors d'une FIV par implantation de plusieurs embryons entraîne bien évidemment une augmentation du risque de

complications de la grossesse. Il est important, en conséquence, d'étudier de manière étroite le nombre opportun d'embryons à implanter chez la patiente par cycle pour éviter toute grossesse compliquée. (79)

### **Grossesse après ICSI**

La technique même de l'ICSI fait présager à de nombreux risques sur la grossesse à venir ainsi que sur l'embryon lui-même. Les inquiétudes reposent sur différents axes. Tout d'abord, il existe un risque de transmission d'anomalies chromosomiques. En effet, le spermatozoïde qui servira à l'ICSI n'est pas choisi de manière naturelle mais par l'œil humain. En outre, il est choisi parmi une cohorte de spermatozoïdes plutôt en mauvais état puisque le patient présente une infertilité. Le risque est donc d'utiliser un spermatozoïde présentant des anomalies chromosomiques et de les transférer au futur embryon. De plus, une altération de ces gamètes est possible au cours du traitement par les micromanipulations. Enfin, il est à craindre l'inoculation au sein de l'ovocyte de produits délétères au cours de l'injection intracytoplasmique. Le seul avantage réside dans l'âge souvent moins avancé des patientes dans ce contexte car bien souvent, le couple consulte rapidement, face à une forte symptomatologie masculine.

Il semblerait malgré toutes ces inquiétudes que les grossesses issues d'ICSI se compliquent plus que les grossesses physiologiques mais moins que les grossesses après FIV. En effet, le taux de grossesse extra utérine est moins élevé qu'en FIV, le taux de prématurité est également moins élevé. De plus, le poids moyen des enfants obtenus semble légèrement supérieur. (79) Voici un tableau avec les résultats de l'hôpital Jean-Verdier qui confirme ces affirmations (80):

Complication	Grossesses après ICSI	Grossesses après FIV	Grossesses spontanées
Diabète gestationnel	6.8%	9.9%	14.5%
Prématurité moins de 37 SA	16%	18%	6.9%
Prématurité mois de 32 SA	1%	6%	1.1%
Poids de naissance inférieur à 2500 g	18%	25%	9%
Poids de naissance inférieur à 1500 g	1%	6%	1%

## **b- Santé des enfants nés sous AMP**

### **Taux de malformations**

De nombreuses études se sont intéressées au taux de malformations congénitales chez les enfants nés sous AMP. La plus probante d'entre elles est australienne et résume un grand nombre d'études antérieures. Il faut cependant prendre en compte les nombreux autres facteurs de risques présents pour ces couples qui sont infertiles et souvent d'âge avancé avant d'imputer un taux de malformations aux procédures de PMA. Cependant,

même en prenant en compte ces biais, il semblerait que le taux de malformations congénitales soit augmenté dans le cadre d'une PMA. Ces malformations peuvent être des anomalies de fermeture du tube neural, une atrésie de l'œsophage, des malformations urogénitales et ou musculaires chez le garçon. Cependant, elles portent le plus souvent sur le système cardiovasculaire, urogénital ou musculosquelettique. La revue de la littérature australienne fait état d'une augmentation de 30 à 40% des malformations par rapport aux naissances naturelles. En ce qui concerne les cardiopathies congénitales plus précisément, l'AMP est responsable d'une augmentation de 40% du risque de cardiopathie congénitale sans anomalie chromosomique. (79) (81) (82) (83)

Des nombreuses études se sont également penchées sur le risque de survenue de maladie d'empreinte. Ce phénomène génétique complexe qui agit sur la prolifération cellulaire, le développement embryonnaire, fœtal et placentaire peut en effet entraîner des pathologies génétiques invalidantes. Bien qu'un grand nombre d'études semblent imputer un plus grand risque pour les enfants sous PMA, les études sont globalement contradictoires et aucune affirmation claire ne peut être faite aujourd'hui. (79)

Il semblerait que l'ICSI plus précisément entraîne une légère augmentation du risque de malformations par rapport aux FIV. Ces malformations seraient essentiellement urogénitales. Il est nécessaire d'informer les parents de l'éventualité de ce sur-risque sans pour autant dramatiser la situation. L'amniocentèse n'est pas recommandée après ICSI à l'heure actuelle. (79) (81) (82)

### *Développement de l'enfant*

Il est important de s'intéresser au développement staturo-pondéral de ces enfants ainsi qu'à leur développement psychomoteur pour bénéficier de données fiables sur le devenir des enfants nés sous AMP. L'ensemble des études portant sur le sujet sont rassurantes, faisant état d'un développement normal.

Concernant le développement staturo-pondéral, il est réputé normal après AMP. La courbe de développement semble même accélérée, surtout entre 3 et 6 mois. Cette accélération se retrouve également chez les enfants nés de grossesses gémellaires ce qui permet à ces bébés de retrouver une courbe staturo-pondérale de singleton.

Le développement psychomoteur semble bon. Le risque d'infirmité motrice cérébrale est augmenté mais cette augmentation est à imputer directement aux risques accrus de grossesses multiples et de prématurité. La méthode AMP ne semble donc pas avoir d'incidence sur le développement psychomoteur, avec un test de QI à 5 ans identique à la population de conception naturelle.

Concernant les risques de pathologies chroniques ou de développement de cancer, aucun sujet d'inquiétude n'est retrouvé pour le moment. Seules certaines études retrouvent une augmentation des hospitalisations dans les premières années de vie chez ces enfants mais ceci paraît anecdotique et peu fondé.



Le devenir à très long terme n'est quand à lui pas étudié, notamment sur leur fertilité. La puberté semble tout de même se passer normalement et donc présager de bons résultats pour la suite. (79) (81)

### 3) Accompagnement des couples en PMA à l'officine

#### *Accompagnement homéopathique*

L'infertilité est bien souvent une source d'angoisse et de souffrance pour les couples atteints, notamment pour la femme qui se voit confrontée à un échec chaque cycle. Ces couples peuvent donc souhaiter bénéficier d'un accompagnement par des médecines alternatives pour compléter la démarche de recours à la PMA. Bien souvent, les patientes souhaitent que nous les aidions à gérer le stress ou les douleurs de la procédure de PMA. En effet, les interventions peuvent être anxiogènes pour la femme et la ponction folliculaire est bien souvent un moment qui entraîne des douleurs. En outre, un couple peut souhaiter, durant la période d'infertilité initiale de 1 an recourir à différents remèdes pour tenter d'influer sur la pathogénésie apparente de l'un des membres du couple.

L'homéopathie est une médecine utilisant différents remèdes issus de tissus ou de plantes d'origine naturelle. Le remède sera obtenu par extraction de la drogue d'origine, le plus souvent par l'alcool. Il sera ensuite dilué un nombre défini de fois pour obtenir la dilution appropriée. Cette dilution peut se réaliser au dixième, nous obtiendrons donc les dilutions nommées DH, ou au centième, nous obtiendrons alors les dilutions nommées CH. Chaque dilution est effectuée un certain nombre de fois, ce qui détermine la dilution du remède à proprement parler. Une souche qui serait diluée 9 fois au centième se nomme alors 9CH. Chaque dilution d'un même remède possède une ou des indications différentes. La prescription d'un ou plusieurs remèdes en homéopathies doit se baser sur l'état de la patiente, reposant parfois sur des détails très précis, donnant un ensemble de symptômes.

#### *Prise en charge de la douleur*

Il peut être proposé à la femme en cours de PMA de prendre un traitement homéopathique pour l'aider à surmonter la douleur liée aux gestes techniques. Ces douleurs sont le plus souvent dues à des spasmes, contractions utérines ou encore des douleurs assimilées à des contusions après le geste. *Actea racemosa* peut être administré en vue de prendre en charge les spasmes du col. *Arnica montana* est quand à lui un remède bien connu pour traiter les contusions, il peut également traiter le "choc" psychique s'il existe après la ponction. Il pourra être proposé dans ce cadre si le geste a entraîné quelques lésions physiques ou psychiques. *Caulophyllum thalictroides* sera utile dans le cadre d'une patiente présentant des contractions utérines et/ou métrorragies. Enfin, *Colocynthis* est bien connu pour être utilisé dans le but de diminuer les spasmes violents. Il sera donc administré si besoin après le transfert d'embryon(s), qui peut entraîner des spasmes importants. Ici les remèdes seront utilisés dans de basses dilutions puisque la souche est utilisée pour traiter un mal symptomatique et organique. (84)

## Prise en charge de l'anxiété et du trac


Les procédures de PMA ainsi que leurs interventions techniques peuvent être très stressantes pour la femme en particulier. La peur d'avoir mal, de ne pas répondre correctement au traitement, l'appréhension des examens gynécologiques répétés sont autant de sources d'angoisse. Les deux remèdes les plus connus pour aider au trac par anticipation sont Ignatia Amara et Gelsemium sempervirens. Ignatia amara agit sur l'angoisse qui somatise, c'est à dire quand la patiente présente les symptômes ou effets indésirables avant même le geste. Gelsemium sempervirens sera utile pour la patiente qui présente des tremblements, palpitations etc. (84)

Le protocole de prise en charge de l'anxiété et des douleurs de la ponction ovocytaire (j0) peut être le suivant:

- J-1, veille de la ponction:
  - Gelsemium sempervirens 15 CH une dose,
  - Arnica montana 15 CH une dose.
- J0, jour de la ponction:
  - Gelsemium sempervirens 15 CH une dose,
  - Arnica montana 15 CH une dose.
- J1 et J2 après la ponction:
  - Gelsemium sempervirens 15 CH, une dose le matin,
  - Arnica montana 15 CH, une dose le matin,
  - Colocynthis 15 CH, une dose le soir,
  - Ignatia amara 15 CH, une dose le soir.
- Jour du transfert:
  - Gelsemium sempervirens 15 CH, une dose le matin,
  - Arnica montana 15 CH, une dose le matin,
  - Actea racemosa 15 CH, une dose avant le transfert au centre d'AMP,
  - Colocynthis 15 CH, une dose le soir,
  - Ignatia amara 15 CH, une dose le soir.
- Après le transfert et pendant 12 jours:
  - Ignatia amara 15 CH, 5 granules matin et soir,
  - Colocynthis 15 CH, 5 granules matin et soir,
  - Gelsemium sempervirens 15 CH, 5 granules matin et soir. (84)

Il faut préciser à la patiente le mode de prise de l'homéopathie. Les globules ou granules d'homéopathie doivent être administrés par voie sublinguale pour permettre un meilleur passage. Ainsi, il convient de les prendre en bouche et de les laisser fondre doucement sous la langue. Ils doivent être pris à distance des repas si possible, c'est à dire 1/2 heure avant ou 1 heure après. La prise concomitante de menthe est prohibée, car elle provoque une vasoconstriction des vaisseaux sublinguaux et donc un mauvais passage. Concernant les doses, il faut prendre la totalité des globules présents dans le tube en une seule fois. Les granules sont à extraire du contenant en faisant tourner le capuchon tube tête à l'envers afin de les faire tomber une à une.

## Exemple d'ordonnance et prise en charge à l'officine

<b>Dr Leroux C.</b> Gynécologue, service d'AMP CH Lille	Le 08/11/2016  Patiente X, 36 ans
Prescription relative à l'affection exonérante	
<b>Decapeptyl Ip 3mg</b> une injection le 21e jour du cycle.	
<b>Gonal-f 900 UI/1.5 ml</b> 150 UI en SC dès J1. Doses à adapter selon suivi. A renouveler si besoin.	
<b>Ovitrelle</b> une injection.	
<b>Utrogestan 200 mg</b> 1 capsule le matin, 2 le soir. Début le soir de la ponction.	
<b>Acide folique 0.4 mg</b> 1 comprimé par jour, début ce jour et jusqu'à 8 semaines après la conception.	
<b>Spasfon Iyoc 160 mg</b> 1 comprimé, 3 fois par jour selon douleurs après le transfert.	
	

L'ordonnance est destinée à la patiente X, 36 ans, elle est rédigée par un médecin spécialiste exerçant dans un centre spécialisé en AMP. L'ordonnance comporte la mention "prescription relative à l'affection exonérante" et la patiente a moins de 43 ans. Il s'agit de sa première tentative de FIV, la patiente bénéficiera donc d'une prise en charge à 100% par la sécurité sociale. Le pharmacien se devra donc de passer cette ordonnance à 100% selon le régime approprié. Les modalités de prise en charge à 100% sont les suivantes:

- Présentation d'une attestation de la sécurité sociale avec la mention "stérilité".
- Présentation d'une ordonnance classique émanant d'un médecin d'un centre d'AMP avec la mention "prescription relative à l'affection exonérante".
- Age de la patiente inférieur à 43 ans.

### Analyse de l'ordonnance:

Decapeptyl est un agoniste de le GnRH, il sert à la prévention de l'ovulation prématurée. C'est une forme libération prolongée sur 28 jours. Il doit être injecté au 21e jour du cycle précédent comme indiqué sur l'ordonnance.

Gonal-f est de la gonadotrophine humaine. Elle est utilisée pour induire la croissance folliculaire multiple.

Ovitrelle permet de déclencher l'ovulation.

Acide folique est de la vitamine B9 qui sert à prévenir un défaut de fermeture du tube neural.

Utrogestan sert à compléter la phase lutéale.

Spasfon lyoc sert à prévenir les contractions après transfert embryonnaire.

L'ordonnance est conforme aux recommandations actuelles, elle ne présente pas de posologies précises mais ceci est normal car les posologies évoluent au cours de la stimulation et les jours d'injections seront adaptés à la réponse de la patiente. Il convient de voir avec la patiente si les injections seront réalisées par IDE (Infirmier(e) Diplômée d'Etat) ou par elle-même. Si un(e) IDE réalisera les injections, il est important de s'assurer rapidement de la disponibilité de celle-ci car les injections quotidiennes devront être réalisées à horaire régulier avec un décalage possible de 1 à 2 heures.

Decapeptyl devra être administré par un(e) infirmier(e), tout le matériel nécessaire est fourni dans la boîte, il n'est pas nécessaire d'ajouter du matériel. Le Gonal-f peut être injecté par infirmier(e) ou par la patiente directement. La totalité du matériel est également fournie dans le conditionnement. Si la patiente souhaite réaliser elle-même ses injections, lui rappeler le procédé: visser l'aiguille, tourner le sélecteur pour obtenir la dose souhaitée, pincer la peau de la zone choisie (haut de cuisse, abdomen), enfoncer rapidement l'aiguille à 90°, enfoncer le bouton injecteur, maintenir le stylo 10 secondes environ puis retirez l'aiguille. L'écran doit afficher 0, si ce n'est pas le cas, le chiffre indiqué détermine la dose à administrer avec un nouveau stylo, ceci indique que le stylo est terminé. La zone d'injection doit être changée chaque jour.

La surveillance de la survenue d'effets indésirables est importante. Il est utile de préciser les signes nécessitant une consultation rapide chez le gynécologue. Ces signes sont: les douleurs abdominales pelviennes, une hémorragie, de la fièvre, une augmentation de la circonférence abdominale, une diminution des urines, des signes respiratoires ou encore un malaise. Seules les douleurs bénignes dues à l'hyperstimulation modérée peuvent être prises en charge par l'administration de paracétamol et de phloroglucinol en premier lieu avant consultation médicale.

Les conseils à prodiguer à la patiente peuvent être les suivants:

- Respecter le protocole et les horaires indiqués par le médecin sans modifier ses habitudes de vie et en conservant ses activités. La patiente doit avoir une alimentation équilibrée et une vie saine. La surveillance du poids, l'arrêt du tabac, de l'alcool et la limitation de la consommation de caféine peuvent également augmenter les chances de réussite.
- Il est important de préciser au couple que l'infertilité n'est pas une tare et concerne 15% de la population. Elle est le plus souvent due à un dysfonctionnement de l'organisme.

- Le suivi par un psychologue et le soutien de l'entourage peut être très utile durant la procédure. Il ne faut pas hésiter à se faire aider si des difficultés psychologiques sont rencontrées.
- Préciser que ce type de traitement entraîne fréquemment une prise de poids et de l'irritabilité. Il peut être utile de se préparer à ceci. Il faut en outre préciser les différents risques liés aux procédures de FIV, y compris les risques de grossesse multiple. (85)

## Conclusion

La PMA est une spécialité médicale de haute pointe, encore récente mais qui a déjà fait ses preuves, permettant à de nombreux couples d'obtenir une grossesse évolutive. Sa mise en œuvre se réalise au terme d'un diagnostic long et fastidieux et fait suite à l'analyse du praticien concernant la meilleure technique à employer.

Le rôle du pharmacien d'officine est de délivrer les médicaments nécessaires à la stimulation ovarienne et au déclenchement de l'ovulation. Il joue donc un rôle considérable en conseillant la patiente à propos de l'utilisation de ces médicaments. Il joue également un rôle dans la prévention et l'accompagnement d'éventuels effets indésirables chez la patiente. Sa proximité avec la patiente et sa disponibilité en font un professionnel de santé de premier ordre. En effet, l'accompagnement peut bien sur être médical, mais aussi psychologique face à des couples parfois un peu perdus dans l'envergure de la procédure.

Les principaux effets délétères de la PMA sont les grossesses multiples et les SHO. C'est pourquoi les praticiens adaptent leurs pratiques pour minimiser les risques en minorant la stimulation, et via un monitoring étroit et régulier de la patiente.

## Bibliographie

- (1) Physiologie de la reproduction; physiologie humaine et explorations fonctionnelles; Faculté de pharmacie de Monastir - DCEP1; 2013/2014.
- (2) <http://www.cpma-ulg.be/physiologie.html> : Physiologie de la reproduction humaine.
- (3) Physiologie de la procréation; CUEEP - Université Lille1 Sciences et Technologies, Département sciences, Jacques Coget; Juillet 2013.
- (4) <http://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/sexualite/appareil-genital-feminin/oganes-genitaux-internes-femme> : Appareil génital féminin; Oganes génitaux internes de la femme ?
- (5) Delaroche L, Patrat C; Fécondation dans l'espèce humaine. EMC-Obstétrique/Gynécologie 2012;7(3):1-9 (article 5-001-A-10)
- (6) Zorn, J.-R. et M. Savale, Abrégés Stérilité du couple 2e édition, PARIS, Editions: Masson/Elsevier, 2005, 336 p.
- (7) <http://www.chu-toulouse.fr/formation-des-ovocytes-et> : Physiologie de la reproduction.
- (8) Bry-Gaillard H, Massin N, Young I. Infertilité de couple : étiologies et prise en charge. EMC-Endocrinologie-Nutrition 2014; 11 (3): 1-15 (article 10-030-A-10)
- (9) <http://www.clara-aix.fr> ; Causes d'infertilité. Consulté le 06/10/2014
- (10) Robin G, Ferte-Delbende C, Proust-Richard C, Karouz W, Dewailly D, Catteau-Jonard S. Infertilités féminines d'origine endocrinienne. EMC - Gynécologie 2012 ; 7 (3): 1-26 (article 739-B-10)
- (11) Hugon-Rodin J, Christin-Maitre S. Insuffisance ovarienne prématurée. EMC Endocrinologie-Nutrition 2012; 9 (2): 1-14 (Article 10-027-C-20)
- (12) <http://www.clara-aix.fr> ; Médicaments et fertilité. Consulté le 06/10/2014
- (13) <http://www.clara-aix.fr> ; Prise en charge du couple infertile. Consulté le 06/10/2014
- (14) <http://www.materneo.com/conception/la-courbe-de-temperature/exemples-de-courbes-de-temperature/exemple-courbe-temperature-bi-phasique.html> ; Consulté le 17/11/2014.
- (15) [http://www.natisens.com/Articles/Troubles\\_fertilite/Bilan\\_infertilite\\_femme/Bilan\\_hormonal\\_femme.html](http://www.natisens.com/Articles/Troubles_fertilite/Bilan_infertilite_femme/Bilan_hormonal_femme.html) ; Bilan d'infertilité chez la femme. Consulté le 20/11/2014.
- (16) Collège national des gynécologues et obstétriciens français; Recommandations pour la pratique clinique; La prise en charge du couple infertile; 2010, 685-700.
- (17) Robin G., Boitrelle F., Leroy X., Peers M.C., Marcelli F., Rigot J.M., Mitchell V. Bilan d'une azoospermie et évaluation histologique de la spermatogénèse. EMC, 2010.

- (18) <http://www.procreationmedicale.fr/infertilite/exploration-de-l-infertilite/> ; consulté le 06/10/2014.
- (19) F. Guérif / Gynécologie Obstétrique et Fertilité 38 (2010) 508-510
- (20) F. Boitrelle et al. / Gynécologie Obstétrique et Fertilité 40 (2012) 226-234
- (21) Item 30: Assistance Médicale à la Procréation (AMP), Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF).
- (22) Granet P. Assistance médicale à la procréation : principaux aspects biologiques, médicaux et éthiques. EMC (Elsevier masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 3-1362, 2010.
- (23) INSERM: <http://www.inserm.fr/layout/set/print/thematiques/biologie-cellulaire-developpement-et-evolution/dossiers-d-information/assistance-medicale-a-la-procreation>. Consulté le 07/01/2016.
- (24) Frederic Lamazou, Jean Marc Levailant. La place de l'échographie à j3 du cycle dans le bilan d'infertilité. EMC, 2010.
- (25) <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F31462>. Consulté le 22/01/2016.
- (26) <http://cpma-ulg.be/les-traitements/les-rapports-sexuels-diriges/> Site du CHU de Liège. Consulté le 25/02/16.
- (27) Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 38 (2009) - Hors Série 1 - F26-F34
- (28) Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2010) 39, 567 s74
- (29) Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2012) 41, 6 13
- (30) [http://www.fivfrance.com/page\\_protocoles.html](http://www.fivfrance.com/page_protocoles.html). Consulté le 17/10/2016.
- (31) Chevalier N., Fanchin R., Olivennes F., Bouchard P., Frydman R. Antagonistes de la GnRH en assistance médicale à la procréation. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie, 91-A-50, 2009.
- (32) A. Guivarc'h-Levêque et al. /Gynécologie Obstétrique et Fertilité 41 (2013) 511-514
- (33) T. Freour et al. / Gynécologie Obstétrique et Fertilité 40 (2012) 476-480
- (34) <http://www.fiv.fr/embryoscope-timelapse/>. Consulté le 20/10/2016.
- (35) E. Scalici et al. / Gynécologie Obstétrique et Fertilité 42 (2014) 661-664
- (36) L. Alter et al. / Gynécologie Obstétrique et Fertilité (2014) 515-525
- (37) Pandian Z, Marjoribanks J, Ozturk O, Serour G, Bhattacharya S; Nombre d'embryons à transférer chez les femmes ayant recours à la procréation médicalement assistée (2013).



- (38) <https://www.procreation-medicale.fr/differentes-techniques-amp/fecondation-in-vitro-avec-icsi/>. Consulté le 20/10/2016. Consulté le 21/10/2016.
- (39) <http://www.fiv.fr/fiv-icsi/>. Consulté le 21/10/2016.
- (40) [http://www.fivfrance.com/page\\_icsi.html](http://www.fivfrance.com/page_icsi.html). Consulté le 21/10/2016.
- (41) <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=4095>. Consulté le 24/10/2016.
- (42) <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=12986>. Consulté le 24/10/2016.
- (43) <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=20416>. Consulté le 24/10/2016.
- (44) Notice: Information à l'utilisateur, Gonal F solution injectable en stylo prérempli, Merck Sereno. Instructions d'utilisation.
- (45) Notice: Information à l'utilisateur, Gonal F poudre et solvant pour solution injectable.
- (46) <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=18345>. Consulté le 24/10/2016.
- (47) [http://images.google.fr/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fzabou.foxou.fr%2Fwp-content%2Fuploads%2F2014%2F01%2FPuregon-Cartridge-inj-300-IUeed9d998-3842-4476-8fc1-a13a00f7371e.png&imgrefurl=https%3A%2F%2Fzabou.foxou.fr%2Fpuregon-mon-ennemi%2F&h=330&w=1096&tbid=oL9ACIdMN89RNM%3A&docid=kAoQDV\\_W2rcEZM&ei=Ke0NWKOpGMGsaZDRtJgE&tbm=isch&iact=rc&uact=3&dur=459&page=0&start=0&ndsp=20&ved=0ahUKEwj4bOAqPPPAhVVBVhoKHZAoDUMQMwgiKAewAQ&bih=673&biw=1366](http://images.google.fr/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fzabou.foxou.fr%2Fwp-content%2Fuploads%2F2014%2F01%2FPuregon-Cartridge-inj-300-IUeed9d998-3842-4476-8fc1-a13a00f7371e.png&imgrefurl=https%3A%2F%2Fzabou.foxou.fr%2Fpuregon-mon-ennemi%2F&h=330&w=1096&tbid=oL9ACIdMN89RNM%3A&docid=kAoQDV_W2rcEZM&ei=Ke0NWKOpGMGsaZDRtJgE&tbm=isch&iact=rc&uact=3&dur=459&page=0&start=0&ndsp=20&ved=0ahUKEwj4bOAqPPPAhVVBVhoKHZAoDUMQMwgiKAewAQ&bih=673&biw=1366). Consulté le 24/10/2016.
- (48) <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=133472>. Consulté le 24/10/2016.
- (49) <http://biovagen.com/service/fostimom-kit/>. Consulté le 24/10/2016.
- (50) <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=131309>. Consulté le 24/10/2016.
- (51) <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=80667>. Consulté le 24/10/2016.
- (52) <http://www.thuoctienloi.vn/pergoveris-150iu-75iu.html>. Consulté le 24/10/2016.
- (53) <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=18708>. Consulté le 24/10/2016.
- (54) <http://biopharma.merckgroup.com/en/products/fertility/infertility/luveris/luveris.html>. Consulté le 24/10/2016.
- (55) <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=4812>. Consulté le 25/10/2016.
- (56) <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=4811>. Consulté le 25/10/2016.
- (57) <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=15903>. Consulté le 25/10/2016.
- (58) <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=15829>. Consulté le 25/10/2016.
- (59) <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=10363>. Consulté le 25/10/2016.

- (60) <http://www.fiv-lyon.fr/sections.php?op=viewarticle&artid=12>. Consulté le 25/10/2016.
- (61) <http://www.kup.at/journals/abbildungen/10846.html>. Consulté le 25/10/2016.
- (62) <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=18619>. Consulté le 25/10/2016.
- (63) <http://www.msd.nl/orgalutran/>. Consulté le 25/10/2016.
- (64) <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=3545>. Consulté le 25/10/2016.
- (65) <http://biopharma.merckgroup.com/en/products/fertility/infertility/cetrotide/cetrotide.html>. Consulté le 25/10/2016.
- (66) <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=7811>. Consulté le 25/10/2016.
- (67) <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=108408>. Consulté le 25/10/2016.
- (68) <https://www.professionalsinfertility.com/en/our-fertility-drugs/ovidrel-ovitrelle.html>. Consulté le 25/10/2016.
- (69) A. Le Gouez et al. / Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 30 (2011) 353-362
- (70) P. Merviel et al. / Gynécologie Obstétrique et Fertilité 37 (2009) 926 933
- (71) <https://www.info-radiologie.ch/epanchement-pleural-radiographie.php> Consulté le 31/10/2016
- (72) <http://www.jim.fr> Consulté le 31/10/2016.
- (73) Tang H et al. La cabergoline pour prévenir le syndrome d'hyperstimulation ovarienne chez les femmes bénéficiant d'une technologie de procréation assistée. 15 février 2012.
- (74) J. Conard et al. Thrombose et assistance médicale à la procréation (AMP). EMC, Journal des Maladies Vasculaires (2011) 36, 145 154.
- (75) V. Kumako et al. Infarctus cérébraux secondaires à une hyperstimulation ovarienne à l'ère de la thrombolyse. EMC, Revue Neurologique, 1/0 (2014) 19/204.
- (76) [www.revmed.ch](http://www.revmed.ch). Risque thrombotique sous procréation médicalement assistée. 9 février 2011. Consulté le 26/11/2014.
- (77) Thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (AMP). Prévention et prise en charge. Recommandations de bonne pratique, 15 juillet 2013. Agence de la biomédecine.
- (78) Rizzuto I., Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, issue 8.
- (79) Belaisch-Allart J. Grossesses et enfants de l'assistance médicale à la procréation. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie/Obstétrique, 5-016-B-20, 2011.

(80) E. Marchand et al. Les grossesses issues de l'assistance médicale à la procréation se compliquent-elles plus que les grossesses spontanées? Etude rétrospective sur six ans. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction (2011) 40, 522-528.

(81) C. Patrat, S. Epelboin. Santé des enfants conçus après assistance médicale à la procréation; EMC, Journal de pédiatrie et de puériculture (2011) 24, 325-329.

(82) [http://www.jim.fr/print/e-docs/00/02/03/59/document\\_actu\\_med.phtml](http://www.jim.fr/print/e-docs/00/02/03/59/document_actu_med.phtml). Consulté le 22/05/2012.

(83) K. Tararbit et al. Assistance médicale à la procréation et cardiopathies congénitales : une étude en population. [www.em-premium.com](http://www.em-premium.com) Consulté le 07/10/2014.

(84) Christelle Besnard-Charvet, Accompagner la procréation médicalement assistée, La revue d'homéopathie 2014; 5 : 120-124.

(85) Le moniteur des pharmacies, n°2944, 21 juillet 2012. 12 - 17.

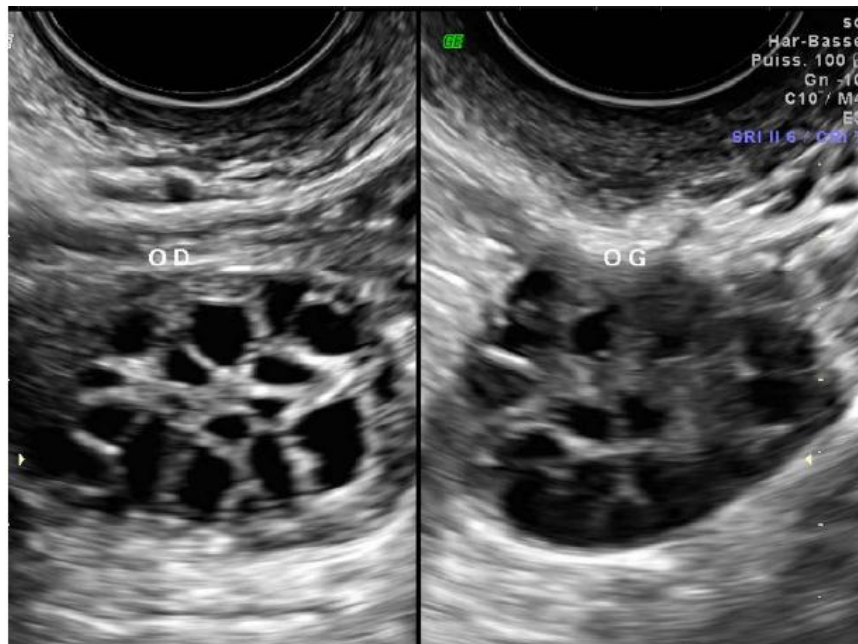
## Annexe 1



**Figure 1.** Image du compte-rendu : dimensions de l'ovaire.



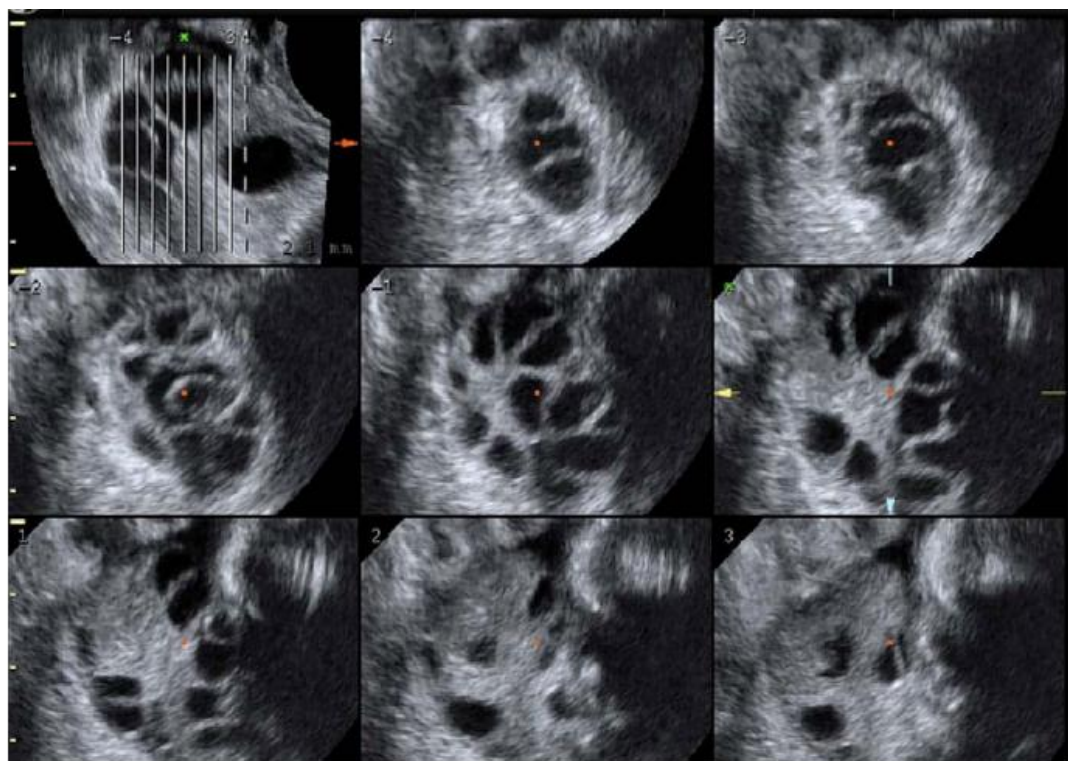
**Figure 2.** Ovaire dans le cadre d'un SOPK avec une hypertrophie stromale et une disposition des follicules en couronne.



**Figure 3.** Ovaire avec une grosseur réserve ovarienne sans SOPK associé.



**Figure 4.** Ovaire vieillissant avec une cohorte inhomogène à j3 du cycle.



**Figure 5.** Analyse de l'ovaire en mode « multiplanar ».

Nous sommes là pour vous aider



**cerfa**  
N° 15453\*01

### Déclaration conjointe de consentement à une assistance médicale à la procréation (AMP) avec tiers donneur

(Articles 311-20 du code civil, 1157-2 du code de procédure civile,  
L. 2141-2, L. 2141-6, du code de la santé publique)

Vous souhaitez recourir à une assistance médicale à la procréation (AMP) nécessitant l'intervention d'un tiers donneur. Vous devez préalablement donner votre consentement devant le président du tribunal de grande instance.

Cette assistance est ouverte aux couples de sexes différents mariés, liés par un partenariat civil (PACS) ou vivant en concubinage depuis au moins deux ans. Les deux membres du couple doivent être vivants et en âge de procréer.

Nous vous invitons à lire attentivement la **notice** avant de remplir ce formulaire.

Vous voudrez bien cocher les cases correspondant à votre situation, renseigner les rubriques qui s'y rapportent, joindre les pièces justificatives nécessaires (listées dans le formulaire), dater et signer conjointement cette déclaration.

#### Vos identités :

I-  Madame  Monsieur

Votre nom (de naissance) :

Votre nom d'usage (ex. nom d'épouse) :

Vos prénoms :

Votre date et lieu de naissance : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| à

Votre nationalité : \_\_\_\_\_

Votre profession : \_\_\_\_\_

Votre adresse :

Code postal |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| Commune : \_\_\_\_\_ Pays : \_\_\_\_\_

Votre adresse électronique :

@

Votre numéro de téléphone : | | | | | | | | | | | | | | |

II-  Madame  Monsieur

Votre nom (de naissance) : \_\_\_\_\_

Votre nom d'usage (ex. nom d'épouse) : \_\_\_\_\_

Vos prénoms : \_\_\_\_\_

Votre date et lieu de naissance : | | | | | | | | | | | | | | | à \_\_\_\_\_

Votre nationalité : \_\_\_\_\_

Votre profession : \_\_\_\_\_

Votre adresse : \_\_\_\_\_

Code postal | | | | | | | | Commune : \_\_\_\_\_ Pays : \_\_\_\_\_

Votre adresse électronique : \_\_\_\_\_

@

Votre numéro de téléphone : | | | | | | | | | | | | | | |

### **Votre demande :**

Vous demandez au **président** du tribunal de grande instance de :

Code postal | | | | | | | | Commune : \_\_\_\_\_

(voir notice « à qui adresser votre demande »)

**de recevoir votre déclaration conjointe de consentement à AMP nécessitant l'intervention d'un tiers donneur.**

### **Votre consentement concernant la transmission par voie électronique des avis adressés par le greffe du tribunal**

Nous acceptons que les avis utiles à la présente procédure nous soient adressés par le greffe de la juridiction au moyen d'un courrier électronique à l'adresse suivante :

@ \_\_\_\_\_

Nous sommes informés que notre consentement **peut être révoqué à tout moment** par déclaration orale au greffe de la juridiction saisie ou par lettre recommandée avec accusé de réception adressée au même service.

Nous avons bien noté qu'en cas de demande de révocation par lettre recommandée avec accusé de réception, notre révocation prendra effet à compter de la réception du courrier par le greffe.

Nous avons bien noté que nous devons signaler au service saisi de notre affaire tout changement d'adresse de messagerie.

Nous avons bien noté que nous devons signaler au même service toute circonstance ne nous permettant pas de consulter cette messagerie électronique de manière durable. Dans ce cas, **nous savons qu'il nous est recommandé de révoquer notre consentement.**

2

Article 748-8 du CPC : Par dérogation aux dispositions du présent titre, lorsqu'il est prévu qu'un avis est adressé par le greffe à une partie par tous moyens, il peut lui être envoyé au moyen d'un courrier électronique ou d'un message écrit, transmis, selon le cas, à l'adresse électronique ou au numéro de téléphone qu'elle a préalablement déclaré à cette fin à la juridiction.

Cette déclaration préalable mentionne le consentement de cette partie à l'utilisation de la voie électronique ou du message écrit transmis au numéro de téléphone, pour les avis du greffe transmis dans l'instance en cours, à charge pour elle de signaler toute modification de son adresse électronique ou de son numéro de téléphone. **Ce consentement peut être révoqué à tout moment.\***

\* En cas de demande de révocation, vous pouvez télécharger et imprimer le formulaire de « Consentement à la transmission par voie électronique des avis du greffe » dans l'onglet droit et démarche formulaire pour les particuliers, action en justice (<http://www.vos-droits.justice.gouv.fr/>) ou retirer ce formulaire au greffe de la juridiction que vous avez saisie. Ce formulaire, téléchargé et rempli par vos soins, pourra être déposé au greffe ou adressé au greffe par lettre recommandée avec accusé de réception.

#### ATTESTATION SUR L'HONNEUR

Nous soussignés (nom, prénom) \_\_\_\_\_  
Et (nom, prénom) \_\_\_\_\_ certifions sur l'honneur que les renseignements portés sur ce formulaire **sont** exacts.

Fait à : \_\_\_\_\_ Le | | | | | | | | | |

Signature du premier membre du couple

Signature du second membre du couple

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative aux fichiers nominatifs garantit un droit d'accès et de rectification des données auprès des organismes destinataires de ce formulaire.





Université de Lille 2

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Année Universitaire 2016/2017

**Nom** : LAURAIRE

**Prénom** : Claire

**Titre de la thèse** : **LA PROCREATION MEDICALEMENT ASSISTEE ET SA PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE.**

**Mots-clés** : PMA, AMP, Procréation médicalement assistée, infertilité, stimulation ovarienne, pharmacien.

---

**Résumé :**

La procréation médicalement assistée permet aux couples infertiles d'obtenir une grossesse évolutive. Le diagnostic basé sur des analyses biologiques et cliniques ainsi que sur de l'imagerie permet de déterminer la technique à mettre en oeuvre. Ces techniques nécessitent de nombreuses thérapies médicamenteuses où le pharmacien d'officine joue un rôle de professionnel de santé de proximité. La PMA n'est pas dépourvue d'effets indésirables, c'est pourquoi il est important de valoriser l'implication du pharmacien d'officine, souvent oublié dans ces protocoles. La PMA est une technique récente qui devrait encore évoluer, charge au pharmacien d'officine de se former et de suivre cette évolution.

---

**Membres du jury :**

**Président** : Monsieur le professeur Bernard Gressier, professeur de pharmacie clinique à la faculté de pharmacie de Lille 2, praticien hospitalier au centre hospitalier d'Armentières.

**Assesseur(s)** : Monsieur le professeur Thierry DINE, professeur de pharmacie clinique à la faculté de Lille 2, praticien hospitalier au centre hospitalier d'Haubourdin.

**Membre(s) extérieur(s)** : Madame Sylvie CRESSON, pharmacien d'officine.